



EL HAKIM

Revue Médicale Algérienne de l'Omni praticien

ISSN 2478-0227 | Dépôt légal : 442-2016

Numéro Spécial

Juin 2016

Diabète

- Epidémiologie • Auto surveillance
- Ramadan • Hypoglycémie • Pied diabétique
- Artériopathie (AOMI) • Neuropathie
- Atteintes cardiaques & HTA du diabétique
- Nouveaux antidiabétiques :
Analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP-4



ISSN 2478-0227
Dépôt légal : 442- 2016

Éditeur : SmartBiz Solutions
Villa N°223 - Hai El Bina
Bois des Cars 3 | Dely Brahim | Alger
t : +213 21 335 035
f : +213 21 335 172

E-mail : redaction@el-hakim.net

Site web : www.el-hakim.net

Directeur de la publication
M. Atif Rafik BOUHASS

Directeur de la rédaction
Dr. Djamel BOUMAILA
redaction@el-hakim.net

Comité scientifique
Pr. Rachid Amar BOUHASS,
Pr. Mansour BROURI,
Pr. Rachid DENINE,
Pr. Mourad DERGUINI,
Pr. Mourad SEMROUNI,
Pr. Nouredine ZIDOUNI

Comité de rédaction
Mlle Sihem BERRAIRIA,
M. Atif Rafik BOUHASS,
Dr. Djamel BOUMAILA,
Mlle Sihame CHABANE

Secrétaire de Rédaction
Mlle Nadjet BAHLOUL

Création graphique
Mlle Amel KERKACHE,
M. Abdeljalil SAYAH

Imprimerie
Eddiwan

Web design
M. Mahmoud Kamel ABDELLATIF

Service Technico-commercial
M. Amine SEKHRAOUI,
Mlle Amina ZIDOUNI

Régie Publicitaire
pub@el-hakim.net

Abonnements
register@el-hakim.net

Sommaire

p. 3 - Editorial

Prise en charge du diabétique :
encore beaucoup à faire

p. 5 - Dossier

1. Epidémiologie du diabète en Algérie
2. Auto surveillance et bilan dans le diabète
3. Diabète et ramadhan
4. Hypoglycémie chez le diabétique
5. Intérêts et limites de la glycémie à jeun
6. Le pied diabétique
7. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs du diabétique (AOMID)
8. La neuropathie diabétique périphérique en 10 questions
9. Quelle démarche adopter face à la néphropathie diabétique
10. Les atteintes cardiaques du diabétique
11. L'hypertension artérielle du patient diabétique
12. Nouveaux médicaments antidiabétiques introduits en Algérie « les analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP-4 »

p. 65 - Recommandations

Les recommandations de la gestion de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2

p. 70 - Cas cliniques

Cas clinique diabète

p. 71 - Actualités médico-pharmaceutiques

p. 73 - Publications médicales

À partir de quel chiffre de tension artérielle faut-il traiter les patients diabétiques de type 2

p. 75 - Conseils aux patients

Diabète (type 1 ou 2), sport et activité physique

p. 77 - Le saviez-vous

Hommage au Professeur Moulay BENMILOUD

p. 79 - Carnet d'adresses

Les maisons du diabétique

p. 81 - Agenda scientifique

Congrès nationaux et internationaux à venir

p. 83 - Index thérapeutique

Prise en charge du diabétique : encore beaucoup à faire



Nous assistons actuellement à une véritable explosion épidémique du diabète en Algérie après la 4ème décade avec une flambée de ses complications au 3ème âge. Sa prévalence est en augmentation croissante, beaucoup plus rapide que ne le laissaient entrevoir les prévisions.

Les stratégies thérapeutiques purement pharmacologiques actuelles sont insuffisantes pour contrôler la maladie.

Le peu de malades à la cible thérapeutique doit nous inciter, non pas à changer de fusil d'épaule, mais à revoir profondément nos stratégies thérapeutiques.

Tout le monde est convaincu que le mode de vie sédentaire joue un rôle important, et que celui de l'alimentation trop calorique l'est tout autant. Pourtant, en dehors de quelques brefs conseils sur le « régime » hygiéno-diététique, donnés avec peu de conviction, très peu de place, en fait, lui est accordé.

Nous nous jugeons impuissants à réduire ces deux facteurs de risque, sans l'avoir tenté, pour aller à « l'essentiel » : le traitement médicamenteux. Erreur grossière et grave ; car lorsqu'on y met de la conviction, qu'on entre dans le détail des habitudes alimentaires, de la vie de tous les jours, de la profession exercée et que l'on intègre tout cela dans un accompagnement du patient, de façon à briser le mur de déni qu'érige systématiquement le patient face au soignant, les résultats sont là pour l'attester. Cette démarche nous éviterait l'erreur d'avoir à ne tenir compte que du seuil d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) à 8,5%, tel que préconisé par les recommandations de l'ADA – 2008, pour initier l'insulinothérapie. De nombreux patients, partant d'HbA1c beaucoup plus élevées, ont pu atteindre leurs objectifs thérapeutiques grâce à cette démarche, sans grande escalade thérapeutique et sans insulinothérapie. C'est autant de situations qui confortent l'approche intégrant certes l'HbA1c mais également la glycémie post prandiale.

On n'insistera jamais assez sur l'intérêt à accorder à d'autres paramètres comme le poids, les glycémies à jeun et post prandiale avant toute escalade. Il faudra aussi penser à intégrer de plus en plus, à notre stratégie de prise en charge, un programme d'activité physique adapté et personnalisé. Cela nous paraît impératif.

.../...



Une fois toutes ces conditions respectées et contrôlées avec le malade, pour vérifier leur bonne intégration par ce dernier, on pourra considérer qu'une HbA1c élevée correspond à un échec du traitement associé à un « régime » hygiéno-diététique bien suivi.

L'insulinothérapie est pour beaucoup de diabétiques de type 2, une excellente arme thérapeutique ; pour peu qu'elle soit utilisée à la bonne posologie avec les ajustements nécessaires au bon équilibre et à l'atteinte des objectifs glycémiques.

Les enquêtes menées en Algérie démontrent malheureusement tout le contraire. L'illustration est dans les résultats de l'étude Diab Care Algérie. Malgré une insulini-sation de 45% des diabétiques type 2, seuls 18,7% étaient à moins de 7% d'HbA1c, et la moyenne générale de la population étudiée était de 8,5%. « Trop d'insuline tue l'insuline ».

Enfin, aujourd'hui et dans les années à venir, le défi est dans la prévention primaire afin de réduire l'incidence du diabète de type 2, chez les sujets à risque, les facteurs de risque prédictifs étant connus. En effet, la prévalence de cette affection augmente plus vite que prévu et le coût de sa prise en charge encore plus.

En l'absence de cette prise de conscience, le coût de la prise en charge de cette maladie et de ses complications sera trop lourd à supporter pour notre économie et le fardeau social encore plus.

En France, le nombre de diabétiques a atteint en 2009 le niveau annoncé pour 2016, avec une hausse du coût de 1 milliard d'Euros chaque année. Aux Etats Unis, le coût direct induit par le diabète est passé de 98 milliards de dollars en 1997 à 300 milliards en 2010.

En terme de complications nous pouvons estimer, sur la base d'un nombre total de 3 millions de diabétiques, que nous avons à prendre en charge actuellement :

- Plus de 600 000 artéritiques dont un grand nombre subiront une ou plusieurs amputations.
- Plus de 600 000 cardiopathies ischémiques dont beaucoup décéderont dans le mois ou l'année de survenue de l'événement.
- Plus de 400 000 insuffisances rénales dont une partie aura recours à une épuration extrarénale ou une transplantation.
- Plus de 1 million de rétinopathies avec un risque de cécité avant 60 ans pour un certain nombre d'entre eux.

Qu'en sera-t-il dans dix ans?

Nous ne terminerons pas sans une note d'espoir qui nous vient de l'installation récente le 22 février 2016, par Monsieur le Ministre de la Santé, de la Population et de la Reforme Hospitalière, du Comité National multisectoriel de lutte intégrée contre les facteurs de risque des maladies non transmissibles (MNT). C'est une avancée dans la lutte contre ce fléau des MNT, avec le souhait que l'on s'attelle le plus vite au démarrage du plan opérationnel prévu dans les jours qui viennent.

Professeur Mansour BROURI
Service de Médecine Interne
EPH EL BIAR, ALGER



Epidémiologie du diabète sucré

SAFER-TABI ;
M. SEMROUNI ;
A. ADIMI ;
Z. ARBOUCHE.
Service d'endocrinologie,
CHU Beni-Messous, Alger.

Résumé

Le diabète sucré (DS) est une maladie métabolique chronique, d'évolution insidieuse responsable de complications dégénératives graves qui ne cesse d'augmenter dans le monde. En Algérie, le diabète représente une véritable épidémie, sa prévalence se situerait entre 8% et 12%, il pose un vrai problème de santé publique par le biais des complications chroniques dominées par les complications cardio vasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie. Cet article discute les principaux caractères épidémiologiques et la qualité de la prise en charge du DS en Algérie.

>>> Mots clés :

Diabète sucré - prévalence - épidémie - retard diagnostic - prise en charge - Algérie

Abstract

The diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease with an insidious evolution, responsible of serious complications that continue to increase worldwide. In Algeria, DM represents an epidemic, its prevalence is between 8% and 12% , it is a real public health problem through chronic complications dominated by cardiovascular complications, diabetic foot, chronic renal failure and retinopathy. This article discusses the main epidemiological features and quality of the management of the DM in Algeria.

Introduction :

Le diabète sucré (DS), les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies respiratoires chroniques sont les 4 maladies non transmissibles (MNT) les plus fréquentes identifiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elles sont la cause de 36 millions de morts par an et elles représentent plus de 60 % des décès dans le monde. Le diabète émerge comme l'une des plus grandes catastrophes sanitaires auxquelles le monde ait jamais été confronté, toutes les six secondes une personne meurt du diabète et deux nouveaux cas de diabète sont diagnostiqués. En 2013 le diabète a causé 5,1 millions de décès soit 14 000 morts par jour. Selon une enquête de l'Institut National de Santé Publique (INSP) algérien, le DS occupe la 4ème cause de décès.

Diagnostic et classification

Le diagnostic de **diabète** est posé si :

1. Le sujet présente des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée) et une glycémie au hasard $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) ; ou
2. La glycémie à jeun (GAJ) (aucun apport calorique depuis au moins 8 h) est $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) confirmée ; ou
3. La glycémie est $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de glucose (75 g) au cours d'une HGPO.

- L'association américaine du diabète (ADA) a adopté récemment la possibilité de définir le diabète par l'hémoglobine glyquée (HbA1C) $\geq 6,5$ sous réserve d'un dosage certifié par NGSP (national glyco hemoglobin standardisation program).

- L'anomalie de régulation du glucose regroupe l'hyperglycémie modérée à jeun qui se définit par GAJ $\geq 6,1$ mmol/l (1,10 g/l) et $<7,0$ mmol/l (1,26g/l) et l'intolérance au glucose lorsque GAJ est $<7,0$ mmol/l (1,26 g/l) et la glycémie 120 min après l'ingestion de glucose (75 g) est $\geq 7,8$ mmol/l (1,40 g/l) et $< 11,1$ mmol/l (2,00).

- Depuis 1998 une nouvelle classification a été établie par GT-OMS, désormais fondée sur son étiopathogénie et non pas sur son mode de traitement, et qui a classé le diabète sucré en :

I. Diabète de Type 1 remplace l'ancien DID :

A. Auto-immun

B. Idiopathique

II. Diabète de Type 2 pour l'ancien DNID.

III. Autres types spécifiques :

A. Défauts génétiques altérant la fonction des cellules β :

(MODY1, 2, 3, 4, 5, anomalie de l'ADN mitochondrial)

B. Défauts génétiques altérant l'action de l'insuline :

Insulinorésistance de type A, lepréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall, diabète lipo-atrophique.

C. Maladies du pancréas exocrine :

Pancréatopathie fibro-calculeuse, pancréatite, traumatisme, pancréatectomie, cancer, mucoviscidose, hémochromatose.

D. Endocrinopathies :

Syndrome de Cushing, acromégalie, phéochromocytome, glucagonome, hyperthyroïdie, somatostatine.

E. Pharmacologique ou chimio-induit :

Acide nicotinique, glucocorticoïdes, hor-

mones thyroïdiennes, α stimulants, thiazidiques, Dilantin[®], pentamidine, Vacor[®], Interféron α

F. Infections :

Rubéole congénitale, cytomégalovirus

G. Formes rares de diabète auto-immun :

Syndrome de « l'homme raide », anticorps anti-récepteurs de l'insuline.

H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète :

Trisomie 21, maladie de Friedreich, chorée de Huntington, syndrome de Klinefelter, syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, myotonie dystrophique, syndrome de Prader-Labhart-Willi, syndrome de Turner, syndrome de Wolfram.

IV. Diabète gestationnel (DG)

Le diabète : une épidémie mondiale et un gradient nord-sud

Le DS est une pathologie qui progresse de façon alarmante dans le monde, prenant même des allures épidémiques dans certains pays en développement. En 1998 la population diabétique mondiale était de 150 millions, ce chiffre doublera en 2025. Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), en 2035, le diabète touchera 592 millions de personnes devenant ainsi l'une des principales causes d'invalidité et de décès dans le monde. Entre aujourd'hui et 2035, la prévalence du diabète passera de 8,3% à 10,1% de la population mondiale. Il existe une extrême hétérogénéité de la prévalence du diabète d'un pays à l'autre.

Cette épidémie qui concerne surtout le diabète type 2 est liée à plusieurs facteurs, dont la forte croissance démographique, l'amélioration des soins, l'augmentation de l'espérance de vie, le vieillissement de la population, les

régimes hypercaloriques, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité.

Le DT2 aujourd'hui n'est plus une maladie des pays riches. En effet, 80% des personnes atteintes de diabète vivent dans des pays à faibles ou à moyens revenus (IDF 2013). Dans les pays en développement, le fardeau social et économique de la maladie est très lourd, il pose un vrai problème de santé publique par le biais des complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie.

Les données épidémiologiques du DT2 en Algérie :

L'Algérie n'est pas épargnée par cette pandémie, sa prévalence varie d'une région à une autre, selon les différentes études menées, la fourchette de la prévalence du DT2 varie entre 8-12% chez les sujets âgés de 30 à 64 ans.

Chez les Touaregs du sud algérien dans la même tranche d'âge elle n'est que de 1,3% ce qui conforte l'influence du mode de vie et de l'activité physique sur le développement de la maladie.

L'étude STEP wise – OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 7,3%, par contre l'enquête SAHA en 2004 (groupe centre) 6,8% ; une prévalence similaire à une enquête faite dans la région de Tlemcen en 2008 et celle de l'IDF dans sa 5ème édition (Fig4). Des récentes données nationales indiquent des proportions plus élevées : enquête SAHA : 11,8%, TAHINA 12,3%. Nous notons que les facteurs sus-cités incriminés dans l'augmentation de la prévalence du DT2 dans le monde sont retrouvés en Algérie.

L'âge de survenu du DT2 est un autre

gradient nord-sud : l'âge de survenue du DT2 est plus précoce en Algérie par rapport aux pays développés, il s'est décalé d'une génération.

Il est important de souligner que la fréquence du diabète méconnu en Algérie se situe entre 30 à 50%.

Retard diagnostique et morbidité lors du diagnostic du DT2:

Les complications dégénératives ne sont pas rares chez les nouveaux cas diagnostiqués, comme l'a montré depuis longtemps l'étude UKPDS. Ainsi, en Algérie, selon une étude menée à l'est du pays en 2006, l'enquête de dépistage des complications du diabète présentes au moment du diagnostic sur un échantillon représentatif (n=90902) a retrouvé : insuffisance rénale (15%), rétinopathie diabétique (12,5%), anomalie à l'ECG (11%), cataracte : 8,1%.

Quelle prise en charge et quel équilibre glycémique en Algérie ?

L'équilibre glycémique en Algérie est loin d'être satisfaisant, ce qui a été retrouvé dans l'étude DiabCare, ou le taux moyen d'HbA1c était de 8,52% avec un taux d'HB1C > à 9% chez plus de 1/3. L'étude A1 Chieve a objectivé qu'il y a un retard à l'optimisation et l'intensification thérapeutique du DT2 en Algérie.

Incidence du DT1 en Algérie :

L'Algérie est considérée comme un pays à moyenne incidence du DT1. En effet, son incidence moyenne chez les enfants de moins de 15 ans varie entre 8,1 et 11,9/100 000, rapportée respectivement par le registre du diabète d'Oran (K. Bessaoud, Boudraa 1996-2005) et de Constantine (Z. Bouderdia 1990-2004).

En 2006, l'IDF a retrouvé une incidence moyenne de 13,1/100 000 (Diabetes Atlas, Algeria DIAMOND 2006) et en 2014 selon le registre du DT1 d'Oran elle est de 24,5/100 000, cette augmentation est en fait rapportée dans la plupart des registres partout dans le monde.

Quant à l'incidence moyenne du diabète de type 1 chez les jeunes de 15 à 29 ans elle est de 6,11/100 000 (Sétif) et sa prévalence est de 0,4% (Tlemcen).

Conclusion :

Le diabète en Algérie est un problème majeur de santé publique, sa prévalence est en croissance, il touche des individus de plus en plus jeunes avec retard diagnostique et parfois même des complications présentes dès le diagnostic. Sa prise en charge est difficile, complexe ; et nécessite des efforts permanents pour améliorer la qualité des soins et un programme de prévention afin de diminuer la morbidité.

Références :

[1] S. Niar et al, « épidémiologie de DT1 de l'enfant dans le département d'Oran (Algérie) de 1975 à 2014 »
 [2]. IDF, "Diabetes Atlas", Fifth edition. Brussels : International Diabetes Federation, 2011. www.idf.org
 [3]. « Diabète sucré, épidémiologie et état des lieux » A.Yahia-berrouiguet, Médecine Interne – Diabétologie, CHU Tlemcen, www.samidz.com
 [4]. Malek R, et al « Épidémiologie du diabète : revue des données, analyse et perspective ». Rev. MMM, 2008 ; 2 :298-302
 [5]. Yahia-Berrouiguet, et al. « Enquête sur la prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires à Tlemcen ». Rev. MMM , Vol 3, N° 3 – 2009 A
 [6]. A. Yahia-Berrouiguet, et al. Rev. MMM. HS3, RAF Vol 5 – N°4 Sup.1 – 2011
 [7]. Diabcare North Africa. Rev. MMM, Février 2012, vol 4-10 N° 1
 [8]. A1 Chieve study. Home et al, Diabetes Res Clin Pract, 2011
 [9].M. Belhadj. « Le diabète en Algérie », Rev. MMM. HS3-2011



Contrôlez vos connaissances !

1) Tous ces facteurs ont contribué à l'augmentation de la prévalence de DT2 en Algérie sauf 1 :

- a. L'augmentation de la sédentarité
- b. Augmentation de l'obésité
- c. Augmentation de l'espérance de vie
- d. Le mariage consanguin

2) A la lumière des études réalisées en Algérie, la qualité de la PEC des DT2 est caractérisée par (R) :

- a. Recours rapide à l'insulinothérapie avec HbA1C moyenne <7%
- b. Retard à l'optimisation et l'intensification thérapeutiques
- c. Recherche systématique des complications dégénératives au diagnostic de DT2
- d. Stratification et prise en charge des facteurs de risque cardio vasculaire associés au DT2

3) Parmi les pathologies suivantes, lesquelles peuvent être responsables de diabète secondaire (RF) :

- a. La pancréatite chronique
- b. L'acromégalie
- c. La corticothérapie
- d. L'hémochromatose
- e. L'insuffisance surrénalienne

Réponses au quizz sur www.el-hakim.net

Auto surveillance glycémique du diabétique

**A. ADIMI ;
M. SEMROUNI ;
Z. ARBOUCHE ;**
Service de diabétologie
et d'endocrinologie,
CHU Beni-Messous, Alger

Résumé

L'auto surveillance glycémique désigne l'ensemble de techniques, faisables par le diabétique, lui permettant d'évaluer le niveau de sa glycémie. Elle permet un contrôle glycémique de meilleure qualité. L'auto surveillance glycémique ne doit pas être une mesure automatiquement généralisée à l'ensemble des diabétiques (Pas de prescription systématique si le diabète est contrôlé par régime seul ou ADO sans risque d'hypoglycémie). Par ailleurs son indication est impérative dans le diabète insulino-traité (DT1 ou DT2), en cas de déséquilibre glycémique, et dans le diabète gestationnel. Chez l'enfant et l'adolescent son intérêt est semblable à celui de l'adulte. Cependant, de nombreuses spécificités liées à l'âge sont fondamentales à intégrer pour personnaliser les objectifs et les modalités de réalisation de la surveillance. Le monitoring des glycémies est devenu impératif dans la prise en charge du diabète gestationnel qui peut aider à l'obtention d'une normo glycémie qui est nécessaire tout au long de la grossesse pour diminuer le risque materno-fœtal.

Abstract

The self-monitoring of blood glucose (SMBG) means all technical, realizing by the diabetic, enabling it to assess the level of blood sugar. It allows a better glycemic control. Self-monitoring of blood glucose should not be a measure automatically generalized to all diabetics (No routine prescription if diabetes is controlled by diet alone or oral anti diabetic without risk of hypoglycemia). Besides its indication is imperative in diabetes treated by insulin (type 1 diabetes or type 2 diabetes) in case of glycemic control is insufficient and gestational diabetes. In children and adolescents interest is similar to that in adults. However, many specifics related to age are fundamental to integrate for personalized objectives and modalities of the monitoring. SMBG became imperative in the management of gestational diabetes, it can help to get a normal blood sugar level which is necessary all along pregnancy to decrease the maternal and fetal risks.

>>> Mots-clés :

Auto surveillance, modalités, objectifs glycémiques, diabète type 1, diabète gestationnel.

Introduction :

L'auto surveillance glycémique (ASG) est une approche intégrant l'interprétation des mesures de la glycémie faites à partir d'un lecteur de glycémie et des bandelettes de test, **dans le but d'ajuster la médication et les habitudes de vie**. Elle permet de **maintenir ou d'améliorer l'équilibre glycémique, de prévenir l'hypoglycémie, elle constitue un instrument d'éducation** en aidant le patient quant à l'**adaptation** du traitement hygiéno-diététique et pharmacologique, en fonction des résultats glycémiques afin d'atteindre les objectifs fixés.

Indications de l'auto surveillance glycémique :

Plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations concernant les indications de l'auto surveillance glycémique, qui est **obligatoire** dans le Diabète type 1, le Diabète type 2 insulino-traité ; chez des patients traités par insulino-sécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques) ; en cas de suspicion d'hypoglycémies, en cas de déséquilibre glycémique malgré le traitement hypoglycémiant et dans le diabète gestationnel.

L'auto surveillance glycémique ne doit pas être une mesure automatiquement généralisée à l'ensemble des diabétiques ni une mesure passive sans modifications thérapeutiques. Sa prescription n'est donc pas systématique si le diabète est

contrôlé par un régime seul ou un antidiabétique oral sans risque d'hypoglycémie (Metformine, inhibiteur de l'alpha glucosidase, incrétine, glitazones).

Auto surveillance glycémique chez le diabétique type 2 :

- Chez le diabétique de type 2 **sous insulinothérapie**, il est recommandé de faire au moins 4 glycémies par jour (une glycémie à jeun, pré prandiale et post prandiale)
- En cas de traitement par **insulino-sécréteurs** il est recommandé de faire 2 glycémies par jour (une glycémie à jeun et une post prandiale voire même une glycémie à 17 ou 19 heures) ou 2 par semaine afin de rechercher ou de confirmer une hypoglycémie et adapter si besoin la posologie du médicament.
- Dans le cas où l'objectif glycémique n'est pas atteint ou dans le cas où une insulinothérapie est envisagée à court ou à moyen terme, il est recommandé de faire 7 glycémies par jour sur 2 jours différents avant la consultation trimestrielle.
- Les objectifs glycémiques chez le diabétique de type 2 selon les recommandations de l'American Association of Diabetes (ADA 2015) sont compris entre 0,70 et 1,20g/l avant les repas et à moins de 1,80 g/l en post prandial avec une HbA1c <7%.

Auto surveillance glycémique chez le diabétique type 1 :

L'auto surveillance glycémique (ASG) conduisant à l'auto-contrôle est un pilier indispensable à la prise en charge du diabète de type 1. Elle permet surtout **l'adaptation des doses d'insuline**, c'est ce qui a été démontré par Le Diabetes Control and Complication Trial.

Dans le diabète type 1, il est recommandé de faire au moins 4 glycémies par jour, avec comme objectif glycémique avant les repas entre 0,70 et 1,20g/l et en post prandial moins de 1,60g/l.

Auto surveillance glycémique :

Situations particulières :

1. ASG de l'enfant et de l'adolescent :

L'intérêt de l'ASG chez l'enfant et l'adolescent est semblable à celui de l'adulte comme indiqué par la société internationale de diabétologie de l'enfant et de l'adolescent (ISPAD) ; elle permet d'évaluer l'équilibre glycémique, l'adaptation du traitement par insuline au quotidien, l'autocontrôle pour dépister et prévenir les complications aiguës et de limiter

les complications à long terme. Cependant, de nombreuses spécificités liées à l'âge sont fondamentales à intégrer pour personnaliser les objectifs et les modalités de réalisation de la surveillance. Au cours de la petite enfance, le diabète est souvent instable, les hypoglycémies sont asymptomatiques et l'ASG doit être fréquente et parfois nocturne. L'enfance est marquée par la dépendance à l'adulte et la multiplicité des intervenants pour les soins des patients (famille, école, crèche...). L'adolescence est une phase de transition au cours de laquelle les besoins d'intégration sociale et de construction de l'autonomie interagissent avec les contraintes du traitement.

• Les objectifs glycémiques chez l'enfant diabétique de type 1 selon les recommandations de l'American diabetes association (ADA 2015) :

Âge du patient	Objectifs glycémiques (en g/l)		
	Avant les repas	Au coucher et pendant la nuit	Objectifs d'HbA1c (en %)
Âge préscolaire	1 à 1,8	1,1 à 2	7,5 à 8,5
6-12 ans	0,9 à 1,8	1 à 1,8	< 8
Adolescents et adultes jeunes	0,9 à 1,3	0,9 à 1,5	< 7,5

2. ASG du sujet âgé :

But de l'ASG chez le sujet âgé : Elle permet d'adapter le traitement en fonction des objectifs glycémiques, et surtout de dépister et d'éviter les épisodes d'hyperglycémie qui peuvent conduire au coma hyperosmolaire, et les hypoglycémies qui sont particulièrement redoutées sur ce terrain. L'ASG chez le sujet âgé doit être renforcée en cas de modification de l'alimentation, épisode aiguë, interférence médicamenteuse, trouble du comportement, hyperactivité chez un malade dément.

• Les objectifs glycémiques selon l'intergroupe francophone SFD et SFGG (société française de gériatrie et gérontologie) et l'ADA :

Patient âgé diabétique en « bonne santé »	Patient âgé diabétique « fragile »
Glycémie à jeun entre 0,90 et 1,26 g/l.	Glycémie à jeun entre 1,26 et 1,60 g/l.
HbA _{1c} entre 6,5 et 7,5 %	HbA _{1c} entre 7,5 et 8,5 %

• Modalités de la surveillance glycémique selon la SFD et la SFGG :

Chez le diabétique âgé autonome, les principes de l'ASG sont les mêmes que chez le sujet jeune :

- Diabète insulino-traité : contrôle de la glycémie capillaire

au moins avant chaque injection ; recherche d'acétonurie ou mieux une évaluation de la cétonémie en cas d'hyperglycémie supérieure à 2,5g/l.

- Diabète non insulino-traité : l'ASG est facultative, contrôle glycémique en cas d'évènement intercurrent ou de traitement pouvant entraîner une hypoglycémie.

En cas de perte d'autonomie, la surveillance est réalisée par une tierce personne : avant chaque injection d'insuline ; une à deux fois par semaine en cas de traitement oral.

L'ASG doit être renforcée lors de tout traitement intercurrent ou lors de l'institution d'un traitement (médicamenteux ou non) pouvant retentir sur l'équilibre glycémique.

3. ASG dans le diabète gestationnel :

La grossesse chez la patiente diabétique est une grossesse à haut risque puisque le diabète influence le devenir materno-fœtal. Le degré d'hyperglycémie conditionne ces risques, qui sont réduits lors d'une prise en charge intensive associant la diététique, l'insulinothérapie et l'auto surveillance glycémique (ASG) qui est devenue impératif dans la prise en charge. Obtenir une normo glycémie est nécessaire tout au long de la grossesse avec des objectifs fixés à **moins de 0,95g/l à jeun, moins de 1,20g/l à 2 heures post prandiale, et à moins de 1,40 g/l à 1 heure post prandiale** (selon les dernières recommandations de l'IADPSG, ADA, et du CNGOF). Les modalités pratiques (horaires et fréquences) restent à ce jour discutées puisque nous manquons d'études avec haut niveau de preuves, il convient d'effectuer au moins **4 glycémies capillaires** au cours du diabète gestationnel traité par diététique, et au moins **6 glycémies capillaires** en cas d'insulinothérapie associée. Par ailleurs, l'avancée des nouvelles technologies comme la mesure continue de glucose devrait être un outil complémentaire dans la prise en charge du diabète au cours de la grossesse.

Recommandations pratiques sur l'auto surveillance glycémique :

Pour que les résultats de l'autocontrôle glycémique soient fiables il faut respecter à la fois les règles de manipulation valable pour tous les lecteurs de glycémie et des règles spécifiques au modèle utilisé. Tout d'abord il est important de **se laver les mains à l'eau savonneuse** avant la réalisation du prélèvement, ceci permet d'éliminer des éléments tels que le sucre ou la sueur qui sont présents sur la peau et qui peuvent impacter le résultat donné par le lecteur de glycémie. Il est préférable d'utiliser pour cela de **l'eau chaude**, la vasodilatation ainsi induite facilite l'obtention d'une goutte de sang de taille suffisante. Après s'être lavé les mains, **il faut les sécher avec une serviette propre**, car l'eau résiduelle diluerait la goutte de sang et abaisserait artificiellement la glycémie.

Rappelons que **l'utilisation d'antiseptie cutanée à l'alcool notamment par l'utilisation de gels hydro alcooliques avant un contrôle glycémique n'est pas recommandée** : elle interfère avec le réactif de la bandelette. Il ne faut **pas piquer au milieu de la pulpe du doigt** en raison du risque de perte de sensibilité. La précision des résultats obtenus avec un lecteur de glycémie est fortement impactée par la qualité de la goutte de sang, elle doit être d'un **volume suffisant**, sinon on peut avoir une sous estimation de la glycémie. Il s'agit d'ailleurs d'une des tricheries connues : l'aspiration d'air par la bandelette permet de réduire artificiellement les résultats des contrôles glycémiques. Il ne faut pas presser trop vigoureusement l'extrémité du doigt pour obtenir un volume sanguin suffisant : une pression trop importante peut amener à obtenir un mélange de sang et de lymphes qui donne des résultats inexacts. Cependant le matériel de dernière génération se contente d'un très faible volume prélevé. D'autre part il ne faut pas négliger l'importance du réglage de la date et de l'heure du lecteur de glycémie lors du changement des piles. En outre le matériel doit être fréquemment entretenu, en bon état et régulièrement contrôlé. Ainsi une bandelette mouillée ou périmée donne un résultat altéré. Tous les 3 à 6 mois l'exactitude de l'appareil doit être contrôlée, par comparaison de la glycémie veineuse à une glycémie capillaire. Seulement il ne faut pas oublier d'expliquer au patient que le sang veineux est toujours plus chargé en glucose que le sang capillaire. Ceci suffit à justifier un écart entre le résultat donné par le laboratoire et celui donné par le lecteur de glycémie allant jusqu'à 0,15g/l.

Conclusion :

L'objectif de la prise en charge du diabète sucré est d'assurer un meilleur contrôle glycémique pour un sujet donné à un moment donné, en ménageant une qualité de vie optimum malgré les contraintes que ces efforts thérapeutiques imposent. L'ASG constitue une des pierres angulaires sur lesquelles doivent s'appuyer les soignants pour parvenir à ces fins. Son apport est indéniable en matière de prévention des complications métaboliques aiguës, dans la grossesse diabétique, ainsi que dans l'intensification du traitement.

Référence :

- (1) Monnier 2010, Perlmutter et al 2003.
- (2) Bekka et huzer 2012, Monnier 2010.
- (3) Haute Autorité de Santé 2011, indications et prescription de l'auto surveillance glycémique chez le diabétique.
- (4) INESSS 2013, ETMIS 2013; vol. 9: no 10 Auto surveillance glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 non traités par l'insuline.
- (5) Rewers et al, Pihoker et al, ISPAD clinical practice consensus

guideline 2006, assessment and monitoring.

(6) Glycemic target for children and adolescent with type 1 diabetes; recommendations of the American Diabetes Association (ADA) 2015.

(7) Auto surveillance glycémique chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1 ; S Guilmin-Crépon ; Médecine des maladies métaboliques-Septembre 2010-vol 4.

(8) Auto surveillance glycémique chez la personne âgée diabétique ; B. Bauduceau, J. Doucet ; Medecine des maladies métaboliques- Septembre 2010-vol 4.

(9) CNGOF et SFD-2010 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. IADPSG recommandations. Diabetes care, volume 33, number 3, march 2010.

(10) Thèse auto surveillance glycémique 2015, Fanny Merette ,

(11) Glucose monitoring, recommendations of the American Diabetes Association (ADA) 2015.

Contrôlez vos connaissances !

1. L'indication de l'auto surveillance glycémique est impérative :

- A. Dans le diabète de type 1
- B. Dans le diabète de type 2 sous metformine
- C. Dans le diabète de type 2 sous schéma bed time
- D. Dans l'intolérance au glucose
- E. Dans le diabète type 2 sous glibenclamide

2. L'auto surveillance glycémique :

- A. Est une mesure généralisée à l'ensemble de diabétiques.
- B. Doit être renforcée chez le sujet âgé en cas de tout évènement intercurrent.

C. Doit être faite à un rythme d'au moins 4 fois par jour chez le diabétique sous insuline.

D. Son indication n'est pas obligatoire dans le diabète gestationnel.

E. Son seul intérêt est dans l'adaptation des doses d'insuline.

3. Les objectifs glycémiques :

A. Dans le diabète gestationnel : glycémie à jeun < 0,92g/l, glycémie 2 heures après repas < 1,20g/l.

B. Chez le sujet âgé sans tares associées : glycémie à jeun entre 1,26 et 1,60g/l

C. Sont moins stricts chez le sujet âgé multitaré.

D. Dans le diabète type 1 : glycémie à jeun < 1,20g/l, GPP < 1,60g/l.

E. Chez l'enfant entre 6 et 12 ans : glycémie à jeun et préprandiale entre 0,90g/l et 1,80g/l et enpost-prandiale et au coucher entre 1g/l et 1,80g/l.



FreeStyle

Optium β-Ketone

Blood β-Ketone Test Strips

La double performance

SANS CALIBRATION

ASR Niveau III (1)



Mesure de la glycémie au quotidien

Le Lecteur 2 en 1

Mesure de la cétonémie en cas de besoin

Avec le FreeStyle Optium vérifiez votre glycémie et cétonémie avec le même appareil

(1) Recommandation COMMISSION has de la HAS ASR Niveau III 21 FEV 2012

Diabète et Ramadan



**Dr A. MERAZKA ;
Pr M. SEMROUNI ;
Pr Z. ARBOUCHE.**
Service d'Endocrino-Diabétologie.
CHU Beni-Messous, Alger

Résumé

Le jeûne du mois de Ramadan expose à un risque métabolique majoré chez les patients diabétiques. Toutefois, même si religieusement le patient diabétique peut être exempt du jeun, en pratique beaucoup de diabétiques le réalisent avec ou sans concertation avec le médecin traitant, et donc sans ajustement thérapeutique, ni renforcement du suivi. Les consensus d'experts ont permis récemment d'établir des propositions pour optimiser la prise en charge du diabète au cours du Ramadan. La prise en charge doit être individualisée, un suivi strict est essentiel pour réduire le risque de complications, à savoir le déséquilibre glycémique et /ou les hypoglycémies liées à la prise des sulfamides ou des glinides.

>>> Mots clés :

Acidocétose, évaluation pré-ramadan, haut risque, hypoglycémie, ajustement thérapeutique.

Abstract

Ramadan fasting induces a high metabolic risk in some diabetic patients uncontrolled diabetes and hypoglycemia. Therefore, even if diabetic patients can religiously not fast, most of them fast with or without consulting their doctor. Many recommendations and expert's consensus have tried to establish some guidelines concerning diabetes in Ramadan. Nevertheless, regardless of the treatment choices, one must ensure to prepare for the fast, by implementing general and targeted therapeutic education approaches, which are even more important for these populations at higher risk of noncompliance or iatrogenic accidents essentially with some sulfonylureas or glinides.

Introduction :

Le jeûne du mois de Ramadan induit un risque important chez le patient diabétique, qui sera d'autant plus majoré au cours des 10 ans à venir dans les pays situés loin de l'équateur, avec une durée de jeûne prolongée pouvant atteindre 16 à 18 heures par jour. Toutefois, malgré ce risque, 43% des patients diabétiques de type I (DT1) et 79% des patients diabétiques de type II (DT2) jeunent, selon l'étude EPIDIAR 2001 (Epidemiology of Diabetes and Ramadan), large étude épidémiologique publiée sur la pratique du ramadan réalisée dans 13 pays musulmans. Seulement, 62% des patients DT2 et 68% des patients DT1 reçoivent un avis spécialisé et éventuellement un ajustement thérapeutique durant le mois de Ramadan [1]. Il est extrêmement important que les patients diabétiques et leurs médecins traitants soient conscients des risques potentiels associés au jeûne.

Complications potentielles liées au diabète provoquées par le jeûne :

Durant le jeûne, la baisse de la glycémie provoque une diminution de l'insulinosécrétion, et une augmentation des hormones contre-régulatrices (glucagon et catécholamines), stimulant ainsi la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

Chez les patients DT1, le jeûne prolongé sans injection d'insuline, provoque une augmentation de la néoglucogénèse et de la cétogénèse, d'où le risque d'acidocétose. D'autre part la carence en glucagon et en adrénaline du fait de la neuropathie autonome, les rend plus sensibles aux hypoglycémies. Les patients DT2 peuvent avoir des perturbations similaires en réponse au jeûne prolongé, selon le degré d'insulino-résistance et/ou d'insulinopénie.

Hypoglycémie :

Durant une période prolongée de jeûne, la réduction de l'apport en aliments est un facteur de risque bien connu d'hypoglycémie en particulier lorsque le patient n'a pas pris soin de faire adapter son traitement en concertation avec son médecin. Le risque d'hypoglycémie est beaucoup plus élevé chez le diabétique de type 1 par rapport au type 2.

Hyperglycémie :

L'étude EPIDIAR a révélé une multiplication par 5 de l'incidence de l'hyperglycémie grave (nécessitant une hospitalisation) pendant le Ramadan chez les patients DT2 et par 3 chez les DT1 (avec ou sans acidocétose), sans doute due à la réduction excessive de la prise d'hypoglycémifiants, et aux apports importants d'aliments et /ou de sucreries.

Acidocétose diabétique :

Les patients DT1, qui jeûnent pendant le Ramadan sont exposés à un risque accru de développer une acidocétose diabétique, en particulier lorsque le taux de glycémie est élevé avant le début de la période de jeûne.

Déshydratation et thrombose :

Le jeûne prolongé et la limitation des apports liquidiens pouvant avoir de graves conséquences dans les climats chauds et humides.

L'hyperglycémie par le biais de la diurèse osmotique qu'elle provoque contribue à la déplétion hydro-électrolytique ; de plus, les diabétiques ont un état d'hypercoagulabilité lié à une augmentation des facteurs de coagulation et une hypofibrinolyse.

Une augmentation des cas d'occlusion de la veine rétinienne a été rapportée pendant le ramadan (28 % de patients diabétiques dans une étude menée en Inde [4]).

Tableau I : Définition des niveaux de risque liés au jeûne chez les patients diabétiques

Très haut risque	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémies non ressenties - Hypoglycémies répétées - Hypoglycémies sévères dans les 3 mois précédents - Patients déséquilibré, acidocétose ou hyperosmolarité dans les 3 mois précédents - Dialyse - Diabète de type 1 - Grossesse
Haut risque	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale - Complications dégénératives avancées HbA1c entre 7,5 et 9,0 %, ou glycémie moyenne entre 1,5 et 3,0 g/l hypoglycémifiant - Sujet âgé avec co-morbidité - Patient sous traitement affectant l'état mental
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Patient bien contrôlé sous insulino-sécréteur d'action courte (glinides)
Faible risque	<ul style="list-style-type: none"> - Patient bien contrôlé sous règles hygiéno-diététiques, metformine, glitazone, acarbose et/ ou traitements ciblant les incréтины ; autrement dit les diabétiques en « bonne santé »

*Cette classification est basée plutôt sur un consensus d'experts, et non sur des preuves issues d'études cliniques.
El Farouqi et col. Med des maladies métab. 2014*

Evaluation médicale en Pré-Ramadan et détermination du risque lié au jeûne :

Une consultation spécifique devrait être proposée 1 à 2 mois avant le Ramadan pour les patients diabétiques désirant jeûner, permettant une évaluation de l'équilibre glycémique et la recherche de comorbidité pouvant s'aggraver par le jeûne, notamment une insuffisance rénale chronique (clairance à la créatinine <60ml/mn), une insuffisance cardiaque, un angor instable. Les patients diabétiques doivent recevoir des conseils éducatifs spécifiques :

- Les apports caloriques devraient être identiques comparés aux apports antérieurs, avec une répartition qualitative en fonction des besoins. Une alimentation variée riche en sucres simples est préférable lors du repas de IFTAR, le IMSAK doit lui, au contraire, être plus riche en sucres complexes d'absorption plus longue permettant d'éviter le risque d'hypoglycémie durant le jeûne. L'hydratation est primordiale et devrait être répartie durant les périodes d'alimentation.

- Une activité physique régulière légère à modérée devrait être préconisée pendant ce mois, sans exercice intense pouvant augmenter le risque d'hypoglycémie en particulier quelques heures avant la rupture du jeûne. Les prières prolongées après le IFTAR sont considérées comme faisant partie de l'activité physique quotidienne.

La consultation de « Pré-Ramadan » permet aussi de déterminer la catégorie de risque lié au jeûne selon le nombre de facteurs de risque, et d'éclairer le patient pour une prise de décision appropriée (Tableau I).

Ajustement thérapeutique du patient diabétique de type II pendant le Ramadan :

• Les patients traités par Metformine ont un risque faible d'hypoglycémie. Toutefois, pour un meilleur contrôle glycémique, il est recommandé de prendre les deux tiers de la dose lors de l'IFTAR et le tiers restant lors du IMSAK.

• **Patients sous sulfamides hypoglycémifiants (SH) :** théoriquement les SH ne sont pas adaptés aux périodes de jeûne en raison du risque inhérent d'hypoglycémie ; ils doivent être utilisés avec précaution. Ce risque serait plus élevé sous Glibenclamide comparé aux SH de dernière génération (Gliclazide, Glimépiride et Glipizide). Les recommandations d'Asie du sud [4], ainsi que celles de l'ADA [3], sont pour une adaptation individuelle de la prise des SH.

• **Les Glinides :** apparentés aux SH, ont quant à eux, une durée d'action courte permettant un avantage durant le mois de Ramadan chez les patients DT2, avec 2 prises par jour.

• **Inhibiteurs de l' α Glucosidase :** l'Acarbose peut être proposé, notamment en association avec les hypoglycémifiants oraux, pendant le Ramadan durant les repas, car il présente un risque hypoglycémique négligeable.

• **Traitement par les Incrétines :** de nombreuses études démontrent l'avantage des inhibiteurs de la DPP4 (Glipitines), ou des analogues du GLP1 durant le mois de Ramadan avec un risque hypoglycémique moindre comparé aux SH [5]. Ainsi, chez les patients DT2 déséquilibrés désirant jeûner, il est proposé de rajouter une Gliptine plutôt qu'un SH durant la période du mois de Ramadan.

• Patients DT2 insulino-traités : le but du traitement insuliniq ue chez le patient DT2 est de maintenir une glycémie à jeun

correcte avec une éventuelle correction des excursions post-prandiales, tout en évitant le risque hypoglycémique. Néanmoins, le praticien n'est pas autorisé à proposer des schémas d'insulinothérapie hasardeux, le principe de précaution voudrait ne pas observer le jeûne par ces patients.

Grossesse chez la femme diabétique et Ramadan :

Les patientes ayant une grossesse diabétique ou un diabète gestationnel, sont considérées à très haut risque ; elles doivent être prévenues du risque fœtal et maternel durant le jeûne. L'ASG et l'insulinothérapie intensive sont souvent nécessaires. Cette situation est donc une contre-indication formelle au jeûne.

Tableau II : La Rupture du jeûne avant IFTAR : le patient diabétique devrait arrêter immédiatement le jeûne en cas : – Glycémie $\leq 0,6\text{g/l}$, ou de signes d'hypoglycémie (tremblements, palpitations, troubles visuels, accès de pâleur, confusion...) – Glycémie $>3\text{g/l}$ – Glycémie $<0,7\text{g/l}$ en début de jeûne particulièrement si le patient a pris lors du SHOUR un traitement à base d'insuline, de sulfamides hypoglycémifiants ou de répaglinide. – Les patients devraient éviter de jeûner s'ils présentent une autre comorbidité (insuffisance rénale chronique, clairance créatinine $<60\text{ml/mn/m}^2$, Insuffisance hépato-cellulaire, angor instable, Insuffisance cardiaque).

> Points essentiels :

- Le diabète représente l'une des contre-indications possibles pour le patient musulman de ne pas faire le Ramadan.
- Une consultation médicale doit se planifier durant les semaines qui précèdent le mois du jeûne, visant à réévaluer les traitements, les posologies, l'alimentation et la fréquence de l'autosurveillance glycémique.
- Toutefois, beaucoup de patients suivent le jeûne, leur principal risque est de présenter des hypoglycémies sous Insuline, ou sulfonylurées, ou Glinides.
- Sous ADO, ce risque est considérablement réduit en fréquence sous Inhibiteurs DPP4 (lorsqu'on en dispose) Vs Sulfamides ou Répaglinide.
- Les patientes enceintes, et les patients présentant de fortes co-morbidités, surtout cardiovasculaires ou rénales, tout comme les patients DT1 et DT2 insulino-traités, devraient ne pas se soumettre à ce jeûne.

Références :

- [1] Salti I, al. ; EPIDIAR study group. A population based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries : Results of the epidemiology of diabetes and Ramadan (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004. [2] El Aziz, A. Farouqi et al. Diabète et Ramadan : Mise au point sur les recommandations récentes. Médecine des Maladies Métaboliques 2014. [3] Al-Arouj M. et al. Recommandations for management of Diabetes during Ramadan. Diabetes Care 2010 [4] Bashir MI et al. Role of oral Hypoglycemic agents in the management of type 2 diabetes mellitus during Ramadan. Indian J Endoc. Metab 2012. [5] S. Halimi, M. Lévy. Prise en charge des diabétiques de type 2 durant le ramadan : Quelle place pour les inhibiteurs des DPP4. Médecine des maladies métaboliques 2014.

Contrôlez vos connaissances !

Les conséquences du jeûne chez le diabétique :

- Le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez le DT1 car il existe un défaut de sécrétion du glucagon et des catécholamines.
- Le risque d'acidocétose est accru chez le DT2 car lié au degré d'insulinopénie.
- Selon EPIDIAR l'incidence de l'hyperglycémie grave est multipliée par 5, due à la réduction de la prise des hypoglycémiantes et aux apports alimentaires importants.
- L'hyperglycémie par le biais de la diurèse osmotique contribue à la déplétion hydro-électrolytique.
- Le mode alimentaire durant le mois de Ramadan n'a pas d'impact sur l'équilibre glycémique.

La prise en charge du diabète doit être individualisée :

- Le jeûne n'est pas autorisé si HbA1C entre 7,5-9%, ou chez les patients présentant des hypoglycémies non ressenties.
- Le repas de IMSAK doit être riche en sucres simples.

- Les patients sous sulfamides hypoglycémiantes sont à faible risque d'hypoglycémie.
- Le jeûne est formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, de macroangiopathie avancée.
- Il n'est pas nécessaire d'interrompre le jeûne si la glycémie est $>3g/l$

Concernant l'ajustement thérapeutique durant le Ramadan :

- Les glinides (répaglinide) du fait de leur durée d'action courte, sont maintenus à la même posologie.
- De nombreuses études ont démontré l'avantage des inhibiteurs de la DPP4, ou gliptines durant le mois de Ramadan.
- Il n'y a pas de changement dans la posologie des gliptines utilisées, contrairement aux sulfamides et aux glinides.
- Les patients DT2 insulino-traités avec une insuline lente par jour peuvent observer le jeûne.
- Le principe de précaution voudrait que tous les DT2 insulino-traités, quel que soit le schéma d'insulinothérapie, ne doivent pas jeûner le mois de Ramadan.

Résumé des Caractéristiques du Produit NovoMix® 30 FlexPen® 100 U/ml Mise à jour: Décembre 2015 (STF Q3 2014)2 1 Dénomination du produit NovoMix® 30 FlexPen® 100 U/ml, suspension injectable en stylo pré-rempli. 2 Composition qualitative et quantitative 1 ml de suspension contient 100 U d'insuline aspartate* soluble/insuline aspartate* protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (soit 3,5 mg). 1 stylo pré-rempli contient 3 ml soit 300 U. * L'insuline aspartate est produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*. Pour la liste complète des excipients, veuillez consulter la section 6.1. 3 Forme pharmaceutique Suspension injectable en stylo pré-rempli. FlexPen®. Suspension blanche. 4 Données cliniques 4.1 - Indications thérapeutiques Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 10 ans et plus. 4.2 - Posologie et mode d'administration NovoMix® 30 est une suspension biphasique d'analogue de l'insuline, l'insuline aspartate. La suspension contient de l'insuline aspartate à action rapide et à action intermédiaire dans un rapport de 30/70. Posologie La posologie de NovoMix® 30 dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Un contrôle glycémique et un ajustement de la posologie de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix® 30 peut être administré en monothérapie. NovoMix® 30 peut être également administré en association à des antidiabétiques oraux si la glycémie des patients est insuffisamment contrôlée par des antidiabétiques oraux seuls. Pour les patients diabétiques de type 2, la dose initiale de NovoMix® 30 recommandée est de 6 unités au petit-déjeuner et de 6 unités au dîner (repas du soir). NovoMix® 30 peut également être initié en une injection par jour de 12 unités au dîner (repas du soir). Lorsque NovoMix® 30 est utilisé en une injection par jour et que la dose atteint 30 unités, il est généralement recommandé de passer à deux injections par jour en répartissant à part égale la dose du petit déjeuner et la dose du dîner (repas du soir). Si des épisodes récurrents d'hypoglycémies apparaissent dans la journée avec deux injections par jour de NovoMix® 30, la dose du matin pourra être répartie en une dose le matin et une dose à midi (soit 3 injections par jour). Un ajustement de la posologie peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Il est conseillé de suivre les recommandations de titration suivantes pour l'adaptation des doses : 3

Adaptation de la dose de NovoMix® 30	Glycémie préprandiale	
- 2 U	< 80 mg/dl	< 4,4 mmol/l
0	80 - 110 mg/dl	4,4 - 6,1 mmol/l
+ 2 U	111 - 140 mg/dl	6,2 - 7,8 mmol/l
+ 4 U	141 - 180 mg/dl	7,9 - 10 mmol/l
+ 6 U	> 180 mg/dl	> 10 mmol/l

La glycémie préprandiale la plus basse des trois derniers jours doit être prise en compte. La dose ne doit pas être augmentée s'il y a eu un épisode hypoglycémique lors de ces trois derniers jours. L'adaptation des doses peut être réalisée une fois par semaine jusqu'à ce que l'objectif d'HbA1c soit atteint. Les glycémies mesurées avant le repas doivent être utilisées pour adapter la dose précédente. Chez les patients diabétiques de type 1, les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 Unité/kg/jour. Ces besoins peuvent être couverts en partie ou en totalité par NovoMix® 30. Les besoins quotidiens en insuline peuvent être plus importants chez les patients présentant une insulino-résistance (due à l'obésité par exemple), et plus faibles chez les patients ayant toujours une sécrétion résiduelle d'insuline endogène. Populations particulières Sujets âgés: NovoMix® 30 peut être utilisé chez les sujets âgés ; cependant l'expérience de l'utilisation de NovoMix® 30 en association avec les antidiabétiques oraux chez les patients de plus de 75 ans est limitée. Comme pour toutes les insulines, chez les sujets âgés, un contrôle glycémique plus intense et l'ajustement de la dose d'insuline aspartate de façon individuelle sont recommandés. Population pédiatrique NovoMix® 30 peut être utilisé chez les enfants et les adolescents à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. Il existe des données cliniques limitées chez les enfants de 6 à 9 ans (voir section 5.1). Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix® 30 chez les enfants âgés de moins de 6 ans. En remplacement d'autres insulines Le remplacement de l'insuline humaine biphasique par NovoMix® 30 chez un patient devra débuter avec la même dose et le même schéma d'administration. Il faudra ensuite adapter la dose en fonction des besoins individuels (voir les recommandations de titration pour l'adaptation des doses dans le tableau ci-dessus). Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (voir rubrique 4.4). Mode d'administration NovoMix® 30 doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. NovoMix® 30 ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit être évitée. NovoMix® 30 ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. NovoMix® 30 doit être administré par voie sous-cutanée au niveau de la cuisse ou la paroi abdominale. Si besoin, la région fessière ou deltoïde peuvent être utilisées. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée afin de réduire le risque de lipodystrophie. Comme pour toutes les insulines, la durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. NovoMix® 30 présente un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoMix® 30 peut être injecté peu après un repas. Administration avec FlexPen®. NovoMix® 30 FlexPen® est un stylo pré-rempli spécialement conçu pour l'usage avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist® à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen® délivre 1 - 60 unités par palier de 1 unité. NovoMix® 30 FlexPen® a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées 4.3- Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir section 6.1). 4.4- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents. Hyperglycémie Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanée, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale. Hypoglycémie L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient (voir sections 4.8 et 4.9). Par rapport à l'insuline humaine biphasique, NovoMix® 30 peut avoir un effet plus important sur la baisse du glucose dans les 6 heures suivant l'injection. Ceci devra être éventuellement compensé, en fonction des patients, par un ajustement de la dose d'insuline et/ou par une prise alimentaire. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. Un contrôle glycémique plus rigoureux peut augmenter le risque d'épisodes hypoglycémiques et nécessite donc une attention particulière lors de l'intensification de la posologie comme décrit dans la section 4.2. Comme NovoMix® 30 doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients atteints de maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée. Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline. Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline. En remplacement d'autres insulines En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à NovoMix® 30 en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois. Réactions au site d'injection Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, des ecchymoses, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injec-

tion dans une même région réduit le risque de développer de telles réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de NovoMix® 30. Association des Thiozolidinediones avec l'insuline Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lorsque les Thiozolidinediones étaient utilisées en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant les Thiozolidinediones et l'insuline est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et d'œdème. Les Thiozolidinediones devront être arrêtées si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient. Anticorps anti-insuline L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyper- ou hypoglycémie. 4.5- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose. Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient : Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides. Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient: Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol. Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie. L'octroïde et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline. L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline. 4.6- Grossesse et allaitement Grossesse NovoMix® 30 n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Toutefois, les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (157 et 14 grossesses exposées respectivement à l'insuline aspartate en schéma basal-bolus) n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né lorsque comparée à l'insuline humaine soluble (voir section 5.1). L'expérience clinique avec NovoMix® 30 pendant la grossesse est limitée.. Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement au niveau antérieur à la grossesse. Allaitement L'administration de NovoMix® 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de NovoMix® 30. 4.7- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser une machine doit être évaluée. 4.8- Effets indésirables a. Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoMix® 30 sont principalement dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique, voir le paragraphe ci-dessous. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (doulour, rougeur, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aigue qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. b. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).* voir le paragraphe c.

Affections du système immunitaire	Peu fréquent – Urticaire, rash, éruptions
	Très rare – Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Rare – Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Peu fréquent – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Réactions au site d'injection
	Peu fréquent – Oedème

c. Description de certains effets indésirables Réactions anaphylactiques La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angio-neurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Hypoglycémie L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanée, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline aspartate et ceux traités par l'insuline humaine. Lipodystrophie La lipodystrophie est peu fréquente. Elle peut survenir au niveau du site d'injection. 4.9- Surdosage Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage, cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient : Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou de produits sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des produits sucrés. □ Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par le personnel médical. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute. 5 Propriétés pharmacologiques 5.1- Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, combinaison d'un analogue à action intermédiaire ou action lente et d'un analogue à action rapide. Code ATC : A10AD05. NovoMix® 30 est une suspension biphasique de 30 % d'insuline aspartate soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 70 % d'insuline aspartate protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). La suspension contient de l'insuline aspartate à action rapide et à action intermédiaire dans le ratio 30/70. En termes molaires, l'insuline aspartate est équivalente à l'insuline humaine. Mécanisme d'action L'effet hypoglycémiant de l'insuline aspartate est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses facilitant ainsi l'assimilation du glucose et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose. NovoMix® 30 est une insuline biphasique qui contient 30 % d'insuline aspartate soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près des repas (de 0 à 10 minutes avant/après les repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (70 %) est constituée d'insuline aspartate protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH. Administré par voie sous-cutanée, NovoMix® 30 commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection. Sa durée d'action peut atteindre 24 heures (Figure 1)

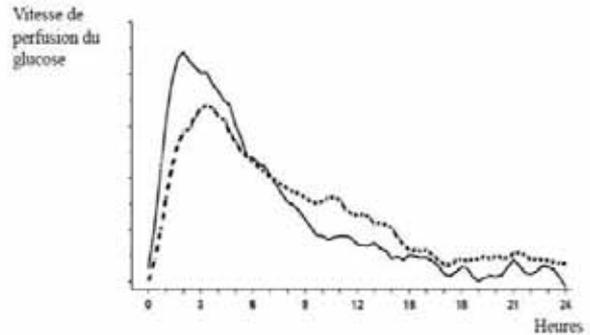
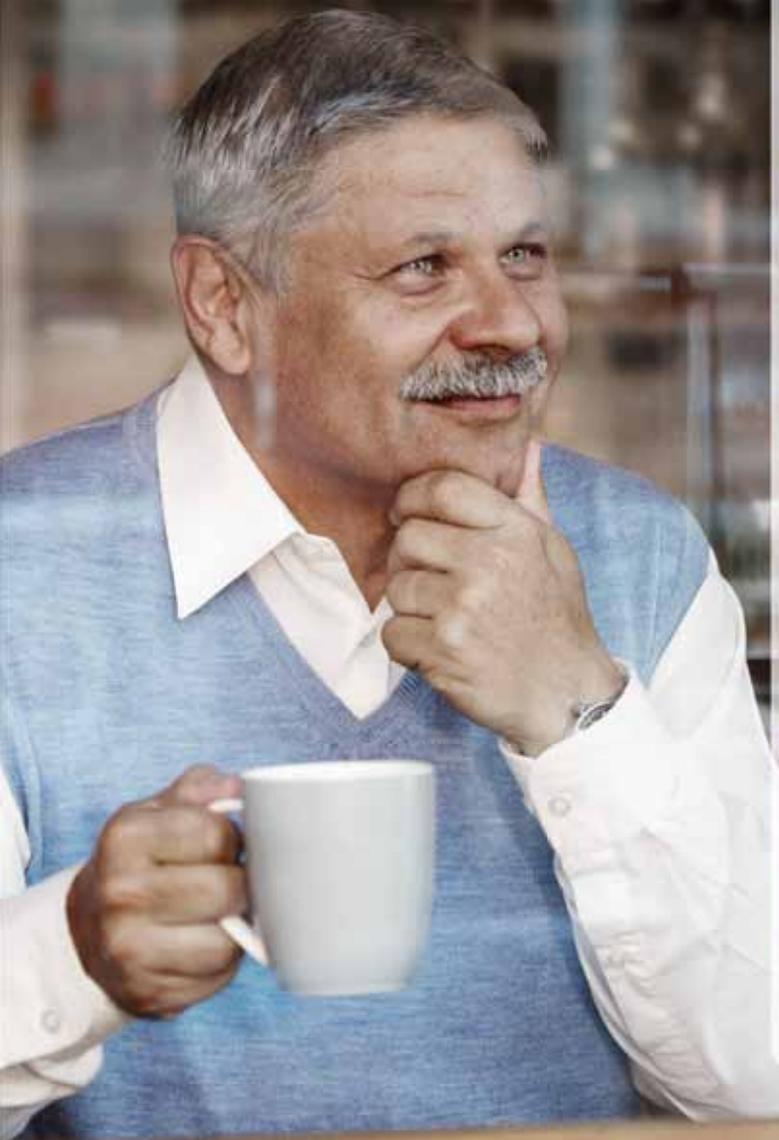


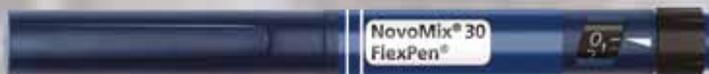
Figure 1 : Profil d'activité de NovoMix® 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (---) chez des sujets sains.

Lors d'un essai sur 3 mois comparant NovoMix® 30 à l'insuline humaine biphasique, administré avant le petit-déjeuner et le dîner chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, NovoMix® 30 a permis d'obtenir une glycémie post-prandiale significativement plus basse après les deux repas (petit-déjeuner et dîner). Une méta-analyse portant sur neuf études menées chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 a montré que, en comparaison avec l'insuline humaine biphasique 30, 10 l'administration de NovoMix® 30 avant le petit-déjeuner et le dîner a permis d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale (atteinte des glycémies post-prandiales moyennes du petit-déjeuner, déjeuner et dîner). Tandis que la glycémie à jeun était plus élevée chez les patients traités par NovoMix® 30, le contrôle glycémique global mesuré par l'hémoglobine glycosylée HbA1c était similaire pour les deux insulines. Dans une étude, 341 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés entre un traitement par NovoMix® 30 seul ou en association avec la metformine, ou un traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Le taux d'HbA1c après 16 semaines de traitement - n'a pas été différent entre les patients traités par NovoMix® 30 en association avec la metformine et les patients traités par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Dans cette étude, 57 % des patients avaient une HbA1c de départ supérieure à 9 %. Dans ce groupe de patients, le taux d'HbA1c était significativement plus faible après traitement par NovoMix® 30 en association à la metformine qu'après traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Dans une étude, des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux seuls, ont été randomisés entre un traitement par NovoMix® 30 deux fois par jour (117 patients) ou un traitement par l'insuline glargine une fois par jour (116 patients). Après 28 semaines de traitement correspondant aux recommandations de doses décrites dans les recommandations de titration, la réduction moyenne d'HbA1c était de 2,8 % avec NovoMix® 30 (moyenne d'HbA1c à l'inclusion = 9,7 %, 66 % et 42 % des patients traités par NovoMix® 30 ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % et 6,5 % respectivement, et la moyenne des glycémies à jeun a diminué d'environ 7 mmol/l (de 14,0 mmol/l à l'inclusion à 7,1 mmol/l). Une méta-analyse réalisée chez des patients diabétiques de type 2 a montré que NovoMix® 30, en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30, diminuait le risque global de survenue d'épisodes hypoglycémiques nocturnes ainsi que les hypoglycémies majeures. Le risque global d'épisodes hypoglycémiques diurnes était augmenté chez les patients traités par NovoMix® 30. Population pédiatrique Un essai clinique de 16 semaines comparant le contrôle glycémique post-prandial sous NovoMix® 30 administré lors des repas versus insuline humaine/insuline humaine biphasique 30 administré lors des repas et insuline NPH au coucher a été réalisé chez 167 sujets âgés de 10 ans à 18 ans. Le taux moyen d'HbA1c est resté similaire tout au long de l'étude dans les deux groupes de traitement, et il n'y a pas eu de différence du taux d'hypoglycémie avec NovoMix® 30 ou l'insuline humaine biphasique 30. Dans un essai clinique en double aveugle et en cross-over (12 semaines de chaque traitement), mené sur une population plus restreinte (54 sujets) et plus jeune (de 6 ans à 12 ans), le taux d'épisodes hypoglycémiques et l'augmentation de la glycémie post-prandiale étaient significativement plus faibles avec NovoMix® 30 par rapport à l'insuline humaine biphasique 30. L'HbA1c finale était significativement plus basse dans le groupe traité par l'insuline humaine biphasique 30 que dans le groupe NovoMix® 30. Populations particulières Personnes âgées Propriétés pharmacodynamiques de NovoMix® 30 n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées. Toutefois, une étude clinique randomisée, en double-aveugle et en cross-over PK/PD comparant l'insuline aspartate avec l'insuline humaine soluble a été effectuée chez les patients âgés diabétiques de type 2 (19 patients âgés de 65-83 ans, âge moyen 70 ans). Les différences relatives dans les propriétés pharmacodynamiques (GIRmax, AUCGIR, 0-120 min) entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble chez les personnes âgées étaient similaires à celles observées chez les sujets sains et chez les sujets plus jeunes souffrant de diabète. Grossesse NovoMix® 30 n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Toutefois, les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (157 et 14 grossesses exposées respectivement à l'insuline aspartate en schéma basal-bolus) n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né lorsque comparée à l'insuline humaine soluble. En outre, les données d'un essai clinique incluant 27 femmes atteintes de diabète gestationnel randomisées à un traitement par l'insuline aspartate versus l'insuline humaine soluble (insuline aspartate : 14; insuline humaine soluble : 13) ont montré des profils de sécurité similaires entre les traitements. 5.2- Propriétés pharmacocinétiques Absorption, distribution et élimination La substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique en position B28 de l'insuline aspartate réduit la tendance à la formation d'hexamères comme ce qui est observé avec l'insuline humaine. L'insuline aspartate de la phase soluble de NovoMix® 30 représente 30 % de l'insuline totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 70 % restants sont constitués d'insuline aspartate protamine cristallisée sous forme de cristaux ; dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH. Avec NovoMix® 30, la concentration maximale d'insuline sérique est en moyenne supérieure de 50 % à celle observée avec l'insuline humaine biphasique 30. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine biphasique 30. Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 140 ± 32 pmol/l a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,20 U/kg de poids corporel. La demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de NovoMix® 30, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était de 8 à 9 heures environ. Le retour aux concentrations sériques de départ s'est fait en 15 à 18 heures après injection sous-cutanée de la dose. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 95 minutes environ après injection de la dose et des concentrations bien supérieures à zéro ont été mesurées 14 heures au moins après l'administration. Populations particulières Personnes âgées : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix® 30 n'ont pas été étudiées chez les patients âgés. Cependant, les différences relatives dans les propriétés pharmacocinétiques entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble (insuline aspartate et l'insuline humaine soluble) ont été observées chez les sujets âgés, résultant en un T_{max} plus tardif (plage 82 (interquartile): 60-120 minutes), alors que le C_{max} était similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes atteints de diabète de type 2 et légèrement inférieure à celle observée chez les sujets atteints de diabète de type 1. Troubles rénaux ou hépatiques : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix® 30 n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique Population pédiatrique : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix® 30 n'ont pas été étudiées chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline aspartate ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) atteints de diabète de type 1. L'insuline aspartate a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un t_{max} équivalent à celui de l'adulte. Cependant, une variation de C_{max} a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance de l'ajustement individuel des doses d'insuline aspartate. 5.3- Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et toxicité des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des essais in vitro évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline aspartate s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont aussi démontré que la dissociation de la liaison de l'insuline aspartate sur le récepteur de l'insuline était équivalente à celle de l'insuline humaine. 6 Données pharmacocinétiques 6.1- Liste des excipients Glycérol Phénol Métaacrosol Chlorure de zinc Phosphate disodique dihydraté Chlorure de sodium Sulfate de protamine Acide chlorhydrique / hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) Eau pour préparations injectables. 6.2 - Incompatibilités En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. 6.3 - Durée de conservation 2 ans. En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve: le produit peut être conservé pendant 4 semaines au maximum lorsque conservé à une température ne dépassant pas 30°C. 6.4 - Précautions particulières de conservation A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler. Conserver le capuchon du stylo sur FlexPen®, afin de le protéger de la lumière. NovoMix® 30 doit être conservé à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière. Conservation en cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : Ne pas mettre au réfrigérateur. Voir section 6.3. 13 6.5 - Nature et contenu de l'emballage extérieur Cartouche (verre de type 1) contenant 3 ml de suspension, munie d'un piston (bromobutyl) et d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl/polyisobutyl) contenue dans un stylo pré-rempli multidoses jetable en polypropylène, dans une boîte en carton. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension. Boîtes de 5 et 10 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. 6.6- Précautions particulières d'élimination et manipulation Les aiguilles et NovoMix® 30 FlexPen® ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être re-remplie. Après avoir sorti NovoMix® 30 FlexPen® du réfrigérateur il est recommandé d'attendre que NovoMix® 30 FlexPen® arrive à température ambiante avant de remettre en suspension l'insuline comme précisé dans les instructions concernant la première utilisation. NovoMix® 30 ne doit pas être utilisé si le liquide remis en suspension n'apparaît pas uniformément blanc et opaque. Il est nécessaire de préciser au patient qu'il est important de remettre en suspension NovoMix® 30 FlexPen® immédiatement avant de l'utiliser. NovoMix® 30 ne doit pas être utilisé s'il a été congelé. Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection. 7 Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark www.novonordisk.com

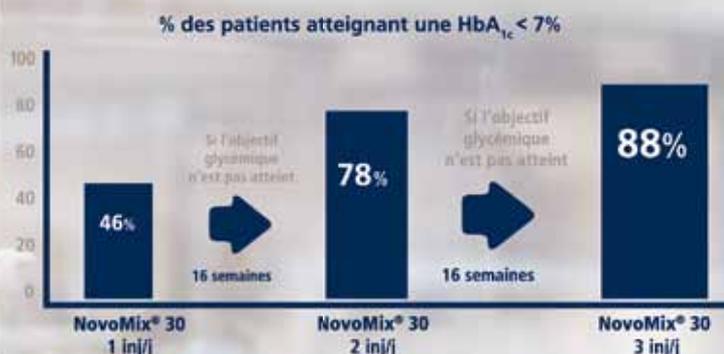
SA PREMIERE
INSULINE POURRAIT
ETRE SON UNIQUE
INSULINE



NovoMix® 30, l'efficacité en toute confiance



Plus de 8 patients sur 10 atteignent une HbA_{1c} < 7 %
avec NovoMix® 30 à 1,2 ou 3 inj / j, sans compromis
sur la sécurité.¹



Analyses du sous-groupe de patients ayant complété l'étude (n=74)

	Phase 1 1 inj/jr	Phase 2 2 inj/jr	Phase 3 3 inj/jr
Nombre de patients avec événements majeurs d'hypoglycémies	3	3	1
Épisodes d'hypoglycémies nocturnes majeurs	0	0	0

¹. Adapté d'après Gøtzsche et al. Diabetes Care 2006; 29: 1038-1044

Intérêts et limites de la glycémie à jeun

A. HATRI, S. TAHARBOUCHT ;
F. KESSAL, A. MAMMERI ;
F. HAMROUR, M. AMMI ;
O. HOCINE, S. ZEKRI ;
R. GUERMAZ, M. BROURI.
Service de médecine interne,
EPH d'El Biar. Alger

Résumé

La glycémie à jeun (GAJ) représente le paramètre biologique le plus fréquemment prescrit en médecine. Elle est par excellence l'outil diagnostique du diabète et de l'hyperglycémie modérée à jeun. Son exploitation en pratique quotidienne présente des limites. Le seul dosage de la glycémie à jeun méconnaît beaucoup de diabète de type 2 et de pré diabète. Une glycémie à jeun normale signifie une bonne neutralisation de la production hépatique du glucose qui se fait la nuit à jeun. Elle ne reflète pas l'équilibre de la journée et ne permet pas d'apprécier les excursions glycémiques. La présence de complications CV, ou l'existence de facteurs de risque prédictifs du diabète commandent le recours à l'hyperglycémie provoquée par voie orale quand bien même la GAJ s'inscrit dans la fourchette normale

>>> Mots-clés :

Glycémie, Findrisk, Intérêt.

Abstract

Fasting plasma glucose (FPG) is the biological parameter most frequently prescribed in medicine. It is the quintessential diagnostic tool for diabetes and impaired fasting glucose. Its operations in every day practice have limitations. Assaying fasting glucose disregards many type 2 diabetes and prediabetes. A normal fasting blood sugar means a good neutralization of hepatic glucose production is done fasting night. It does not reflect the balance of the day and does not allow to assess glycemic excursions. The presence of CV complications or the existence of predictive risk factors for diabetes needs the use of oral glucose tolerance test even if FBG is in the normal range.

Introduction :

La glycémie à jeun représente le paramètre biologique le plus fréquemment prescrit en médecine. Elle est par excellence l'outil diagnostique du diabète et de l'hyperglycémie modérée à jeun. Son exploitation en pratique quotidienne présente des limites qui méritent d'être discutées aussi bien dans le cadre du diagnostic que dans le cadre du suivi du patient diabétique.

La glycémie à jeun reste insuffisante pour diagnostiquer tous les diabétiques. Tout le monde est d'accord pour considérer qu'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 à 2 reprises, permet d'affirmer le diagnostic de diabète, encore que beaucoup de voix s'élèvent aujourd'hui pour faire baisser le seuil.

En deçà de 1,26 g/l, ce test n'exclut pas la possibilité d'un diabète que l'hyperglycémie provoquée par voie orale pourrait identifier.

Ceci ne pose pas de problème pour les glycémies comprises entre 1,10 et 1,25 g/l. **Nous pensons qu'une HGPO doit être aussi pratiquée chez les sujets à haut risque vasculaire et les sujets à haut risque de développer un diabète de type 2 même avec une glycémie à jeun < à 1,10 g/l.**

A chaque réponse correspond un nombre de points sur une échelle de 0 à 20. La somme des points est corrélée à un niveau de risque. On parle d'un risque très faible si le score est inférieur à 7 ; le risque est très élevé si le score est supérieur à 20.

Dans sa dernière version, le FINDRISC permet de déterminer les sujets chez lesquels l'HGPO doit être pratiquée et ceux qui vont seulement nécessiter une prévention, la sensibilité de ce score de risque est de 70 % et sa spécificité de 60 %.

L'étude de IGLOO [1] dont les résultats ont été publiés en 2005 dans Diabète Care montre que le FINDRISC combiné à une HGPO chez des sujets dont la GAJ se situe entre 1,10 et 1,25 g/l avec un score ≥ 9 a permis l'identification de 83 % de diabétiques et 57% d'intolérants au glucose. Le FINDRISC combiné à un HGPO augmente la sensibilité à 99% et la spécificité à 78%.

Le seul dosage de la glycémie à jeun méconnaît beaucoup de diabète de type 2 et de pré diabète ; en effet l'étude décode [2] a montré que 52% des diabétiques de type 2 diagnostiqués par HGPO avaient une glycémie à jeun normale et qu'inversement 59% des diabétiques diagnostiqués par une glycémie à jeun ont une HGPO normale. Ainsi il est admis aujourd'hui que le diagnostic basé seulement sur le dosage de la GAJ méconnaît près de la moitié des diabétiques aussi bien dans la population à haut risque que dans la population générale.

Dans une cohorte Coréenne [2] de grande envergure avec (1.157.384 sujets) sans pathologie à l'inclusion, le suivi pendant 16 ans montre une valeur moyenne optimale de la GAJ entre 0,85 et 0,99g ; au dessus de 1g/l la fréquence de survenue d'événement, cardio-vasculaire augmente de manière continue ; au dessus de 0,70.g/l le risque d'AVC augmente.

La GAJ, même inférieure à 1,26g/l est un bon marqueur de risque vasculaire.

Dans notre service, nous avons mené une étude incluant 84 patients, non diabétiques ayant présenté un événement vasculaire depuis plus de 03 mois, à type d'infarctus du myocarde (35.1%), AVC dans 39%. La pratique systématique d'une HGPO a permis le diagnostic de dix diabétiques de type 2 et 23 intolérants au glucose soit 40 % de la population étudiée.

La GAJ seule, ne permet pas d'apprécier le bon équilibre glycémique à elle seule.

Une glycémie à jeun normale signifie une bonne neutralisation de la production hépatique du glucose qui se fait

la nuit à jeun. Elle ne reflète pas l'équilibre de la journée et ne permet pas d'apprécier les excursions glycémiques, notamment post prandiales, dont les élévations répétées sont reconnues comme facteur de risque cardiovasculaire avéré.

Les limites de la GAJ sont évidentes ; elles doivent être connues du praticien aussi bien pour le diagnostic du DT2 que pour le suivi du patient diabétique.

Faut-il pour autant recourir à d'autres tests ?

1- L'HGPO comme prônaient l'IDF et l'EASD manque de reproductibilité à l'échelle d'une population. C'est un examen trop long. Son coût reste élevé.

2- l'HbA1c ? Ce test a été validé par l'OMS en 2011 mais c'est un examen qui reste couteux et qui souffre d'un problème de standardisation des méthodes de dosage utilisées en Algérie, peu fiable dans beaucoup de cas.

3- L'utilisation d'un FINDRISC adapté à notre population couplé dans certains cas à l'HGPO serait la solution idéale.

4- La présence d'un événement cardio-vasculaire, ou l'existence de facteurs de risque prédictifs de diabète, quand bien même la GAJ s'inscrit dans la fourchette normale.

Conclusion :

La GAJ demeure l'outil du diagnostic du diabète. Elle garde sa place dans le suivi du diabète à la condition d'être couplée à l'HbA1c. La présence de complications CV, ou l'existence de FDR prédictifs du diabète commandent le recours à l'HGPO quand bien même la GAJ s'inscrit dans la fourchette normale.

Références :

1. François M et al. Diabetes Care 2005; 28/1187-1194
2. Balkau B. et al: Decode Study – Diabetes Care 2013;36:1999; 22:696 – 9
3. Park et al diabète care 2013 ; 36 :1988-1993

Tableau 1 : Test designed by Professor Jaakko Tuomilehto, Department of Public Health, University of Helsinki, and Jaana Lindström, MFS, National Public Health Institute.

TYPE 2 DIABETES RISK ASSESSMENT FORM

Circle the right alternative and add up your points.

1. Age

- 0 p. Under 45 years
- 2 p. 45 - 54 years
- 3 p. 55 - 64 years
- 4 p. Over 64 years

6. Have you ever taken antihypertensive medication regularly ?

- 0 p. No
- 2 p. Yes

2. Body-mass index

(See reverse of form)

- 0 p. Lower than 25 kg/m²
- 1 p. 25–30 kg/m²
- 3 p. Higher than 30 kg/m²

7. Have you ever been found to have high blood glucose (eg in a health examination, during an illness, during pregnancy) ?

- 0 p. No
- 5 p. Yes

3. Waist circumference measured below the ribs usually at the level of the navel)

- | | MEN | WOMEN |
|------|------------------|-----------------|
| 0 p. | Less than 94 cm | Less than 80 cm |
| 3 p. | 102–94 cm | 88–80 cm |
| 4 p. | More than 102 cm | More than 88 cm |

8. Have any of the members of your immediate family or other relatives been diagnosed with diabetes (type 1 or type 2) ?

- 0 p. No
- 3 p. Yes: grandparent, aunt, uncle or first cousin (but no own parent, brother, sister or child)
- 5 p. Yes: parent, brother, sister or own child

4. Do you usually have daily at least 30 minutes of physical activity at work and/or during leisure time (including normal daily activity)?

- 0 p. Yes
- 2 p. No

5. How often do you eat vegetables, fruit or berries ?

- 0 p. Every day
- 1 p. Not every day

Total Risk Score

The risk of developing type 2 diabetes within 10 years is

- Lower than 7 **Low** : estimated 1 in 100, will develop disease
- 7–11 **Slightly elevated** : estimated 1 in 25, will develop disease
- 12–14 **Moderate** : estimated 1 in 6, will develop disease
- 15–20 **High** : estimated 1 in 3, will develop disease
- Higher than 20 **Very high** : estimated 1 in 2, will develop disease

Contrôlez vos connaissances !

Répondez par vrai ou faux :

1. La glycémie à jeun est insuffisante pour diagnostiquer tous les diabétiques.
2. Le FINDRISC permet de déterminer les sujets chez lesquels l'HGPO doit être pratiquée.
3. La GAJ, permet à elle seule d'apprécier le bon équilibre glycémique.

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

L'hypoglycémie chez le diabétique



M. AMMI, F. KESSAL ;
A. HATRI, S. ZEKRI ;
R. GUERMAZ, M. BROURI.
Service de Médecine Interne
EPH d'El Biar. Alger

Résumé

L'hypoglycémie fait partie de la vie des diabétiques ; elle représente le principal facteur limitant l'obtention d'un contrôle optimal du diabète. Elle correspond à une glycémie $< 0,7$ g/L associée à la perception de symptômes évocateurs. Il existe cependant d'authentiques hypoglycémies biologiques non ressenties notamment chez les personnes âgées. C'est une urgence thérapeutique, pouvant être parfois mortelle et souvent cause de morbidité physique et psychosociale importante. L'hypoglycémie exerce un impact négatif sur la qualité de vie des diabétiques et induit une anxiété tant pour les patients que pour les médecins. Le traitement est simple et passe par la détection précoce des signes et symptômes d'hypoglycémie de la part du patient et de son entourage. La prévention joue le rôle le plus important; elle se base sur l'identification systématique des facteurs de risque pour l'hypoglycémie et l'éducation du patient. Son objectif est d'adapter le traitement au mode de vie du patient.

>>> Mots clés :

hypoglycémie, autosurveillance

Abstract

Hypoglycemia is a part of life of diabetics; it represents the main limiting factor of diabeto optimal control . It corresponds to a blood glucose < 0.7 g / L associated with the perception of symptoms suggestive. However there are some real biological hypoglycemia wich are not especially by old persons. It is a therapeutic emergency which can some times be mortel and it causes after significant physical and psychosocial morbidity. Hypoglycemia has a negative impact on diabetic's life quality and induces anxiety for both patients and doctors. Treatment is simple and includes first and earlier signs and symptoms detection by patient and his entourage. Prevention is the most important; it is based on the systematic identification of risk factors for hypoglycemia and patient education. It's mean objectif is to adapt the treatment to the patient's life style.

Introduction :

L'hypoglycémie fait partie de la vie des diabétiques ; elle représente le principal facteur limitant l'obtention d'un contrôle optimal du diabète. L'impact clinique de l'hypoglycémie est important tant en termes de mortalité que de morbidité. De plus, elle exerce un impact négatif sur la qualité de vie des diabétiques et induit une anxiété tant pour les patients que pour les médecins.

Le traitement est simple et passe par la détection précoce des signes et symptômes d'hypoglycémie de la part du patient et de son entourage.

La prévention joue le rôle le plus important ; elle se base sur l'identification systématique des facteurs de risque pour l'hypoglycémie et l'éducation du patient. Son objectif est d'adapter le traitement au mode de vie du patient.

Comment définir l'hypoglycémie ?

L'hypoglycémie chez le patient diabétique est due à un hyperinsulinisme absolu ou relatif associé à une altération de la riposte des hormones de contre régulation. Elle correspond classiquement à une glycémie $< 0,7$ g/L associée à la perception de

symptômes évocateurs. Il existe cependant d'authentiques hypoglycémies biologiques non ressenties.

C'est une urgence thérapeutique, pouvant être parfois mortelle et souvent cause de morbidité physique et psychosociale importante [1].

Quelles sont les manifestations cliniques de l'hypoglycémie ?

La symptomatologie typique est polymorphe, rapidement progressive, séquentielle et reproductible chez un patient donné. Elle débute par des signes d'alerte adrénérgiques dits dysautonomiques qui peuvent disparaître lors d'un diabète « vieilli » du fait d'une neuropathie autonome. Puis apparaissent des signes de neuroglycopénie traduisant une souffrance cérébrale. La répétition des hyperglycémies est responsable d'un émoussement de leur perception (Tableau I)[2].

L'hypoglycémie nocturne survient durant le sommeil, quand le patient est par définition peu attentif aux signes d'alerte et qu'il échappe à l'attention de l'entourage. Un grand nombre d'hypoglycémies nocturnes passe inaperçu, la perception dépendant de l'intensité des signes d'alerte et de la phase du sommeil ; elle peut être à l'origine de malaises, syncopes du lever et de mort subite. [2]

Tableau I : manifestations cliniques d'une hypoglycémie

Signes dysautonomiques (adrénérgiques)	Tremblements, sueurs-pâleur, palpitation, faim impérieuse
Signes de neuroglycopénie	- Troubles de la concentration, sensation d'ébriété - Difficulté à s'exprimer - Incoordination motrice, diplopie - Fatigue brutale, nausées, céphalées - Vision floue, paresthésies, malaises et syncopes - Coma
Signes relevés par l'entourage	Pâleur subite, rupture de contact Irritabilité, agressivité Discours et actes incohérents Oppositionnisme au resucrage Somnolence irrépressible conduisant à la léthargie

Quels sont les facteurs de risque d'hypoglycémie chez le diabétique ?

Certaines personnes diabétiques sont plus à risque d'hypoglycémie que d'autres, les facteurs suivants augmentent ce risque :

- Le traitement par l'insuline et les sulfamides surtout à longue durée d'action
- Les modifications thérapeutiques trop « agressives »
- Le jeûne, les sauts des repas ou des collations
- Un surplus d'activité physique au niveau de la durée ou de l'intensité
- L'absence d'auto-surveillance glycémique
- Les âges extrêmes
- La neuropathie diabétique
- L'insuffisance rénale ou hépatique
- Les interactions médicamenteuses
- L'alcool consommé sans prise d'aliments.

Quelles sont les conséquences de l'hypoglycémie ?

1. Chez le diabétique de type 1

A court terme, les conséquences sont liées à une morbidité accrue par accidents (chute, fracture, accident de la circulation).

Les effets à long terme sont secondaires au mauvais contrôle métabolique lié à la crainte des hypoglycémies [3].

2. Chez les diabétiques de type 2 et la personne âgée

L'hypoglycémie peut être la cause, bien que rarement, d'événements cardiovasculaires majeurs tels un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, une décompensation cardiaque aiguë, une hypertension artérielle ou une arythmie ventriculaire [4]. Plus fréquemment, l'hypoglycémie peut occasionner des chutes à répétition compliquées de fractures conduisant à des alitements prolongés et à une diminution ou à une perte d'autonomie.

La morbidité associée à l'hypoglycémie est aussi liée aux troubles de la conscience et à la survenue de convulsions. Le délai de reconnaissance des symptômes d'hypoglycémie (souvent variables et prolongés) de la part du patient, de l'entourage, ou du médecin, est un des facteurs limitant la prise en charge rapide et efficace de ces patients[5].

Il existe une relation linéaire négative entre la fréquence des hypoglycémies sévères et les capacités cognitives générales des patients. Ainsi, le risque d'apparition d'une démence augmente en cas d'antécédents d'hypoglycémies sévères chez les diabétiques type 2 âgés.

Comment lutter contre les hypoglycémies ?

L'hypoglycémie est un obstacle majeur au contrôle des objectifs glycémiques et à la prévention des complications du diabète. La peur des hypoglycémies affecte les patients, mais aussi également le personnel soignant, qui peut être réticent à intensifier le traitement. Cependant ce risque d'hypoglycémie ne doit pas conduire les médecins à tolérer un niveau glycémique élevé. Afin de prévenir

L'hypoglycémie, il est nécessaire de fixer des objectifs individuels en fonction du degré de fragilité du patient.

1. Prévenir le risque d'hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie peut être diminué par le respect :

- Des règles hygiéno-diététiques personnalisées (respecter son plan d'alimentation quant à la quantité de glucides à consommer; respecter l'horaire des repas et des collations)
- Des techniques et des dosages de traitement (particulièrement en cas d'insulinothérapie ou de traitement par sulfamides hypoglycémiant).
- De l'ajustement des schémas thérapeutiques (introduction des analogues du GLP-1, analogues d'insulines, usage de pompe à insuline)
- D'une auto-surveillance glycémique régulière et active (notamment en cas d'hypoglycémie nocturne)[6]
- Faire les ajustements nécessaires au niveau de l'alimentation ou de l'insuline, selon les recommandations de l'équipe de soins, s'il y a une augmentation de l'activité physique ou lors d'une activité physique non planifiée,
- Éviter de consommer de l'alcool sans prise d'aliments,
- Vérifier, auprès d'un pharmacien, l'effet sur la glycémie de tout médicament vendu sans ordonnance ou produit de santé naturel, avant de débiter la consommation.

2. Traiter l'hypoglycémie

L'acquisition par les patients des connaissances et des compétences nécessaires à une gestion rapide et proportionnée des hypoglycémies permet de diminuer leur stress et leur peur. L'information et l'éducation de l'entourage familial concourent également à cette réduction

- **Chez le sujet conscient** : le resucrage est immédiat par l'ingestion de 15 g de sucre, attendre 20 à 30 min avant de resucrer à nouveau si la glycémie reste toujours basse
- **Chez le sujet diabétique de type 1 ou diabétique de type 2 sous insuline, inconscient ou incapable de s'alimenter** : l'hypoglycémie est restaurée par l'injection d'1mg de Glucagon en intramusculaire ou sous-cutanée ou par la perfusion de 50ml de glucosé hypertonique à 30%
- **Chez les sujets diabétiques de type 2 sous sulfamides hypoglycémiant** : le resucrage dure plus longtemps par une perfusion de glucosé prolongé (au moins 24 h).

3. Autres précautions

À ces mesures préventives peuvent s'ajouter certaines précautions :

- Avoir toujours sur soi des réserves de sucre et des collations,
- Porter une identification mentionnant qu'on est atteint de diabète,
- Garder, en tout temps, son lecteur de glycémie à portée de la main,
- Demander au médecin une ordonnance de glucagon, hormone produite par le pancréas, qui augmente le taux de glucose dans le sang et qui peut être injectée à la personne traitée à l'insuline qui présente une hypoglycémie sévère,
- Informer l'entourage sur les symptômes, l'utilisation du lecteur de glycémie et le traitement de l'hypoglycémie,
- S'assurer que l'entourage a reçu un enseignement sur l'administration du glucagon par un professionnel de la santé et qu'il sait où est entreposé le glucagon,
- Noter la date d'expiration du glucagon et se procurer une nouvelle trousse, lorsque périmé.

Hypoglycémie au volant : quelle particularité ?

Le diabétique doit être vigilant vis-à-vis du risque d'hypoglycémie lors de la conduite de véhicule, afin d'éviter les accidents il doit :

- Vérifier sa glycémie avant de prendre le volant,
- Disposer de réserves de glucides, et de son lecteur de glycémie en tout temps,
- Immobiliser le véhicule en cas de survenue d'hypoglycémie,
- Les voyages de longue durée devraient être limités à 12 heures et une glycémie doit être faite au moins toutes les 4 heures [6].

Conclusion :

L'hypoglycémie est une situation sérieuse qu'il ne faut pas banaliser. Elle constitue un obstacle majeur pour l'obtention de l'euglycémie et limite l'efficacité du traitement.

Il serait donc souhaitable de bien prendre en compte le risque hypoglycémique dans l'optimisation des choix thérapeutiques et d'envisager la prévention des hypoglycémies comme un objectif à part entière pour l'ensemble des patients.

Points forts à retenir :

- L'hypoglycémie représente le principal facteur limitant l'obtention d'un bon contrôle glycémique,
- L'hypoglycémie a un impact important sur la qualité de vie et la morbidité à court et à long terme,
- La fréquence des hypoglycémies est nettement plus importante chez les diabétiques de type 1 et de type 2 traités à l'insuline,
- La prévention des hypoglycémies est cruciale et passe par l'identification des facteurs de risque ainsi que par un enseignement individualisé pour chaque patient.

Références :

- [1] Cryer PE. Hypoglycaemia : The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 937-48.
- [2] Schlienger J. L. Hypoglycémie nocturne chez un diabétique traité. *Réalités en nutrition et en diabétologie # 22*_Novembre 2009
- [3] Ardigo S, Philippe J. Hypoglycémie et diabète. *Rev Med Suisse* 2008 ;1376-1382
- [4] Ben-ami H, Nagachandran P, Mendekson A et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 281-8.
- [5] Couttaz M, Nicod M, Chassot M et al. Plaidoyer pour un dépistage systématique de l'hypoglycémie du sujet âgé diabétique : une étude prospective. *Rev Med Suisse* 2007 ; 3 : 1071-6.
- [6] Tremblay L. Lignes directrices de pratique clinique 2001 pour la prévention et le traitement de l'hypoglycémie liée au diabète de l'Association canadienne du diabète

Contrôlez vos connaissances !

1. Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie :

- Tremblements, sueurs et pâleur
- Vision floue, paresthésies, malaises et syncopes
- Bradycardie et hypotension artérielle



d- l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue

2. les facteurs de risque des hypoglycémies chez le diabétique :

- Traitement par l'insuline et les sulfamides
- Traitement par les biguanides
- La neuropathie diabétique
- L'insuffisance rénale sévère.

3. La Prise en charge de l'hypoglycémie chez le diabétique comporte : (RF)

- Resucrage immédiat par l'ingestion de 15 g de sucre chez le patient conscient
- Injection d'un mg de glucagon chez le diabétique type 2 sous sulfamides
- Une auto-surveillance glycémique régulière
- Disposer de réserves de glucides, et de son lecteur de glycémie lors de la conduite d'un véhicule

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs du diabétique



A. HATRI, S. TAHARBOUCHT ;
 F. KESSAL, A. MAMMERY ;
 F. HAMROUR, M. AMMI ;
 O. HOCINE, S. ZEKRI ;
 R. GUERMAZ, M. BROURI.
 Service de médecine interne,
 EPH d'El Biar. Alger

Résumé

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une complication fréquente du diabète, qui augmente le risque d'ulcération du pied, d'amputation et d'hospitalisation. Sa prévalence ne fait qu'augmenter. Tous les patients diabétiques doivent bénéficier d'un dépistage de l'AOMI par la mesure de l'IPS. Les particularités de l'AOMI chez le diabétique sont : une topographie lésionnelle distale, des atteintes des artères fémorales profondes, une médiocalcose avec compliance artérielle altérée, l'association à une neuropathie sensitive et motrice, une moindre résistance à l'infection, une évolutivité plus rapide vers les troubles trophiques et un taux d'amputation plus élevé. Les indications thérapeutiques de l'AOMI chez le diabétique sont les mêmes que dans le cadre de l'AOMI du sujet non diabétique.

>>> Mots-clés :

AOMI, Diabète, IPS, Ischémie, Mediacalcose

Abstract

The peripheral artery disease (PAD) is a common complication of diabetes, which increases the risk of foot ulceration, amputation and hospitalization. Its prevalence is increasing. All diabetic patients should be screened for PAD by measuring the ABI. The peculiarities of PAD in diabetics are: a distal lesion topography, damage of the deep femoral arteries, a medial calcification with impaired arterial compliance, association with sensory and motor neuropathy, reduced resistance to infection, scalability faster to trophic disorders and a higher rate of amputation. The therapeutic indications of PAD in diabetics are the same as in PAD of the non-diabetic subjects.

Introduction :

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) résulte d'un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs qui entraîne une perte de charge hémodynamique se traduisant par une chute de l'index de pression artérielle systolique (IPS) qui est le rapport entre les pressions distales des membres inférieurs et la pression systolique humérale. Un IPS inférieur à 0.9 permet de faire le diagnostic.

L'AOMI se présente sous deux formes :

L'ischémie d'effort, avec ou sans signe clinique liés à l'ischémie qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge.

L'ischémie permanente qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

L'AOMI est une complication fréquente du diabète, qui augmente le risque d'ulcération du pied, d'amputation et d'hospitalisation. Sa prévalence ne fait qu'augmenter avec le vieillissement de la population, l'augmentation du nombre de diabétiques et l'âge plus précoce de survenue du diabète de type 2.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes, un dépistage basé sur la seule clinique est insuffisant.

Les particularités de l'AOMI chez le diabétique sont : une topographie lésionnelle distale, des atteintes des artères fémorales profondes, une médiocalcose avec compliance artérielle altérée, l'association à une neuropathie sensitive et motrice, une moindre résistance à l'infection, une évolutivité plus rapide vers les troubles trophiques et un taux d'amputation plus élevé.

Épidémiologie :

Dans 1-2 % des cas les patients ayant une AOMI se présentent pour des symptômes de repos (douleur de décubitus) ou pour des troubles trophiques du pied.

Dans 24 % des cas ils se présentent pour claudication intermittente. La symptomatologie est absente, atypique, ignorée, inconstante ou absente dans 74 % des cas. Dans l'année qui suit le diagnostic, 10% des malades s'aggravent et 5% vont justifier un geste de revascularisation.

- L'existence d'une AOMI multiplie par 5 à 10 le décès d'origine coronarienne et par 2 le risque de décès d'origine tumorale.

- Risque à 1 an en cas d'AOMI isolée : 17% d'événements cardio-vasculaires.

- Événements CV en cas d'atteintes poly-vasculaires :

21.9% en cas d'AOMI + atteinte cérébrale associée.

23% en cas d'AOMI + atteinte coronaire associée.

26% en cas d'AOMI + atteinte coronaire et cérébrale.

Clinique :

La progression de la plaque athéromateuse vers la sténose se fait souvent lentement, ce qui explique le caractère asymptomatique pendant longtemps et une évolution clinique progressive en 4 stades de Fontaine et Leriche :

- **Stade 1 :** latence clinique.

- **Stade 2 :** claudication intermittente d'effort avec un périmètre de marche de plus en plus réduit.

Douleurs à type de crampes au niveau des fesses, des cuisses, du mollet ou du pied apparaissant à la marche, obligeant le malade à s'arrêter.

- **Stade 3 :** Douleurs au repos, parfois permanentes témoin d'une ischémie chronique.

- **Stade 4 :** troubles trophiques à type d'ulcération limitées, escarres et gangrène. Une neuropathie associée est responsable

du caractère indolore de l'ischémie.

La rupture de la plaque peut se produire à tout moment et être responsable d'une occlusion artérielle et d'une ischémie aiguë et mettre en défaut cette évolution en 4 stades progressifs.

L'examen vasculaire va s'atteler à rechercher :

- Une abolition ou diminution d'un ou plusieurs pouls

- La présence d'un souffle fémoral ou poplité.

Éléments fondamentaux pour poser le diagnostic de l'AOMI.

Mais il faut savoir que chez le patient diabétique, la claudication artérielle est moins fréquente du fait de l'atteinte neurologique qui diminue la symptomatologie douloureuse, lorsqu'elle existe, elle est plutôt distale (plante des pieds).

Les douleurs de décubitus sont rares. Les troubles trophiques sont le mode de découverte habituel de l'AOMI chez le diabétique dans plus de 50 % des cas. Ils sont liés aux problèmes artériels, neurologiques, rhumatologiques ou infectieux; ils peuvent survenir à tout moment mais sont favorisés par un traumatisme même minime.

L'examen clinique peut poser des problèmes difficiles.

Le pied diabétique peut être chaud du fait de la neuropathie, camouflant ainsi une ischémie pourtant présente.

Comment diagnostiquer l'AOMI diabétique ?

La mesure de l'IPS est l'outil diagnostique indispensable.

Pression systolique la plus basse prise à la cheville sur la pédieuse et la tibiale post.

L'IPS : $\frac{\text{Pression systolique humérale la plus élevée des deux bras}}{\text{Pression systolique la plus basse prise à la cheville sur la pédieuse et la tibiale post.}}$

La mesure de la PAS au niveau du membre inférieur est effectuée à l'aide d'un

brassard tensionnel, placé au dessus de la cheville et d'une sonde Doppler, placée successivement sur le trajet de l'artère tibiale antérieure ou pédieuse et de l'artère tibiale postérieure. La mesure doit se faire pour chacune des deux artères et le diagnostic d'AOMI est posé lorsque l'IPS < 0.9.

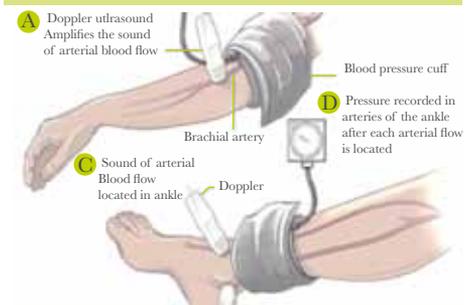
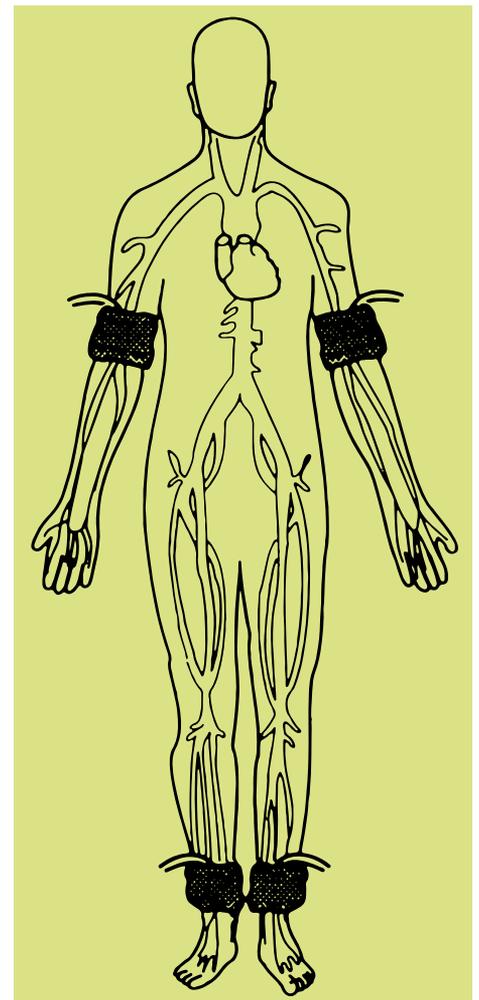


Tableau 1 : IPS : valeurs normales et pathologiques:

<p>1 > IPS < 1.3 : Hémodynamique normale.</p> <p>1 < IPS > 0.9 : AOMI possible : épreuve de Strandness d'effort</p> <p style="text-align: center;">IPS < 0.9 = AOMI.</p> <p>0.70 < IPS < 0.90 AOMI bien compensée.</p> <p>0.40 < IPS < 0.70 AOMI moyennement compensée.</p> <p style="text-align: center;">IPS < 0.40 AOMI décompensée.</p> <p>IPS > 1.3 = augmentation de la rigidité artérielle de type médiocalcose</p>

• l'IPS est corrélé à la sévérité des lésions et à la gravité du stade clinique.

- La prise de pression artérielle systolique distale permet d'apprécier l'état d'ischémie.

On parle d'**ischémie critique en cas de pression inférieure à 50mmHg à la cheville ou Inférieure à 30mmHg au gros orteil**. Il s'agit d'une situation à haut risque d'amputation et de décès.

Par ailleurs en cas d'IPS ≥ 1.30 on parle de médiocalcose qui touche 30% des diabétiques. Les artères des MI sont incompressibles du fait de calcifications de la média des artères ; **la médiocalcose comporte le même risque et nécessite la même prise en charge que l'AOMI.**

Enfin un IPS < 0.9 constitue un marqueur de risque vasculaire, fiable, d'une maladie générale à haute mortalité.

La mesure de l'IPS doit être systématique chez le diabétique et être répétée tous les 3 à 5 ans si elle est normale.

Comment explorer l'AOMI du diabétique ?

A. Bilan vasculaire local :

1. La mesure de l'IPS :

La mesure de l'IPS doit être systématique chez le diabétique et être répétée tous les 3 à 5 ans si elle est normale. En cas de médiocalcose, synonyme de rigidité artérielle chez le diabétique, c'est la pression artérielle du gros orteil qui est mesurée.

Pression au gros orteil (systoe)

Pression digitale : N : 120 mmHg

Index de pression digitale : N : 1 à 0,65



2. Le test de marche sur tapis roulant : protocole de Strandness

Le test est standardisé, la vitesse du tapis roulant est de 3,2 km/h et la pente de 12 %. Il permet d'évaluer le périmètre de début de la claudication puis le périmètre maximal d'arrêt de la marche, la chute de la pression à l'arrêt de l'effort. Une perte de 30% de la pression distale à l'effort signe l'AOMI.

L'exercice élève la pression distale chez le sujet normal ; lors En cas d'AOMI, la pression diminue après l'effort et ce d'autant plus que les lésions artérielles sont mal compensées par la collatéralité. Il aide au diagnostic dans les formes limites. Ce test peut être simplifié et pratiqué au lit du patient après 15 mouvements de flexions / extensions des genoux ou de pédalage.

3. La mesure transcutanée de la pression en oxygène (tcpO²) :

Chez le sujet sain, la valeur de la TcPO² au niveau du pied est d'environ 60 mmHg. Une valeur de TcPO² > 35 mmHg chez un artériopathe témoigne d'une bonne compensation métabolique de l'artériopathie. Une valeur comprise entre 10 et 35 mmHg traduit la présence d'une hypoxie continue. Une TcPO² < 10 mmHg est la preuve d'une hypoxie critique : le pronostic de viabilité tissulaire est altéré. Cette mesure est indiquée au stade d'ischémie permanente.



4. Les explorations par ultrasons :

L'échographie Doppler fournit des renseignements pour le diagnostic et le traitement l'AOMI : la localisation précise des lésions, leur étendue, l'état de la paroi, ainsi que les caractéristiques de la sténose, (le degré de sténose est exprimé en pourcentage de rétrécissement), l'existence d'une circulation collatérale, l'état du réseau d'aval, la nature athéromateuse ou non de la lésion.

5. Les autres techniques d'imagerie :

L'artériographie par cathétérisme reste la méthode de référence concernant l'imagerie des artères.

Cependant, elle oblige à une ponction artérielle, à l'utilisation de rayons X, à l'injection de produit de contraste (risque d'intolérance, d'aggravation d'une insuffisance rénale). Elle fournit des données morphologiques, à un moindre degré une information fonctionnelle, mais aucune information sur les territoires périvasculaires.

L'artériographie est maintenant essentiellement utilisée dans le bilan pré-thérapeutique lorsqu'une indication de revascularisation chirurgicale ou endovasculaire a été portée d'après les éléments cliniques et l'exploration échoDoppler. Elle est remplacée par l'angioTDM et l'angiographie par résonance magnétique.

B. Bilan vasculaire systémique :

1. Le bilan des facteurs de risque artériels :

Il recherche : un tabagisme, une HTA, une dyslipidémie, une obésité, une hérédité.

Une hyperhomocysténémie est recherchée dans les formes juvéniles. Leur prise en charge thérapeutique est discutée.

2. L'athérosclérose est une maladie diffuse qui touche tous les territoires artériels :

Les patients atteints d'AOMI présentent très fréquemment des lésions au niveau des coronaires, des carotides, des artères rénales, de l'aorte, des artères digestives. La survie de ces patients dépend des lésions coronaires et vasculaires cérébrales et des cancers dus au tabac. Un bilan clinique sinon paraclinique doit systématiquement les rechercher. Une sténose des artères rénales et des artères digestives est recherchée en fonction du tableau clinique.

Bilan d'extension : l'Echodoppler doit être demandé pour une étude de l'ensemble de l'arbre artériel :

- Aorte thoraco abdominale.
- Artères rénales, iliaques, fémorales.
- Troncs supra-aortiques.
- Echocardiographie
- Recherche d'une ischémie myocardique silencieuse.

L'AOMI diabétique entre dans le cadre d'une athéromatose, maladie générale et doit être explorée et traitée comme telle.

L'artériopathe meurt de son cœur, de son cerveau ou de son rein.

Traitement

Les indications thérapeutiques de l'AOMI chez le diabétique sont les mêmes que dans le cadre de l'AOMI du sujet non diabétique. Le meilleur équilibre glycémique possible doit être obtenu. La prévention du tétanos doit être faite en cas de trouble trophique. Les mesures spécifiques au terrain diabétique sont la prévention de l'atteinte artérielle et des troubles trophiques avec un dépistage précoce des lésions et une éducation thérapeutique du patient à la prévention des lésions des pieds.

Les objectifs du traitement sont :

1. Contrôle des facteurs de risque vasculaires
2. Prévention des événements cardio-vasculaires (AOMI=haut risque vasculaire global)
3. Amélioration de la fonction: Augmentation du périmètre de marche (CI)
4. Sauvetage de membre (IC, IA)

A. Les traitements médicaux :

1. Le traitement de l'athérome et de la thrombose :

1-1 La suppression des facteurs de risque

Elle doit être l'objectif thérapeutique prioritaire sans lequel les autres moyens thérapeutiques ne peuvent faire preuve d'efficacité durable.

Le tabac :

Une évaluation de la dépendance par le test de Fagerstrom permet de poser l'indication des substituts nicotiques. Une prise en charge psychologique est souvent nécessaire.

Equilibre du diabète :

Sa prise en charge nécessite toujours un bilan complémentaire minimum, rénal et oculaire. Avec comme cible thérapeutique une hémoglobine glyquée < 7 %. L'éducation thérapeutique avec prévention des troubles trophiques est fondamentale.

L'hypertension artérielle :

Les recommandations de l'ESH/ ESC peuvent être appliquées chez l'artériopathe. Les beta-bloqueurs ne sont pas contre-indiqués dans l'AOMI.

Une cible tensionnelle inférieure à 140 pour la systolique et 90 pour la diastolique est recherchée.

Les dyslipidémies :

Les mêmes cibles thérapeutiques chez l'artériopathie des membres que chez le coronarien sont utilisées.

Une statine doit être systématiquement prescrite quel que soit le niveau du LDL cholestérol. On ciblera un taux de LDL cholestérol < 1g / l voir inférieur à 0,7g/l. L'hypertriglycéridémie est souvent améliorée par les règles hygiéno-diététiques et la correction des autres facteurs de risque (obésité) ; parfois une prescription médicamenteuse est nécessaire.

1-2 L'exercice physique :

La marche doit être pratiquée au mieux dans un centre de réadaptation physique. Il est recommandé de faire 30 minutes, 3 fois par semaine, pendant 6 mois.

Les objectifs de l'exercice physique sont :

- Améliorer la qualité de vie en augmentant la distance maximale de marche,
- Améliorer le pronostic au niveau du membre par le développement de réseaux artériels de suppléance,
- Participer à la correction des facteurs de risque cardiovasculaire.

1-3 Les thérapeutiques antithrombotiques

Dès le diagnostic d'une AOMI chez le diabétique, il est raisonnable d'associer

- Antiagrégant : aspirine (75 à 160 mg/j) (grade B) ou clopidogrel 75 mg/J (grade B)
- Statine : démontré avec simvastatine 40 mg si CT > 1,35g/l (grade A)
- IEC : ramipril 10 mg/j, instauration progressive par paliers de 2-4 sem. (grade A)

« Ces recommandations sont également justifiées aux autres stades de l'AOMI asymptomatique »

- Les antiagrégants plaquettaires agissent à différents niveaux de l'agrégation plaquettaire.

L'acide acétyl-salicylique (AAS) inhibe la cyclo-oxygénase de façon irréversible. Les complications digestives et les hémorragies sont doses dépendantes, l'allergie est rare. Les posologies en pathologie artérielle sont de 75 à 300 mg/24 h en prise unique.

Les thiényridines : La ticlopidine et le clopidogrel inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. La ticlopidine est maintenant abandonnée en première intention du fait de ses effets hématologiques (neutropénie et thrombopénie). Le clopidogrel n'a pas ces effets hématologiques ; de très rares cas de purpura thrombocytopenique thrombotique ont été décrits. Son utilisation ne nécessite pas de surveillance de la numération. Des éruptions cutanées et des troubles du transit sont retrouvés avec les deux molécules. Le temps de

saignement est allongé. La posologie du clopidogrel est de 1 comprimé à 75 mg par jour.

Les prostaglandines : La prostaglandine E1 (PGE1) est un puissant vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire. Son utilisation en perfusion est réservée à certains cas d'ischémie critique. Per os ce type de molécule n'a pas démontré d'efficacité significative.

2. Les Vasoactifs :

Actuellement certains vasoactifs ont l'AMM pour l'indication «artériopathie des membres inférieurs» : buflomedil (Fonzylane® 300), extrait standardisé de ginkgo biloba (Tanakan®), naftidrofuryl (Praxilène® 200). Ces produits ont démontré une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50% chez 50 à 60% des malades traités, alors que 20 à 40% des malades proposés au placebo sont améliorés. Leur efficacité reste discutée selon les auteurs.

Les vasoactifs sont prescrits en monothérapie par voie orale dès lors que persiste une gêne fonctionnelle après correction des facteurs de risque et rééducation bien conduite pendant une durée de 3 mois.

B. Les techniques de restauration artérielle :

Les indications de revascularisation prennent en compte le trouble trophique, les lésions artérielles objectivées par l'imagerie (topographie, caractère sténosant ou oblitérant, longueur, aspect calcifié) et la qualité du lit d'aval, les paramètres fonctionnels comme la TcPO2, la possibilité d'avoir une veine utilisable pour un pontage, et bien sûr l'état général du patient avec ses comorbidités et sa capacité antérieure de déambulation.

L'indication est fonction de la topographie des lésions ; à l'étage aorto-iliaque, les lésions sont traitées par voie endovasculaire ou par pontage. Les lésions touchant les axes fémoro-poplités ou jambiers peuvent être traitées par angioplastie si elles sont courtes. Des lésions longues ou étagées font préférer le pontage.

1. Les techniques endovasculaires :

Les principales techniques sont les angioplasties et les endoprothèses (Stent).

C'est l'angioplastie de sténose iliaque qui fournit les meilleurs résultats : 90 % de perméabilité à cinq ans. Les complications immédiates bien que rares doivent être prises en compte. La resténose survient dans 30 % des cas à cinq ans au niveau iliaque, le plus souvent entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois.

2. La thromboendartériectomie :

Elle consiste à enlever le séquestre athéromateux. Elle est essentiellement effectuée au niveau de la bifurcation fémorale.

3. Les pontages court-circuitent une artère pathologique :

Les autogreffes veineuses utilisent une saphène. Les prothèses existent en tous calibres soit en Dacron, soit en Téflon expansé. Tous les types de pontages peuvent être réalisés : anatomiques (aorto-bifémoral, fémoro-poplité, fémoro-jambiers...), extra-anatomiques dans des régions où l'artère ne passe pas habituellement (axillo-fémoral, fémoro-fémoral sus pubien...).

C. Les méthodes hyperémiantes :

La sympathectomie est restreinte à peu d'indications. La stimulation péridurale est parfois proposée.

Conclusion :

Tous les patients diabétiques doivent bénéficier d'un dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs par la mesure de l'IPS tant la fréquence des artériopathies périphériques est élevée dans cette population et son pronostic réservé.

Le traitement médical de l'AOMI associe le contrôle des différents facteurs de risque vasculaire, la prise d'antiagrégant d'une statine et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine. Un programme de réadaptation à la marche doit être effectué dans un centre spécialisé. Le bilan vasculaire général est impératif dès le diagnostic.

Références :

- HAS. Recommandation pour la pratique Clinique. Avril 2006.
- Priollet P et al. L'artériopathie des membres inférieurs en médecine générale. Quelle prise en charge ? I Mal Vasc 2004 ; 29 : 249 – 56.
- Norgren L. and W.R Hiatt et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial Disease (TASL II). European Journal of Vascular and Andovascular Surgery. Vol 33. 2007.
- Bhatt LD, Steg PG, ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardio vascular risk factors. JAMA 2006 ; 295 : 180.189.



Contrôlez vos connaissances !

Répondez par vrai ou faux :

1. L'AOMI est symptomatique dans moins d'un cas sur deux.
2. Plus de 50% des sujets claudicants ont des lésions coronaires.
3. Le traitement interventionnel par chirurgie ou angioplastie doit être envisagé chez le claudicant en première intention.
4. Le diagnostic d'AOMI suffit à mettre en place un traitement par statine.

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

DENOMINATION DU MEDICAMENT : TERBINAN 250 mg, comprimé sécable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Terbinafine 250,00 mg. Sous forme de chlorhydrate de terbinafine 281,25 mg. Excipients : Cellulose microcristalline PH101, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïde anhydre, stéarate de magnésium, eau purifiée q.s.p un comprimé. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé sécable. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : - Onychomycoses, - Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire), - Candidoses cutanées, lorsque ces 2 dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels. La terbinafine administrée per os est inefficace dans le pityriasis versicolor et les candidoses vaginales. Posologie et mode d'administration : Adultes : Un comprimé par jour, de préférence au cours du repas. Durée du traitement : La durée du traitement dépend de l'indication et de la sévérité de l'infection. Les durées de traitement habituelles sont les suivantes : -Intertrigos des orteils (de type interdigital, plantaire/mocassin) : 2 - 6 semaines. -Dermatophyties de la peau glabre, candidoses cutanées ou intertrigos génitaux ou cruraux : 2 - 4 semaines. -Onychomycoses : la durée du traitement est généralement comprise entre 6 semaines et 3 mois. Un traitement de 6 semaines pour les onychomycoses des ongles des mains est généralement suffisant. En ce qui concerne les onychomycoses des ongles des pieds, un traitement de 12 semaines est généralement suffisant, même si certains patients avec une croissance des ongles lente peuvent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes cliniques peut se produire que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain. Patients âgés : Aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin de posologies différentes de celles requises chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge. Insuffisance hépatique : Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. En cas d'insuffisance hépatique et dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, il est recommandé d'initier le traitement à dose plus faible. Chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante légère ou grave, l'élimination de la terbinafine peut être réduite. Insuffisance rénale : Les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie 300 µmol/l) doivent recevoir la moitié de la dose normale. Contre-indications : Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : -Hypersensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients contenus dans ce médicament. -Insuffisance hépatique sévère. -Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min). Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Mises en garde spéciales : La terbinafine n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. Dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, initier le traitement à dose plus faible en cas d'insuffisance hépatique. Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient de rechercher une éventuelle pathologie hépatique. Une atteinte hépatique peut survenir chez des patients avec ou sans maladie hépatique préexistante. De très rares cas d'insuffisances hépatiques graves ont été rapportés, certains ayant pu conduire à une transplantation hépatique ou à un décès. Dans la majorité de ces cas, les patients présentaient des affections sous-jacentes graves et la relation avec la prise de terbinafine était incertaine. La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration. Il convient donc avant toute institution du traitement, d'informer clairement le patient de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de symptômes tels que : fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, urines foncées, selles décolorées, icctère. Altération de la fonction rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie > 300 µmol/l), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée. Enfants : En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de la terbinafine par voie orale n'est pas recommandée. Précautions d'emploi : Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou perte réversible du goût; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : + Rifampicine : Diminution des taux plasmatiques de terbinafine par augmentation de sa clairance plasmatique. Des données in vitro et les résultats d'une étude in vivo ont montré que la terbinafine est un inhibiteur du CYP 2D6. Ces données peuvent avoir des conséquences sur le plan clinique. Pour les médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et ayant une marge thérapeutique étroite à savoir la propofol, le flécaïnide et le métoprolol (lorsqu'il est donné dans l'insuffisance cardiaque), leur taux sérique tend à être augmenté et une adaptation posologique peut être nécessaire. Grossesse et allaitement : Grossesse : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse. Allaitement Le terbinafine est excrété dans le lait maternel et l'utilisation de ce produit est déconseillée pendant l'allaitement. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Aucune étude sur les effets du traitement par terbinafine sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été menée. Effets indésirables : 10% des patients ayant participé aux études cliniques ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents concernent le tractus gastro-intestinal (5%). Les réactions indésirables sont présentées ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquente (≥ 1/10), fréquente (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquente (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique : Très rare : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie : Affections du système immunitaire : Très rare : réaction anaphylactique. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Rare : arthralgie, myalgie, Très rare : lupus érythémateux systémique. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalée, Peu fréquent : dysgueusie, agueusie, Très rare : paresthésie, hypoesthésie, sensation vertigineuse. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : appétit diminué. Investigations : Très rare : perte de poids. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très rare : fatigue. Affections gastro-intestinales : Fréquent : nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, gêne abdominale. Affections hépatobiliaires : Rare : cholestase, Très rare : insuffisance hépatique dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : rash, urticaire, Rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell, angioedème, éruption vésiculaire Très rare : lupus cutané érythémateux, psoriasis, exanthème pustuleux aigu généralisé Fréquence indéterminée : alopecie. Infections et infestations : Très rare : éruption pustuleuse. Surdosage : Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs épigastriques et des vertiges. Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit, une administration éventuelle de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : AGENT ORAL ANTIFONGIQUE, Code ATC: D01BA2. La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamine. La terbinafine est active sur les dermatophytes (Trychophyton, Microsporum, Epidermophyton), sur les levures (Candida, Pityrosporum), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes. Elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène époxydase. L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide. La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas lié au système cytochrome P450). Propriétés pharmacocinétiques : La présence de nourriture affecte modérément la biodisponibilité de la terbinafine (ASC augmentée de moins de 20 %) ce qui ne nécessite aucune adaptation de posologie. Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 µg/ml) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre, ce pic de concentration augmente d'environ 25 %, et l'ASC plasmatique progresse d'un facteur 2,3 par comparaison à une dose unique. Dans ces conditions, on peut estimer la demi-vie d'accumulation ou demi-vie effective à environ 30 heures. La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et se concentre dans le stratum corneum. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux. La terbinafine est aussi présente dans l'ongle, dès les premières semaines de traitement. La terbinafine est métabolisée rapidement et en quantité importante par au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) dont principalement les CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. Les métabolites formés ne possèdent pas d'activité antifongique. Leur excrétion est principalement urinaire. L'excrétion est majoritairement urinaire (70 %), obéissant à un processus pluri-exponentiel qui se caractérise par une demi-vie terminale d'élimination plasmatique de l'ordre de 400 heures. L'âge ne semble pas modifier de manière importante la pharmacocinétique de la terbinafine. Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, on peut observer une baisse d'environ 50 % de la clairance de la terbinafine. Dans ces conditions, une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire. Les études de toxicité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins. Une étude de carcinogénicité orale conduite pendant deux ans chez des souris n'a révélé aucune manifestation néoplasique ou autre anomalie susceptible d'être attribuée au traitement jusqu'à des doses de 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg par jour. Une étude de carcinogénicité menée pendant deux ans chez des rats n'a révélé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques à la dose la plus forte de 69 mg/kg par jour. Les altérations observées peuvent être associées à une prolifération des peroxysomes et semblent spécifiques de l'espèce, car elles n'ont pas été observées dans les études de carcinogénicité conduites chez la souris, le chien ou le singe. Au cours des études menées chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique. Une série standard d'études de génotoxicité in vitro et in vivo n'a révélé aucun signe de potentiel mutagène ou carcinogène. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** Incompatibilités : Sans objet. Durée de conservation : 2 ans. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ambiante et à l'abri de la lumière. Nature et contenu de l'emballage extérieur 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium imprimé) dans deux blisters. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie. **NUMERO(S) D'AUTORISATION .DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 14/13R 172/263. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** LISTE II

Fabriqué par :



Terbinafine

TERBINAN[®]

L'EMPREINTE
D'UN TRAITEMENT
EFFICACE



Terbinan est indiqué chez votre patient diabétique en cas de :

- Onychomycoses
- Dermatophyties cutanées
- Candidoses cutanées

Fabriqué par :

 **بيوفارم**
Biopharm

Information médicale : Human Health Information (HHI)
Lot Krim Belkacem, Ilot 19, N°6, Dar El Beida-Alger
Tel: 023 83 32 53 - Fax: 023 83 33 47
E-mail : hhi@dznetwork.net



Le pied diabétique

A. HATRI, F. HAMROUR,
A. MAMMERI, M. AMMI,
O. HOCINE, S. TAHARBOUCHT ;
F. KESSAL, S. ZEKRI ;
R. GUERMAZ, M. BROURI.
Service de médecine interne
EPH d'El Biar. Alger

Résumé

Le pied diabétique (PDB) est un problème majeur de santé publique avec un taux d'amputations des membres inférieurs toujours très élevé même dans les pays de haut niveau socio-économique. Elles sont responsables d'un coût économique et humain élevés. Le pied diabétique est une complication chronique particulièrement fréquente, souvent associé à une morbidité importante. Les complications podologiques du diabète sont dominées par la neuropathie diabétique, l'artériopathie diabétique et l'infection des ulcérations du pied. La qualité de l'équilibre glycémique et le traitement adapté des facteurs de risque vasculaire figurent parmi les mesures préventives primordiales du pied diabétique ; elles réduisent le risque de complications neurologiques et artérielles qui exposent les patients aux lésions. La prise en charge du pied diabétique doit passer par la décharge du pied avant tout, l'intensification du traitement antidiabétique, les soins locaux et l'antibiothérapie adaptée. Pour la prévention plus directement centrée sur le pied, il importe de rechercher, par un bilan annuel systématique chez tous les patients, à chaque consultation doivent être recherchés : des troubles de la sensibilité (test au monofilament), une diminution ou abolition des pouls et une infection cutanée ou unguéale. La mesure de l'index des pressions systoliques doit être pratiquée chez tous les patients diabétiques

>>> Mots clés :

Diabète, pied, amputation.

Introduction :

Les lésions du pied chez le diabétique, complications chroniques particulièrement fréquentes, sont associées à une morbidité et une mortalité importantes. Les complications podologiques du diabète sont dominées par la neuropathie diabétique, l'artériopathie diabétique et l'infection des ulcérations du pied. Le pied diabétique (PDB) est un problème majeur de santé publique avec un taux d'amputations des membres inférieurs toujours très élevé même dans les pays de haut niveau socio-économique. Elles sont responsables d'un coût économique et humain élevés.

Epidémiologie :

Le diabète augmente de 15 fois le risque d'amputation des membres inférieurs. La gangrène des extrémités est 40 fois plus fréquente. Une amputation au niveau des membres inférieurs serait réalisée toutes les 20 secondes dans le monde chez un patient diabétique. Le coût moyen de la prise en charge d'une plaie du pied diabétique s'élève entre 13 000 à 15 000 US dollars et

Abstract

Diabetic foot is a major public health problem with a rate of amputations of lower limbs still very high even in countries with high socioeconomic level. They are responsible for a high economic and human cost. The diabetic foot is a particularly common chronic complication often associated with significant morbidity and mortality. Podologic complications of diabetes are dominated by diabetic neuropathy, diabetic arteriopathy and infection of foot ulcerations. The quality of glycemic control and the appropriate treatment of vascular risk factors among the essential preventive measures of diabetic foot; they reduce the risk of neurological and arterial complications which expose patients to damage. The management of diabetic foot must go through the discharge of the foot foremost, the intensification of diabetes treatment, local care and appropriate antibiotic therapy. To prevent more directly centered on the foot, it is important to seek, through a systematic annual review for all patients. Each consultation should be sought: sensitivity disorders (monofilament test), reduction or abolition of the pulse and skin or nail infection. The measurement of the ankle brachial index should be performed in all patients with diabetes.

trois quarts des coûts sont imputables à l'hospitalisation. 20 à 25 % des diabétiques consultent au moins une fois dans leur vie pour une lésion du pied. Plus de 50 % des amputations pourraient être évitées.

Physiopathologie (FIG 1) :

Trois complications du diabète sont principalement en cause : la neuropathie, l'artériopathie et l'infection.

L'hyperglycémie chronique, après 20 ans d'évolution du diabète, provoque une polyneuropathie, une dysfonction de la microcirculation, une athérosclérose accélérée, une susceptibilité accrue aux infections et une altération du tissu conjonctif.

La neuropathie joue un rôle étiopathogénique (isolée ou en combinaison avec d'autres facteurs) dans 90% des cas.

1. La neuropathie.

Bien que la neuropathie soit la plus fréquente des complications spécifiques du diabète, elle est souvent sous évaluée voire oubliée. L'ensemble des nerfs de l'organisme peut être touché expliquant le polymorphisme clinique. La présence d'une neuropathie augmente avec l'ancienneté du diabète, l'âge du patient et surtout le déséquilibre métabolique.

Parmi les nombreuses formes possibles c'est la polyneuropathie distale, bilatérale et symétrique qui est la plus fréquente. Cette forme est principalement à l'origine des lésions du pied diabétique.

Le pied devient hyposensible, indolore et vulnérable aux microtraumatismes répétitifs dans les zones d'appui.

Le pied de Charcot est une complication rare mais gravissime de la neuropathie diabétique, conduisant à des déformations architecturales du pied responsables d'une instabilité ostéo-articulaire majeure pouvant conduire parfois à

l'amputation. Il s'agit d'une atteinte hautement destructrice et fréquemment indolore.

2. L'ischémie :

L'artériopathie des membres inférieurs, plus fréquente chez les diabétiques, est aggravée par l'association d'autres facteurs de risque vasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie), elle touche principalement l'artère fémorale profonde et les tibiales. Comparée au patient non diabétique, l'artériopathie diabétique est plus précoce, plus sévère, plus distale et diffuse, plus évolutive. Elle est à l'origine de retard de cicatrisation et d'évolution vers la nécrose ou la gangrène pouvant conduire à l'amputation. En cas d'artériopathie, le diabète multiplie les amputations par 5 et les décès par 10.

3. L'infection :

Joue un rôle aggravant des plaies et est à l'origine des hospitalisations. La flore est poly microbienne et son identification nécessite un prélèvement profond, elle est favorisée par le déséquilibre glycémique qu'elle aggrave. Elle est exceptionnellement à l'origine directe d'une plaie. Seule une mycose interdigitale peut devenir creusante par surinfection bactérienne. En l'absence de neuropathie ou d'artérite, l'infection sera rapidement prise en charge car le patient sera douloureux. En revanche l'infection d'une plaie préexistante est un facteur d'aggravation majeur qui peut mettre en péril le membre et parfois la vie du patient. La plaie du pied a une cause micro-traumatique, passée inaperçue dans l'immense majorité des cas à cause de la neuropathie.

Les causes habituelles de traumatismes sont les chaussures inadaptées, les corps étrangers dans la chaussure, l'hyperkératose, les ongles blessants, la pédicurie de salle de bain (arrachage de peau, plaie par outil de pédicurie métallique), les mycoses (intertrigo avec fissure surinfectée par bactérie), les brûlures (thermiques : bouillottes, chimiques : coricide), les

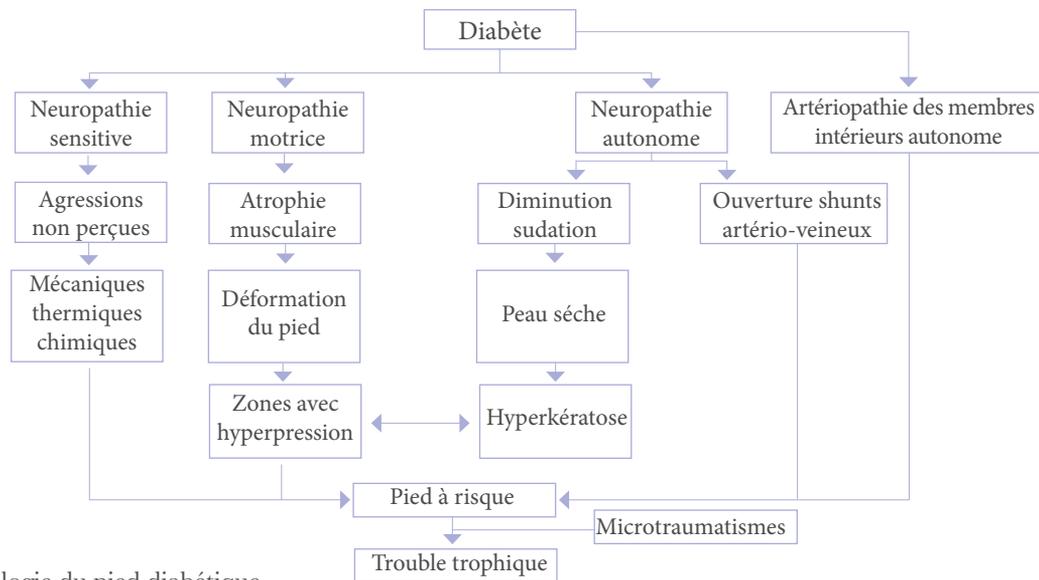


Figure 1 : physiopathologie du pied diabétique

traumatismes divers et les œdèmes (frottements des chaussures trop serrées).

Une classification de l'infection en 4 grades a été adoptée par le Consensus International :

. **Grade 1** : absence d'infection clinique : pas de rougeur, pas d'écoulement, pas de fièvre,

. **Grade 2** : infection cutanée avec rougeur < 2 cm autour de la plaie, présence de pus,

. **Grade 3** : infection sous-cutanée avec rougeur > 2 cm : atteinte profonde ostéoarticulaire, dermohypodermite bactérienne ou nécrosante, fasciite nécrosante,

. **Grade 4** : tous les autres grades possibles mais avec des signes généraux : fièvre > 38°, hyperleucocytose > 12 000/mm³, tachycardie > 90/mn.

Conduite à tenir devant une plaie du pied diabétique

• L'amélioration de l'équilibre glycémique est toujours nécessaire et implique une intensification du traitement.

• Il faut faire préciser la date de début de la plaie, le mécanisme de la plaie (chaussures, ongle agressif, hyperkératose plantaire, brûlures, mycoses) afin de l'éradiquer en urgence.

• Une mesure précise de la plaie (longueur, largeur, profondeur) et une photographie numérisée permettent de suivre l'évolution de la cicatrisation. La présence d'un contact osseux à l'exploration clinique, par un stylet boutonné métallique stérile doit être systématique car fortement en faveur d'une ostéite sous-jacente.

• Un statut vasculaire du pied doit être précisé par la mesure de l'index des pressions systoliques complété éventuellement par un écho doppler artériel qui doit décrire les sténoses ou occlusions des artères des membres inférieurs.

• Un prélèvement bactériologique doit être fait systématiquement devant toute plaie du pied diabétique.

• La radiographie du pied est faite pour

rechercher des signes d'ostéite : érosion corticale, géodes, lyse osseuse.

• En cas de mal perforant plantaire, on procède à la mise en décharge stricte de la plaie, un débridement agressif, les soins locaux doivent faire cicatriser le mal perforant plantaire en 4 à 6 semaines. Selon les cas, la décharge pourra se faire grâce à une chaussure de décharge de l'avant-pied.

• Une plaie ischémique nécessite les mêmes soins ; la décharge est essentielle et identique aux plaies neuropathiques. Le bilan vasculaire permet de poser les indications de revascularisation : angioplasties ou pontage distal. En cas de pied ischémique, la détersion sera beaucoup plus prudente, voire contre-indiquée s'il existe une nécrose (seule la nécrose à base inflammatoire doit être débridée). Un simple séchage par un colorant type fluorescéine aqueuse à 1 % tentera de laisser se délimiter la nécrose.

• En plus des soins locaux, la prise en charge de l'infection passe par un traitement antibiotique adapté : amoxicilline + acide clavulanique ou Pyostacine® en probabiliste. Le changement d'antibiotique en fonction des prélèvements bactériologiques ne se fera qu'en cas d'absence d'amélioration clinique car le traitement ne vise pas à stériliser absolument les prélèvements. La durée d'antibiothérapie nécessaire pour les parties molles est de 3 semaines ; il est important de dépister une dermohypodermite bactérienne ou une fasciite nécrosante sur pied non ischémique qui sont les seules urgences chirurgicales. Le débridement doit être large mais doit être conservateur au niveau osseux.

• Le traitement de l'ostéite est d'abord médical : antibiothérapie double de 6 à 12 semaines à bonne diffusion osseuse après biopsie osseuse (pas toujours contributive) associée à une décharge stricte avec chaussure de décharge, équilibre du diabète, soins locaux. Certaines équipes y associent un traitement chirurgical : ostéotomie conservatrice limitée au tissu osseux atteint. Si la nécrose est douloureuse et inflammatoire,

cela nécessite une exploration et un débridement, la douleur étant d'abord à considérer comme un signe infectieux plus qu'ischémique.

• En cas de plaie ischémique infectée, la momification d'orteils est obtenu par l'assèchement de la nécrose par un antiseptique type polyvidone iodée ou fluorescéine aqueuse à 1 % associée à la décharge stricte et une antibiothérapie par voie générale de 3 semaines. Ceci permet généralement de maîtriser le processus infectieux sur un terrain ischémique. Il permet une cicatrisation avec amputation a minima limitée à la zone momifiée.

Prévention :

1. Soigner ses pieds et avoir une hygiène irréprochable.

• Laver chaque jour les pieds à l'eau tiède et au savon.

• Bien sécher et essuyer entre les orteils afin d'éviter l'apparition de mycose entre les doigts de pied pouvant provoquer une surinfection.

• Appliquer une crème hydratante si la peau est sèche.

2. Ce qu'il faut éviter :

• Éviter les ongles trop courts et de les couper trop vifs; il est conseillé de les limer.

• Ne pas utiliser un instrument tranchant pour les corps et durillons.

• Éviter de prendre des bains de pieds prolongés.

• Éviter de marcher pieds nus.

3. Les chaussettes :

• Les changer tous les jours.

• Éviter de porter des chaussettes neuves plus de 4 heures.

• Choisir les chaussettes en coton ou en fibres naturelles; éviter les plis.

4. Les chaussures :

• Les acheter en fin de journée lorsque les pieds sont plus enflés.

• Plusieurs paires sont nécessaires pour varier les appuis et frottements.

• Passer la main dans les chaussures avant

de les mettre afin de s'assurer de l'absence d'éléments pouvant être sources de traumatismes.

- Limiter les talons à 5 cm de hauteur.
- Mettre des chaussures au cours de toutes les saisons, même l'été.
- Préférer les chaussures à lacets.
- Choisir des chaussures souples.
- Ne pas porter de vieilles chaussures qui peuvent être sources de traumatisme
- Attention aux chaussures neuves ou mal adaptées.
- **Ne pas oublier de mettre à jour la vaccination anti-tétanique.**

Ce qu'il faut retenir :

- Le risque d'amputation est multiplié par 15 chez le diabétique.
- La neuropathie est responsable de lésions du pied dans 90% des cas, elle s'exprime essentiellement par des troubles de la sensibilité.
- L'infection joue un rôle aggravant et est à l'origine des hospitalisations.
- Les prélèvements bactériologiques sont indiqués en cas d'infection
- La prise en charge du pied diabétique doit passer par la décharge du pied avant tout, l'intensification du traitement antidiabétique, les soins locaux et l'antibiothérapie adaptée.
- A chaque consultation doivent être recherchés : des troubles de la sensibilité (test au monofilament), une diminution ou abolition des pous et une infection cutanée ou unguéale.

conclusion :

La qualité de l'équilibre glycémique et le traitement adapté des facteurs de risque vasculaire figurent parmi les mesures préventives primordiales du pied diabétique ; elles réduisent le risque de complications neurologiques et artérielles qui exposent les patients aux lésions. Pour la prévention plus direc-

tement centrée sur le pied, il importe de rechercher, par un bilan annuel systématique chez tous les patients, les quatre facteurs de risque impliqués (neuropathie, artériopathie, déformations du pied, antécédents de plaie ou d'amputation). Cette surveillance permet en effet de définir une stratégie préventive croissante en fonction du risque.

Références :

- International working group on the diabetic foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Noordwijk kerhout: International working group on the diabetic foot ; 2007.
- Wukich DK, Armstrong DG, Attinger CE, et al. Management of diabetic foot disorders : a clinical guide. Diabetes Care 2013 ; 36 : 2862-71.
- Harrington C, Zagari MJ, Corea J, et al. A cost-analysis of diabetic lower-extremity ulcers. Diabetes Care 2000 ; 23 : 1333-8.
- Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, et al. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 : 2129-34.
- Halimi S, Benhamou PY, Charras H. Le coût du pied diabétique. Diabète metab, 1993, 19, 518-522.
- M. Leutenegger, D. Malgrange, H. Boccalon, P. Fontaine, I. Got, P. Valensi, B. Yomotov. Le pied diabétique en 1996. Texte validé par les membres des conseils d'administration et scientifique de L'Alfediam
- I. Got. Physiopathologie du pied diabétique et problèmes diagnostiques. Revue de L'acomen, 1999, Vol.5 , N°4
- Bertin E, Leutenegger M. Physiopathologie du pied diabétique et de ses complications. Stv1999 ; 1 : 30-37
- Ha Van G, Heurtier A, Marty L, Danan JP, Koskas F, Grimalder A. Pied diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-L-20, 1997
- Le pied diabétique. Rapport de l'HAS juillet 2007. www.ha-sante.fr

Contrôlez vos connaissances !

Répondre par vrai ou faux :

1. Le changement d'antibiotique en fonction des prélèvements bactériologiques ne se fera qu'en cas d'absence d'amélioration clinique car le traitement ne vise pas à stériliser absolument les prélèvements.
2. La mesure de l'index des pressions systoliques (IPS) n'est pas obligatoire chez le patient diabétique.
3. L'artériopathie diabétique se caractérise par sa topographie distale.

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

NEURICA

Sensation
de brûlure

Douleurs

Fourmillements

Picotements

Sensibilité
au froid

Impossible à ignorer
possible à traiter



Neurica est indiqué en première intention dans
le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques



Neurica est indiqué en première intention dans
le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales

Information médicale : Human Health Information (HHI)
Lot Krim Belkacem, Ilot 19, N°6, Dar El Beida-Alger
Tel: 023 83 32 53 - Fax: 023 83 33 47
E-mail : hhi@dznetwork.net

Fabriqué par :



La neuropathie diabétique périphérique

en 10 questions

(* Première partie)

N. DAMMENE-DEBBIH* ;
F. KESSAL**, **A. HATRI**** ;
A. MAMMERI, **R. GUERMAZ**** ;
D. LOUNIS*, **M. BROURI****

* Service de médecine interne HCA Alger

** Service de médecine interne EPH El Biar, Alger

Résumé

La neuropathie diabétique périphérique est une complication invalidante et potentiellement grave pouvant conduire à l'amputation, et dont le développement est principalement déterminé par l'hyperglycémie chronique. Sa prévalence est variable en fonction des études, néanmoins, elle est estimée à 30 % au moment du diagnostic et croît avec la durée du diabète. Son diagnostic est clinique, il doit être précoce grâce à des outils simples et fiables au moyen du monofilament de 10 g de Semmes-Weinstein ou d'un diapason de 128 Hz (12-16). Sa prise en charge repose, d'abord et avant tout, sur l'équilibre glycémique et secondairement sur des traitements médicamenteux, à visée symptomatique, ayant fait l'objet de recommandations internationales

>>> Mots-clés :

Neuropathie périphérique, diabète, monofilament.

Abstract

Peripheral diabetic neuropathy is an invalidating and potentially serious complication being able to lead to the amputation, and whose development is mainly given by the chronic hyperglycemia. Its prevalence is variable according to the studies, nevertheless, it is estimated at 30% at the time of the diagnosis and grows with the duration of the diabetes. Its diagnosis is clinical, it must be early thanks to tools simple and reliable by means of monofilament of 10 g Semmes-Weinstein or of a tuning fork of 128 Hz (12-16). Its assumption of responsibility rests, initially and above all, on balance glycemic and secondarily on medicamentous treatments, with symptomatic aiming, having been the object of international recommendations

>>> Key-words :

Peripheral neuropathy, diabetes, monofilament testing.

Epidémiologie :

L'estimation de sa prévalence est variable de 10 à 60 % selon les études (1), en fonction des critères utilisés selon que la neuropathie est symptomatique ou non et selon les moyens et les outils utilisés, à savoir un diagnostic basé uniquement sur la clinique, ou à l'aide du monofilament, ou de l'exploration quantitative instrumentale de la sensibilité ou de l'électro-neuro-myogramme. La prévalence croît avec la durée du diabète. En Algérie, une enquête portant sur 560 patients de médecine générale, retrouve une prévalence de 35% de neuropathie diagnostiquée au moyen du monofilament.

Est-elle une complication du diabète, précoce ou tardive ?

La neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, comme pour la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après le diagnostic (2), en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie, mais aussi d'autres toxiques neurologiques associés, comme le tabac ou l'alcool.

Elle atteint environ 30 % des sujets diabétiques au moment du diagnostic (3) avec des extrêmes allant de 8 à 54 % dans le diabète de type 1 et de 13 à 46 % dans le diabète de type 2 (1).

* Compte-tenu de la longueur de l'article, nous vous en livrons ici seulement la première partie. la seconde partie de cet article sera publiée au prochain numéro (N° 3) en Septembre 2016.

Existe-t-il des facteurs favorisants ?

En plus du déséquilibre glycémique et de l'ancienneté du diabète, d'autres facteurs de risque de survenue de l'atteinte nerveuse ont été identifiés (4) :

- L'âge : la fréquence est très grande au-delà de 65 ans
- Une grande taille, sans doute en raison de la plus grande longueur des fibres
- L'insuffisance rénale
- Le tabagisme
- Le surpoids
- La dyslipidémie
- L'alcool.
- L'hypertension artérielle
- Les carences nutritionnelles, vitaminiques.

Quel est son mécanisme physiopathologique ?

L'hyperglycémie chronique est le déterminant du développement de la neuropathie ; le syndrome métabolique contribue vraisemblablement aux lésions nerveuses. Les dépôts graisseux au sein des nerfs, la glycosylation protéique extracellulaire, le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif en sont des mécanismes possibles. De plus, des signaux contre-régulateurs peuvent entraîner une inflammation chronique.

Il s'agit donc d'une atteinte métabolique qui ne semble pas se distinguer histologiquement d'autres étiologies métaboliques telles que l'alcoolisme ou l'urémie. S'y associe une atteinte vasculaire, par oblitération du fin réseau des vasa nervorum qui est intimement mêlé aux différentes fibres nerveuses présentes dans le nerf périphérique; l'hypoxie endoneurale est, en effet, acceptée par tous les auteurs (5). Contrairement aux autres complications microangiopathiques que sont la rétinopathie et la glomérulopathie, l'effet à retardement de ce que l'on appelle la « mémoire glycémique » n'est pas certain (6) pour la polyneuropathie. Il semble que son évolution soit contemporaine de celle de l'hyperglycémie.

Comment la dépister ?

Le diagnostic de neuropathie diabétique est **Clinique**.

La neuropathie débutante est souvent silencieuse, et doit être recherchée activement par :

→ **L'interrogatoire ++++**

Le patient rapporte des symptômes sensitifs distaux symétriques

débutant toujours aux membres inférieurs après plusieurs années d'hyperglycémie chronique. Parfois, il s'agit d'en-gourdissements, de paresthésies ou de douleurs.

Le questionnaire DN4 (douleur neuropathique en 4 questions) est particulièrement intéressant pour confirmer le diagnostic de neuropathie douloureuse car rapide, facile à utiliser et valide (7) :

Un score $\geq 4/10$ a une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90% pour identifier la douleur neuropathique.

A noter que l'absence de plainte n'élimine pas le diagnostic.

→ **L'examen clinique comporte :**

- L'examen des pieds systématique est aussi important en consultation de diabétologie que l'auscultation cardiaque en cardiologie (+++) à la recherche en particulier d'une hypoesthésie, parfois d'hyperkératose anormale aux points d'appui.

- La recherche des réflexes ostéo-tendineux, abolis au même niveau que la symptomatologie sensitive (par exemple, les achilléens sont abolis dans la polyneuropathie en chaussettes).

N'oubliez pas

Il est facile de diagnostiquer une polyneuropathie diabétique périphérique **douloureuse** : Il suffit de peu de moyens,

→ Une bonne anamnèse

→ Un bon examen clinique

On s'aide du Questionnaire **DN4**, **d'utilisation simple et fiable en pratique quotidienne**

- On peut dépister la neuropathie de façon rapide et fiable au moyen du Neuropen®, petit stylo muni à une de ses extrémités d'un monofilament de 10 g pour tester la sensibilité tactile pour les grosses fibres et d'une pointe mousse à l'autre extrémité pour tester la sensibilité à la piqûre pour les petites fibres (schéma 1). C'est un test global simple, standardisé et validé : on applique le filament perpendiculairement à la surface de la peau, en appuyant doucement jusqu'à ce qu'il se plie, sur la face plantaire des pieds. A noter que les trois sites à tester sur chaque pied sont : la face plantaire de la tête du premier métatarsien, de la tête du cinquième métatarsien et la pulpe de l'hallux. La durée totale du test comprenant l'approche du filament, le contact cutané et le retrait doit durer environ 2 secondes. On cote le résultat en fonction du nombre d'applications détectées. Ce test ne permet pas de récuser le diagnostic de neuropathie

s'il est normal, en particulier devant une symptomatologie de douleurs neuropathiques, typiques d'une atteinte des petites fibres.

- Le test de la sensibilité épicrotique (pique-touche, sans blesser les pieds, etc.), thermoalgique, proprioceptive, vibratoire (perte de sensibilité vibratoire sur le dos du gros orteil avec un diapason de 128 Hz (12-16),

Les deux outils diagnostiques : diapason, et monofilament sont les plus utilisés car ils sont simples, leur altération expose les patients au risque podologique c'est-à-dire au risque de développer une plaie chronique.

Schéma 1 : Test au mono-filament de nylon 5.07 ou 10 g



D'autres outils diagnostiques simples sont à citer comme le Neuropad® qui est un patch qui change de couleur en cas d'anomalie de la sudation, ce test est cependant peu spécifique. Le Vibratip® est d'utilisation très simple et semble avoir une sensibilité (80 %) et spécificité (82 %) comparables à celles du monofilament.

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, le dépistage de la neuropathie périphérique doit être fait au moment du diagnostic de diabète et une fois par année par la suite. Chez les personnes atteintes de diabète de type 1, le dépistage doit être fait après une durée du diabète de cinq ans et une fois par année par la suite (8).

N'oubliez pas

L'absence de plainte n'élimine pas le diagnostic, il faudra alors la dépister de façon rapide et fiable au moyen d'un monofilament : c'est un test global simple, standardisé et validé.

6. Comment se présente-t-elle cliniquement ?

Au stade précoce, les symptômes sont principalement sensitifs, notamment des paresthésies ou des hypoesthésies; ces symptômes sont d'abord symétriques et se développent au niveau de la partie distale des jambes, puis évoluent avec le temps vers une atteinte proximale pour toucher également les membres supérieurs. Les symptômes moteurs ne se manifestent que dans les stades avancés.

Plusieurs présentations pouvant coexister sont possibles.

a- polyneuropathie distale symétrique à prédominance sensitive (PDS) :

- C'est la plus fréquente+++
- Elle comporte toujours une atteinte des petites fibres amyéliniques qui sont les plus nombreuses.
- Elle concerne plus de 40 % des diabétiques de plus de 25 ans d'évolution.
- Elle est chronique et progressive ; la régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée. Elle se manifeste par :
 - Des paresthésies distales, initialement orteils et plantes des pieds, puis plus proximales, fourmillements, sensation de cuisson, de peau cartonnée, de douleurs « électriques », de crampes ;
 - Parfois des douleurs, pouvant être atroces, sensation d'« arc électrique », sensation d'écrasement, de brûlure ;
 - Une hypoesthésie, est reconnue lorsqu'une plaie reste indolore, ou lorsque des cors volumineux sont parfaitement tolérés ;
 - Abolition des réflexes achilléens et rotuliens ;
 - Tardivement, par des déformations de la voûte plantaire, des orteils, le maintien de positions vicieuses, l'acquisition de points d'appui anormaux. La forme caricaturale : le pied « cubique » de Charcot est rare et tardive où le pied a acquis une forme quasi parallépipédique, avec un aspect radiologique du tarse impressionnant de déminéralisation et d'impactions des articulations, pouvant faire évoquer, à tort, une ostéite étendue.

b- Polynévrite asymétrique proximale ou neuropathie diabétique proximale (NDP) ou amyotrophie diabétique

- Elle est beaucoup plus rare.
- La présentation caractéristique est celle d'une radiculopathie touchant L2, L3 et parfois L4, dont la présentation

caractéristique est celle d'une atteinte extrêmement douloureuse d'une cuisse (cruralgie) suivie d'une fatigabilité douloureuse proximale évoluant rapidement vers un déficit moteur et une amyotrophie. L'atteinte peut s'étendre à la jambe ou à la cuisse controlatérale. Il s'agit d'une atteinte inflammatoire avec microvascularite endoneurale, impressionnante par l'amyotrophie et la cachexie associées. Elle peut s'associer également à un syndrome dépressif.

c) Polyradiculopathie thoracique ou neuropathie thoraco-abdominale :

- Elle est rare.
- Elle se présente comme des douleurs thoraciques ou abdominales en héli-ceinture correspondant à un ou plusieurs niveaux entre D4 et D12, faisant longtemps errer le diagnostic vers une étiologie gastro-intestinale, hépatique, etc. Elle peut s'associer à la NDP.

d) Mononévrite :

- Elle représente 5 à 10 % des neuropathies sensorimotrices.
- Elle est asymétrique et aigue.
- Le mécanisme est, là encore, une microvascularite endoneurale.
- Aucun nerf n'est théoriquement épargné, mais les situations rencontrées généralement sont les paralysies des nerfs crâniens, notamment la paralysie du VI, voire du III, du IV ou du facial, d'un côté.
- L'atteinte des membres se traduit le plus souvent par un déficit brutal et douloureux de l'extension d'une cheville.
- Les membres supérieurs sont moins souvent touchés.
- Il faut les différencier des compressions focales des nerfs qui sont habituelles et communes au cours du diabète. Le syndrome du canal carpien est le plus fréquent, souvent bilatéral, même s'il est asymétrique.

e) Multinévrites :

- Elles sont rares.
- C'est l'atteinte de plusieurs nerfs souvent d'un seul côté.
- Le diagnostic différentiel principal se pose essentiellement avec les vascularites.

N'oubliez pas

- Le diagnostic de neuropathie diabétique est **clinique**.
- L'examen des pieds **systematique** est aussi important en consultation de diabétologie que l'auscultation cardiaque en cardiologie.
- Au stade précoce, les symptômes sont principalement sensitifs, les symptômes moteurs ne se manifestent que dans les stades avancés.
- La polyneuropathie distale symétrique à prédominance sensitive : est la présentation clinique la plus fréquente.

Abréviations :

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions.

EMG : électromyographie

EVA : L'Echelle Visuelle Analogique

FDA : Food and Drug Administration

GAJ : Glycémie a Jeûn

GPP : Glycémie Post-Prandiale

HAS : Haute Autorité de Santé

NDP : Neuropathie Diabétique Proximale ou polynévrite asymétrique proximale.

NICE : National Institute for health and Care Excellence

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

PDS : Polyneuropathie Distale Symétrique à prédominance sensitive.

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

SNRI : Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor

TCA : TriCyclic Antidepressant

UKPDS : The UK Prospective Diabetes Study

Bibliographie :

1. Ziegler D et al, Diabetes Care 2008 ; 31:464
2. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care 2001;24:1448-53.
3. Edwards E and Fox, Pharmacol Ther 2008 ; 13:233.
4. S Tesfaye NEJM 2005, 352: 341-50
5. Zochodne DW, Int Rev Neurobiol 2002 ; 50:161
6. Martin C et al, Diabetes Care 2014 ; 37:31
7. Bouhassira D et al, Pain 2005 ; 114:29
8. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes Care. 2001;24:250-6.
9. Callaghan BC et al, Diabetic neuropathy ; Curr Opin Neurol 2012 ; 25:536.
10. 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.
11. Hartemann A et al, Diabetes Metab 2011 ; 37:377.

12. Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, et al. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:161-7.
13. Bosi E, Conti M, Vermigli C, et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005;48:817-23.
14. Chaudhry V, Stevens JC, Kincaid J, et al. Practice advisory: utility of surgical decompression for treatment of diabetic neuropathy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:1805-8.
15. V. Martinez et al. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur.
16. NICE Neuropathic Pain 2010 Guideline UK's National Institute for health and Clinical Excellence www.nice.org.uk/guidance/CG96.

QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non »

Interrogatoire du patient :

QUESTION 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen du patient :

QUESTION 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : / 10

Quelle démarche adopter face à la néphropathie diabétique



A. FELLAK, A. HATRI ;
F. KESSAL, N. DAMMEN DEBBIH ;
F. HAMROUR, R. GUERMAZ ;
S. ZEKRI, M. BROURI.
Service de médecine interne.
EPH El Biar. Alger

Résumé

1. La néphropathie diabétique (ND) est un facteur indépendant du risque cardiovasculaire. L'hypertension artérielle et la protéinurie en sont les deux principaux facteurs favorisant son installation et sa progression vers l'insuffisance rénale terminale.
2. Son dépistage précoce doit être organisé : il passe par la quantification qualitative puis quantitative de la protéinurie et l'appréciation du débit de la filtration glomérulaire. Cette démarche autorise la classification de l'atteinte rénale.
3. La progression de la ND peut être freinée en agissant sur les différents facteurs aggravants associés. Au delà de leur effet antihypertenseur, les bloqueurs du système rénine-angiotensine ont prouvé leur efficacité sur la protéinurie et la filtration glomérulaire.
4. La prise en charge thérapeutique de la ND est dynamique et personnalisée. Les cibles thérapeutiques sont dépendantes du risque cardiovasculaire individuel.

>>> **Mots clés :**

Néphropathie diabétique, dépistage précoce, objectifs thérapeutiques.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is an independent cardiovascular risk factor. Hypertension and proteinuria are the two main factors heading for its setting and progression to end-stage renal disease.

Early detection should be organized ; it involves the quantitative and qualitative quantification of proteinuria and the appreciation of glomerular filtration rate. This approach helps the classification of kidney injury. DN progression can be delayed or prevented by acting on the associated aggravating factors. Behind their antihypertensive effect, the renin-angiotensin system blockers are efficient on proteinuria and glomerular filtration.

The therapeutic management of DN should be dynamic and personalized. The therapeutic targets are dependent on the individual cardiovascular risk.

>>> **Key words:**

diabetic nephropathy, early detection, treatment targets.

Introduction :

La néphropathie diabétique (ND) est un facteur indépendant du risque cardiovasculaire. Sa prise en charge précoce est corrélée à une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires. Indépendamment du diabète, d'autres facteurs associés précipitent sa progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ceci souligne l'importance d'organiser son dépistage au stade le plus précoce.

Comment progresse la néphropathie diabétique ?

Les lésions observées au cours de la ND sont le plus souvent hétérogènes : glomérulaires, vasculaires et interstitielles. Glomérulosclérose, néphroangiosclérose et fibrose interstitielle s'associent à des degrés variables.

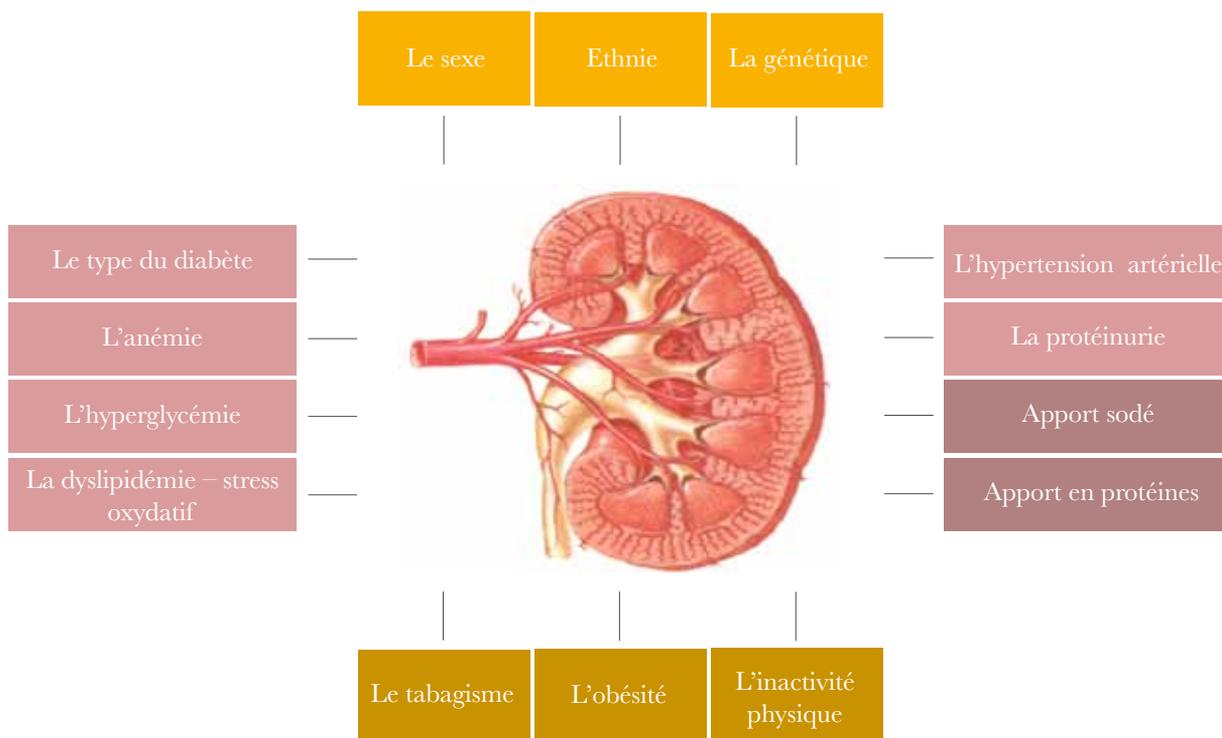
Dans le premier stade de la ND, on observe une augmentation de la filtration glomérulaire associée à une hypertrophie rénale ; s'ensuit une fuite d'albumine qui selon son taux peut aller de la microalbuminurie (néphropathie incipiens) à la macroalbuminurie (néphropathie avérée) et à la baisse de la filtration glomérulaire avec installation d'une insuffisance rénale chronique.

Figure 1 : progression de la néphropathie diabétique.



Une intervention thérapeutique précoce permet le plus souvent d'éviter l'aggravation des lésions rénales. (Figure 1). Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la progression des lésions rénales observées et précipitent l'installation de l'insuffisance rénale terminale requérant l'épuration extra rénale. (Figure 2).

Figure 2 : les différents facteurs aggravants la néphropathie diabétique



Comment expliquer cette progression ?

1- Le déséquilibre glycémique : est un facteur aggravant de la ND. Le glucose interagit avec les groupements amines des protéines pour former des produits de glycosylation. Les produits de glycation sont réversibles lorsque le contrôle glycémique est amélioré. En présence d'une hyperglycémie prolongée, on aboutit à une glycation irréversible des protéines altérant leurs fonctions et leur faisant

acquérir des propriétés pro inflammatoires. D'autre part, l'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration est associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et en présence des dérivés glyqués, elle induit des modifications morphologiques : prolifération mésangiale, expansion matricielle et épaissement de la membrane basale. L'équilibre glycémique optimal n'est obtenu qu'au prix d'une prise en charge thérapeutique dynamique et person-

nalisée. Une cible d'hémoglobine glyquée $\leq 7\%$ intervient favorablement sur la ND en ralentissant sa progression.

2- L'hypertension artérielle : facteur aggravant reconnu de la ND, doit être impérativement identifié et pris en charge.

3- La protéinurie : en plus d'être un indicateur de l'atteinte rénale, a un caractère « néphrotoxique », en d'autre terme l'atteinte rénale est « dose » dépendante de l'excrétion urinaire de l'albumine.

Les mécanismes d'action de ces deux facteurs sont imbriqués avec un effet synergique dans la constitution de la sclérose. L'intervention du trouble hémodynamique qu'est l'HTA sur le rein, se résume en l'augmentation de la pression intraglomérulaire, résultat d'un déséquilibre entre les résistances efférentes post-glomérulaires et la vasodilatation pré-glomérulaire produite par l'hyperglycémie. Cette augmentation de la pression glomérulaire fait le lit de la sclérose glomérulaire et est à l'origine de l'augmentation de l'excrétion urinaire de protéines dont une partie est réabsorbée par le tube contourné proximal. Il s'en suit une libération excessive de facteurs de croissance stimulant et majorant la sclérose glomérulaire et la fibrose interstitielle.

D'autres facteurs aggravent la progression de la ND

1- L'infection urinaire : cystite et pyélonéphrite asymptomatiques méritent d'être dépistés chez tous diabétiques.

2- La iatrogénie : l'utilisation de médicaments potentiellement néphrotoxiques et/ou de produits de contraste impacte de façon péjorative la filtration glomérulaire du diabétique aux reins déjà en situation délicate. La prudence est majorée chez ceux sous métformine ou présentant une déshydratation. L'automédication est tout aussi dangereuse.

3- L'anémie : l'anémie est un indicateur clé d'une altération précoce de la fonction rénale, non traitée elle peut provoquer des dégâts cardiaques importants avec une hausse du débit cardiaque accompagnée d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Le syndrome anémique et les dégâts cardiovasculaires sont à l'origine d'une dégradation importante de la qualité de vie du diabétique. Négligés et méconnus, ils entraînent une fatigue aussi bien psychique, physique et sexuelle.

4- Le tabagisme : aggrave la protéinurie et augmente le RCV. Son sevrage, souvent négligé, diminuerait de 30 % le risque de survenue et d'aggravation de la microalbuminurie dans les 2 formes de diabète.

Comment dépister la néphropathie diabétique ?

L'amélioration de la prise en charge de la ND passe par un dépistage précoce de ses manifestations ainsi que de tous les autres facteurs de risque surajoutés.

A. Premier outil :

La bandelette urinaire :

L'examen des urines au moyen de la bandelette urinaire (BU) doit être une pratique de routine systématique dès la première consultation, chez tout patient diabétique quel que soit son état clinique. Cet examen permet une approche qualitative de la présence de protéines sur un échantillon d'urines matinales. Il s'agit d'une méthode colorimétrique, utilisant des bandelettes imprégnées de bleu de tétrabromophénol, tamponnées à un PH à 3 par du tampon citrate ou acétate et donnant une coloration qui vire au vert plus au moins foncé selon la concentration de la protéinurie et surtout de l'albumine. Le seuil de détectabilité avoisine les 100mg/l.

Cependant il existe :

- *De faux positifs* comme la contamination par les sécrétions vaginales, un PH trop alcalin, ou la présence d'ammonium quaternaire ou de chlorhexidine.

- *De faux négatifs* en cas d'urine diluée.

B. Deuxième outil :

Le dosage quantitatif des protéines urinaires est à réaliser quel que soit le résultat à la BU.

- Si la BU est positive (≥ 1 croix), il est nécessaire de faire un **dosage quantitatif biologique des urines des 24 heures** par méthode colorimétrique après précipitation par la réaction de Biuret.

Les résultats sont exprimés en milligramme par 24 heures et vont de 300 milligrammes à plus.

Dans ce cas, il s'agit d'une macro protéinurie.

- Si la BU est négative (0 croix) :

- Le dosage semi quantitatif de l'albuminurie par la bandelette urinaire ne pose pas le diagnostic de protéinurie. Son rôle ne peut être exploité que dans son dépistage.

- Le dosage de la protéinurie doit se faire par une méthode adaptée : **immunoturbimétrie ou immunonéphélométrie sur les urines de 24 heures** et le résultat est exprimé en milligrammes /24 heures et varie de 30 à 300 mg/j ou mieux encore sur un spot urinaire en faisant le ratio albumine /créatinine urinaire, le résultat étant exprimé alors en milligramme / millimole de créatinine ; normale $< 2\text{mg}/\text{mmol}$, microalbuminurie : $2\text{-}30\text{mg}/\text{mmol}$, protéinurie $> 30\text{mg}/\text{mmol}$.

(Tableau 1)

Tableau 1 : Valeurs de la protéinurie selon les différentes méthodes

Catégorie	Urines (24h)		Spot Alb/créat (U)		Bandelette urinaire
	mg/24h	microg/min	mg/l	mg/gr	
Normale	< 30	< 20	< 20	< 30	négative
Microalbuminurie	30-300	20-200	20-200	30-300	négative
Macroalbuminurie	≥ 300	≥ 200	≥ 200	≥300	positive

Le diagnostic de la microalbuminurie répond à la présence de deux exigences :

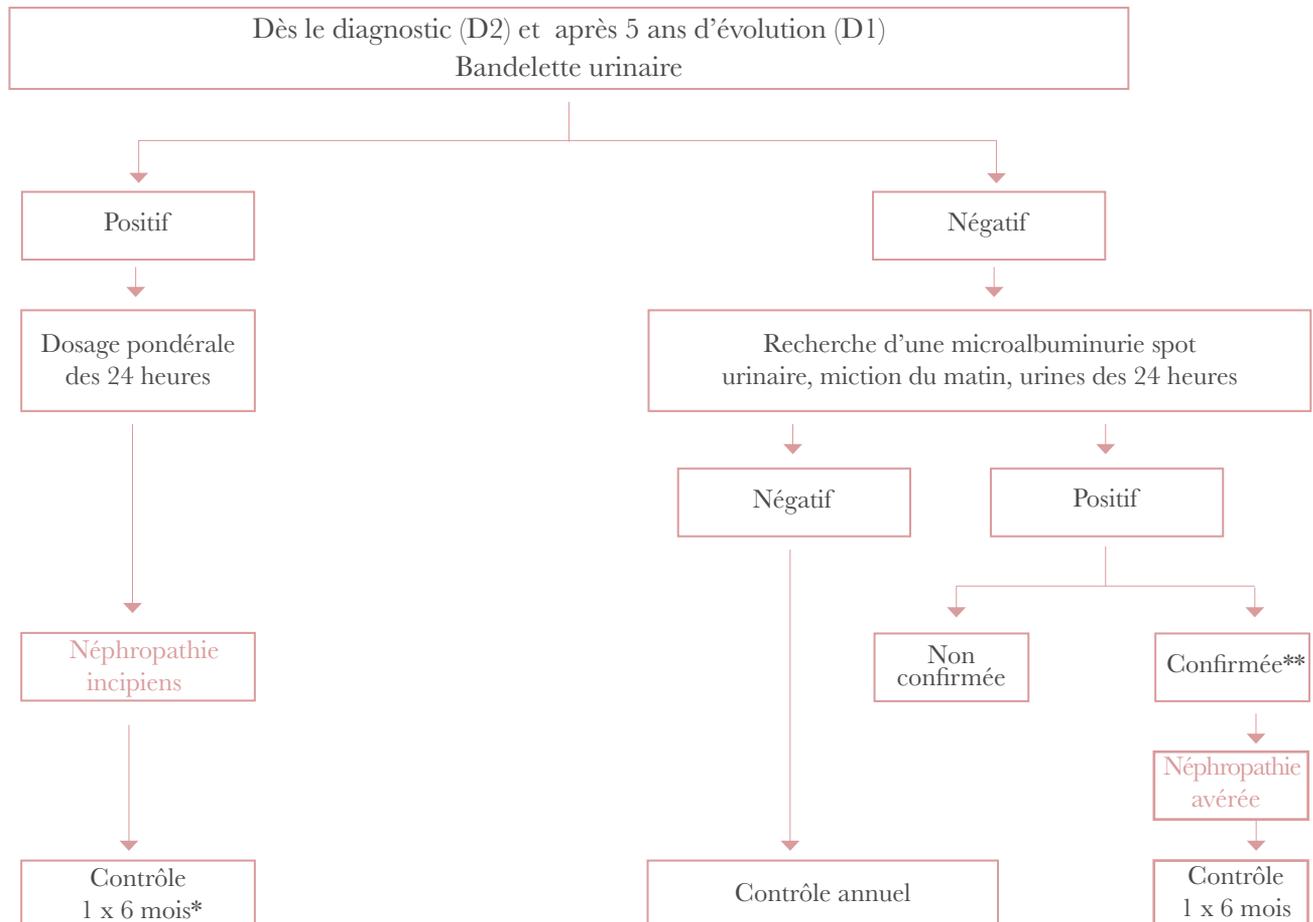
- Son caractère permanent par la confirmation sur au moins deux prélèvements positifs sur trois.
- L'absence d'un faux positif. Le prélèvement doit être fait en dehors d'un déséquilibre glycémique ou hypertensif majeur, en dehors d'une infection urinaire ou d'un état fébrile et loin d'un effort physique.

C. Troisième outil :

L'évaluation de la fonction rénale : le dosage sanguin de la créatinine autorise l'estimation de filtration glomérulaire par le calcul de sa clearance par l'une des formules validées : le CKD-EPI ou MDRD. Le résultat obtenu est exprimé en ml/min/1,73 m² et définit les différents niveaux tels qu'énoncés dans les KDIGO 2012.

Au terme de cette évaluation, le médecin doit classer le patient dans la catégorie corrélant le degré de la fonction glomérulaire à l'importance de la protéinurie (Tableau 2) et appliquer un algorithme d'aide au diagnostic et au suivi (Figures 3 et 4).

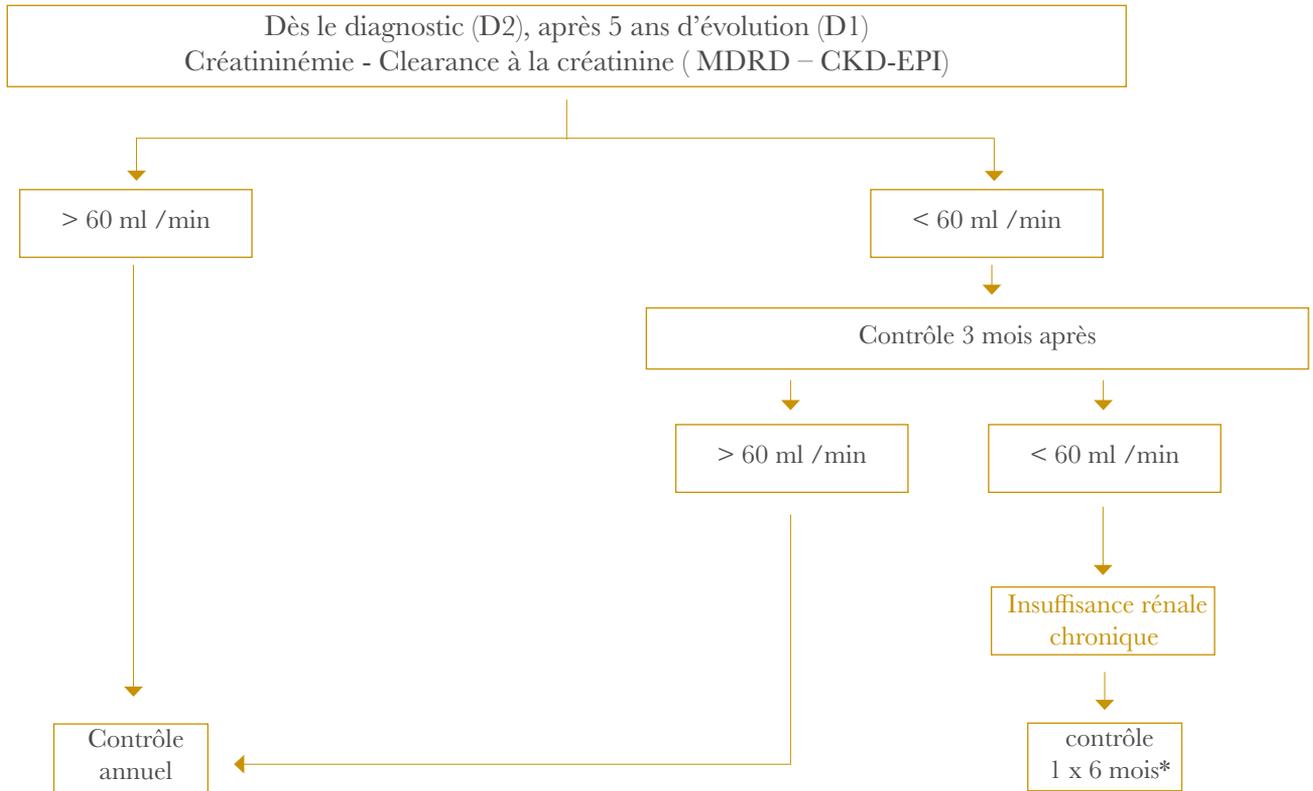
Figure 3 : dépistage et suivi de la proteinurie



* Contrôle plus rapproché si protéinurie supérieure à 1g/24h

** au moins 2 fois sur 3 recueils sur une période de 1-6 mois

Figure 4 : évaluation et rythme de surveillance de la fonction rénale



*si filtration glomérulaire < 30ml/min : contrôle /3mois.
 si fonction glomérulaire < 20ml/min : contrôle /2mois.
 si fonction glomérulaire < 10ml/min : contrôle /1mois.

Quelle est la place de l'échographie et de la biopsie rénales ?

1- L'échographie rénale : sachant que chez le diabétique, la taille des reins est conservée, son appréciation échographique ne reflète pas la chronicité de son atteinte. Cet examen garde toutefois sa place dans l'évaluation du retentissement rénal d'une pathologie associée.

2- La biopsie rénale (BR) : le diagnostic de néphropathie diabétique est habituellement **présomptif**. Une protéinurie en présence d'une rétinopathie traduit presque toujours une **glomérulosclérose d'origine diabétique**. Cependant près d'un tiers des patients diabétiques présente une néphropathie d'une autre nature, survenant de façon coïncidente ou surajoutée au diabète et justifiant la réalisation d'une biopsie rénale.

Les indicateurs de néphropathie non diabétique chez un patient diabétique sont :

- Une hématurie (microscopique ou macroscopique) persistante.
- Une dégradation rapide de la fonction rénale en l'absence d'une protéinurie ou avec une protéinurie minimale.
- L'absence de rétinopathie diabétique.

- des antécédents familiaux de néphropathie non diabétique (exemple : polykystose rénale).
- la présence de signes cliniques extra rénaux en rapport avec une maladie de système.

Quels sont les objectifs thérapeutiques ?

Tableau 3

- Adopter le régime protéique : protéines < 1,2g/kg/j. sel < 6g/J
- Contrôler l'HTA le plus tôt possible
- Réduire la protéinurie le plus tôt possible
- Traiter la dyslipidémie et le diabète : HBAIC < 7% et le LDL-cholestérol < 0,70g/l
- Corriger une anémie : HB ≥ 12g/dl
- Arrêter le tabac
- Favoriser l'exercice physique
- Eviter les médicaments et produits néphrotoxiques

1- La réduction de la consommation en sel :

Il est conseillé de restreindre l'apport **en sodium à 5 à 6g /24h**. Cette mesure, élément de poids dans la réduction

de la pression artérielle, ne doit pas être omise lors de sa prise en charge.

2- La réduction des apports protéiques :

En cas de néphropathie diabétique, l'apport journalier en protéines est fonction du débit de filtration glomérulaire. Cet apport doit contenir 50% de protéines d'origine animale, riche en acides aminés essentiels. (Tableau 4).

Tableau 4 : besoins protéiques journaliers en fonction de l'insuffisance rénale.

Stade de l'insuffisance rénale	Clearance de la créatinine (ml/min)	Apport protéique (gr/j)
Légère	60	1- 1,2
Modérée	30 - 60	1
Sévère	15 - 30	0,8
Terminale	15	0,7

3 – L'obtention d'un équilibre glycémique optimal :

Une cible d'hémoglobine glyquée à des valeurs inférieures à 7% est en règle générale requise pour la protection rénale. Toutefois, elle est à moduler en fonction des caractéristiques du patient, avec une tendance vers 6.5% s'il est jeune, si le diabète est récent et l'atteinte rénale au premier plan ; et au-delà de 7% si l'espérance de vie est courte et en présence de comorbidités notamment cardiovasculaires.

4 – La réduction de la protéinurie :

Elle est un impératif quel que soit son degré d'excrétion.

En présence d'une micro albuminurie, l'objectif est de normaliser l'excrétion urinaire de protéines.

En cas de macro protéinurie, une cible à moins de 500 mg/j est requise face à une protéinurie à 1 g/j ou plus ; en deçà de ces taux, l'objectif est d'être à moins de 300 mg/j voire viser la normalisation.

5 – Le contrôle de la pression artérielle :

La baisse des chiffres tensionnels est primordiale pour ralentir la progression de l'atteinte rénale.

Lorsque le patient diabétique est connu hypertendu, l'amélioration de ses chiffres tensionnels autorise un gain en terme de réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires conjointement à la diminution de la progression de la ND.

Lorsque le patient diabétique n'est pas connu hypertendu, le dépis-

tage de l'HTA par une automesure ou par une mesure ambulatoire de la pression artérielle s'avère nécessaire, vu fréquence de l'HTA masquée chez les diabétiques, pouvant aller jusqu'à 30%.

S'il est dangereux de vouloir baisser la pression artérielle systolique en dessous de 115 mmhg, l'amener en dessous de 140 mmhg reste la priorité. Les cibles thérapeutiques recommandées par plusieurs sociétés savantes s'inscrivent toutes à moins de 140/90 mmhg avec quelques nuances :

- ESH 2009 : PAS : (130-139) mmhg PAD : (80-85) mmhg.
- EHS-ESC 2013 : PAS < 140mmhg, PAD < 85 mmhg.
- KDIGO <130/80 mmhg.
- JNC8 : PAS < 140mmhg, PAS < 90 mm Hg.
- ADA2013 : PAS < 140mmhg, PAD < 85mm Hg.

6- Contrôler le bilan lipidique :

Le traitement médicamenteux, même pour des anomalies peu importantes, a démontré un effet bénéfique pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire en cas du maintien d'un taux de LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/l.

7-Autres objectifs :

- Eviter les médicaments néphrotoxiques.
- Maintenir un taux d'hémoglobine à 12g/dl.
- Arrêter impérativement le tabac.
- Encourager l'exercice physique adapté.
- Viser un BMI < 25kg/m2.

Quels sont les molécules les plus adaptées pour la néphroprotection ?

• L'atteinte d'une cible tensionnelle en cas de ND est justifiée et solidement prouvée, cependant son obtention chez le diabétique est parfois difficile, nécessitant souvent au moins trois antihypertenseurs, incluant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA II), un diurétique, un inhibiteur des canaux calciques.

• La réduction de la protéinurie est obtenue par les inhibiteurs du système rénine angiotensine. Leur effet protecteur rénal, indépendant de la baisse de la PA, entraîne une réduction de la protéinurie.

• La prescription d'une statine est approuvée, non seulement du fait de la fréquence de la dyslipidémie chez le diabétique mais aussi du fait que la ND expose à un haut risque d'événements cardiovasculaires. (ESC 2013).

• La correction d'une anémie a prouvé l'amélioration de la qualité de vie. Elle permettrait également une amélioration de l'hypertrophie du ventricule gauche (ACORD). Le rh-EPO humain recombiné est à présent devenu une thérapie standard pour le traitement de l'anémie chez les personnes en insuffisance rénale avant une dialyse.

Quelques précautions à

connaître :

- Le contrôle de la créatininémie et de la kaliémie est à faire 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement diurétique ou après l'augmentation de la posologie. Le traitement est arrêté si la créatininémie dépasse de 30% et plus les valeurs de départ ou s'il existe une hyperkaliémie sévère ($> 5.5\text{mEq/l}$).
- L'arrêt transitoire des bloqueurs du SRA est à envisager en cas d'affections aiguës à l'origine d'une hypovolémie (fièvre, pertes digestives ; vomissements / diarrhées).
- La prescription des bloqueurs du système rénine angiotensine lorsque l'insuffisance rénale est sévère (clearance à la créatinine est $< 30\text{ml/min}$) doit être faite conjointement avec le spécialiste.
- Lorsque les diurétiques sont indiqués :
 - on fait appel aux diurétiques thiazidiques lorsque le DFG est supérieur à 30ml/min .
 - dès que le DFG est inférieur ou égal à 30ml/min , les diurétiques thiazidiques deviennent inefficaces et le recours aux diurétiques de l'anse s'avère nécessaire.

Quand faut-il passer la main au spécialiste ?

La prise en charge de la néphropathie diabétique est du ressort du médecin généraliste.

Néanmoins, il est préférable de demander l'avis d'un spécialiste dans les situations suivantes :

- Une dégradation brutale de la fonction rénale.
- Une altération de la fonction rénale ou une hyperkaliémie sous bloqueurs du système rénine angiotensine.
- L'augmentation rapide de l'excrétion urinaire d'albumine.
- Une difficulté à atteindre les objectifs tensionnels et /ou protéinuriques.
- L'auscultation d'un souffle abdominal.
- La présence de reins de taille asymétrique à l'échographie.

Retenons :

- Le patient présentant une néphropathie diabétique est à haut risque cardiovasculaire.
- Le dépistage et la quantification de la protéinurie doit se faire régulièrement chez tout diabétique, associé à la mesure de la créatininémie afin d'estimer la filtration glomérulaire.

• Une microalbuminurie permanente indique une néphropathie incipiens.

- L'intervention de plusieurs facteurs favorisant le développement de la ND est bien identifiée.
- La progression de la ND est principalement dépendante de deux paramètres : la protéinurie et l'hypertension artérielle.
- La prescription d'un bloqueur du système rénine angiotensine est le garant d'une néphroprotection efficace.
- La correction de tous les facteurs aggravants associés est essentielle dans une prise en charge intégrée et personnalisée.

Abréviations :

ACORD : Anaemia Correction in Diabetes

ADA : l'American Diabetes Association.

ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

BMI : indice de masse corporelle .

BU : bandelette urinaire.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration.

CL : clearance.

D1: diabète de type I.

D2 : diabète de type II.

DFG : débit de filtration glomérulaire.

EHS- ESC : European society of hypertension – European society of cardiology.

HB : hémoglobine.

HBAIC : hémoglobine glyquée .

HVG : hypertrophie ventriculaire.

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

JNC : Joint National Committee.

KDIGO : kidney disease improving global outcomes.

LDL : low density lipoprotéine.

MDRD : modification of diet in renal disease.

ND : néphropathie diabétique.

rh-EPO : érythropoétine humaine recombinée.

Bibliographie :

1- Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G : Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hours urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998, 316 : 504–509.

2- MDRD et CKD-EPI A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS ; Christopher H. Schmid, PhD ; Yaping

(Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD ; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Annals of Internal Medicine* 2009;150(9):604-613.

3- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarrenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network : Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010, 303 : 423-429.

4- Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas El M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U : The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010:1-12.

5- Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas El M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. In *Kidney Int.* 2011, 80 :17-28.

6- KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury section 2 : AKI definition. *Kidney international supplements* 2012;2 : 7-24.

7- Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman, MD; Cheryl Dennison-Himmelfarb, RN, ANP, PhD; Joel Handler, MD; Daniel T. (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD ; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Annals of Internal Medicine* 2009;150(9):604-613.

3- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarrenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network : Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010, 303 : 423-429.

4- Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas El M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U : The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010:1-12.

5- Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas El M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. In *Kidney Int.* 2011, 80 :17-28.

6- KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury section 2 : AKI definition. *Kidney international supplements* 2012;2 : 7-24.

7- Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman, MD; Cheryl Dennison-Himmelfarb, RN, ANP, PhD; Joel Handler, MD; Daniel T. Lackland, DrPH; Michael L. LeFevre, MD, MSPH ; Thomas D. MacKenzie, MD, MSPH ; Olugbenga Ogedegbe, MD, MPH, MS ; Sidney C. Smith Jr, MD ; Laura P. Svetkey, MD, MHS ; Sandra J. Taler, MD; Raymond R. Townsend, MD ; Jackson T. Wright Jr, MD, PhD ; Andrew S. Narva, MD ; Eduardo Ortiz, 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).

Contrôle vos connaissances !

Les deux principaux facteurs influençant l'évolution de la ND sont :

1. Le diabète sucré et l'hypertension artérielle.
2. La dyslipidémie et le diabète sucré.
3. L'hypertension artérielle et la protéinurie.
4. L'anémie et le tabac.

Le traitement le plus efficace sur l'évolution de la ND :

1. Un inhibiteur calcique.
2. Un β bloquant.
3. Un bloqueur du système rénine angiotensine.
4. Un α bloquant.

La protéinurie au cours de la ND :

1. Est un marqueur de risque rénal.
2. Marque un tournant évolutif de la ND lorsqu'elle devient supérieur 3gr /24h.
3. Est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.
4. N'est pas toujours irréversible.

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

Les atteintes cardiaques du diabétique

**O. HOCINE, F. KESSAL ;
M. AMMI, S. ZEKRI ;
M. BROURI.**
Clinique Arezki Kehal.
EPH Birtraria, Alger

Résumé

Le diabète est une pathologie à très haut risque cardiovasculaire puisque trois quarts des diabétiques décèdent de complications cardiaques. L'atteinte cardiaque nécessite une attention particulière de par sa gravité et aussi de ses manifestations qui peuvent avoir des aspects cliniques et paracliniques atypiques, tels que l'ischémie myocardique silencieuse (IMS). La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est la complication la moins étudiée sur le plan pratique malgré sa prévalence élevée et sa participation dans l'apparition de l'ischémie myocardique silencieuse. La cardiomyopathie diabétique, indépendamment d'une maladie coronaire et d'une cardiopathie hypertensive s'est imposée peu à peu. Elle est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique.

>>> Mots-clés :

Diabète, IMS, NAC, cardiomyopathie diabétique

Abstract

Diabetes is a disease with a high cardiovascular risk as three quarters of diabetics die from heart complications. Cardiac affection requires a special care due to its serious implications, and also due to its manifestations that may have atypical clinical and paraclinical aspects, such as the case with silent myocardial ischemia. Cardiac autonomic neuropathy is the least studied complication in practice despite its high prevalence and its contribution to the development of silent myocardial ischemia. Diabetic cardiomyopathy, independently of coronary disease and a hypertensive heart disease has progressively developed. It is characterized by left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction.

Introduction :

La gravité du diabète provient de ses complications cardio-vasculaires qui sont à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité non négligeables. On estime que 75 % des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose [1].

L'atteinte cardiaque chez le diabétique se manifeste par une ischémie myocardique secondaire à l'atteinte des coronaires, une neuropathie autonome cardiaque par l'atteinte nerveuse, et une atteinte myocardique indépendamment de l'atteinte coronaire, cette dernière se manifestant souvent par une cardiomyopathie dilatée. L'une des particularités des coronaropathies chez les diabétiques est le caractère atypique des manifestations cliniques et la fréquence des tableaux de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) ; ces particularités ainsi que la gravité de la coronaropathie chez ces patients impliquent un effort en matière de dépistage à un stade infra clinique [2].

Ce dépistage permet de renforcer les mesures de prévention, de mettre en œuvre un traitement anti-ischémique et de réaliser la revascularisation myocardique si nécessaire.

Ischémie myocardique :

L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre transitoire entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde [2]. Elle est souvent diagnostiquée tardivement au stade d'angor stable ou instable mettant en jeu le pronostic vital. Elle est silencieuse chez 20 à 30% des diabétiques explorés (c'est-à-dire absence de douleurs thoraciques ou de tout équivalent angineux) [3].

L'absence de manifestation douloureuse est souvent due à la présence d'une neuropathie autonome cardiaque.

La classification de Cohn [4] propose trois types de situations dans lesquelles l'IMS peut survenir :

Type1 : Chez des sujets totalement asymptomatiques sans antécédents d'IDM ou d'angine de poitrine

Type2 : Chez des patients asymptomatiques après un IDM

Type 3 : Chez des patients qui ont une angine de poitrine mais qui ont aussi des épisodes d'ischémie silencieuse

Quels sont les patients concernés par la recherche de l'IMS ?

Ce sont tous les patients à haut risque vasculaire [5] :

- 1- Les diabétiques de type 2 de plus de 60 ans ou ayant un diabète connu depuis plus de 10 ans et présentant au moins 2 facteurs de risque vasculaire
- 2- Les diabétiques de type 1 de plus de 45 ans ou ayant un diabète connu depuis plus de 15 ans et présentant au moins 2 facteurs de risque vasculaire
- 3- Les sujets diabétiques sédentaires âgés de plus de 45 ans ayant repris une activité sportive
- 4- Les diabétiques de type 1 et 2, présentant quel que soit l'âge ou le niveau de risque vasculaire :
 - a. Soit une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et/ou un athérome carotidien
 - b. Soit une protéinurie
- 5- Les diabétiques de type 1 et 2, présentant quel que soit l'âge, une microalbuminurie
- 6- Avec au moins 2 facteurs de risque traditionnels

Comment

rechercher l'IMS ?

Elle doit être recherchée de principe par un ECG de repos voire d'effort complété éventuellement par une scintigraphie myocardique ou une échographie cardiaque de stress.

1. ECG de repos

Il est pratiqué systématiquement chez tous les sujets présentant un diabète. Un ECG de repos, normal dans 75% des cas, n'exclut pas la possibilité de lésions coronariennes même sévères. Pathologique dans 25% des cas, il est évocateur d'une insuffisance corona-

rienne chronique asymptomatique. Les anomalies sont à type d'onde Q pathologique, d'un bloc de branche gauche, d'anomalies du segment ST ou de l'onde T [6].

2. Epreuve d'effort cardiaque (EE)

Elle reste l'examen de référence mais doit être maximale et démaquillée. De réalisation simple, non invasive et peu onéreuse, elle permet d'évaluer la capacité fonctionnelle et de dépister les patients présentant une insuffisance coronarienne avec une sensibilité et une spécificité correcte (respectivement 68 et 77 %) [6]. L'épreuve d'effort permet d'apprécier l'adaptation cardio-vasculaire au cours de l'exercice.

Cet examen présente certaines limites :

- l'incapacité motrice ou fonctionnelle (artériopathie périphérique sévère, coxarthrose, gonarthrose, insuffisance respiratoire chronique).

- les anomalies électrocardiographiques (bloc de branche gauche, hypertrophie ventriculaire gauche, sus décalage du segment ST, un Wolf Parkinson White ou présence d'une cupule digitalique).

Pour cette population de malades, il faut préconiser d'autres examens non invasifs. La disponibilité et les compétences locales influent sur la décision de pratiquer les explorations sous-citées.

3. Scintigraphie myocardique (SM)

La scintigraphie myocardique, plus coûteuse, présente comme avantage principal de ne pas être opérateur-dépendant. Elle permet d'évaluer l'irrigation du myocarde. Elle est combinée à une épreuve d'effort et/ou à une épreuve pharmacologique (injection intraveineuse de Dipyridamole, de Sestamibi ou de Myoview) [7].

Pour être contributive, une épreuve d'effort au cours d'une scintigraphie myocardique de dépistage d'ischémie doit être maximale (supérieure à 85-90% de la fréquence maximale théorique atteinte), démaquillée (arrêt de tout

traitement bêta-bloquant) et avec une charge suffisante (notée en watts). Le médecin compare la série après l'effort et au repos.

On peut individualiser deux situations typiques :

- une ischémie myocardique : hypofixation de la paroi myocardique (hypoperfusion) à l'effort avec reperfusion complète au repos (fixation normale du traceur)

- un infarctus/nécrose myocardique : hypoperfusion superposable à l'effort et au repos.

Certaines contre-indications sont néanmoins à respecter : asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, accident vasculaire cérébral récent.

La théophylline, la caféine, le thé et le chocolat, antagonistes de la persantine, sont à éviter avant la réalisation de l'examen.

4. Echographie cardiaque de stress (ES)

Elle permet d'analyser les modifications du muscle cardiaque pendant une période de stress et de récolter ainsi de nombreuses informations sur l'état cardiaque du patient.

L'échographie de stress peut être conduite de manière physiologique, lors d'un effort ponctuel provoqué (échocardiographie d'effort) ou de manière pharmacologique par injection d'un médicament (la dobutamine ou dipyridamole). Une injection d'atropine est souvent ajoutée afin d'augmenter plus rapidement la fréquence cardiaque et prévenir des phénomènes d'hypotension réflexe [8].

Les contre-indications de l'ES sont liées aux drogues utilisées :

- pour la dobutamine : la présence d'arythmies sévères préexistantes (fibrillation auriculaire, tachycardies ventriculaires non-soutenues), d'une HTA mal contrôlée, d'une sténose aortique serrée ou d'une sténose sous-aortique dynamique.

- pour l'atropine : la présence d'un glaucome ou d'un prostatisme

Le résultat du test dépend largement de l'échogénicité transthoracique du patient et de la performance diagnostique du cardiologue.

5. Imagerie par résonance magnétique de stress

Elle permet d'analyser la structure du cœur (myocarde, péricarde, ...) et le comportement du muscle cardiaque en reproduisant des effets semblables à ceux d'un effort (dobutamine) et d'une dilatation des artères (adénosine) [9].

Cet examen est particulièrement performant dans le diagnostic d'une anomalie de la fonction du muscle cardiaque ou d'un déficit de la vascularisation comme par exemple, un rétrécissement des artères coronaires ainsi que dans la

recherche d'une éventuelle cicatrice du muscle cardiaque, signe d'infarctus [9].

6. Scanner coronaire

Le CT-scan multibarettes ne montre pas l'ischémie, il permet de visualiser les artères coronaires et de réaliser une coronarographie non invasive. Sa sensibilité est de 93% et sa spécificité de 76% [158]. Le CT-scan permet d'exclure efficacement une maladie coronarienne lorsqu'il est normal, mais il ne remplace pas l'angiographie pour la définition précise des lésions coronariennes lorsqu'il les décèle [9].

7. Coronarographie

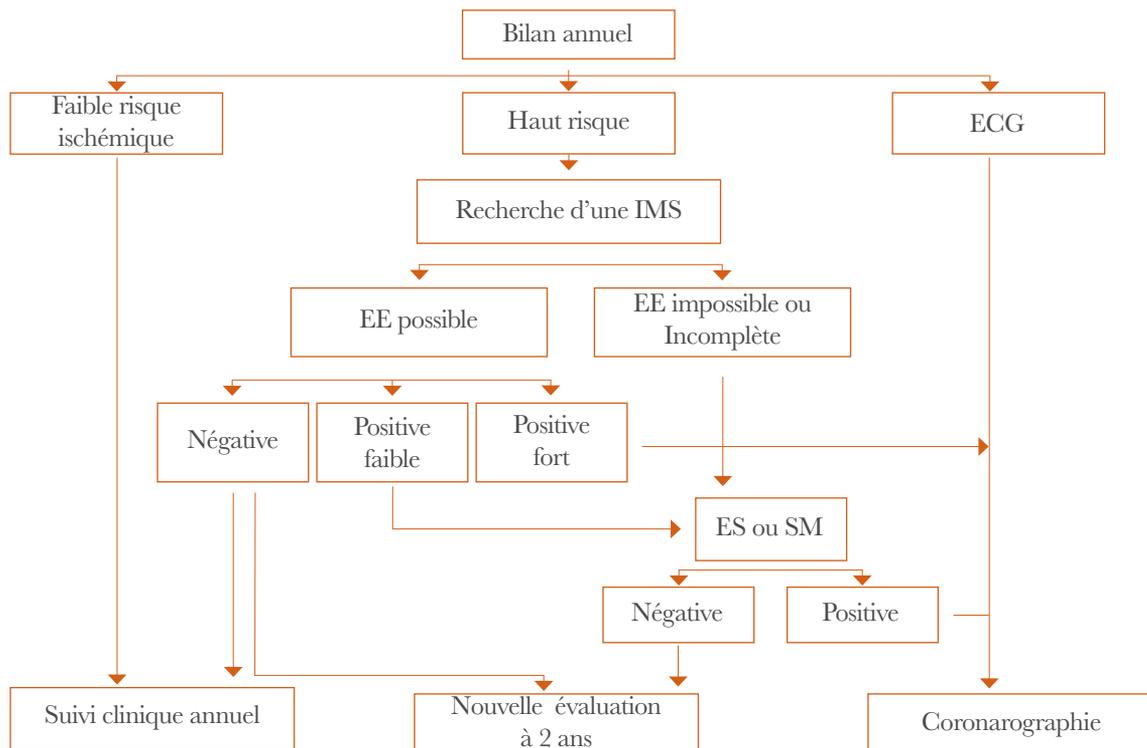
La coronarographie reste l'étalon-or pour l'évaluation des lésions coronariennes, pour les indications à une revascularisation et pour le choix du type de revascularisation [10].

La coronarographie présente certains risques : la mortalité en est de 0.01% et la morbidité de 0.03 – 0.25%. Elle n'a de sens que si elle s'adresse à des malades qui peuvent potentiellement bénéficier d'une revascularisation.

En pratique

Le bilan annuel recommandé chez les patients diabétiques comporte :

- un interrogatoire attentif
- un examen clinique cardiovasculaire complet
- un bilan biologique d'une anomalie lipidique et HbA1c
- la recherche d'une albuminurie
- un ECG de repos



Neuropathie autonome cardiaque (NAC)

Elle correspond à l'atteinte du contrôle autonome du système cardiovasculaire survenant chez un patient diabétique en l'absence de toute autre cause. Elle est une des conséquences les plus précoces du diabète, de mécanisme multifactoriel. [11]

Elle doit être recherchée automatiquement suite à la découverte d'un diabète type 2 ou après cinq ans de diabète de type 1, puis tous les ans.

Elle est recherchée à un stade infraclinique en réalisant des épreuves qui montrent une modification de la fréquence cardiaque et l'hypotension hypostatique c'est-à-dire la respiration profonde, le Valsalva (qui est contre-indiqué en cas de rétinopathie proliférante) et l'épreuve d'orthostatisme actif.

Cardiomyopathie du diabétique

La cardiomyopathie diabétique est une entité clinique de mécanisme mal connu.

Alors que le cœur d'un insuffisant cardiaque non diabétique utilise davantage de glucose et présente une altération de l'oxydation des acides gras, le cœur malade d'un diabétique libère et utilise davantage d'acides gras et capte moins de glucose [12].

A côté de la maladie coronaire et de l'HTA, la cardiomyopathie diabétique constitue une cause individualisée de l'insuffisance cardiaque.

Elle est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique.

Conclusion

Le diabète sucré est une maladie redoutable à moyen et long terme du fait de ces complications. Les diabétiques ont globalement un risque cardiovasculaire élevé, mais il reste actuellement difficile de caractériser ceux dont le risque est le plus élevé.

L'IMS ne doit pas être recherchée systématiquement, mais seulement chez les patients ayant le plus haut risque. Il est recommandé de rechercher une NAC à la découverte d'un diabète de type 2 ou après 5 ans de diabète de type 1, puis tous les ans.

Retenons :

- Trois types d'atteintes cardiaques chez le diabétique
- Atteinte des coronaires la plus fréquente et la plus redoutable, souvent asymptomatique (silencieuse)
- Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques à haut risque vasculaire
- Outils de son dépistage : l'ECG de repos, l'ECG d'effort complété par scintigraphie myocardique ou écho de stress

- Ne pas omettre de rechercher systématiquement la neuropathie autonome cardiaque et la cardiomyopathie diabétique.

Références

- [1] Cosson E, Valensi P. Atteinte cardiaque du diabétique. Réalités Cardiologiques # 296_Octobre 2013_Cahier 1
- [2] Puel J, Valensi P, Vanzetto G et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM au SFC recommandations. Diabetes Metab. 2004;30 : 3S3-3S18.
- [3] Guide du parcours de soins maladie coronarienne stable. Haute autorité de santé. 2014 http://www.has-sante.fr/portail/upload/application/guide_maladie_coronarienne_web_.pdf
- [4] Meiltz A, Ciaroni S. L'ischémie myocardique silencieuse : un silence assourdissant. Rev Med Suisse.2005;9/30177
- [5] Simon A, Chironi G. Prévention primaire de la maladie athéromateuse : un objectif prioritaire, dépister le haut risque cardiovasculaire. EMC Cardiologie 2007 ; 11-936-A90.
- [6] Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Non invasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 2001; 344 :1840-5.
- [7] Lu C, Lu F, Fragasso G et al. Comparison of exercise electrocardiography, technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography, and dobutamine and dipyridamole echocardiography for detection of coronary artery disease in hypertensive women. Am J Cardiol. 2010 ;105 (9) :1254-60.
- [8] Russel S, Darmon S, Vermilet A. Stress cardiac MRI in management of ischemic heart disease. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2014 ; 63(5) : 345-52.
- [9] Pilz G, Jeske A, Klos M et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2008 ;101(10) :1408-12
- [10] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on peri operative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non cardiac surgery : a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130:e278-e333.
- [11] Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011
- [12] Nguyen MT, Pham I, Banu I et al. La cardiomyopathie diabétique existe-t-elle ? Données à partir d'une série de 656 patients asymptomatiques. DiabetesMetab. 2012. 38.

Contrôlez vos connaissances !

1. L'ischémie myocardique silencieuse est recherchée chez tous ces patients sauf un

- a- Survient toujours après le diagnostic du diabète.
- b- Est trois fois plus fréquente que chez le non diabétique.
- c- Le déséquilibre glycémique est la cause de cette hypertension.
- d- Est souvent de cause secondaire.

2. Quelles sont les manifestations électriques (ECG) objectivées lors d'une ischémie myocardique silencieuse ?

- a- Présence d'une onde Q de nécrose.
- b- Présence d'un bloc de branche droit et absence de bloc de branche gauche
- c- ECG de repos normal
- d- Présence d'une onde T d'ischémie sous-épicaudique, notée sur au moins trois dérivations contiguës

- e- Présence d'une onde de Pardee
 - f- Présence d'un bloc de branche gauche
- 1/ A B C F 2/ A C D F 3/ A B C D E F 4/ A D F
5/ C D E F

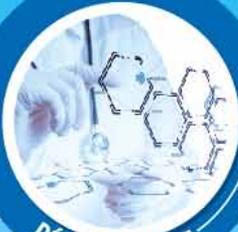
3. La neuropathie autonome cardiaque

- a- N'est pas impliquée dans la survenue d'ischémie myocardique silencieuse
- b- Est responsable de l'absence de manifestations douloureuses cardiaques
- c- C'est une des complications les plus tardives du diabète
- d- Elle doit être recherchée automatiquement chez un diabétique de type 2 ou après cinq ans de diabète de type 1, puis tous les ans.
- e- peut être recherchée par l'hypotension orthostatique qui est la baisse de la pression artérielle lors du passage de la position debout à la position couchée

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

Biopharm
L'ENGAGEMENT POUR LA QUALITÉ

LABORATOIRE CERTIFIÉ
AUX BPF PAR **ansm**



DÉVELOPPEMENT

LANCEMENT DE
LA PRODUCTION EN 2005
PLUS DE 100 PRODUITS
FABRIQUÉS
PLUSIEURS PARTENAIRES
INTERNATIONAUX

2005

2010

2011

2012

2013



RECHERCHE



CONTRÔLE DE QUALITÉ



PRODUCTION



2015

L'hypertension artérielle du patient diabétique



S. TAHARBOUCHT, F. HAMROUR ;
A. HATRI, F. KESSAL ;
A. MAMMERI, R. GUERMAZ ;
S. ZEKRI, M. BROURI.
Service de médecine interne.
EPH El Biar. Alger.

Résumé

L'hypertension artérielle est trois fois plus fréquente chez le diabétique par rapport au non diabétique. Sa présence augmente considérablement le risque cardiovasculaire déjà élevé du patient diabétique. Dès lors, une prise en charge adaptée, est nécessaire. Le traitement est à débiter quand la pression artérielle dépasse 140 mm Hg de systolique et ou 90 mm Hg de diastolique. Les IEC ou les ARA II sont les premiers à conseiller, sans oublier les règles hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque qui doivent faire partie intégrante de cette prise en charge. La cible tensionnelle à atteindre, fixée par les dernières recommandations américaines à moins de 140/90, semble être raisonnable.

>>> Mots clés :

Hypertension artérielle, diabète, risque cardiovasculaire.

Abstract

High blood pressure is three times more common in diabetics patients than non diabetics. Its presence greatly increases the already high cardiovascular risk of diabetic patient. therefore, an appropriate care is necessary. The treatment should begin when blood pressure exceeds 140 mmHg for the systolic pressure and 90 mmHg for the diastolic one. ACE inhibitors or ARA II are the first to advice. Not to mention lifestyle and dietary rules and management of other risk factors that must be part of this support. The blood pressure target, set by the latest US recommendation below 140/90 mmHg, seems to be reasonable.

>>> Keywords :

high blood pressure, diabetes, cardiovascular risk

Introduction :



La prévalence du diabète de type 2 (DT2) connaît une véritable explosion dans le monde. Cette « épidémie » mondiale connaîtra dans un futur proche, une recrudescence encore plus marquée. En effet, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit plus de 330 millions de personnes diabétiques en 2025 dans le monde. L'Algérie, un pays en pleine transition épidémiologique, fait face déjà à ce véritable problème de santé publique qui concerne plus de 12% de la population (1). L'hypertension artérielle (HTA), un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, est trois fois plus fréquente chez le diabétique de type 2 par rapport au non diabétique (2, 3). Cette dualité délétère, accroît considérablement le risque cardio-vasculaire de ces patients. L'approche spécifique du diabétique hypertendu est capitale, car elle permet de mieux gérer son hypertension artérielle pour atteindre la cible tensionnelle souhaitée, et par conséquent réduire son risque CV déjà élevé.

Quelle est la définition de l'HTA du diabétique ?

Depuis 2013 à ce jour, plusieurs nouvelles recommandations et/ou des mises à jour ont été publiées sur l'hypertension dans la population générale et en particulier chez le diabétique.

La plupart de ces recommandations s'accordent à retenir la définition de l'HTA chez le diabétique à partir d'une PAS supérieure ou égale à 140 mm Hg et ou une PAD supérieure ou égale à 90 mm Hg (voir tableau N° 2).

Y a-t-il un lien physiopathologique entre l'HTA et le diabète ?

La prévalence élevée de l'hypertension artérielle essentielle chez le diabétique a soulevé beaucoup d'interrogations sur les mécanismes éventuels, qui peuvent lier ces deux facteurs de risque majeurs. Actuellement, on sait que la présence d'un diabète n'encourt pas seulement à la personne atteinte, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque) ou des complications micro vasculaires (rétinopathie, néphropathie, artériopathie périphérique) (4) mais, elle augmente aussi considérablement le risque de développer une hypertension artérielle. Inversement, la présence d'une HTA dans un contexte d'insulinorésistance (obésité par exemple) augmente le risque de complications métaboliques en particulier le diabète, par rapport au sujet normotendu (5).

Ces deux facteurs de risque se partagent trois principaux points physiopathologiques :

- Le remodelage artériel qui désigne la capacité de l'artère à modifier, de façon durable son calibre en réponse à certaines situations,
- La dysfonction endothéliale,
- La rigidité artérielle.

Ces trois mécanismes physiopathologiques sont la conséquence de plusieurs phénomènes intriqués entre eux. L'inflammation vasculaire silencieuse marquée par une élévation de la CRP, de l'interleukine 6 et des molécules d'adhésion ICAM1, aussi bien chez le diabétique que chez l'hypertendu, le stress oxydant (augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) provoquant des lésions endothéliales) et enfin l'angiotensine II qui agit par des effets multiples, la vasoconstriction, le remodelage artériel, et la stimulation du stress oxydant et de l'inflammation (5).

Comment poser le diagnostic de l'HTA chez le diabétique ?

Le diagnostic de l'HTA chez le diabétique doit répondre aux mêmes exigences que celles de la population générale.

- En consultation médicale : La pression artérielle chez le diabétique doit être systématiquement prise à chaque consultation, soit par la méthode classique stéthacoustique ou bien par un appareil électronique de marque validée par les sociétés savantes (exemple ESH : European Society of Hypertension),

Quelques règles doivent être respectées avant la mesure :

- Cinq minutes de repos au minimum.
- À distance d'un effort, ou de prise d'un excitant tel que le café et ou le tabac.
- Patient en position couchée ou assise; les jambes ne doivent pas être croisées.
- Placer le brassard dans le plan du cœur.
- Il ne faut pas oublier de rechercher une hypotension orthostatique, témoignant d'une atteinte neurovégétative observée chez le diabétique hypertendu.
- Une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mm Hg fait alors suspecter une HTA. La confirmation par une mesure ambulatoire à domicile (auto-mesure ou un Monitoring Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA)) est recommandée (2, 6). Les seuils diagnostics par auto mesure sont affichés sur le tableau n°1.
- Si la PA de consultation est supérieure ou égale à 180/110 mm Hg), le diagnostic d'HTA est retenu d'emblée (6).

Tableau 1 : Les valeurs seuils d'HTA par la mesure ambulatoire

Auto mesure	≥ 135/85
MAPA éveil	≥ 135/85
MAPA sommeil	≥ 120/70
MAPA 24h	≥ 130/80

Que faut-il faire dès le diagnostic d'une HTA chez un diabétique ?

L'existence d'un diabète fait augmenter de façon importante le risque de survenue de maladies cardiovasculaires (MCV) aussi bien chez l'homme (risque multiplié par un facteur 1 à 3) que chez la femme (risque multiplié par un facteur 2 à 5), par rapport aux non diabétiques. Ces MCV représentent la première cause de mortalité et de morbidité chez ces patients (7). L'hypertension artérielle est la plus fréquemment rencontrée, sa coexistence avec le diabète augmente considérablement le risque de complications macroangiopathiques notamment l'infarctus du myocarde et/ou l'accident vasculaire cérébral ; elle augmente aussi le risque de complications micro angiopathiques (néphropathie et rétinopathie) (7). Chez le diabétiques de type 1, l'HTA se développe généralement quelques années après le diagnostic du diabète, et reflète le plus souvent la présence d'une néphropathie avérée (8). Par contre, chez le diabétique de type 2, l'HTA peut se voir au moment du diagnostic du diabète ou le précéder (8). Dans cette dernière situation, on y rencontre le plus souvent

d'autres facteurs de risque cardio-métaboliques associés (dyslipidémie, obésité, âge avancé..).

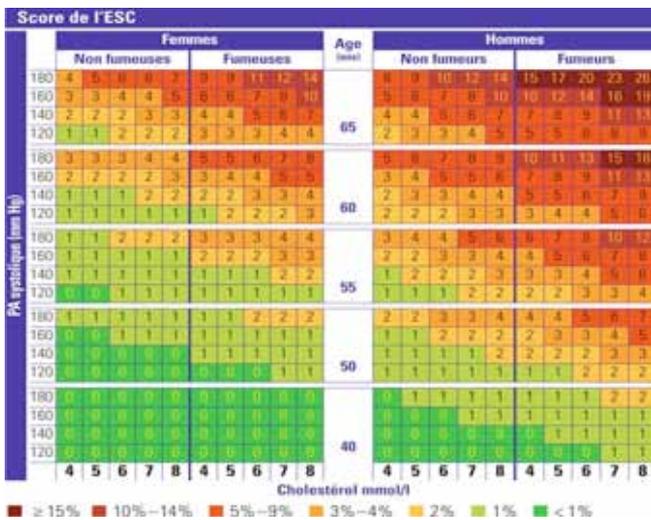
Il est important devant la coexistence d'une HTA et d'un diabète, d'évaluer la fonction rénale du patient par l'estimation de la filtration glomérulaire par la formule de MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) (Figure1), de rechercher une albuminurie ou une protéinurie et d'estimer aussi le risque cardiovasculaire global du patient par la sommation des différents facteurs de risque CV existants ou l'utilisation d'outils informatiques disponibles sur internet (échelle de Framingham, SCORE, ...) (www.escardio.org, http://www.gsla.ch/calcul-du-risque/calculateur-de-risque-du-gsla) (Figure 2). Ces éléments ont un impact non seulement sur la prise en charge spécifique de l'hypertension artérielle mais aussi, sur celle du risque CV global du patient.

Figure 1 : Estimation de la filtration glomérulaire par la formule de MDRD

$$eDFG = 175 \times (S_{cr} \times 0.00113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$$

(si femme) x 1, 212 (si noir)

Figure 2 : L'échelle SCORE pour le calcul du RCV global / ESC : European Society of Cardiology



Quel objectif tensionnel pour le diabétique ?

La baisse de la pression artérielle contribue de façon efficace à réduire le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire, particulièrement chez le diabétique. Ceci a été démontré par plusieurs études randomisées et ce quel que soit le profil du patient, HOT (9), SHEP (10), UKPDS (11), MICRO-HOPE (12), SystEur (13), PROGRESS (14), et ADVANCE (15). Dans une récente méta analyse de 40 études avec 100 350 patients inclus, les auteurs ont constaté qu'une baisse de 10 mm Hg de pression artérielle systolique, chez les diabétiques, s'accompagnait d'une réduction du risque

de mortalité de 13%, du risque d'événements cardiovasculaires de 11%, du risque d'événement coronarien de 12%, et du risque d'accident vasculaire cérébral de 27% (16). Sur la base de ces études et les données de l'étude ACCORD-BP publiée en 2010, les sociétés savantes internationales ont établi des recommandations sur les objectifs tensionnels à atteindre chez le diabétique hypertendu traité. Il existe quelques différences entre ces recommandations (Tableau 2) mais la plupart s'accordent à fixer le seuil de PAS à atteindre à ≤ 140 mm hg (JNC8, ESH 2013, ASH/ISH) et celui de la PAD à ≤ 90 (JNC8, ISH).

Cependant chez les patients avec une atteinte rénale et/ou protéinurie, il est préférable de cibler une pression artérielle de <130/80 (ESH 2013)

Tableau 2 : HTA chez le diabétique : seuils diagnostics et cibles thérapeutiques selon les différentes recommandations

Recommandations	Année de publication	Seuils diagnostics	Cibles TA
OMS/ISH	2003	≥130/80	<130/80
JNC 7	2004	≥130/80	<130/80
ESH/ESC	2013	≥140/85	<140/85
ADA	2013	≥140/80	<140/80
ASH/ISH	2014	≥140/90	<140/90
CHEP	2014	≥130/80	<130/80

ADA : American Diabetes Association ; ASH : American Society of Hypertension ;

CHEP : Canadian Hypertension Education Program ;

ESH/ESC : European Society of Hypertension/European Society of Cardiology ;

ISH : International Society of Hypertension;

JNC 7, Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ; JNC 8 : Eighth Report of the Joint National Committee ;

OMS : organisation mondiale de la santé.

Quelle stratégie thérapeutique doit-on adopter chez le patient diabétique hypertendu ?

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être appliquées chez tout patient diabétique hypertendu :

Il faut réduire la consommation excessive de sel (moins de 5 à 6 g de sel par jour)

- Réduire la consommation de l'alcool de 20-30 g d'éthanol/j chez les hommes et de 10-20 g d'éthanol chez les femmes.

- Arrêt du tabac

- Pratiquer une activité physique régulière, en moyenne 30 mn par jour, 4 à 7 jours par semaine.
- Réduire le poids pour un IMC à 25 kg/m² et le tour de taille à < 102 cm chez les hommes et < 88 cm chez les femmes ;
- Privilégier la consommation de fruits et de légumes.
- Augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga 3 (Poissons)

Le traitement pharmacologique :

Quand faut-il initier le traitement antihypertenseur ?

Il est recommandé d'initier un traitement pharmacologique dès le diagnostic de l'HTA (PAS \geq 140mmHg et ou une PAD \geq 90 mm Hg (2, 6, 8).

- Quelle classe thérapeutique doit-on choisir en première intention ?

Indépendamment de la baisse des pressions artérielles, les IEC et les ARA2, demeurent la classe thérapeutique privilégiée, à prescrire en première intention chez le patient diabétique, en raison de leur effet bénéfique prouvé en terme de néphroprotection (diminution du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, réduction de la protéinurie) (12, 17, 18). Cependant, les IEC ont l'avantage aussi de réduire le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire (19).

Doit-on commencer par une mono ou une bithérapie ?

Chez le diabétique hypertendu, l'objectif tensionnel est très rarement obtenu avec la monothérapie, souvent le recours à une bithérapie s'impose. Il est préférable alors, de privilégier les associations fixes à faible dose en mono prise pour une meilleure observance du traitement (2). L'association de deux bloqueurs du système rénine angiotensine, est fortement déconseillée.

Quelle classe thérapeutique doit-on associer aux IEC ou ARA2 ?

Il faut choisir les associations qui ont prouvé leur efficacité dans la réduction des événements cardio-vasculaires. L'association des bloqueurs du SRAA et des antagonistes calciques, offre une meilleure pro-

tection cardiovasculaire (20).

Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint par la bithérapie optimisée (posologie maximale tolérée), on passera à une trithérapie qui devra nécessairement comporter un diurétique.

Qu'en est-il de la place des autres antihypertenseurs ?

L'indication des autres classes thérapeutiques est fonction des co-morbidités existantes :

- Les bêtabloqueurs en dehors du post IDM ou de l'angine de poitrine, trouvent leur indication très restreinte en raison de leurs effets métaboliques.
- Les diurétiques thiazidiques sont à prescrire essentiellement lors de la pluri thérapie anti hypertensive.

Les points essentiels :

- C'est une association fréquente et morbide
- On traite l'HTA à partir d'une pression artérielle supérieure ou égale à 140 mmhg de systolique et ou 90 mmhg de diastolique.
- L'objectif tensionnel à atteindre est une pression artérielle systolique strictement inférieure à 140mmhg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmhg
- Les IEC ou les ARA II sont à prescrire en première ligne
- L'évaluation du risque cardiovasculaire est une priorité chez le patient diabétique hypertendu.

Conclusion :

La coexistence d'une HTA et d'un diabète, augmente significativement le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire du patient. Si le bénéfice de la baisse de la pression artérielle sur la réduction de ce risque, est très bien établi ; la cible thérapeutique idéale chez le diabétique, reste à débattre. Dans la vraie vie, atteindre une PA <140/90 selon les dernières recommandations américaines, semble être un objectif raisonnable. La correction des autres facteurs de risque cardio-métaboliques doit faire partie intégrante de la prise en charge globale du patient diabétique



Contrôlez vos connaissances !

L'hypertension artérielle chez le diabétique

1. Survient toujours après le diagnostic du diabète.
2. Est trois fois plus fréquente que chez le non diabétique.
3. Le déséquilibre glycémique est la cause de cette hypertension.
4. Est souvent de cause secondaire.

Quelle est la définition de l'hypertension artérielle chez le diabétique ?

1. Une PAS supérieure à 130 mm hg et une PAD supérieure à 85 mm hg
2. Une PAS supérieure ou égale à 130 mm hg et ou une PAD supérieure ou égale à 85 mm hg
3. Une PAS supérieure à 140 mm hg et ou une PAD supérieure à 85 mm hg
4. Une PAS supérieure ou égale à 140 mm hg et une PAD supérieure ou égale à 90 mm hg

La prise en charge de l'HTA du diabétique comprend tous ces éléments sauf un :

1. L'évaluation du risque cardiovasculaire
2. Prescription d'un IEC ou un ARA II pour atteindre la cible TA
3. Pas de restriction sodée.
4. Atteindre une TA moins de 140/ 90 mmhg.

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

Nouveaux médicaments antidiabétiques introduits en Algérie

« les analogues du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4 »

**A. KHELLAF ;
M. SEMROUNI ;
Z. ARBOUCHE.**

Service d'Endocrinologie-Diabétologie
CHU Beni Messous, Alger.

|| Résumé

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est enrichi ces dernières années de plusieurs molécules. Celles-ci présentent certains bénéfices comparés aux anciennes classes thérapeutiques sans pour autant les détrôner. La classe des incrétino-mimétiques offre l'avantage d'un effet neutre voire favorable sur le poids et d'absence de risque hypoglycémique.

>>> Mots-clés :

Antidiabétiques, incrétino-mimétiques, inhibiteurs de la DPP-4, analogues du GLP1

Abstract

The armamentarium for type 2 diabetes has been enriched in recent years of several molecules. These have some benefits compared to the old therapeutic classes without unseat them. The class of incretinmimetics offers the advantage of a neutral or favorable effect on the weight and absence of hypoglycemic risk.

Introduction :

Le diabète de type 2 est une maladie due à une résistance à l'action de l'insuline (insulino-résistance) associée à une diminution de la capacité sécrétoire des cellules bêta du pancréas s'aggravant avec le temps. Cette altération de la sécrétion de l'insuline est considérée comme le principal responsable de la détérioration du contrôle glycémique au cours du temps, obligeant le médecin à une ascension thérapeutique régulière afin d'arriver aux objectifs glycémiques. Si la Metformine et les sulfamides hypoglycémifiants ont toujours leur place dans la stratégie thérapeutique du diabétique de type 2, d'autres molécules ont fait leur apparition sur le marché sans pour autant se substituer complètement aux anciennes thérapeutiques. Nous aborderons dans cet article la classe des incrétino-mimétiques qui comprend deux types de molécules : les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues du GLP1.

Qu'est ce qu'une incrétine ?

Il a été noté depuis le début du 20ème siècle que la prise orale d'une quantité de glucose entraîne une réponse insulino-sécrétoire plus importante que l'administration intraveineuse de la même quantité de glucose. Autrement dit, le glucose est plus efficace pour faire sécréter de l'insuline quand il passe d'abord par le tube digestif. Ceci a été appelé effet « incrétine ». Cet effet est dû à l'action de deux hormones peptidiques, sécrétées par l'intestin en réponse à la prise alimentaire et qui amplifient l'effet stimulant du glucose sur l'insulinosécrétion. Ce sont le GIP (Glucose-dépendent insulintropic peptide) et le GLP1 (Glucagon-Like peptide 1). On estime que 50 à 60% de l'insuline sécrétée au cours du repas résulte de cet effet incrétine.

Une fois sécrétées dans la circulation générale, ces deux hormones sont rapidement dégradées par une enzyme : la DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4)

L'action de ces incrétines et en particulier du GLP1 ne se limite pas au pancréas. En effet, celui-ci ralentit la vidange gastrique et diminue l'appétit par une action centrale.

Il a été retrouvé dans le diabète de type 2 une diminution de l'effet incrétine (Figure 1). Ceci est dû à la diminution de l'efficacité du GIP associée à une diminution des taux circulants du GLP1. Pour pallier cette carence de l'effet des incrétines, deux

solutions sont à l'heure actuelle proposées.

- L'inhibition de l'enzyme qui détruit les incrétines physiologiques ; ce sont des inhibiteurs de la DPP-4.

- Soit un agoniste du récepteur du GLP1 qui résiste à l'action de la DPP-4, ce sont les analogues du GLP-1.

Ces deux classes thérapeutiques regroupées sous le nom d'incrétino-mimétiques présentent des similitudes mais aussi des différences et des limites respectives.

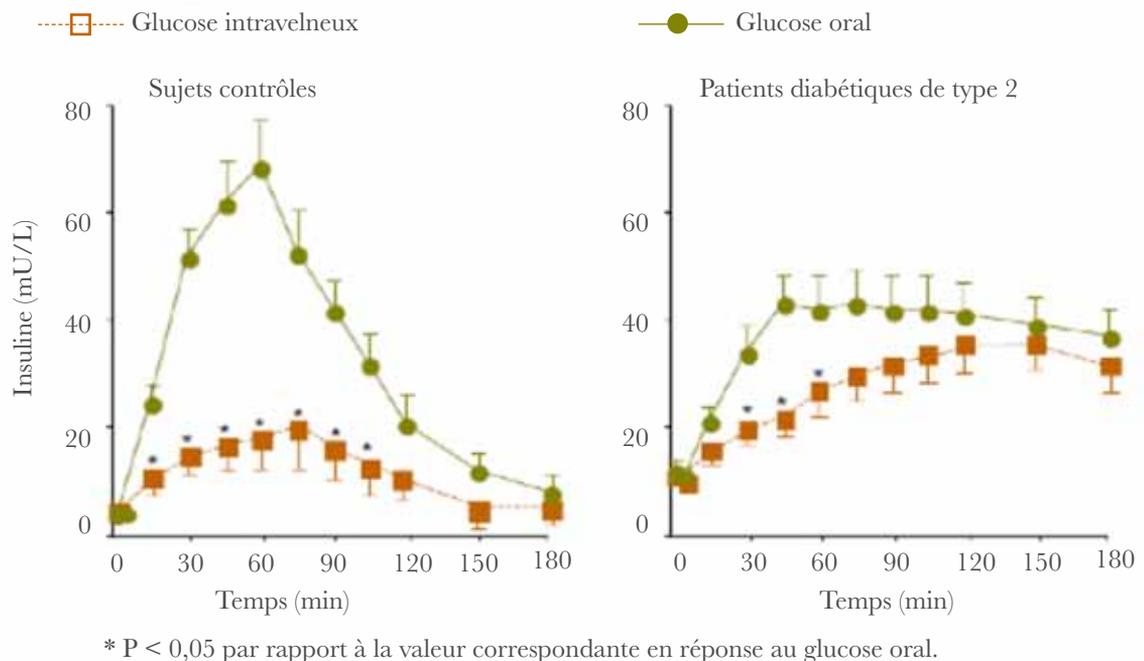


Figure 1 : Diminution de l'effet incrétine chez les diabétiques de type 2. D'après (1)

Les inhibiteurs de la DPP-4 : appelés les Gliptines

La Sitagliptine, la Vildagliptine, la Saxagliptine, l'Alogliptine et la Linagliptine sont les inhibiteurs de la DPP-4 développés et commercialisés dans le monde.

La Sitagliptine, commercialisée sous le nom de Januvia® est la seule gliptine disponible en Algérie. Elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) mais n'est pas encore remboursée.

Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 100 mg avec une excellente biodisponibilité, non influencée par l'alimentation et une demi-vie longue. Elle est donc administrée en une prise unique quotidienne indépendamment du moment du repas. Son élimination est majoritairement rénale.

La stimulation de l'insulinosécrétion par une gliptine est gluco-dépendante. En l'absence d'hyperglycémie il n'y a pas de stimulation de l'insulinosécrétion.

La sitagliptine a obtenu une AMM pour les indications suivantes :

En monothérapie orale : chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls, lorsque la metformine est contre indiquée ou n'est pas tolérée.

En bithérapie orale : en association avec la metformine ou avec le sulfamide hypoglycémiant (lorsque la metformine est contre indiquée ou non tolérée)

En trithérapie : en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

La sitagliptine peut être aussi associée à l'insuline.

Sa posologie est d'un comprimé de 100 mg une fois par jour, indépendamment de l'heure du repas.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/mn), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Elle n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère car le dosage de Sitagliptine approprié à ces patients – qui est de 50 mg – n'est pas disponible en Algérie.

Ces médicaments agissent surtout sur la glycémie post prandiale, ils entraînent une baisse de l'HbA1c de 0,7 à 0,8%.

Contrairement aux autres insulino-sécréteurs par voie orale, les inhibiteurs de la DPP4 n'entraînent pas de prise pondérale. En effet les différentes études ont montré un effet neutre sur le poids.

Les inhibiteurs de la DPP4 sont plutôt bien tolérés, une augmentation de la fréquence des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures a été notée au début du traitement, sans gravité, ainsi que des céphalées. Comme la stimulation de l'insulino sécrétion par les gliptines ne se fait qu'en présence d'hyperglycémie, il n'y a pas de risque d'hypoglycémie, sauf en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide et de l'insuline doit donc être envisagée lors de l'introduction d'une gliptine en association avec ces thérapeutiques.

Analogues du GLP1 :

Le premier analogue du GLP développé est l'Exenatide (Byetta®) suivi du Liraglutide puis du Lixisénatide (Lixumia®).

Le Liraglutide, commercialisé sous le nom de Victosa® est le seul analogue du GLP1 disponible en Algérie. Lui aussi a obtenu l'autorisation de mise sur le marché mais n'est pas encore remboursé.

Il se présente sous forme de solution injectable, dans des stylos pré-remplis, administrée en injection sous cutanée au niveau des bras, cuisses et abdomen, une fois par jour, de préférence à heure fixe et indépendamment du repas. Afin de diminuer les effets secondaires digestifs, il est recommandé d'initier le traitement à doses progressives, à raison de 0,6 mg par jour pendant au moins une semaine avant d'atteindre la dose thérapeutique qui est de 1,2 mg par jour. Si l'équilibre glycémique est jugé non satisfaisant, cette dose pourra être augmentée à 1,8 mg par jour sans la dépasser.

Contrairement à l'insuline, le traitement par analogues injectables du GLP1 ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique pour l'ajustement des doses. Il n'existe pas aussi de risque hypoglycémique vu que la stimulation de l'insulinosécrétion est gluco-dépendante. Néanmoins, l'association à un sulfamide hypoglycémiant augmente le risque d'hypoglycémie. La dose de sulfamide doit donc être réduite voire même arrêtée lors de l'introduction d'un traitement par analogue du GLP1.

Il peut être administré en association avec la Metformine et/ou un Sulfamide hypoglycémiant (en bi ou en tri thérapie).

La baisse de l'HbA1c sous ce traitement est de l'ordre de 1%.

Le principal avantage des analogues du GLP1 est la réduction pondérale qu'ils entraînent et qui est de l'ordre de 2 à 3 Kg. Elle est dose dépendante. Elle s'explique par l'effet satiétogène central du GLP1.

Une enquête descriptive réalisée en Algérie sur un échantillon de 1317 patients traités par Liraglutide a montré une baisse moyenne de l'HbA1c de 1,77% en 6 mois et une perte pondérale de 5,8Kg.

Le traitement par analogues du GLP1 s'accompagne aussi d'une amélioration du profil lipidique avec une baisse des triglycérides et une augmentation du HDLc, ainsi qu'une baisse de la pression artérielle.

Les analogues du GLP1 donnent des effets secondaires gastro-intestinaux fréquents à type de : nausées, diarrhées, vomissements, constipation, douleurs abdominales et dyspepsie. Ces effets sont dose dépendants, surviennent surtout en début de traitement et s'atténuent en général en quelques jours à quelques semaines avec la poursuite du traitement. Leur fréquence peut être réduite avec l'introduction du traitement à doses progressives comme expliqué précédemment. Des cas de pancréatite aiguë ont été décrits avec l'emploi de ces molécules, il est donc nécessaire d'informer le patient sur la nécessité d'interrompre le traitement et de consulter en cas de survenue de douleurs abdominales importantes.

Il n'est pas conseillé d'utiliser le Liraglutide chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère ou terminale (clearance à la créatinine CC < 30 ml/mn). L'expérience est très limitée concernant l'insuffisance rénale modérée (CC entre 30 et 60ml/mn).

Conclusion :

L'arrivée des incrétines permet de proposer, avant l'échappement thérapeutique, une alternative au traitement. Cela ouvre des perspectives particulièrement intéressantes pour l'avenir des diabétiques de type 2. Ces options sont nouvelles et offrent principalement l'avantage d'un effet neutre ou favorable sur le poids et de l'absence de risque hypoglycémique. Ce risque hypoglycémique est élevé lorsque l'HbA1c n'est pas très loin des objectifs ou que le patient est âgé et/ou fragile. Ces situations représentent une bonne indication de cette nouvelle classe. Avant la prescription de ces thérapeutiques nouvelles, il faudra prendre en considération leur coût qui reste nettement plus élevé que celui des thérapeutiques anciennes et l'absence de recul suffisant pour prévoir les effets d'une utilisation prolongée.

Références :

- 1- J.F. Gautier, S.P. Choukem. Anomalies de sécrétion et d'activité des incrétines au cours du diabète de type 2. MMM. 2008 ; 2 Suppl 1.
- 2- S. Halimi. Prise en charge du diabète de type 2, anciens et nouveaux médicaments. Comment choisir ? Press Med. 2013 ; 42 : 861 – 870.
- 3- L. Meillet. Les nouveaux traitements médicamenteux chez le patient souffrant d'un diabète de type 2. Soins 2008 ; 59 : 789 – 15.
- 4- K. Tan F.Pillon .Les incrétines, une nouvelle stratégie pour traiter le diabète de type 2. Act pharma 2009 ; 481 – 21.
- 5- S.Faure. Les incrétines. Act pharma 2011 ; 510 – 49.
- 6- J.F Blicklé. Traitements du diabète en dehors de l'insuline. EMC Endocrino Nutrition 10-366-R-20.
- 7- K. Mohammedi, S. Olivier, R. Roussel. La sitagliptine, inhibiteur de la DPP-IV : un nouvel antidiabétique oral. MMM 2008 ; 2 – 2 : 160.
- 8- F. Galtier, J. Bringer. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs des DPP – 4 : données de base et en quoi cela diffère-t-il ? MMM 2008 ; 2 Suppl. 1 – S38.
- 9- M. Semrouni, S. Abrouk, Z. Arbouche, R. Malek. Le Liraglutide dans la vraie vie : Expérience Algérienne. 12^{ème} congrès de la fédération maghrébine d'endocrinologie-Diabetologie. Alger 2015.
- 10- Anomalies de sécrétion et d'activité des incrétines au cours du diabète de type 2, J.F. Gautier. Médecine des maladies Métaboliques. Mars 2008 – Suppl. 1
- 11- Prise en charge du diabète de type 2, anciens et nouveaux médicaments. Comment choisir ? Serge Halimi. Press Med. 2013 ; 42 : 861 – 870
- 12- Les nouveaux traitements médicamenteux chez le patient souffrant d'un diabète de type 2 – revue: Soins – Volume 59, numéro 789 – pages 15-18 (octobre 2014)
- 13- Les incrétines, une nouvelle stratégie pour traiter le diabète de type 2. K. Tan, F. Pillon. Actualités pharmaceutiques ; 481 Janvier 2009
- 14- Les incrétines – S. Faure–Actualités pharmaceutiques N510 Novembre 2011.
- 15- Traitements du diabète en dehors de l'insuline – J.F Blicklé – EMC Endocrinologie Nutrition 10-366-R-20
- 16- La sitagliptine, inhibiteur de la DPP-IV : un nouvel antidiabétique oral K. Mohammedi Médecine des maladies Métaboliques – Mars 2008 – Vol. 2 – N°2
- 17- Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs des DPP – 4 : données de base et en quoi cela diffère-t-il ? F. Galtier, J. Bringer Médecine des maladies Métaboliques – Mars 2008 – Suppl. 1
- 18- Le Liraglutide dans la vraie vie : Expérience Algérienne. M. SEMROUNI S. ABROUK. Z. ARBOUCHE. R. MALEK. congrès Maghrébin d'endocrinologie-Diabetologie. Alger 2015

Contrôlez vos connaissances !

L'effet incrétine :

- a- Est dû à l'action d'hormones sécrétées par l'intestin
- b- Se voit en période post prandiale
- c- Atténue l'action du glucose sur le pancréas
- d- Est diminué chez le diabétique de type 2

La Sitagliptine peut être associée à :

- a- La metformine
- b- Un sulfamide hypoglycémiant
- c- L'insuline
- d- Un analogue du GLP1

Les effets secondaires des analogues du GLP1 sont :

- a- Une prise pondérale
- b- Des nausées
- c- Des vomissements
- d- Des hypoglycémies

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

Les recommandations de la gestion de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2

S. MAHGOUN

Service de Diabétologie.
Hopital M.L. Debaghine.
Centre Hospitalo-Universitaire
de Bab El Oued, Alger.

Introduction :

Le diabète est actuellement un témoin de l'augmentation des maladies chroniques liées à la globalisation. La prédiction de prévalence pour 2040 est de plus de 600 Millions. Cette pandémie est majoritairement sous forme de diabète de type 2 qui représente 80 à 90% des diabètes (1). Il est à noter que les dépenses de santé continuent d'augmenter et que 12 % des dépenses mondiales en soins de santé sont consacrés au traitement du diabète. Les complications associées à la maladie représentant la majeure partie du total de ces dépenses (1).

Le contrôle glycémique :

Le contrôle de la glycémie reste une préoccupation majeure dans la gestion des patients diabétiques de type 2. Par ailleurs, cet objectif devrait être dans un contexte de programme de réduction globale des facteurs de risque incluant l'arrêt du tabac, amélioration des règles hygiéno-diététiques, contrôle de la pression artérielle et du bilan lipidique.

Des études ont déterminé de façon concluante que la réduction de l'hyperglycémie diminue l'apparition et la progression des complications micro angiopathiques (2, 3). L'impact du contrôle glycémique sur les complications macro vasculaires demeure incertain, un bénéfice plus modeste est susceptible d'être présent, mais qui émerge seulement après plusieurs années d'un bon contrôle glycémique comme il a été observé 10 ans après la fin d'étude UKPDS(4). D'autre part, les résultats de grands essais comme l'ACCORD study ont également suggéré que le contrôle trop agressif chez les patients âgés et durée de la maladie plus longue ne peut pas avoir un bénéfice significatif et peut en effet présenter



un certain risque (5). Mieux vaut donc dépister précocement pour bien traiter qu'une prise en charge agressive et tardive qui est associée à l'augmentation de la mortalité.

Approche centrée sur le patient

L'approche centrée sur le patient et non uniquement sur la maladie, les complications ou les contre-indications est un concept nouveau même si cela semble une évidence pour les praticiens, mais le fait de l'avoir admis et adopté par les experts constitue un tournant dans la prise en charge globale du patient qui présente une maladie chronique.

La philosophie globale de ces recommandations peut être résumée par cette phrase «elle vise à dispenser des soins, respectant et répondant aux préférences personnelles, aux besoins et aux valeurs

du patient qui permettent ainsi d'assurer et d'être guidé dans les décisions thérapeutiques...» (6). En fin de compte, ce sont les patients qui prennent des décisions concernant leurs choix de vie et dans une certaine mesure les interventions pharmaceutiques qu'ils utilisent. La participation des patients dans les décisions de soins de santé peut améliorer l'observance du traitement (6).

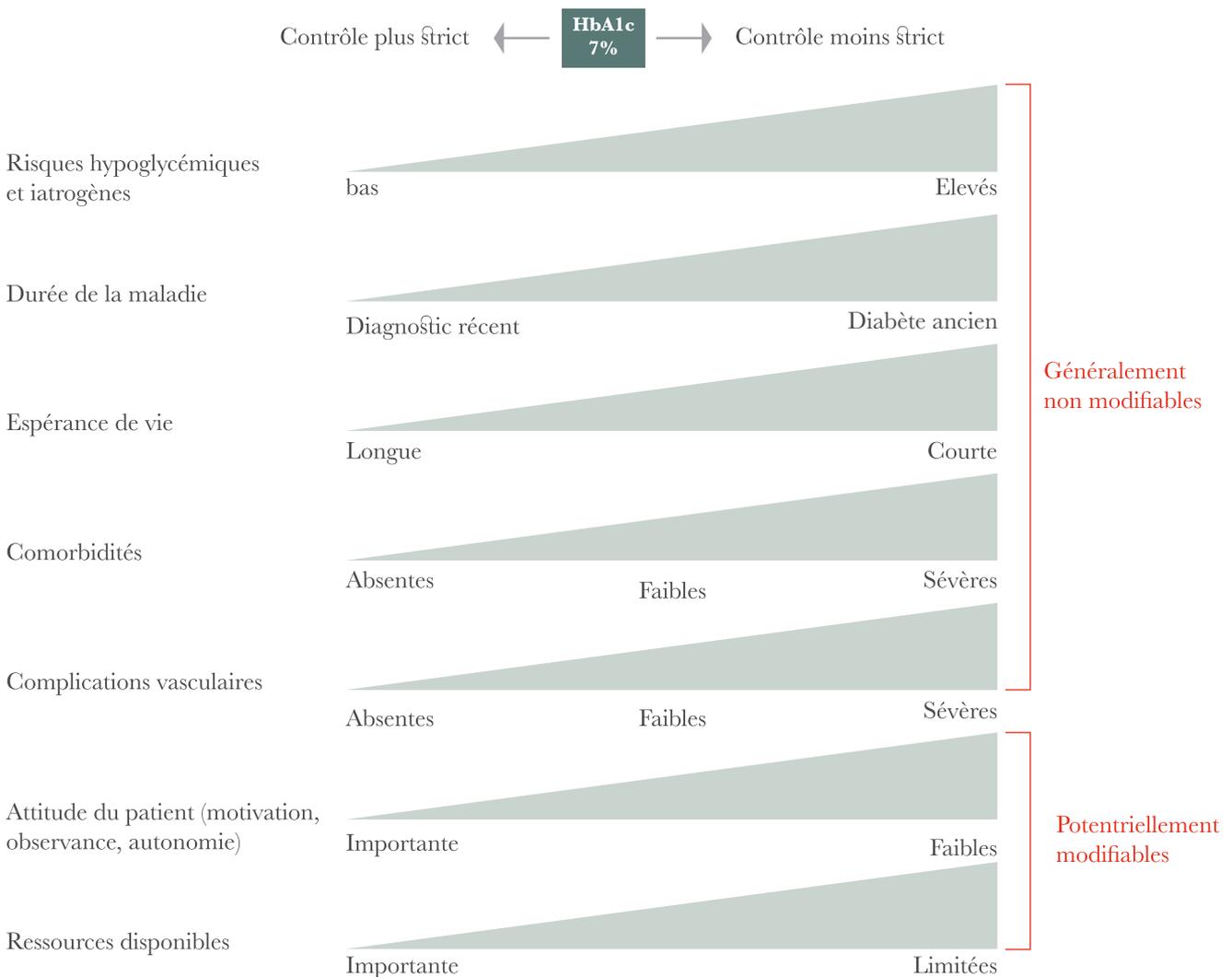
Cette approche tient compte des préférences du patient et utilise des outils d'aide à la décision médicale.

Elles proposent des stratégies thérapeutiques en fonction des particularités du patient (figure 1 : 6). L'objectif d'un équilibre glycémique est proposé avec deux extrêmes : des objectifs glycémiques au plus près des valeurs normales pour une catégorie de patients avec bon pronostic ou un contrôle métabolique

moins strict chez le patient avec un pronostic moins favorable. Sept facteurs définissent l'intensité du traitement exprimé en objectif d'HbA1c :

- La motivation du patient et ses capacités à bien se prendre en charge versus des patients non adhérents au traitement ;
 - Les risques potentiels associés aux hypoglycémies sévères et leurs conséquences négatives ;
 - La durée du diabète ;
 - L'espérance de vie du patient ;
 - La présence de comorbidités ;
 - La présence de complications vasculaires (micro et macro angiopathie) ;
 - Les ressources financières et le type de système de soins.
- L'objectif d'HbA1c optimale $\leq 7\%$ est recommandé par la

Personnaliser le traitement



majorité des sociétés savantes telles que (ADA /EASD : American Diabetes Association/ European Association for Study of Diabetes, IDF : International Diabetes Federation) afin de prévenir les complications micro angiopathique (7).

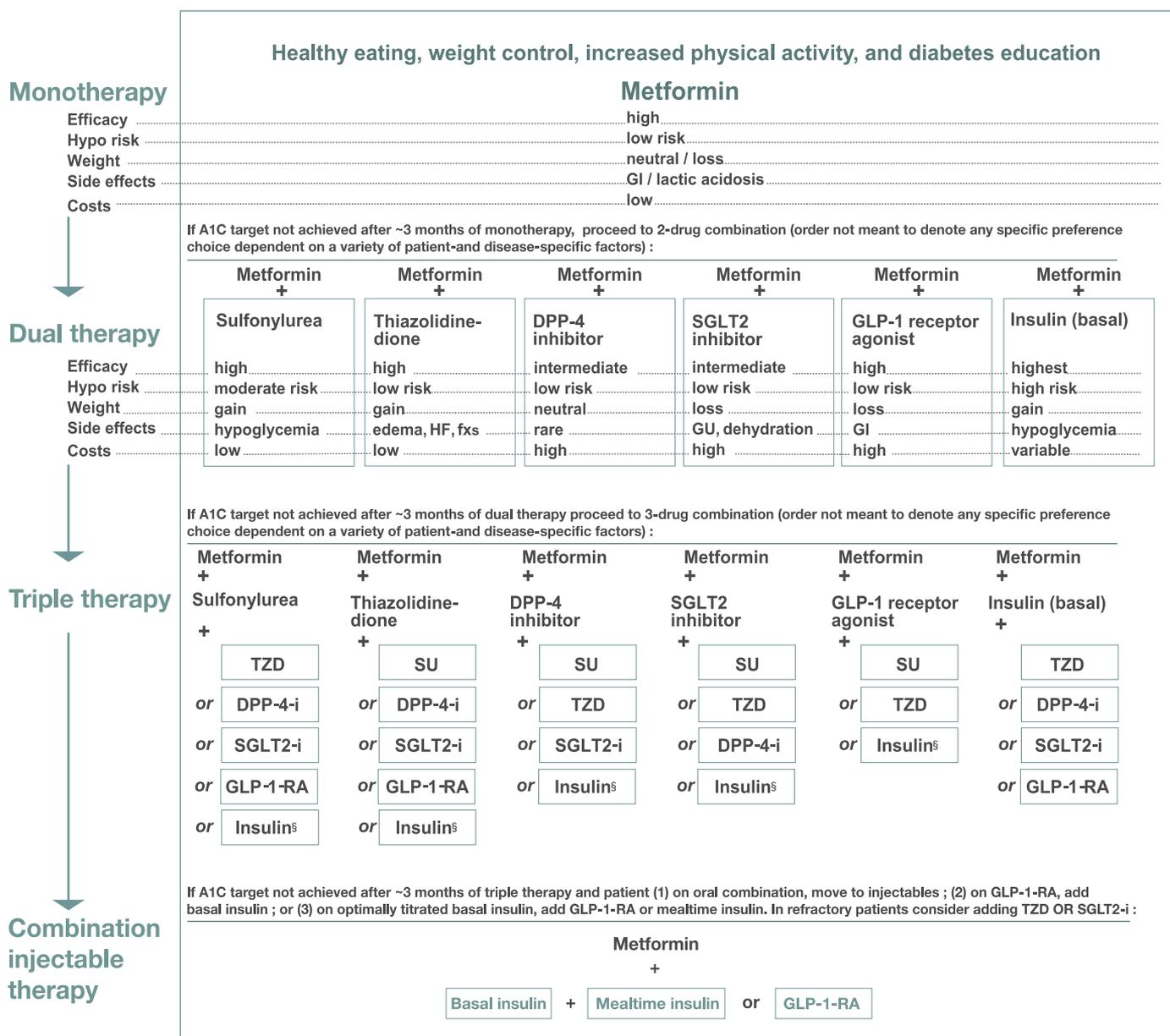
Un objectif plus stricte $\leq 6.5\%$ est un objectif qui pourrait être envisagé chez les patients sélectionnés (avec durée de la maladie courte, espérance de vie longue, complications cardiovasculaires non significatives), si cela peut être réalisé sans l'hypoglycémie significative ou d'autres effets indésirables du traitement (8)

Objectif d'HbA1c de 7,5-8,0% ou même légèrement plus élevé est approprié pour les patients ayant des antécédents d'hy-

poglycémie sévère, espérance de vie limitée, des complications cardiaques avancées, comorbidité importante et ceux dont la cible est difficile à atteindre, malgré l'éducation intensive et répétée, et des doses efficaces de plusieurs agents hypoglycémisants, y compris l'insuline (9).

L'approche globale de cette nouvelle stratégie est de pondérer l'agressivité des thérapeutiques en fonction du pronostic global du patient (figure 2, 10).

L'approche non pharmacologique : activité physique, alimentation équilibrée et lutte contre l'excès pondéral ; est indispensable et indissociable de l'approche pharmacologique. La Metformine reste le traitement de première ligne, en l'absence



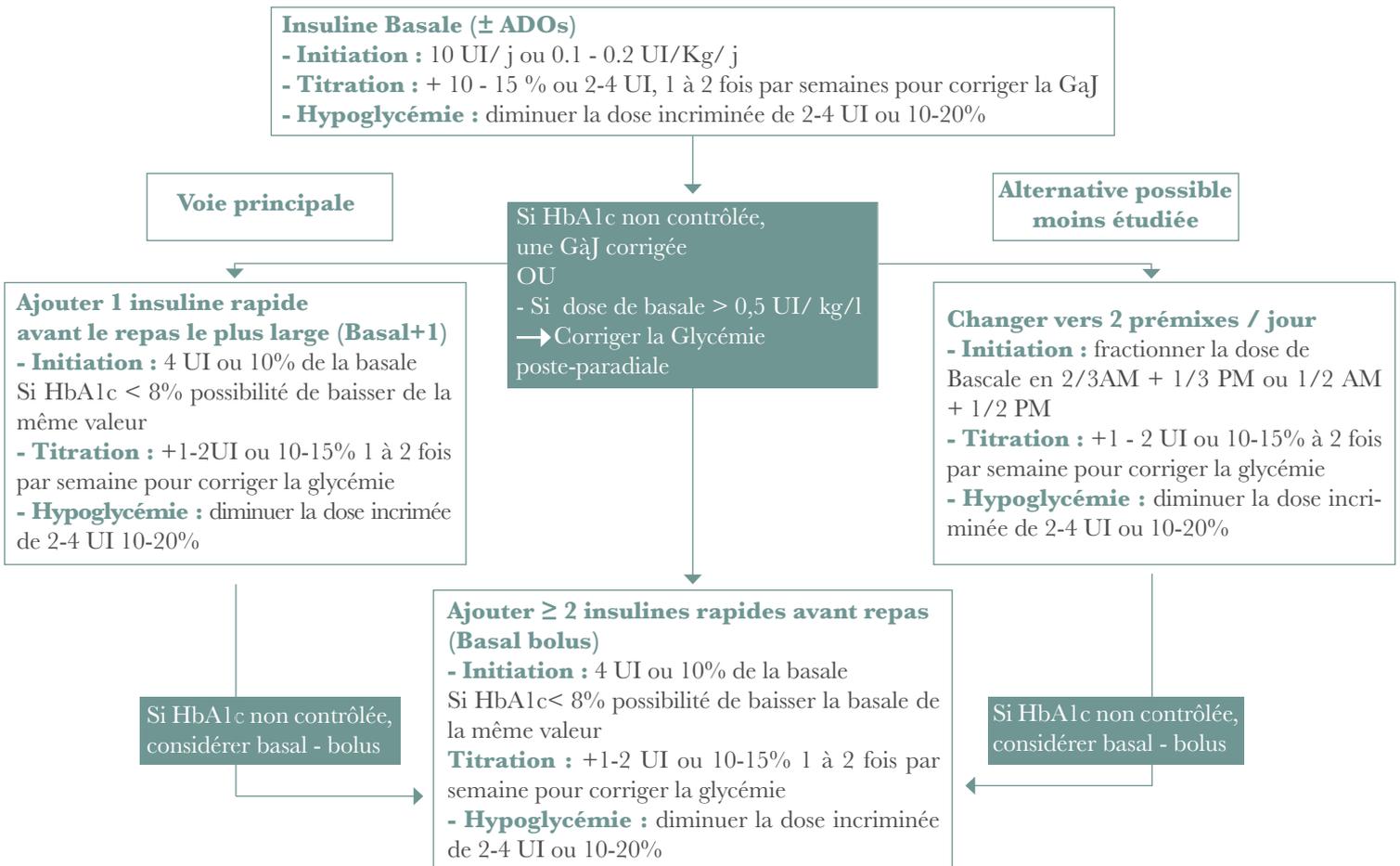
de contre-indications, les preuves de son efficacité et sécurité sont présentes, par ailleurs elle est peu couteuse et peut réduire le risque d'évènement cardiovasculaire et de décès (11). Si les objectifs ne sont pas atteints avec metformine après trois à six mois, il est alors suggéré d'introduire un deuxième antidiabétique oral, voire un troisième. Une méta analyse a suggéré que globalement l'ajout à la thérapeutique initiale d'un agent non insulinique abaisse l'HbA1c de 0.9 à 1.1% en moyenne (12).

La bithérapie est à envisager d'emblée lorsque l'HbA1c est supérieure à 9% pour atteindre plus rapidement le niveau d'HbA1c cible (13). Lancer une insulinothérapie combinée lorsque la glycémie est supérieure à 3-3.5 gr/l et/ou l'HbA1c est supérieure à 10-12% est envisageable, et dès que la glucotoxicité est levée le régime thérapeutique pourra être simplifié (13).

L'arsenal thérapeutique est actuellement bien étoffé et le choix des

thérapeutiques introduites est à envisager en fonction d'objectifs particuliers, exemple : moindre prise de poids avec les inhibiteurs des DPP4 ou GLP1 ou moindre couts avec les sulfamides.

En cas d'échec avec trois antidiabétiques oraux et/ou un analogue du GLP1, la prochaine étape est une insulinothérapie. En 2015, l'ADA et l'EASD revoient leur stratégie d'initiation de l'insulinothérapie et recommandent de le faire par une insuline basale. Cette stratégie offre une couverture d'insuline relativement uniforme tout au long de la journée et la nuit. Bien que la majorité des patients atteints de diabète de type 2 insulino-nécessitant peut être traitée avec succès par l'insuline basale seule, certains, en raison de la diminution progressive de leur capacité de sécrétion d'insuline, nécessiteront une insulinothérapie prandiale avec des insulines à action plus courte (schéma)



Conclusion

Les recommandations actuelles adaptent le traitement en fonction des facteurs de comorbidité, augmentant ainsi la sécurité et réduisant les effets adverses. D'autre part l'introduction du patient comme partenaire de prise de décision et de gestion de la maladie permettra d'atteindre un objectif thérapeutique de façon réaliste et durable d'une pathologie insidieuse et progressive.

Références

1. Atlas International Diabetes Federation (ADF). 2015
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405–412
3. 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 : 837–853
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577–1589
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545–2559
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes : A patient centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 1364–79.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011 ; 34(Suppl.1) : S11–S6
8. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al. ; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 1421–1429. Lee SJ, Eng C. Goals of glycaemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011 ; 305 : 1350–1351
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes : A patient centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015 ; 38 : 140–149.
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577–1589
12. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes : an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 602–613
13. American Diabetes Association. Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2016 ; 39(Suppl. 1) : S52–S59

Cas clinique

A. KHELAF, Z. ARBOUCHE.

Service d'Endocrinologie-Diabétologie
CHU Beni-Messous, Alger.

Vous recevez aux urgences un patient âgé de 58 ans, diabétique de type 2 depuis 5 ans sous : Metformine 850 mg 2X/j et Glimépiride 4 mg/jr. Il n'a pas d'hypertension artérielle ni de dyslipidémie.

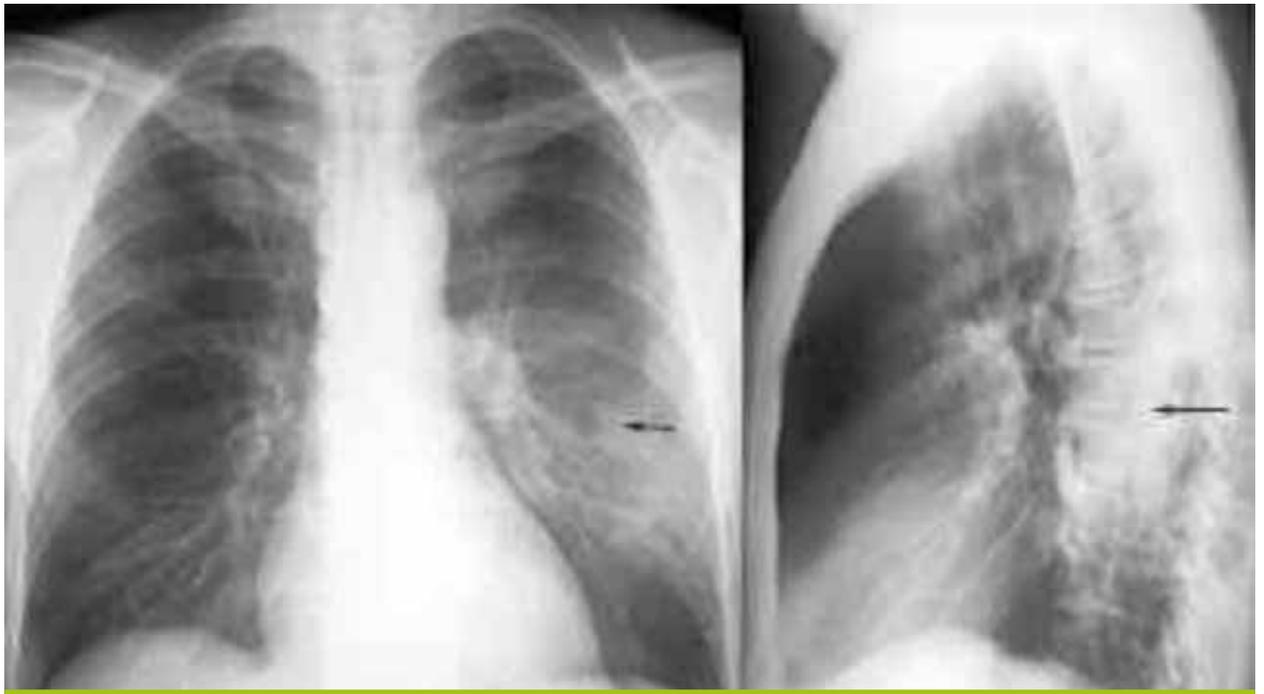
Il consulte pour des vomissements et des douleurs abdominales apparues depuis le matin avec notion de mictions fréquentes et prise excessive de boissons.

Il vous rapporte aussi des douleurs basi-thoraciques gauches évoluant depuis 2 jours, associés à une toux productive.

L'examen clinique retrouve un patient asthénique, état général moyen, fébrile à 39,2° C. Constantes vitales : FR = 30 cycles/mn, FC = 110 bpm, TA = 90/50 mmHg

La muqueuse buccale est sèche et il y a un pli cutané.

L'auscultation pleuro-pulmonaire retrouve des râles crépitants en basi-thoracique gauche. Vous demandez un téléthorax.



Question 1 : Que vous évoque cette image radiologique ? La glycémie capillaire est à 4,8 gr/l

Question 2 : Quel examen simple demandez-vous en 1ère intention au lit du malade ? Que recherchez-vous ? L'examen que vous avez demandé retrouve : Glucose +++++, Corps cétoniques +++

Question 3 : Quels examens complémentaires vous demandez ?

Le bilan que vous avez demandé retrouve :

1. Glycémie = 5 gr/l

2. Urée = 1 gr/l

Créatinine = 14 mg/l (CC= 55 ml/mn)

3. Na⁺ = 140 mEq/l

K⁺ = 4 mEq/l

4. PH = 7,2

HCO₃⁻ = 12 mEq/l

5. ECG :

Question 4 : Interprétez les résultats biologiques.

Question 5 : Quel est votre diagnostic concernant la complication métabolique que présente le patient ?

Question 6 : Quelle est votre conduite à tenir thérapeutique ?

Question 7 : quelle sera votre surveillance ?

Question 8 : À 9 H du matin, l'infirmier vous dit qu'il retrouve une glycémie capillaire à 0,79 g/l et vous demande s'il doit injecter la dose d'insuline prescrite. Que lui répondez-vous ?

Question 9 : 24 h après l'admission, le patient est en BEG, il a repris une alimentation normale. Les paramètres biologiques se sont normalisés. Quel schéma d'insulinothérapie allez-vous prescrire ?

Actualités médico-pharmaceutiques

Pour éviter une interaction médicamenteuse, le pharmacien «deuxième mémoire» du médecin

ALGER - 28 mai 2016 - Le pharmacien doit réfléchir plusieurs fois avant de remettre un médicament à un malade, comme il doit impérativement être la « deuxième mémoire » du médecin afin d'éviter une interaction médicamenteuse, a déclaré samedi le président de la Société algérienne de pharmacie (SAP), Farid Benhamdine.

Dans une déclaration à la presse en marge de la 25^{ème} journée pharmaceutique nationale, M. Benhamdine a précisé que cette rencontre se veut une « sonnette d'alarme » sur le danger que peut causer un médicament s'il n'est pas pris dans les normes.

« Nous avons choisi le thème + Interactions médicamenteuses + pour leurs méfaits sur les malades, mais surtout pour attirer l'attention sur la formation des prescripteurs des médicaments et des médecins en activité », a indiqué le président de la SAP.

Il a appelé dans ce cadre, les personnes concernées à bien «réfléchir» avant de prescrire deux médicaments simultanément, car une interaction médicamenteuse doit être suspectée dès l'association, a-t-il dit, de deux médicaments.

Un nombre élevé de médicaments prescrits augmentent le risque d'interaction

« Le risque d'interaction augmente avec le nombre de médicaments prescrits. Il est multiplié par trois au-delà de quatre médicaments », a-t-il averti.

Pour lui, il est impérativement important que la réflexion chez le médecin et le pharmacien se transforme en un «réflexe systé-

matique ».

Selon M. Benhamdine, le pharmacien doit bénéficier d'une très grande formation dans ce domaine, car, a-t-il dit, « il n'est pas normal de délivrer des traitements aux malades même ceux qui sont délivrés sans ordonnance sans leurs poser systématiquement des questions en relation avec leurs antécédents médicaux et leurs traitements en cours, ou alors sur leur maladie chronique ».

Il a, à ce propos, rappelé qu'un taux de 58% d'appel au Centre antipoison enregistré en 2009 a concerné les interactions médicamenteuses contre 9% ayant relation avec les détergents.

Le président de la SAP a indiqué en outre, que « la prescription d'un médicament n'est jamais un geste anodin. Outre l'indication, le bon choix de la substance, la posologie et la durée du traitement, il faut également se poser la question des éventuelles interactions médicamenteuses ou alimentaires ».

Par ailleurs, représentant le ministère de la Santé, le directeur général de la pharmacie Hafed Hamou, a estimé que « le médicament est aussi un des facteurs essentiels qui influe directement sur la santé de la population, et qui demande un encadrement particulier ».

Il a considéré que la dynamisation des pharmaciens est plus que jamais nécessaire pour la rationalisation de la consommation des médicaments et surtout la diffusion de l'éducation sanitaire auprès des différentes catégories de la société. **APS**

Complication du diabète en nette augmentation : La CNAS s'engage dans la prévention du pied diabétique

22 Juin 2016 - Ce programme de prévention concerne, entre autres, le pied diabétique qui constitue l'une des plus importantes complications du diabète.

La Caisse nationale des assurances sociales des travailleurs (CNAS) s'engage dans la lutte contre le diabète et ses complications. Une campagne nationale de prévention des complications du diabète a été lancée durant ce mois de Ramadhan et dans ce sillage une journée de sensibilisation a été organisée hier en collaboration avec l'Office national d'appareillages et d'accessoires pour personnes handicapées (ONAAPH), en présence des directeurs d'agence, des sous-directeurs de contrôle

médical, des médecins conseils ainsi que des cellules d'écoute et communication.

Une journée qui s'inscrit également, selon le directeur général de la CNAS Tidjani Haddam, dans la nouvelle stratégie développée par la Caisse afin de mettre en place des mécanismes de prévention pour lutter contre cette maladie grave et ses complications, dont les coûts de prise en charge augmentent d'année en année. «Il est aujourd'hui impératif d'intervenir en amont pour réduire ces complications néfastes sur la santé de nos assurés sociaux diabétiques. Lesquelles peuvent être évitées par la prévention, car la facture des complications nous oblige à

adopter cette nouvelle stratégie », a-t-il lancé tout en mettant en exergue la nouvelle dynamique de la Caisse.

Elle qui se veut une entreprise citoyenne et vit grâce aux cotisations des assurés sociaux. « Désormais, on s'inscrit dans l'action de proximité et d'accompagnement pour satisfaire les besoins tout en améliorant les prestations », s'est-il adressé à l'assistance. Une nouvelle approche que le directeur de la CNAS veut introduire pour justement tenter de maintenir les équilibres de cette Caisse. Ce qui ne peut se faire que par la rationalisation des dépenses, sachant que le fléau des maladies non transmissibles, comme le diabète, ses complications et les maladies associées avancent à grands pas en Algérie.

Ce programme de prévention concerne, entre autres, le pied diabétique qui constitue l'une des plus importantes complications du diabète. Il est donc nécessaire d'améliorer les prestations, notamment en besoin spécifique pour cette catégorie de patients. « En application de la convention établie entre la Caisse nationale des assurances sociales des travailleurs et l'ONAAPH, le nombre de prises en charge délivrées au 31 mars 2016 est de 16 857 assurés sociaux pour un montant de 7 milliards de centimes », a souligné M. Haddam.

Une prise en charge qui a concerné également entre 900 et 950 amputations dont 80% sont dues au diabète, a précisé le directeur de l'Office national d'appareillages et d'accessoires pour personnes handicapées, Djalal Fateh. « L'ONAAPH peut intervenir

en amont pour prévenir le pied diabétique à travers des chaussures orthopédiques, des semelles de correction, des prothèses et orthèses afin de réduire le seuil de la douleur. L'ONAAPH possède un brevet pour développer des chaussures pour les diabétiques », a indiqué le directeur. C'est avec ces moyens que l'on peut offrir du confort aux diabétiques et leur éviter la complication majeure, à savoir le pied diabétique.

Laquelle revient extrêmement coûteuse pour sa prise en charge en milieu hospitalier, en nombre d'arrêts de travail et autres dépenses. « 15% des diabétiques développeront la complication liée au pied diabétique », avertit le docteur Nora Soumeiya Fadel du service de diabétologie au Chu de Bab El Oued. Revenant sur le risque de complication suite au jeûne des diabétiques, le Dr Fadel a insisté sur le bon équilibre glycémique.

« Les diabétiques doivent consulter leur médecin avant de commencer le jeûne. Il est impératif d'obtenir d'abord un bon équilibre et cela doit se faire avec le médecin traitant », a-t-elle indiqué. Quant à la prévention du pied diabétique, le Dr Fadel a mis en exergue l'importance de l'examen du pied lors de la consultation pour rechercher les signes évocateurs d'une neuropathie et un dépistage précoce. Elle recommande le port de chaussures orthopédiques qui réduit de 50% les amputations et conseille le recours à la consultation de podologie qui prendra en charge les petites lésions précocement. **El Watan**

En Algérie, un enfant sur dix est fumeur actif et passif

BOUMERDES - 31 mai 2016 - Un enfant sur dix (âgé de moins de 15), subit le tabagisme de manière passive et active en Algérie, a affirmé mardi à Boumerdes, le Pr. Chafi Abdelkader, membre de la commission nationale anti-tabac.

Selon le Pr. Chafi, également spécialiste dans les maladies non transmissibles à l'hôpital d'Oran, ce nombre de fumeurs passifs et actifs, représente 9 % d'un échantillon d'enfants ayant fait l'objet d'une étude statistique, réalisée ces 10 dernières années, par le ministère de tutelle, a-t-il souligné, en marge de la célébration de la Journée mondiale sans tabac.

Les enfants qui fument leurs premières cigarettes à un âge précoce (entre 12 et 15 ans) sont ceux-là même qui se transformeront, avec l'âge, en grands fumeurs difficiles à sevrer, a-t-il encore ajouté, qualifiant ces chiffres de « préoccupants ».

Parallèlement, il a estimé que les enfants qui commencent à fumer plus tard pourront gérer plus facilement leur sevrage tabagique, pourvu qu'ils aient la volonté et la détermination nécessaires.

S'exprimant sur les causes à l'origine du tabagisme précoce, notamment actif, chez les enfants, le praticien a cité principalement des motifs liés à l'environnement socio-familial de l'enfant, la disponibilité du tabac et la facilité de son acquisition, la curiosité et le désir d'expérimentation et les mauvaises fréquentations.

Selon des études scientifiques réalisées dans le domaine, la pollution et le tabagisme actif et passif (65% des cas) sont les principales causes à l'origine des maladies cancéreuses, tant chez l'homme que chez la femme.

Le Pr. CHAFI a rappelé que le tabagisme (actif et passif) est à l'origine des cancers du poumon, appareil digestif, et des artères du cœur.

Des études récentes ont, aussi, démontré que le tabagisme est en cause dans la réduction, ces dernières années, de la fertilité chez les hommes, voire leur stérilité, tout en étant un facteur dans l'avancement de l'âge de la ménopause chez la femme. **APS**

Publications médicales

Lu pour vous

Rédaction El Hakim

Parmi nos lectures, nous avons retenu pour vous cette étude qui nous semble revêtir un intérêt pratique.

A partir de quel chiffre de tension artérielle faut-il traiter les patients diabétiques de type 2

Quelle est la tension artérielle cible à atteindre chez les patients diabétiques ? Pour mieux traiter cette question, **une revue complète des essais randomisés** et une méta-analyse ont été effectuées par deux chercheurs suédois **Brunström et Bo Carlberg** (Umeå University, Suède) et **publiées en février 2016 dans le BMJ**.

L'objectif était de tenter de déterminer si abaisser plus fortement la tension chez les diabétiques, était également bénéfique pour leur santé, ou si à partir d'un certain seuil, cet abaissement tensionnel devenait risqué. L'analyse des 49 essais incluant plus de 70 000 participants, la plupart diabétiques de type 2, confirme que **l'abaissement tensionnel est associé à une réduction de la mortalité**, de la survenue d'infarctus, d'AVC et d'insuffisance rénale terminale.

Mais cet effet bénéfique s'annulerait, et même s'inverserait (augmentation de la mortalité et des risques cardiovasculaires) **lorsque la tension artérielle systolique initiale est inférieure à 140 mm Hg**, d'où une **nécessaire prudence** dans l'instauration et la surveillance d'un traitement hypertenseur chez ces patients.

Lorsque la tension artérielle systolique (TAS) est supérieure à 150 mm Hg, l'ajout d'un traitement antihy-



pertenseur (ou d'un antihypertenseur supplémentaire) est associé à une **réduction du risque de mortalité toutes causes confondues** (Risque Relatif 0,89 ; Intervalle de

Confiance à 95% [0,80-0,99]), mais aussi de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,75 ; IC 95% [0,57-0,99]), le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,74 ; IC 95% [0,63-0,87]), d'accidents vasculaires cérébraux (RR 0,77 ; IC 95% [0,65-0,91]) et d'insuffisance rénale terminale (RR 0,82 ; IC 95% [0,71-0,94]).

Lorsque la TAS se situe entre 140 et 150 mmHg, l'ajout d'un antihypertenseur (ou d'un antihypertenseur supplémentaire) est associé à une **réduction du risque de mortalité toutes causes confondues** (RR 0,87 ; IC 95% [0,78-0,98]), d'infarctus du myocarde (RR 0,84 ; IC 95% [0,76-0,93]) et d'insuffisance cardiaque (RR 0,80, IC 95% [0,66-0,97]).



Si la tension systolique de départ est inférieure à 140 mmhg, l'ajout d'un antihypertenseur comprend des risques

Lorsque la TAS est inférieure à 140 mmHg, l'ajout d'un autre antihypertenseur est associé à une **augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire** (RR 1,15 ; IC 95% [1,00-1,32]) ainsi qu'une légère augmentation du **risque de mortalité toutes causes confondues** (RR 1,05 ; IC 95% [0,95-1,16]).

Cette méta analyse suédoise n'a pas permis de détailler plus précisément chaque antihypertenseur utilisé.

Les auteurs apportent que **l'influence des différentes classes thérapeutiques sur ces résultats reste faible**. Ils ajoutent que ces résultats ne concernent que les patients atteints de diabète type deux et ne peuvent être transposables pour les patients de diabétique type 1 .

En conclusion :

traiter l'hypertension mais ne pas trop s'acharner

Les résultats **confirment l'intérêt du traitement antihypertenseur pour diminuer la mortalité et la morbidité cardiovasculaire** chez les personnes atteintes de diabète de type 2 **si la TAS initiale est supérieure à 140 mmhg**. Lorsque la TAS initiale est inférieure à 140 mmhg, et surtout lorsqu'un second traitement antihypertenseur est associé, le risque de décès cardiovasculaire est accru et aucun bénéfice n'est alors observé.

Les auteurs expliquent ce sur risque par la rigidification des artères des patients diabétiques de type 2 : en raison de cette rigidification, abaisser la TA sous 140 mm HG diminuerait la perfusion cardiaque et cérébrale, alors que chez les non diabétiques, cette tension ne suffit pas à diminuer cette perfusion sanguine.

En savoir plus :

L'étude objet de cet article :

Brunström M, Carlberg B. « Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. » BMJ. Feb 24 2016 ; 352 : i717.

Conseils aux patients

Sport et activité physique

Diabète (type 1 ou 2)

Rédaction El Hakim



Comme l'alimentation, le sport ou la simple activité physique permet de prévenir l'apparition du diabète et joue un rôle essentiel dans le traitement. Bouger, faire de l'exercice physique (pas forcément une activité sportive dans un club, une simple dépense physique régulière suffit) contribue à l'équilibre glycémique.

Quels sont les bienfaits du sport et de l'activité physique sur le diabète ?

Il serait trop long ici d'en expliquer tous les effets, mais citons quelques exemples :

- **Baisse de la pression artérielle**
- **Amélioration de l'insulino-sensibilité** (et donc, effet sur l'équilibre glycémique)
- Diminution des graisses abdominales
- Diminution du mauvais cholestérol (LDL)
- Augmentation du bon cholestérol (HDL)
- Effets directs sur le psychisme et le physique (sentiment de mieux-être général)

Des bénéfices sur le long terme

Pendant un **exercice physique**, pour répondre à la demande en énergie et en oxygène des muscles, le cœur active sa pompe et envoie le sang dans les artères et les vaisseaux. L'augmentation du débit sanguin dilate les vaisseaux, entraînant une « **oxygénation** » du corps et des organes. Si elle est régulière, cette opération contribue à maintenir l'élasticité des artères, elle permet une bonne irrigation des organes.

En pratiquant un **sport régulièrement** ou une **activité physique régulière**, on maintient le muscle du cœur (et l'organisme tout entier) dans un entraînement régulier. Entraîné, **le cœur a un meilleur rendement**. Il est plus efficace, bat plus lentement (les grands cyclistes ont un pouls à 40-45 battements par minute), se fatigue moins et s'adapte mieux aux demandes de l'organisme. De plus, lors d'un exercice physique, une quantité importante de sucre est brûlée par le muscle, **l'action de l'insuline s'en trouve améliorée**.

Quels types d'activités physiques ou sportives ?

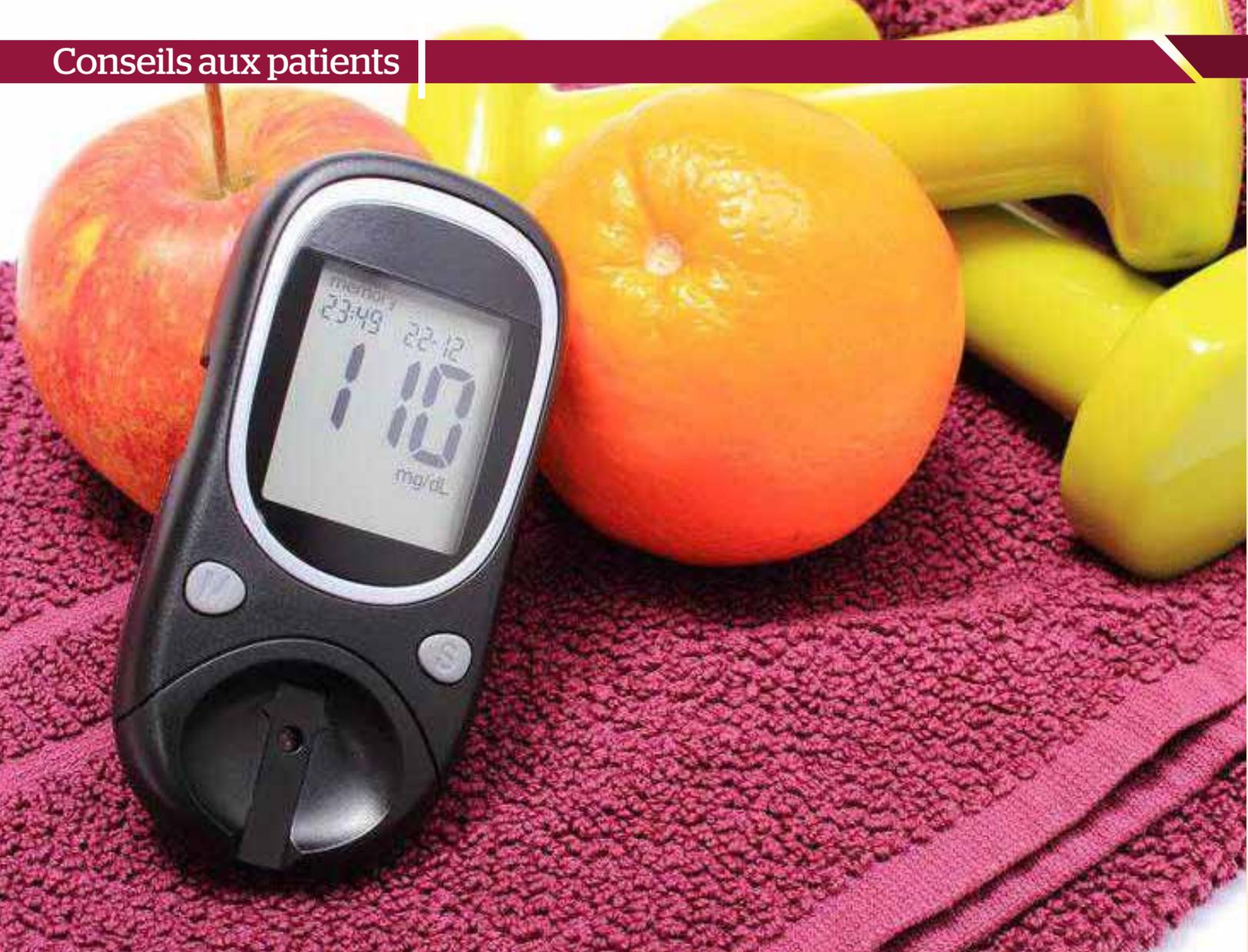
Aucune pratique sportive n'est en théorie interdite, **et certains diabétiques sont des sportifs de haut niveau**. Mais tout le monde n'a pas la même constitution ! **Certaines activités seront à éviter ou à privilégier en fonction de votre profil**. C'est une question de bon sens. N'hésitez pas à **en parler avec votre médecin**. D'une manière générale, on recommande **les activités douces ou d'endurance** dans lesquelles les muscles ont toujours assez d'oxygène pour brûler le glucose : natation, gymnastique, marche soutenue (30 minutes entre 4 et 6 km/h...), footing, vélo, etc. Le squash, le tennis où le football, en revanche, demandent des efforts parfois brutaux et obligent l'organisme à aller au bout de lui-même (on parle d'exercice en anaérobie, car il n'y a plus assez d'oxygène pour brûler le sucre).

Faut-il manger lorsqu'on s'entraîne ?

Il est rarement nécessaire de manger en cours d'effort, notamment en ce qui concerne le diabète non insulino-dépendant. Faire des repas équilibrés et prendre quelques encas vous apportera suffisamment d'énergie. Si vous êtes sous insuline ou sous traitement hypoglycémiant, prenez avec vous quelque chose qui puisse faire monter votre glycémie rapidement en cas de besoin, par exemple des comprimés de glucose, des bonbons durs ou des fruits. Attendez pour y avoir recours, de ressentir les symptômes d'hypoglycémie.

Test d'intensité :

Pour évaluer l'intensité de l'effort en cours, essayez de parler ou de chanter. Si vous pouvez parler sans essoufflement,



vous n'avez rien à craindre. Dans le cas contraire, ralentissez la cadence. Si vous pouvez chanter, cela signifie que l'effort n'est pas assez intense. Pour intensifier l'effort, marchez-en inclinaison, augmentez la résistance de votre vélo fixe ou nagez plus vite.

Conseils de sécurité

Voici quelques recommandations utiles pour s'entraîner en toute sécurité :

- Entraînez-vous avec quelqu'un et munissez-vous toujours d'une pièce d'identité.
- Portez un bracelet d'alerte médicale signalant que vous êtes diabétique.
- Chaussez-vous et équipez-vous convenablement.
- Buvez de l'eau avant, pendant et après l'effort.
- Choisissez une tenue correspondant à la météo du jour.
- Ne faites pas de sport lorsqu'il fait très chaud ou très froid.
- Ne faites pas de sport si vous êtes malade.

Après l'âge de 50 ans, ou après 20 ans de diabète, si vous êtes sédentaire, il faut faire un bilan médical préalable avant de reprendre une activité physique ou sportive importante.

Sources :

- Fédération Française des Diabétiques
- VIDAL

« Qui aimes-tu le mieux,
Homme énigmatique, dis ?
Ton père, ta mère, ta sœur ou ton frère ?...
J'aime les nuages ...
Les nuages qui passent ...
Là-bas... Là-bas...
Les merveilleux nuages ! »

Charles BAUDELAIRE.

Hommage au Professeur Moulay BENMILOUD

Rendre hommage aujourd'hui à celui qui fut le père fondateur de l'Endocrinologie Algérienne, c'est aussi rendre hommage à tous ceux et à toutes celles qui après l'indépendance ont relevé le défi pour reconstruire le pays, disloqué après tant d'années de guerre et le départ massif des cadres Français.

Le professeur Moulay BENMILOUD puisqu'il s'agit de lui, est né le 22 Février 1933 à Ain Sefra. Issu d'une très grande famille maraboutique du Tiout (Sidi Ahmed Benyoucef), il fut un brillant élève au lycée Lamoricière d'Oran.

Il entame ses études en médecine à Paris puis se déplace aux USA (Harvard Medical School) et enfin en Suède où il fait ses premiers pas en médecine nucléaire (National Cancer Institute). Il se passionne très tôt pour la thyroïde après avoir fait ses premiers pas en médecine nucléaire. Il a été plus qu'un chef de service au CPMC, un grand « patron » dans le sens le plus noble, un chef rassembleur, incontesté et incontestable.

Il nous a inculqué une manière de travailler dans la **Rigueur** et l'**Honnêteté**.

Son service constitué de plusieurs unités multidisciplinaires associait des cliniciens en endocrinologie et en médecine nucléaire et des fundamentalistes, biochimie, biologie moléculaire. Certains pensaient qu'il était « distant et froid », ce qui n'était que la distanciation obligée du chef : sa solitude.

Nous qui avons pu briser à certains moments cette « distance », avons pu constater ce mélange si rare d'une grande culture et d'une si profonde sobriété.

Il restera pour très longtemps l'exemple à suivre, quand bien même l'environnement délétère actuel ne semble pas en faveur d'un avenir prometteur, mais allons ! ... Ne nous laissons pas envahir par ce pessimisme : Moulay n'aurait pas apprécié, lui qui a subi de si nombreuses entraves sans jamais céder.

Je n'ai pas toutes les données pour faire l'inventaire de l'œuvre scientifique mais on peut affirmer :

- Qu'il a contribué au développement de la spécialité (endocrinologie) à l'échelle nationale.
- Qu'il a formé de très nombreux spécialistes en endocrinologie (quelques uns dans les années 60, actuellement plus de 800).
- Son expérience en matière d'endémie goitreuse et de carence iodée et de manière générale en thyroïde a dépassé nos frontières : en 1986 il a été nommé coordinateur régional pour le moyen-Orient au sein de l'International Council for Control of Iode Deficiency Disorders (ICCIDD).
- Il a aidé à rendre obligatoire l'utilisation du sel enrichi à l'iode (1992), ce qui a fait reculer tous les nombreux désordres dus à la carence iodée qui caractérisaient l'Algérie.
- De très nombreux travaux ont été publiés par lui et ses élèves collaborateurs dans des revues internationales de haute facture (Pr H. Bachtarzi, Pr L. Chaouki, Pr A. Boudiba. ...)
- Il a été responsable de l'ONRS en 1976 avec des collaborateurs prestigieux : Mouloud Mameri (CRA) Djebaili, Bererhi ...
- Il a participé activement à la refonte des études médicales.
- Il a été le premier à l'échelle nationale à introduire et à développer la médecine nucléaire avec le défunt Pr L. Amokrane.

Je ne puis clore ce bref hommage sans signaler la grande culture qui le caractérisait : ami de Malek Haddad, Issiakham ; il aimait s'isoler et lire (dans les deux langues : française et anglaise), les grands auteurs du 20ème siècle et j'ai pu entrevoir avec le Dr N. Aït Sahailia l'étendue et la profondeur de sa réflexion.

Il a décidé de prendre sa retraite à l'âge de 60 ans, alors qu'il avait encore tant à donner, préférant s'éclipser avant d'être invité à se retirer.

Il quitte, un an après, Alger pour s'installer à Oran auprès de sa famille, dernier rempart contre l'exil.

A Oran il perpétue son engagement pour le développement scientifique de son pays en collaborant avec l'ANDRS durant quelques années.

Il décède le 15 avril 2014.

Qu'il repose en paix auprès de sa famille qu'il affectionnait tant.

Une amicale pensée à sa courageuse et brave sœur Assia ainsi que sa nièce Maha Benmiloud (psychiatre) qu'il affectionnait tant.

Prof. Mourad SEMROUNI.

Carnet d'adresses Maisons du diabétique (MD) ou Polycliniques faisant fonction de MD en Algérie.

Chers Confrères,

Le prochain numéro de la revue El Hakim sera consacré à la santé de la femme, et la rubrique Carnet d'adresses présentera donc la liste des principales maternités et cliniques d'accouchement. Nous vous invitons à signaler dès à présent celles de votre ville ou votre région pour vous assurer qu'elles soit mentionnées. Merci de votre contribution.

Willaya	Structure	Adresse
Alger	Maison du diabétique	Cité 8 Mai 1945 , Bab Ezzouar, Alger
Alger	Maison du diabétique	Polyclinique El Hamma, 2 Rue des Sports, Ruisseau, Alger
Alger	Maison du diabétique Hadj Omar	Basse Casbah , A coté De La mosquée ketchaoua, Bab El Oued, Alger
Alger	Maison du diabétique	Bouzareah, Alger
Alger	Polyclinique	Sidi Moussa, Alger
Alger	Polyclinique	Baraki, Alger
Alger	Polyclinique	Les Bananiers, Mohamadia, Alger
Alger	Polyclinique El Djorf	Cité El Djorf Bab Ezzouar, Alger
Alger	Polyclinique	Rouiba, Alger
Alger	Polyclinique	Reghaia, Alger
Boumerdes	Polyclinique	Les jardins, Dellys, Boumerdes
Béjaïa	Clinique Beau Sejour	Mohamed Hachemi, Béjaïa
Béjaïa	Maison du diabétique	Timzara Centre , Sidi Aich, Béjaïa
Béjaïa	Maison du diabétique	Akbou, Béjaïa
Tizi Ouzou	Maison du diabétique	Tizi Ouzou
Ghardaïa	Maison du diabétique	Guerrara, Ghardaïa
Jijel	Polyclinique 40 Hectares	Jijel
Tebessa	EPSP Fatma Zohra	La remonte, Tebessa
Chlef	Polyclinique	Chorfa, Chlef
Skikda	Maison du diabétique	Cité 20 Aout 1955, Skikda
Skikda	Maison du diabétique	Cité Fisli Ali Azzaba, Skikda
Skikda	Hopital de Jour, El Harouch	El Harouch Skikda
Skikda	Polyclinique	Merdj Eddib, Skikda
Skikda	Polyclinique polyvalente	700 Logts, Skikda
Médéa	Maison du diabétique	Centre Ville Ain El Mordj, Médéa
Blida	Maison du diabétique	Cité CNEP , Bounaama El Djilali, Blida
Blida	Maison du diabétique	Boufarik, Blida
Aïn Defla	Maison du diabétique	Khemis Miliana, Aïn Defla
Constantine	Maison du diabétique	Beb El kantara, Constantine
Constantine	Maison du diabétique	Belle Vue, Constantine
Constantine	Maison du diabétique Boumerzoug	EPSP Bachir Mentouri, Constantine
Constantine	EPSP	Zighoud Youcef, Constantine
Constantine	Polyclinique Belkadi Houcine	Ali Mendjli, Constantine

Oran	Maison du diabétique	29 Rue Larbi Ben M'Hidi , Oran el M'naouer, Oran
Aïn Témouchent	Maison du diabétique	h
Mostaganem	Maison du diabétique Salamandre	Cité Plateau Maritime, Mostaganem
Mostaganem	Maison du diabétique	les HLM, Mostaganem
Mascara	Maison du diabétique	A coté de l'Hospice et la BMPJ, Mascara
Mascara	Polyclinique	400 logements, Mascara
Mascara	Maison du diabétique	Sig, Mascara
Mila	Maison du diabétique Aggoune Deradji	Ferdjioua, Mila
Mila	Hopital de Jour, Hopital Mila	Mila
Ouargla	Maison du diabétique	Avenue Si El Haouas, Ouargla
Sétif	Maison du diabétique	Place Ancien Hopital Bougaa, Sétif
Sétif	Maison du diabétique	Bel-Air, Sétif
Sétif	Polyclinique	Ain El Kebira, Sétif
Sétif	Ancien hôpital	Bougaa, Sétif
Sétif	Polyclinique Bleue	El Eulma, Sétif
Bordj Badji Mokhtar	Polyclinique Mounia	Bordj Badji Mokhtar
Bordj Badji Mokhtar	Polyclinique	Ras El Oued, Bordj Badji Mokhtar
Laghouat	Maison du diabétique	Rue Saadane, Laghouat
Biskra	Maison du diabétique	Centre Ville Biskra, Laghouat
Biskra	Salem Abderahmen Alboukhari	Biskra
Tlemcen	Maison du diabétique	Sidi Chakeur, Tlemcen
Tlemcen	Polyclinique	Rue Frères Ayad, Remchi, Tlemcen
Tlemcen	Polyclinique AGADIR	Tlemcen
Tlemcen	Maison du diabétique	Ghazaouzet, Tlemcen
Sidi Belabes	Maison du diabétique	Gambetta, Sidi Bel Abbès
Sidi Bel Abbès	Polyclinique Chapuis	Sidi Bel Abbès
Sidi Bel Abbès	Polyclinique Roché	Sidi Bel Abbès
Saida	Maison du diabétique	Sidi Cheikh, Saida
Saida	Polyclinique Amrous	Saida
M'sila	Polyclinique Moudjahidine	M'sila
Djelfa	Maison du diabétique	Ain el Cheikh, Djelfa
Annaba	Maison du diabétique	Larbi Khrouf, Annaba
Annaba	EPSP	Sidi Amar, Annaba
Guelma	EPH Hakim Okbi	Route Ain Larbi, Guelma

Il existe encore d'autres « **Maisons du diabétique** » dans d'autres villes du pays (comme celles que nous listons ci dessous). Nous n'avons hélas pas les adresses exactes. Merci de nous écrire si vous avez des informations plus précises, nous les publierons dans le prochain numéro

Alger	Maison du diabétique	El Harrach, Alger
Tizi Ouzou	Maison du diabétique	Tizi Ouzou
Relizane	Maison du diabétique	Relizane
Boumerdes	Polyclinique	Boumerdes
Tiaret	Maison du diabétique	Tiaret
Aïn Témouchent	Maison du diabétique	Aïn Témouchent

Congrès nationaux

du 1^{er} juin au 31 décembre 2016 - Algérie

Intitulé de l'Évènement	Date	Lieu
Expopharma 2016 - Salon des Professionnels de la Pharmacie	01-04 Juin 2016	Oran
2ème Journée De Diabétologie Pédiatrique «CHUC Et APWC »	2 Juin 2016	Faculté de Médecine-Constantine
35ème Journée Scientifique CHU-Constantine « Pied Diabétique - Kc du Sein - HTA - Diabète et Ramadhan »	03-04 Juin 2016	Faculté de Médecine-Constantine
« Journée Médicale. Service de Médecine Interne EPH de Kouba / AMI Kouba »	04 Juin 2016	Palais de la Culture Moufdi Zakaria - Alger
3ème Forum International sur le Cancer	04-05 Juin 2016	Auditorium Nait Belkacem - Sétif
4ème rencontre - Diabète / Actualités	29-30 Septembre 2016	Sétif
« 9ème Congrès International de Neurologie EST Thème : Neurologie et Maladies Inflammatoires /ANLEA »	06-07 Octobre 2016	Constantine
2èmes Journées Nationales de Médecine Interne, Thème : Diabète - HTA - Maladie Lupique	07-08 Octobre 2016	ITMA-Université Sidi-Belabes .
12ème Congrès de la Société Algérienne De Rhumatologie	07-08-09 Octobre 2016	Hôtel El Aurassi - Alger
Congrès Maghrébin De PSYCHIATRIE Thème : La Psychiatrie Aujourd'hui	12 -13-14 Octobre 2016	Hôtel Sheraton - Oran
2èmes Journées - Cœur et Diabète	13-15 Octobre 2016	Batna
XII JICC - Immuno-Oncologie	14-15-16 Octobre 2016	Constantine
Congrès National de la SAHA	19-20 Octobre 2016	Hotel Sheraton - Alger
Journée Internationale de Diabétologie du Service de Médecine Interne CHU de Constantine	20-23 Octobre 2016	Service de Médecin Interne CHU de Constantine
Congrès de l'ARGOPC	21-22 Octobre 2016	Palais de la culture - Alger
28ème Congrès National de Dermatologie	26-27 Octobre 2016.	l'hôtel Aurassi - Alger
3èmes Rencontres de l'EADIAB	27-29 Octobre 2016	Annaba
4ème Congrès National du Club des Cardiologues de Constantine	03-04 Novembre 2016	Constantine
Les 1ères journées scientifiques de L'EHS de LCC de Blida	05 -06 Novembre 2016	Blida
Maghreb Pharma Expo 2016 : 5ème Salon International des Fournisseurs de l'Industrie Pharmaceutique en Afrique du Nord	8-10 Novembre 2016	Alger
Congrès de l'Association des Internistes Libéraux Algériens (AILA)	18-19 Novembre 2016	Hotel Hilton - Alger
18ème congrès national de la SADIAB	25-26 Novembre 2016	Oran
3èmes Journées Internationales d'Oncologie Médicale	25-27 Novembre 2016	Oran
31ème Congrès de la Société Algérienne d'Ophtalmologie	01-03 Décembre 2016	Alger
Congrès de la Fédération des Associations et Sociétés d'Urologie de Langue Française (FASULF) jumelé au 12ème Congrès National d'Urologie (AAU)	8-10 Décembre 2016	Hotel El Aurassi - Alger
XXVIII ^e Journées De La SAHGEED, Hp-Kc colo-rectaux-MICI-Hépatites	15-16-17 Décembre 2016	Hotel El Aurassi- Alger
Post SABCS - 2016	24 Décembre 2016	Alger

Congrès internationaux

du 1^{er} juillet au 31 décembre 2016

Congrès	Date	Lieu
WPA 2016 - The 16th World Congress of Psychiatry	06-10 Juillet 2016	Istanbul, Turquie
WCHD 2016 - The 21st World Congress on Heart Disease - The International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions	30 Juillet - 01 Août 2016	Boston, Massachusetts, États-Unis
WCIM 2016 - The 33rd World Congress of Internal Medicine	22-25 Août 2016	Bali, Indonésie
ESC 2016 - The European Society of Cardiology Congress	27-31 Août 2016	Rome, Italie
WCCS 2016 - The 16th World Congress on Cancers of the Skin	31 Août - 03 Septembre 2016	Vienne, Autriche
ERS 2016 - The European Respiratory Society International Congress	03-07 Septembre 2016	Londres, Royaume Uni
EURETINA 2016 - 16th European Society of Retina Specialists Congress	08-11 Septembre 2016	Copenhague, Danemark
ESPE 2016 - The 55th Annual European Society For Paediatric Endocrinology	10-12 Septembre 2016	Paris, France
EASD 2016 - The 52nd European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting	12-16 Septembre 2016	Munich, Allemagne
ECTRIMS 2016 - The 32nd European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Congress	14-17 Septembre 2016	Londres, Royaume Uni
IFFS 2016 - 22nd World Congress on Fertility and Sterility	24-28 Septembre 2016	New Delhi, Inde
ISH 2016 - 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension	24-29 Septembre 2016	Seoul, Corée
ISUOG 2016 - The 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	25-28 Septembre 2016	Rome, Italie
EADV 2016 - The 25th European Academy of Dermatology and Venerology Congress	28 Septembre - 02 Octobre 2016	Vienne, Autriche
IMS 2016 - The 15th World Congress on Menopause	28 Septembre - 01 Octobre 2016	Prague, République Tchèque
EUROSPINE 2016 - The Annual European Spine Society Meeting	05 et 07 octobre 2016	Berlin, Allemagne
Journées Parisiennes de Pédiatrie	07 et 08 octobre 2016	Paris, France
ESMO 2016 - The 41st European Society for Medical Oncology Cancer Congress	07-11 Octobre 2016	Copenhague, Danemark
AAO 2016 - Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology	15-18 Octobre 2016	Chicago, Illinois, États-Unis
UEGW 2016 - The 24th United European Gastroenterology Week	15-19 Octobre 2016	Vienne, Autriche
ASA 2016 - American Society of Anesthesiologists Annual Meeting	22-26 Octobre 2016	Chicago, Illinois, États-Unis
ACR-ARHP 2016 - The American College of Rheumatology Congress	11-16 Novembre 2016	Washington, DC, États-Unis
AHA 2016 - American Heart Association Scientific Sessions	12-16 Novembre 2016	New Orleans, Louisiana, États-Unis
ASN 2016 - The American Society of Nephrology Kidney Week	15-20 Novembre 2016	Chicago, Illinois, États-Unis
SH 2016 - The 58th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition	03-06 Décembre 2016	San Diego, Californie, États-Unis

Index thérapeutique

Vous trouverez ci-dessous un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule (s) les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie.

Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante :

redaction@el-hakim.net

les Antidépresseurs :

Tricycliques :

1. Amitriptyline :

Nom de marque	Forme	Dosage
Amatriline	Solution buvable en gouttes	4% (40 mg/ml)
Amitriptyline	Solution buvable en gouttes	4% (40 mg/ml)
Amyzol	Comprimé	25 mg
Anxiol	Solution buvable en gouttes	4% (40 mg/ml)
Atryline	Comprimé enrobé	25 mg, 50 mg
Atryline	Gouttes buvables	4% (40 mg/ml)
Deprestat Lp	Microgranules LP en gélule	25 mg
Geroxyl	Solution buvable en gouttes	4% (40 mg/ml)
Isoptyl	Solution buvable en gouttes	4% (40 mg/ml)
Laroxyl	Comprimé pelliculé	25 mg, 50 mg
Mitril	Comprimé	25 mg
Mitril	Solution buvable en gouttes	4% (40 mg/ml)
Mitril 50	Comprimé	50 mg
Triptamyl	Solution buvable	4% (40 mg/ml)
Uptonic	Comprimé enrobé	25 mg, 50 mg

2. Clomipramine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Anafranil	Solution injectable	25 mg/2 ml
Anafranil	Comprimé enrobé	10 mg, 25 mg, 75 mg
Clofranil	Comprimé	25 mg
Clonaprimé	Comprimé pelliculé	10 mg, 25 mg
Clonaprimé	Comprimé pelliculé sécable	75 mg
Cronil	DRG.	10 mg, 25 mg, 75 mg
Trianil	Comprimé	25 mg

SNRI :

1- Duloxétine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Dulox	Microgranules en gélule .	30 mg, 60 mg
Cymbalta	Gélule gastro-résistant	30 mg, 60 mg
Cyacetine	Gélule à microgranules gastr-résistant	60 mg

2- Venlafaxine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Avisine	Gélule LP	37,5 mg, 75 mg
Effexor Lp	Gélule LP	37,5 mg
Flaxyne	Gélule LP	37,5 mg, 75 mg
Venexor	Comprimé	37,5 mg, 75 mg
Venlafaxine Geber	Gélule LP	37,5 mg, 75 mg

Les Antiépileptiques :

$\alpha 2 \delta$ ligands :

1- Gabapentine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Gabatrex	Gélule	300 mg, 400 mg
Neuralgin	Gélule	300 mg

2- Prégabaline :

Nom de marque	Forme	Dosage
Lyrica	Gélule	25 mg, 30 mg
Neurica	Gélule	50 mg, 75 mg, 150 mg
Pregaba	Gélule	25 mg, 50 mg, 150 mg, 300 mg
Pregabaline Beker	Gélule	50 mg, 150 mg, 300 mg
Pregabaline Ldm	Gélule	50 mg, 150 mg, 300 mg
Prerica	Gélule	50 mg, 150 mg
Regab	Gélule	50 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg
Ricabaline	Microgranules en gélule	50 mg, 300 mg
Ricabaline	Gélule	150 mg

Bloqueurs des canaux sodiques :

1- Oxcarbazépine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Trileptal	Comprimé pelliculé	150 mg

Bloqueurs des canaux sodiques :

2- Carbamazépine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Azepal	Comprimé	200 mg
Biomazine	Comprimé	200 mg
Carbatol	Comprimé	200 mg
Carbazine	Comprimé	200 mg
Carbimol	Comprimé pelliculé	200 mg
Eptol	Comprimé	200 mg
Carbimol Lp	Comprimé pelliculé sécable LP	400 mg
Neupax	Comprimé sécable	200 mg
Neupax	Suspension buvable	20 mg/ml
Neurozepine	Comprimé sécable	200 mg
Novacarbon	Comprimé	200 mg
Taver	Comprimé	200 mg
Tegretol	Comprimé sécable	200 mg
Tegretol	Suspension buvable	100 mg/5ml
Tegretol Lp	Comprimé pelliculé sécable LP	400 mg
Zeptol 200	Comprimé	200 mg
Zeptol Cr 400	Comprimé LP	400 mg

3- Lamotrigine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Amitral	Comprimé dispersible	5 mg, 25 mg, 100 mg
Amotridal	Comprimé dispersible	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg
Lamitor	Comprimé dispersible	5 mg
Lamogine	Comprimé sécable	25 mg, 50 mg, 100 mg
Lamotrigine Becker	Comprimé dispersible	25 mg, 100 mg

4- Topiramate :

Nom de marque	Forme	Dosage
Epitomax	Gélule	15 mg
Epitomax	Comprimé pelliculé	200 mg
Repanide	Comprimé enrobé	25 mg, 50 mg, 100 mg

5- Clonazepam :

Nom de marque	Forme	Dosage
Clona	Comprimé	2 mg
Clona	Solution buvable en gouttes	2,5 mg/ML
Novatril	Comprimé	2 mg
Rivomed	Comprimé sécable	2 mg

les Opioides :

1/Tramadol :

Nom de marque	Forme	Dosage
Dolex	Gélule	50 mg
Doltram	Gélule	50 mg
Doltram	Comprimé enrobé LP	100 mg, 150 mg, 200 mg
Duofem	Gélule	50 mg
Supramadol	Gélule	50 mg
Tramadis	Gélule	50 mg
Tramadis	Solution injectable IV	50mg/ml (100 mg/2ml)
Tramadol Ls	Gélule	50 mg
Tramadol Ls	Suppositoire	100 mg
Tramadol Novagenerics	Gélule	50 mg
Tramadol Sandoz	Gélule	50 mg
Tramal	Gélule	50 mg
Tramex	Gélule	50 mg
Tramgesic	Solution injectable	50 mg/ml (100 mg/2ml)
Zodid	Gélule	50 mg

Glucagon :

Nom de marque	Forme	Dosage
Glucagen	Lyophilisat et solvant pour usage parentéral SC/IM/IV	1 mg/ml
Glucagen Hypokit	Seringue prete	1 mg

les Antithrombotiques :

les Antiagrégants :

1. Acide acétyl salicylique :

Nom de marque	Forme	Dosage
Acepral	Comprimé	500 mg
Acepral-L	Poudre pour solution buvable en sachet	160 mg/sachet-dose (288 mg/sachet acetylsalicylate de dl lysine)
Actocyl	Comprimé sécable	80 mg
Asiapirine 81	Comprimé pelliculé gastro-résistant	81 mg
Aspalgine	Comprimé sécable	81 mg
Aspec	Comprimé sécable	100 mg
Aspevasc 100	Comprimé	100 mg
Aspicard	Comprimé enrobé gastr-résistant	81 mg
Aspirine Beker	Comprimé	500 mg
Aspirine Biotic	Comprimé	100 mg
Aspirine Biotic	Comprimé sécable	160 mg
Aspirine Cardio	Comprimé	100 mg
Asprocard	Comprimé enrobé gastr-résistant	81 mg
Geasperique	Comprimé	100 mg
Geasperique	Comprimé sécable	500 mg
Kardegic 75Mg	Poudre pour solution buvable en sachet	75mg/sachet** (135mg/sach. acetylsalicylate de dl lysine)
Kardegic 160Mg	Poudre pour solution buvable	160mg/sachet** (288mg/sachet acetylsalicylate de dl lysine)

les Thiénopyridines :

2. Clopidogrel :

Clodipral	Comprimé pelliculé	75MG
Clopidogrel Ldm	Comprimé pelliculé	75 mg
Clopidogrel Novagenerics	Microgranules En Gles	75 mg
Dazil	Comprimé pelliculé	75 mg
Clopival	Comprimé pelliculé	75 mg
Clopix	Comprimé	75 mg
Cloplav	Comprimé enrobé	75 mg
Pidogrel	Comprimé pelliculé	75 mg
Plagrel	Comprimé enrobé	75 mg
Plavix	Comprimé pelliculé	75 mg
Pravasor	Comprimé pelliculé	75 mg

3/Ticlopidine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Ticlid	Comprimé pelliculé	250 mg

Les Prostaglandines :

4. Alprostadil :

Nom de marque	Forme	Dosage
Edex	Poudre et solvant pour solution injectable	10µg/ml ; 20µg/ml

3/Rosuvastatine :

les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC):

1. Ramipril :

Nom de marque	Forme	Dosage
Raminorm	Comprimé	5 mg, 10 mg
Ramipril Beker	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Ramipril Ival	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg
Ramipril Winthrop	Comprimé sécable	2,5 mg; 5 mg, 10 mg
Ramitec	Gélule	2,5 mg, 5 mg
Ramitec	Comprimé quadridispersible	10 mg,
Renipril	Comprimé sécable	1,5 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Triampex	Gélule	2,5 mg, 5 mg
Triatec	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Triatec	Comprimé	1,25 mg

les Vasoactifs :

1/ Buflomedil (Fonzylane 300)

2. Extrait de Gingo Biloba :

Nom de marque	Forme	Dosage
Tanakan	Solution buvable	40 mg/ml
Tanakan	Comprimé	40 mg

3/Nafidrofuryl

Nom de marque	Forme	Dosage
Naftilene	Gélule	100 mg
Praxilene	Gélule	100 mg
Naftiretard Lp	Gélule à microgranules LP	200 mg
Praxilene	Comprimé pelliculé	200 mg

les antidiabétiques :*1/Metformine :*

Nom de marque	Forme	Dosage
Diabamine Bgl	Comprimé pelliculé	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Diaguanid	Comprimé pelliculé	850 mg
Diaguanid	Comprimé pelliculé sécable	1000 mg
Glucoformine	Comprimé pelliculé	500 mg, 850 mg
Glucoformine	Comprimé pelliculé sécable	1000 mg
Gluconad	Comprimé pelliculé	850 mg
Glucophage 850	Comprimé pelliculé	850 mg
Glucotac	Comprimé pelliculé	850 mg
Metfor 850	Comprimé pelliculé	850 mg
Metforal	Comprimé pelliculé sécable	850 mg
Metforal 1000	Comprimé pelliculé sécable	1000 mg
Metformine Zentiva	Comprimé pelliculé	850 mg, 1000 mg
Nexecor	Comprimé pelliculé	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Novoformine	Comprimé pelliculé	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Physiophormine	Comprimé pelliculé	500 mg, 850 mg, 1000 mg
Physiophormine	Poudre pour solution buvable en sachet	500 mg/sachet, 850 mg/sachet, 1000 mg/sachet
Stagid	Comprimé sécable	700 mg

2/les Sulfamides hypoglycémiants :*Glibenclamide :*

Nom de marque	Forme	Dosage
Diabenil	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg
Glibencrovis	Comprimé sécable	2,5 mg
Hemi-Daonil	Comprimé sécable	2,5 mg
Miglucan	Comprimé	2,5 mg
Daonil	Comprimé sécable	5 mg
Glibil	Comprimé	5 mg
Gluconil	Comprimé	5 mg

Gliclazide :

Nom de marque	Forme	Dosage
Diaphag	Comprimé	80 mg
Diamicron	Comprimé LM	30 mg
Glazidal Lp	Microgranules LP en gélule	30 mg
Gliclazide Bgl	Comprimé pelliculé LM	30 mg
Glicron	Comprimé pelliculé LM	30 mg

Glipizide :

Nom de marque	Forme	Dosage
NAZID	Comprimé	5 mg

Glimépiride :

Nom de marque	Forme	Dosage
Amapiride Hup	Comprimé sécable	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Amarel	Comprimé	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Amarel	Comprimé sécable	6 mg
Glimepiride Beker	Comprimé sécable	2 mg, 3 mg, 4 mg
Glimepiride Ival	Comprimé sécable	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Glimepiride Ldm	Comprimé sécable	2 mg
Glimepiride Winthrop	Comprimé	1 mg
Glimepiride Winthrop	Comprimé sécable	2 mg, 3 mg, 4 mg
Glimicare	Comprimé sécable	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg
Glorion	Comprimé sécable	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg
Gludosin	Comprimé sécable	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Irys 1Mg	Comprimé pelliculé sécable	1 mg
Irys 2Mg	Comprimé pelliculé sécable	2 mg
Irys 3Mg	Comprimé pelliculé sécable	3 mg
Irys 4Mg	Comprimé pelliculé sécable	4 mg
Irys	Comprimé pelliculé sécable	6 mg
Lavida	Comprimé	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Lavida	Comprimé sécable	6 mg
Piramyl	Comprimé sécable	1 mg, 3 mg, 4 mg
Piramyl	Comprimé	2 mg
Rozemide	Comprimé sécable	1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

3/les Glinides :
Répaglinide :

Nom de marque	Forme	Dosage
Diabenorm	Comprimé	0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Diaglinide	Comprimé	0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Glinix	Comprimé	0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Glycenorm	Comprimé	0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Novonorm	Comprimé	0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Repaglinide Gl	Comprimé	2 mg

4/les Inhibiteurs de l'alpha glucosidase :*Acarbose :*

Nom de marque	Forme	Dosage
Glucobay	Comprimé	50 mg
Glucobay	Comprimé sécable	100 mg
Gluconova	Comprimé	50 mg
Glyacarb	Comprimé	50 mg

5/ Les Incrétines :**les Inhibiteurs de la DPP-4 :***Sitgliptine :*

Nom de marque	Forme	Dosage
Flutine	Comprimé pelliculé	100 mg
Glysavia	Comprimé pelliculé	100 mg
Januvia	Comprimé pelliculé	100 mg

Les Analogues de la GLP-1 :*Liraglutide :*

Nom de marque	Forme	Dosage
Victoza	Solution injectable S/C en stylo prérempli multidose	6 mg/ml

les Antihypertenseurs :**les IEC :***1/Captopril :*

Nom de marque	Forme	Dosage
Captopril LS	Comprimé sécable	25 mg, 50 mg
Saipril	Comprimé	25 mg, 50 mg
Tensoprel	Comprimé quadridispersible	25 mg
Tensoprel	Comprimé sécable	50 mg

2/Lisinopril :

Nom de marque	Forme	Dosage
Jace	Comprimé enrobé	5 mg, 10 mg, 20 mg

3/Périndopril :

Nom de marque	Forme	Dosage
Coversyl	Comprimé pelliculé sécable	5 mg
Coversyl	Comprimé pelliculé	10 mg

4/ Enalapril :

Nom de marque	Forme	Dosage
Angiopril	Comprimé	5 mg, 20 mg
Angiotec	Comprimé	5 mg, 20 mg
Corprilor	Comprimé sécable	5 mg, 20 mg
Enalapril	Comprimé sécable	20 mg
Enalapril Mylan	Comprimé sécable	5 mg, 20 mg
Enalapril Winthrop	Comprimé sécable	20 mg
Lasyteq	Comprimé	20 mg
Prilenap	Comprimé	5 mg, 20 mg
Renitec	Comprimé sécable	5 mg, 20 mg

5/ Quinapril :

Nom de marque	Forme	Dosage
Acuitel	Comprimé enrobé sécable	5 mg

6/ Ramipril :

Nom de marque	Forme	Dosage
Raminorm	Comprimé	5 mg, 10 mg
Ramipril Beker	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Ramipril Ival	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg
Ramipril Winthrop	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Ramitec	Gélule	2,5 mg, 5 mg
Ramitec	Comprimé quadridispersible	10 mg
Renipril	Comprimé sécable	1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Triampex	Gélule	2,5 mg, 5 mg
Triatec	Comprimé	1,25 mg
Triatec	Comprimé sécable	2,5 mg, 5 mg, 10 mg

les ARA II :

1/ Candesartan :

Nom de marque	Forme	Dosage
Atabek	Comprimé sécable	8 mg, 16 mg
Atacand	Comprimé sécable	4 mg
Blopress 16mg	Comprimé sécable	16 mg
Blopress 8mg	Comprimé sécable	8 mg
Canderax	Comprimé sécable	8 mg, 16 mg
Cardaxel BGL	Comprimé sécable	8 mg, 16 mg
Sarcand	Comprimé	4 mg, 8 mg, 16 mg
Sartix	Comprimé pelliculé sécable	8 mg, 16 mg

2/Irbesartan :

Nom de marque	Forme	Dosage
Aprival	Comprimé pelliculé	150 mg, 300 mg
Aproart	Comprimé	150 mg, 300 mg
Aprovel	Comprimé pelliculé	150 mg, 300 mg
Aradex 150	Comprimé sécable	150 mg
Aradex 300	Comprimé	300 mg
Aravel	Comprimé pelliculé	150 mg, 300 mg
Irbac	Comprimé pelliculé	150 mg
Irbek	Comprimé	150 mg, 300 mg
Irbevel	Comprimé pelliculé	150 mg, 300 mg
Irovel	Comprimé pelliculé	150 mg, 300 mg
Latensia	Comprimé sécable	150 mg
Zibrat	Comprimé pelliculé	150 mg, 300 mg

3/Losartan :

Nom de marque	Forme	Dosage
Angizar	Comprimé pelliculé sécable	50 mg
Bektal	Comprimé pelliculé sécable	50 mg
Bektal	Comprimé pelliculé	100 mg
Hysartan	Comprimé pelliculé sécable	50 mg, 100 mg
Losartan LDM	Comprimé pelliculé sécable	50 mg
Losartan LDM	Comprimé pelliculé	100 mg
Lozartan GEO	Comprimé pelliculé	25 mg
Norta	Comprimé pelliculé sécable	50 mg
Norta Fort	Comprimé pelliculé sécable	100 mg

4/Olmesaran :

Nom de marque	Forme	Dosage
Olmetec	Comprimé pelliculé	10 mg, 20 mg, 40 mg

5/Telmisartan :

Nom de marque	Forme	Dosage
Telmidis	Comprimé	40 mg
Micardis	Comprimé	40 mg, 80 mg

6/Valsartan :

Nom de marque	Forme	Dosage
Arbitan	Comprimé pelliculé	80 mg, 160 mg
Reta 160	Comprimé pelliculé	160 mg
Reta 80	Comprimé pelliculé sécable	80 mg
Sarteg	Comprimé pelliculé	80 mg, 160 mg, 320 mg
Tareg	Comprimé pelliculé	80 mg, 160 mg
Valaclor 40	Comprimé pelliculé	40 mg
Valaclor 80	Comprimé pelliculé	80 mg
Valaclor 160	Comprimé pelliculé	160 mg
Valastan	Comprimé pelliculé	80 mg, 160 mg
Valex 80	Comprimé pelliculé sécable	80 mg
Valex 160	Comprimé pelliculé	160 mg
Valsan	Comprimé pelliculé	80 mg, 160 mg
Valsartal	Comprimé pelliculé sécable	80 mg, 160 mg
Valsartan LDM	Comprimé pelliculé sécable	80 mg, 160 mg
Valsis	Comprimé pelliculé sécable	80 mg, 160 mg
Vestag	Comprimé pelliculé	80 mg, 160 mg

les Diurétiques :

1/Hydrochlorothiazide :

Nom de marque	Forme	Dosage
Hydrex	Comprimé sécable	25 mg

2/Indapamide :

Nom de marque	Forme	Dosage
Adex LP	Comprimé pelliculé LP	1,5 mg
Fludex LP	Comprimé pelliculé LP	1,5 mg
Flumide	Comprimé pelliculé LP	1,5 mg
Indapamide Beker	Comprimé pelliculé LP	1,5 mg
Natrixal	Comprimé pelliculé LP	1,5 mg

3/Furosemide :

Nom de marque	Forme	Dosage
Furozal Faible	Comprimé	20 mg
Furosemide Arrow	Comprimé sécable	20 mg
Lasilix	Comprimé	20 mg
Furosemide Hup	Comprimé sécable	40 mg
Furosemide Ival	Comprimé sécable	40 mg
Furozal	Comprimé sécable	40 mg
Furosan	Comprimé sécable	500 mg

les Inhibiteurs des canaux calciques :

1/Nifédipine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Adipine	Comprimé	10 mg

2/Amlodipine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Amlibon	Comprimé	5 mg, 10 mg
Amlodipine Zentiva	Comprimé	5 mg
Amlodipine Zentiva	Comprimé sécable	10 mg
Amlodal	Comprimé sécable	10 mg

les statines :

1. Simvastatine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Kolestine	comprimé pelliculé	40 mg
Kolestine 20	comprimé pelliculé	20 mg
Liponorm	comprimé pelliculé sécable	20 mg
Simvacor	comprimé pelliculé sécable	20 mg
Simvacor	comprimé pelliculé	40 mg
Simvacor	comprimé enrobé	10 mg
Simvastal	comprimé pelliculé sécable	20 mg
Simvastatine Biocare	gélule à microgranules	20 mg
Simvastatine Ldm	comprimé pelliculé sécable	20 mg, 40 mg
Simvastatine Winthrop	comprimé pelliculé	20 mg
Sivacor	comprimé pelliculé	20 mg
Socob	comprimé pelliculé sécable	20 mg
Socob	comprimé enrobé	40 mg
Vasta	comprimé enrobé	20 mg
Vasta	comprimé pelliculé	10 mg
Zostine	comprimé pelliculé	20 mg, 40 mg

2. Fluvastatine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Colestor Lp	Comprimé Pelliculé LP	80 mg
Colestor	Gélule	40 mg
Fluvastatine Ldm	Gélule	40 mg
Lescol	Gélule	40 mg
Cored XI	Comprimé Pelliculé LP	80 mg
Fluvacol Lp	Comprimé Pelliculé LP	80 mg
Lescol XI	Comprimé Pelliculé LP	80 mg
Fluvastatine Ldm	Comprimé Pelliculé	80 mg

3/Roswastatine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Cresovast	Comprimé Pelliculé	20 mg
Crestor	Comprimé Pelliculé	5 mg, 10 mg, 20 mg
Superstat	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg

4/Atorvastatine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Arovan	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
Ator 10mg	Comprimé Pelliculé Sécable	10 mg
Ator 20mg	Comprimé Pelliculé	20 mg
Ator 40mg	Comprimé Pelliculé Sécable	40 mg
Ator	Comprimé Pelliculé	80 mg
Atorin 10mg	Comprimé Pelliculé	10 mg
Atorin 20mg	Comprimé Pelliculé	20 mg
Atorin 40mg	Comprimé Pelliculé	40 mg
Atorin 80mg	Comprimé Pelliculé	80 mg
Atorvastatine Geber	Gélule	10 mg, 20 mg, 40 mg
Atorvastatine Ival	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg, 40 mg
Atorvastatine Mm	Comprimé Pelliculé	10 mg
Atorvastatine Novagenerics	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
Atoval	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg
Lipodar 10	Comprimé Pelliculé	10 mg
Lipodar 20	Comprimé Pelliculé	20 mg
Lipostatine	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg
Tahor	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg, 40 mg
Tarden	Comprimé Pelliculé	10 mg
Tarden	Comprimé Pelliculé Sécable	20 mg, 40 mg
Teolar	Comprimé Pelliculé	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
Torvast	Comprimé	10 mg, 20 mg
Torvast	Comprimé Pelliculé	40 mg, 80 mg
Vaskol 10	Comprimé Pelliculé	10 mg
Vaskol 20	Comprimé Pelliculé	20 mg

5/Pravastatine :

Nom de marque	Forme	Dosage
Prasivast	Comprimé	10 mg, 20 mg, 40 mg

les Insulines :

Dénomination commune internationale	Nom de marque	Forme	Dosage
Insuline Rapide Humaine	Actrapid Hm Penfill	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Rapide	Insuman Rapid	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Rapide Humaine	Umuline Rapide	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Intermediaire Monophasique	Insulatard Hm Penfill	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Intermediaire Biphase	Mixtard 30 Hm Penfill	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine (Rdna) 30% / Insuline Humaine Isophane 70%	Jusline 30/70	Suspension Injectable En Flacon	100 ui/ml
Insuline Humaine/Insuline Isophane 30%/70%	Mixtard 30Hm	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine / Insuline Humaine Isophane 30%/70%	Umuline Profil 30	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Isophane	Insudal Basal	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Isophane	Insulatard Hm	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Isophane	Insuman Basal	Suspension Injectable En Flacon	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Humaine (Rdna) Isophane	Jusline N	Suspension Injectable Sc	100 ui/ml
Insuline Humaine Isophane	Umuline Nph	Suspension Injectable Sc/Im	100 ui/ml
Insuline Humaine Monocomposee	Actrapid Hm	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Lispro	Humalog 100	Solution Injectable Sc/Iv En Cartouche Pour Stylo	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Intermediaire Biphase / Insuline Humaine Rapide / Intermediaire 30%/70%	Umuline Profil 30	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Biogenetique Rapide	Insudal Rapid	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Biogenetique Rapide	Insuman Rapid	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine (Rdna) Rapide	Jusline R	Solution Injectable Sc	100 ui/ml
Insuline Humaine Rapide	Umuline Rapide	Solution Injectable Im/Sc	100 ui/ml
Insuline Humaine / Insuline Humaine Isophane 25%/75%	Insudal Comb 25	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine 25% / Insuline Humaine Isophane 75%	Insuman Comb 25	Suspension Injectable Sc En Flacon	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Humaine 25% / Insuline Humaine Isophane 75%	Insuman Comb 25	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Humaine Isophane	Insuman Basal	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Glargine	Lantus	Solution Injectable Sc En Cartouche	100 ui/ml
Insuline Glargine	Lantus	Suspension Injectable Sc En Flacon	100 ui/ml
Insuline Glargine	Lantus Optiset	Solution Injectable Sc En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,64 mg/ml)

Insuline Glargine	Lantus Solostar	Solution Injectable En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,64 mg/ml)
Insuline Asparte	Novorapid Flexpen	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Asparte	Novorapid Penfill	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Asparte / Insuline Asparte Protamine 30/70%	Novomix 30 Flexpen	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Asparte / Insuline Asparte Protamine 30/70%	Novomix 30 Penfill	Solution Injectable	100 ui/ml
Insuline Detemir	Levemir Flexpen	Solution Injectable S/C	100 u/ml (ou 100 ui/ml)
Insuline Detemir	Levemir Penfill	Solution Injectable S/C	100 u/ml (ou 100 ui/ml)
Insuline Glulisine	Apidra	Solution Injectable Sc En Cartouche	100 ui/ml
Insuline Glulisine	Apidra	Solution Injectable Sc En Flaçon	100 ui/ml
Insuline Lispro 25% / Insuline Lispro Protamine 75%	Humalog Mix 25	Suspension Injectable Sc En Cartouche Pour Stylo	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Lispro 50% / Insuline Lispro Protamine 50%	Humalog Mix 50	Suspension Injectable Sc En Cartouche Pour Stylo	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Lispro	Humalog	Solution Injectable En Flaçon	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Lispro 25% / Insuline Lispro Protamine 75%	Humalog Mix 25	Suspension Injectable En Flaçon	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Glulisine	Apidra Optiset	Suspension Injectable Sc En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,49 mg/ml)
Insuline Glulisine	Apidra Solostar	Suspension Injectable Sc En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,49 mg/ml)
Insuline Lispro	Humalog Kiwikpen	Suspension Injectable Sc En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Lispro 25% / Insuline Lispro Protamine 75%	Humalog Mix 25 Kiwikpen	Suspension Injectable Sc En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,5 mg/ml)
Insuline Lispro 50% / Insuline Lispro Protamine 50%	Humalog Mix 50 Kiwikpen	Suspension Injectable Sc En Stylo Prérempli	100 ui/ml (3,5 mg/ml)

Levothyrox (DCI : levothyroxine sodique) **FORMES ET PRESENTATIONS:** comprimé sécable à 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, sous plaquettes thermoformées, Boîte de 30. **COMPOSITION:** Lévothyroxine sodique, **Excipients à effet notoire:** lactose. **Liste des excipients:** Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. **Indications:** Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. **Posologie Et Mode D'administration:** Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment. **Chez l'adulte:** en général la posologie devra être établie progressivement en débutant par exemple, à 25 ou 50 µg par jour; la dose quotidienne sera ensuite augmentée par palier de 25 à 50 µg d'environ 2 à 4 semaines d'intervalle. En général, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun, des schémas posologiques plus progressifs peuvent aussi être proposés en particulier, en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme, chez les patients atteints d'hypothyroïdie sévère ou persistante et chez le sujet âgé, pour qui il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs. Une dose de maintien inférieure à la dose nécessaire pour normaliser le taux de TSH peut être envisagée. Dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, le traitement peut être initié d'emblée à 1 µg/kg/j en substitution simple et à 2 µg/kg/j en traitement à visée freinatrice (en adaptant la dose par la suite). Les posologies moyennes sont de 1,7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5 µg/kg/jour pour les traitements freinateurs. En association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow, la posologie est de 25 à 125 µg à adapter aux résultats biologiques. La posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, après environ 6 à 8 semaines de prise à posologie constante. Un dosage de T4 libre supplémentaire est nécessaire pour les traitements à visée frénatrice chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde. Dans d'autres cas (suspicion de non-observance du traitement, prescription d'amiodarone ou hypothyroïdie instable inexpliquée), d'autres dosages de T4 libre peuvent être appropriés. La surveillance des patients sera orientée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et des tests biologiques. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage, une à deux fois par an est suffisant. Cas particulier de patients atteints d'hypothyroïdie centrale (insuffisance hypophysaire): le dosage de la TSH est non contributif et devra être remplacé par le dosage de la T4 libre. **Chez l'enfant:** Ce traitement doit être donné uniquement aux enfants pouvant avaler des comprimés. La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 µg/m² de surface corporelle par jour. Pour les nouveau-nés et les nourrissons présentant une hypothyroïdie congénitale pour qui il est important d'initier le traitement substitutif rapidement, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 µg/kg de poids corporel par jour. Par la suite, la dose devra être ajustée en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH. Pour les enfants présentant une hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 12,5 à 50 µg/jour. La dose devra être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques et des taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH jusqu'à ce que la dose permettant une substitution complète soit atteinte. Pour les nourrissons, la dose totale quotidienne devra être donnée si possible au moins 1/2 heure avant le premier repas de la journée. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hyperthyroïdie sauf lorsque celle-ci a été réduite par les médicaments antithyroïdiens, l'iode 131 ou la chirurgie (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdienne de synthèse + lévothyroxine). Ce médicament est généralement déconseillé en cas de cardiopathies décompensées, coronaropathies et troubles du rythme non contrôlés. Un traitement par la lévothyroxine ne doit pas être instauré en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardiite aiguë. L'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien dans le traitement d'une hyperthyroïdie n'est pas indiquée en cas de grossesse. **Mises En Garde Spéciales Et Précautions D'emploi:** **Mises en garde spéciales:** L'obésité n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association sauf si cette obésité est associée à une hypothyroïdie vraie. Leur administration à des doses importantes ou en association avec des substances amphétaminiques peut être dangereuse. L'efficacité du traitement et les éventuels signes d'intolérance peuvent n'apparaître qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à un mois. **Précautions d'emploi:** La qualité de l'équilibre thérapeutique doit être contrôlée par une évaluation endocrinologique adéquate. En cas de pathologie cardiaque équilibrée par le traitement (troubles coronariens, troubles du rythme), l'indication est à discuter au cas par cas. Si le traitement est institué, la substitution est limitée à l'obtention d'une TSH dans les valeurs normales hautes. La surveillance des sujets doit être particulièrement attentive. Une hypertension persistante ou aggravée par la lévothyroxine doit conduire immédiatement à une prise en charge adaptée. S'il existe un risque d'insuffisance cortico-surrénale (en particulier, en cas d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire), le traitement par hydrocortisone doit être institué préalablement. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Le soja peut diminuer l'absorption intestinale de la lévothyroxine. Par conséquent, une réévaluation du dosage de Lévothyrox peut être nécessaire en particulier au début ou à la fin d'une supplémentation en soja. Lors du changement d'un médicament contenant de la lévothyroxine sodique à un autre, il est important de surveiller l'équilibre thérapeutique chez certains patients à risque dans les catégories suivantes: les patients qui reçoivent un traitement pour le cancer de la thyroïde mais qui présentent également une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne, et des troubles du rythme), les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées; et dans certaines situations pour lesquelles l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre. Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, sauf chez les femmes enceintes où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et du terme de la grossesse). Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie et un risque élevé d'ostéoporose, les taux supra physiologiques de lévothyroxine doivent être évités. C'est pourquoi une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne est recommandée. **Interactions Avec D'autres Médicaments Et Autres Formes D'interactions:** **Association faisant l'objet de précautions d'emploi:** Résines échangeuses d'ions (colestyramine, cholestipol, Kayexalate, ...) sevelamer, sucralfate, agents topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels d'aluminium...) et adsorbants : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale). Les prendre à distance des hormones thyroïdiennes (plus de 2 heures si possible). Inducteurs enzymatiques: Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, barbituriques); griséofulvine; rifampicine, rifabutine. Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine. Risque d'hypothyroïdie clinique chez des patients hypothyroïdiens en cas d'utilisation d'associations dû à l'augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des taux sériques de T3 et T4 et adaptation si besoin de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt. Médicaments contenant des sels de fer, de calcium par voie orale: Diminution de l'absorption digestive de la lévothyroxine. Prendre la lévothyroxine à distance de ces produits (plus de 2 heures, si possible). Chloroquine / proguanil: Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes. Surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt. Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir (indinavir, lopinavir...): Les inhibiteurs de protéase peuvent diminuer l'efficacité des hormones thyroïdiennes en augmentant leur métabolisme hépatique. Il est recommandé de surveiller étroitement les taux d'hormones thyroïdiennes (surveillance clinique et biologique) et le cas échéant d'ajuster la dose de lévothyroxine. Estrogènes non contraceptifs: Risque d'hypothyroïdie clinique en cas d'estrogénothérapie substitutive. Dans ce cas, une surveillance clinique et biologique est nécessaire; la dose de lévothyroxine doit être adaptée chez les femmes ménopausées prenant des oestrogènes. **Association à prendre en compte:** Imatinib, sumatinib: L'imatinib et le sumatinib sont susceptibles de diminuer l'efficacité de la lévothyroxine. Il est donc recommandé de surveiller d'éventuelles modifications de la fonction thyroïdienne des patients, à l'initiation ou à la fin du traitement concomitant. La dose de lévothyroxine sera ajustée si nécessaire. Orlistat: Orlistat peut interagir avec un traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne par diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes. **Grossesse Et Allaitement:** **Grossesse:** La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales. Le traitement par hormones thyroïdiennes doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse. Il est recommandé de renforcer la surveillance clinique et biologique plus particulièrement en début de grossesse et d'adapter le traitement si nécessaire. Une fonction thyroïdienne maternelle normale ou même une légère hyperthyroïdie est nécessaire pendant la grossesse pour réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale. Pendant la grossesse Lévothyrox ne doit pas être associé avec les traitements anti-thyroïdiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de Lévothyrox traversent le placenta, alors que de grandes quantités de médicaments anti-thyroïdiens passent de la mère à l'enfant. Cela peut résulter en une hypothyroïdie fœtale. **Allaitement:** L'allaitement est possible en cas de traitement par hormones thyroïdiennes. **Fertilité:** L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Lévothyrox doit donc être adapté sur la base d'une surveillance biologique car un sous-dosage est susceptible de ne pas améliorer l'hypothyroïdie et un surdosage peut entraîner une hyperthyroïdie. **Effets Sur L'aptitude À Conduire Des Véhicules Et À Utiliser Des Machines:** Sans objet. **Effets Indésirables:** Aggravation de toute cardiopathie (insuffisance cardiaque, angor, troubles du rythme...). Des signes d'hyperthyroïdie, tels que tachycardie, tremblements, troubles du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée, doivent faire pratiquer un dosage hormonal, diminuer ou interrompre pendant plusieurs jours le traitement qui sera repris ensuite à doses plus faibles. Chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie. Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont: urticaire, prurit, angio-œdème, dyspnée, érythème. **Surdosage:** Les intoxications aiguës sont en général de gravité modérée en l'absence d'antécédents cardiaques; y compris lors d'ingestions accidentelles chez l'enfant. Dans les cas symptomatiques, les effets cliniques peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours en cas de prise unique et peuvent comporter un ou plusieurs signes de thyrotoxicose (cf ci-dessous). En cas de prises répétées de doses supratherapeutiques, les signes suivants d'hyperthyroïdie ont été observés et dans les cas les plus sévères définissent un état de thyrotoxicose: Troubles digestifs: vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, appétit augmenté, amaigrissement. Troubles cardiovasculaires: tachycardie, arythmie par fibrillation auriculaire ou extrasystoles, hypertension, douleurs thoraciques; angor, insuffisance cardiaque congestive, collapsus cardiogénique. Troubles généraux: fièvre, rougeur de la peau, sueurs. Troubles neurologiques: irritabilité, insomnie, céphalées, agitation, confusion, mydriase, convulsions chez des patients prédisposés, troubles de la conscience, coma, accès de psychose aiguë. La gravité des manifestations cliniques n'est ni corrélée à la dose ingérée ni au dosage sérique de T4 et T3. Les effets bêta-sympathomimétiques tels que tachycardie, anxiété, agitation ou hyperkinésie, peuvent être soulagés par un bêtabloquant. Exceptionnellement, après une ingestion d'une dose massive mettant en jeu le pronostic vital, une plasmaphérese ou une hémoperfusion sur charbon peut être envisagée. En cas de doses excessives, en particulier au moment de l'initiation du traitement, de rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients épileptiques. **Propriétés Pharmacodynamiques:** Classe pharmacothérapeutique: médicaments de la thyroïde, code ATC: H03AA01. Hormone thyroïdienne, chimiquement définie sous sa forme naturelle plus active que la forme D. La lévothyroxine augmente essentiellement la consommation tissulaire d'oxygène, le métabolisme de base, le rythme cardiaque. **Propriétés Pharmacocinétiques:** **Biotransformation et élimination:** La demi-vie de la lévothyroxine est de 6 à 7 jours. La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène. Il se produit une désiodation et une transformation en triiodothyronine puis en diiodothyronine et monoiodothyronine. Une glycoconjugaison et sulfoconjugaison essentiellement hépatiques, interviennent à diverses étapes. Les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale. **Distribution:** Les trois quarts de la lévothyroxine sont liés à la globuline de transport de la thyrosine (Thyroxine Binding Globuline: TBG), le reste est lié à la pré-albumine de transport de la thyrosine (Thyroxine Binding Pré Albumine: TBPA) et à l'albumine. La fraction non liée représente la forme active. Le passage de la barrière placentaire est très faible. Une proportion significative est excrétée dans le lait maternel. **Condition De Conservation:** 3 ans. **Précautions particulières de conservation:** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage extérieur, afin de mettre à l'abri de la lumière. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Merck sante 37 RUE SAINT ROMAIN 69379 LYON CEDEX 08 France. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** Liste II. **Numéro de décision d'enregistrement en Algérie:** 25 µg 14/07/09K 150/062, 50 µg: 14/99/09K056/062, 75 µg: 14/07/09K151/062, 100 µg: 14/99/09K057/062. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 09.12.2014.

Professionnels de la Santé **Abonnez vous !**

Inscription Gratuite
sur le site



www.el-hakim.net



LEVOTHYROX[®]

lévothyroxine sodique

**L'équilibre thyroïdien:
un enjeu au quotidien**

Une prise quotidienne le matin à jeun*



* RCP Levothyrox



MERCK