HAL
open science

Activité physique et diabète

Charles Didier

To cite this version:

Charles Didier. Activité physique et diabète. Sciences pharmaceutiques. 2005. hal-01734339

HAL Id: hal-01734339

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734339

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/PH/N/2005/32d
DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1
2005

FACULTE DE PHARMACIE

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

ACTIVITE PHYSIQUE ET DIABETE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 mai 2005

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Charles DIDIER
né le 10 août 1980

DB 31683

Membres du Jury

Président : Mme Monique MARCHAND-ARVIER, Maître de conférences

Juges : Mme Christine PERDICAKIS, Maître de conférences
Mme Marie-Hélène VILLARD-KALINOWSKI, Docteur en pharmacie

BU PHARMA-ODONTOL
104 069675 3

PPN 087564646

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1
2005

FACULTE DE PHARMACIE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

ACTIVITE PHYSIQUE ET DIABETE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 mai 2005

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Charles DIDIER
né le 10 août 1980

DS 31683

Membres du Jury

Président : Mme Monique MARCHAND-ARVIER, Maître de conférences

Juges : Mme Christine PERDICAKIS, Maître de conférences
Mme Marie-Hélène VILLARD-KALINOWSKI, Docteur en pharmacie

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY 1**

Membres du personnel enseignant 2004/2005

Doyen
Chantal FINANCE

Vice Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine
Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital
Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES
Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. JACQUE Michel
M. LECTARD Pierre
M. LOPPINET Vincent
M. MARTIN Jean-Armand
M. MORTIER François
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES
M. BONALY Roger
M. HOFFMAN Maurice

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Mme FUZELLIER Marie-Claude
Mle IMBS Marie-Andrée
Mme POCHON Marie-France

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIEST Gérard	Biochimie
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements à Madame le Président du Jury

A Madame **Monique MARCHAND-ARVIER**, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, pour avoir accepté de diriger et présider cette thèse. Tout au long de mon travail, elle a su m'apporter sa disponibilité et sa rigueur. Qu'elle trouve en ce travail l'assurance de ma profonde gratitude.

Remerciements à Mesdames les membres du Jury

A Madame **Christine PERDICAKIS**, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, pour l'enthousiasme dont elle a fait preuve et l'aide qu'elle m'a apporté. Qu'elle sache tout le respect et la reconnaissance que j'ai pour elle.

A Madame **Marie-Hélène VILLARD-KALINOWSKI**, docteur en pharmacie, pour m'avoir guidé durant mon stage de sixième année, pour m'avoir fait profiter de son expérience ainsi que pour m'avoir sensibilisé aux bonnes pratiques officinales et au respect de l'éthique. Qu'elle trouve en ce travail l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Remerciements

A mes parents, pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ces années. Qu'ils trouvent ici toute ma reconnaissance pour les justes valeurs qu'ils m'ont inculqué au cours de mon éducation.

A ma sœur, à mon frère et à mes neveux. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde affection.

A Emilie, pour l'aide et le soutien que tu as su m'apporter, non seulement dans le cadre de mes études, mais aussi dans notre vie de tous les jours. Que ce travail soit le témoignage de tout mon amour.

A mes grands-parents pour l'affection qu'ils me donnent.

A tous mes amis, pour leur joie et leur bonne humeur.

SOMMAIRE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

INTRODUCTION..... 1

Chapitre 1 : Le diabète..... 2

I/ Diabète de type 1 : diabète insulinodépendant..... 2

1/ Définition..... 2

1.1/ Diabète de type 1 auto-immun..... 2

1.2/ Diabète de type 1 idiopathique..... 2

2/ Epidémiologie..... 2

3/ Physiopathologie..... 3

3.1/ Arguments pour l'auto-immunité..... 3

3.2/ Arguments pour une susceptibilité génétique..... 4

3.3/ Arguments pour un rôle de l'environnement..... 4

4/ Diagnostic..... 5

4.1/ Circonstances de survenue..... 5

4.2/ Signes cliniques..... 5

4.3/ Signes biologiques..... 5

5/ Evolution..... 6

6/ Traitement..... 6

6.1/ Insulinothérapie..... 6

6.1.1/ Différents types d'insulines..... 6

6.1.2/ Vecteurs de l'insuline..... 9

6.1.3/ Schémas de l'insulinothérapie..... 9

6.1.4/ Effets indésirables..... 10

6.2/ Moyens non-insuliniques..... 10

II/ Diabète de type 2 : diabète non insulinodépendant..... 11

1/ Définition..... 11

2/ Epidémiologie..... 11

3/ Etiopathologie..... 11
3.1/ Arguments pour une susceptibilité génétique..... 11
3.2/ Arguments pour un rôle de l'environnement..... 12
3.3/ Mécanismes de l'hyperglycémie..... 12
4/ Diagnostic..... 14
4.1/ Circonstances de survenue..... 14
4.2/ Signes cliniques..... 15
4.3/ Signes biologiques..... 15
5/ Traitement..... 15
5.1/ Objectif du traitement..... 15
5.2/ Stratégie..... 15
5.3/ Thérapeutiques médicamenteuses..... 16
5.3.1/ Sulfamides hypoglycémiants..... 16
5.3.2/ Biguanides : la metformine..... 18
5.3.3/ Inhibiteurs de l'alpha glucosidase..... 19
5.3.4/ Glinides..... 20
5.3.5/ Thiazolidinediones..... 21
5.3.6/ Insulinothérapie..... 21

III/ Principales complications du diabète..... 23
1/ Complications aigues..... 23
1.1/ Hypoglycémie..... 23
1.2/ Céto-acidose..... 23
2/ Complications chroniques..... 24
2.1/ Complications cardiovasculaires..... 24
2.2/ Neuropathie..... 24
2.3/ Pied du diabétique..... 25
2.4/ Complications oculaires..... 25
2.5/ Néphropathie diabétique..... 26

Chapitre 2 : Bases énergétiques de l'activité physique..... 27

I/ Le métabolisme et les sources d'énergie..... 27

1/ Bioénergétique : production d'ATP..... 27

1.1/ Système ATP-PCr..... 28

1.1.1/ Mécanisme..... 28

1.1.2/ Bilan énergétique..... 29

1.1.3/ Avantages/ inconvénients..... 29

1.2/ Système glycolytique..... 30

1.2.1/ Mécanisme..... 30

1.2.2/ Bilan énergétique..... 31

1.2.3/ Avantages/ inconvénients..... 31

1.3/ Système oxydatif..... 32

1.3.1/ Oxydation des hydrates de carbone..... 32

a) Mécanisme..... 32

b) Bilan énergétique..... 34

c) Avantages/ inconvénients..... 35

1.3.2/ Oxydation des lipides..... 35

a) Mécanisme..... 35

b) Bilan énergétique..... 36

c) Avantages/ inconvénients..... 37

1.4/ Métabolisme protéique..... 38

1.4.1/ Mécanisme..... 38

1.4.2/ Bilan énergétique..... 38

1.4.3/ Avantages/ inconvénients..... 39

1.5/ Capacité oxydative du muscle..... 39

2/ Réserves de substrats énergétiques et leur utilisation..... 40

2.1/ Réserves en hydrates de carbone..... 40

2.2/ Réserves en lipides..... 41

2.3/ Utilisation des substrats énergétiques..... 41

2.3.1/ Influence de la durée de l'exercice..... 41

2.3.2/ Influence de l'intensité musculaire..... 42

2.3.3/ Influence de l'entraînement physique..... 43

2.3.4/ Influence de l'alimentation..... 44

II/ Régulation hormonale du métabolisme énergétique..... 44
1/ Rappel : classification chimique et mécanisme d'action des hormones... ...44
1.1/ Hormones stéroïdes..... 44
1.2/ Hormones non stéroïdes..... 45
2/ Principales hormones impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique à l'exercice..... 45
3/ Régulation du métabolisme du glucose à l'exercice..... 46
4/ Régulation du métabolisme des lipides à l'exercice..... 49

Chapitre 3 : Pratique de l'activité physique chez les patients diabétiques..... 51

I/ Activité physique et diabète non insulinodépendant..... 51
1/ Quels sont les faits ?..... 51
1.1/ Activité physique et prévention du diabète..... 51
1.2/ Activité physique et métabolisme du glucose..... 52
1.2.1/ Activité physique réalisée en « aigu »..... 52
1.2.2/ Activité physique pratiquée régulièrement..... 53
1.3/ Activité physique et facteurs de risque cardiovasculaire associés..... 54
1.4/ Activité physique et psychologie..... 55
2/ Risques potentiels de l'activité physique chez le patient atteint de DNID.. 56
3/ Prescription d'une activité physique : quelles sont les recommandations ?. 57
3.1/ Type d'activité..... 57
3.2/ Intensité de l'exercice..... 57
3.3/ Durée de l'exercice..... 58
3.4/ Fréquence..... 58
3.5/ Adaptation thérapeutique..... 58
4/ Comment faire en pratique ?..... 59
4.1/ Inventaire de l'activité physique..... 59
4.2/ Degré de motivation..... 60
4.3/ Phase de remise en condition physique..... 61
4.4/ Suivi et maintien de la motivation..... 61
4.5/ Conseils associés..... 62
5/ Problèmes rencontrés..... 62

II/ Activité physique et diabète insulinodépendant..... 63
1/ Particularité de l'exercice musculaire chez le patient atteint de DID..... 63
2/ Aspects thérapeutiques de la pratique d'une activité physique..... 64
2.1/ Adaptation de l'insulinothérapie..... 65
2.1.1/ Adaptation du lieu d'injection..... 65
2.1.2/ Adaptation des doses..... 65
2.2/ Adaptation diététique..... 66
2.3/ Utilité de l'autocontrôle glycémique..... 69
3/ Limitations à la pratique d'une activité physique..... 69
4/ Choix d'une activité physique..... 69
5/ Le sport est-il bénéfique ?..... 70
6/ Rappel des règles capitales..... 71

CONCLUSION..... 72

FICHE-CONSEIL..... 73

ANNEXES..... 75

BIBLIOGRAPHIE..... 77

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

LISTE DES ABREVIATIONS

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AGL	Acide Gras Libre
AMPc	Adénosine Mono-Phosphate cyclique
AMPK	AMP – Activated proteine Kinase
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARNm	Acide Ribonucléique messager
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
ATPase	Adénosine Tri-Phosphatase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
°C	Degré Celsius
CK	Créatine Kinase
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CoA	Coenzyme A
CO2	Gaz carbonique
CS	Citrate Synthase
DID	Diabète Insulinodépendant
DNID	Diabète Non Insulinodépendant
FAD	Flavine Adénine Di-nucléotide
g	Gramme
GAD	Acide Glutamique Décarboxylase
GH	Growth Hormone, hormone de croîssance
G1P	Glucose-1-Phosphate
G6P	Glucose-6-Phosphate
h	Heure
HbA1c	Hémoglobine glyquée, hémoglobine adulte, fraction A1c
HDL	Lipoprotéines de Haute Densité
HLA	Antigène de Leucocyte Humain
IA2	Tyrosine phosphatase
ICA	Anticorps anti-îlots
IMC	Indice de Masse Corporelle

IRS	Substrat du Récepteur à Insuline
Kcal	Kilocalorie
kg	Kilogramme
L	Litre
LDL	Lipoprotéines de basse Densité
LYS	Lysine
mEq	Milliéquivalent
MET	Travail Métabolique Equivalent
mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
mm Hg	Millimètre de mercure
NAD	Nicotinamide Adénine Di-nucléotide
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCr	Phosphocréatine, créatine phosphate
Pi	Phosphate inorganique
PPAR	Peroxisomal Proliferator Actived gamma
PRO	Protamine
SDH	Succinate Déshydrogénase
SH	Sulfamide Hypoglycémiant
VO2max	Consommation maximale d'oxygène

LISTE DES FIGURES

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Figure 1 - Durée d'action des principales insulines..... 7

Figure 2 - Schéma d'insulinothérapie à deux injections par jour..... 9

Figure 3 - Schéma d'insulinothérapie à trois injections par jour..... 9

Figure 4 - Schéma d'insulinothérapie à quatre injections par jour..... 10

Figure 5 - Insulinorésistance : principaux tissus cibles concernés et conséquences physiologiques..... 13

Figure 6 - Utilisation musculaire du glucose et principales anomalies dans le diabète de type 2..... 14

Figure 7 - Comparaison des durées d'action des insulines NPH et glargine..... 22

Figure 8 - Configuration structurale d'une molécule d'ATP et son hydrolyse..... 28

Figure 9 - Reconstitution de l'ATP à partir de l'énergie stockée dans PCr..... 29

Figure 10 - Schéma général de la glycolyse..... 30

Figure 11 - Cycle de Krebs..... 33

Figure 12 - Evolution de la contribution relative des différents substrats au cours de l'exercice musculaire à 65-75 % VO2max..... 41

Figure 13 - Contribution des quatre substrats majeurs dans la dépense énergétique entre la vingtième et la trentième minute d'un exercice musculaire à 25 %, 65 % et 85 % VO2max..... 43

Figure 14 - Durée de l'exercice et concentration plasmatique d'insuline. Effet d'un exercice de 250 minutes après une période de repos 48

Figure 15 - Mécanisme d'action schématique du transport musculaire de glucose dépendant de l'AMP - activated protein kinase (AMPK)..... 49

LISTE DES TABLEAUX

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

Tableau I - Les différentes insulines (hors pompe)..... 8

Tableau II - Propriétés des principaux sulfamides hypoglycémiants et risque hypoglycémique..... 17

Tableau III - Molécules d'ATP produites par l'oxydation d'une molécule de glycogène hépatique..... 35

Tableau IV - Molécules d'ATP produites par l'oxydation d'une molécule d'acide palmitique..... 37

Tableau V - Equivalence entre le nombre de pas/ jour enregistré par un podomètre et la durée quotidienne d'activité modérée..... 60

Tableau VI - Classification des étapes de changements de comportement face à l'activité physique..... 60

INTRODUCTION

Le diabète est défini comme une maladie caractérisée par une hyperglycémie pathologique dont les symptômes sont connus depuis la plus haute Antiquité. A long terme, ce sont les complications qui font la gravité de la maladie et les stratégies de prise en charge ont pour objectif de faire baisser la glycémie afin de les éviter.

En pratique, on distingue le diabète insulinodépendant (diabète de type 1) marqué par une carence absolue en insuline, et le diabète non insulinodépendant (diabète de type 2), où la pathogénie est plus complexe. Compte tenu de notre mode de vie, ce dernier type de diabète pose un véritable problème de santé publique puisque son incidence ne cesse de croître, à tel point que l'OMS prédit une véritable « épidémie » dans les vingt-cinq prochaines années.

L'activité physique régulière est depuis longtemps recommandée aux diabétiques. Appolinaire Bouchardat, grand clinicien du XIXème siècle, conseillait déjà à ses patients la chasse, l'escrime, la rame, le patinage, le jeu de paume, le billard ainsi que les travaux actifs de labourage et de jardinage.

Mais qu'en est-il aujourd'hui ? Si l'activité physique régulière semble avoir des effets bénéfiques sur le plan métabolique et cardiovasculaire, il n'en reste pas moins qu'elle peut être responsable d'hypoglycémie ou de décompensation du diabète. Il convient donc de codifier la pratique de l'activité physique afin de garantir le maximum de sécurité aux patients diabétiques.

Ainsi, cette thèse est consacrée à l'étude de la pratique de l'activité physique chez les patients diabétiques et plus particulièrement son impact et sa place dans leur prise en charge.

Nous aborderons en détail, tout d'abord, les deux types de diabètes et leurs complications. Nous nous intéresserons ensuite au métabolisme et sources énergétiques de l'activité physique ainsi qu'à sa régulation hormonale. Enfin, nous envisagerons les différents effets qu'entraîne la pratique d'une activité physique respectivement chez le diabètique de type 1 et de type 2, et les recommandations qui en découlent.

Chapitre 1 : Le diabète

I/ Diabète de type 1 : diabète insulinodépendant

1/ Définition

Le diabète de type 1, encore appelé diabète insulinodépendant (DID), résulte de la destruction sélective des cellules Bêta des îlots de Langerhans aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il en existe deux sous-types : auto-immun et idiopathique (3).

1.1/ Diabète de type 1 auto-immun

Dans ce type de diabète, la destruction des cellules Bêta est due à un processus auto-immun. Le diabète débute généralement de façon brutal, avant la quarantaine, et conduit à un état d'insulinopénie et d'élévation permanente de la glycémie, lorsque 80 à 90 % des cellules Bêta sont détruites. Des marqueurs immunologiques sont présents et l'insulinothérapie est inéluctable dans l'année du diagnostic (3, 45).

1.2/ Diabète de type 1 idiopathique

Il s'agit également d'un diabète insulinopénique d'installation brutale mais de cause non immunitaire, ce qui sous-entend l'absence de marqueurs immunologiques (19).

2/ Epidémiologie

Le diabète de type 1 représente 10 à 15 % des diabètes (19), soit 150 000 personnes en France. Son taux d'incidence est de 7.8 pour 100 000 et par an, avec une augmentation annuelle de 3.9 % (45).

Il survient à tout âge mais surtout avant vingt ans ; le pic d'incidence se situe entre huit et seize ans (3).

D'autre part, il existe un gradient nord-sud qui semble être du à des facteurs génétiques (système HLA) et environnementaux (rôle de l'albumine bovine du lait artificiel chez le nouveau-né, de l'alimentation et de certains virus) (45).

3/ Physiopathologie

3.1/ Arguments pour l'auto-immunité

Dans l'immense majorité des cas, le diabète insulinodépendant est une maladie auto-immune causant la destruction des cellules Bêta du pancréas. Le processus auto-immun débute plusieurs années (cinq à dix ans, voire plus) avant le début du diabète clinique. Ce n'est que lorsque 80 à 90 % des cellules Bêta sont détruites que le niveau de carence en insuline s'exprime cliniquement par une élévation de la glycémie (19). On note également la présence d'une insulinorésistance périphérique et hépatique (45).

- L'insulite

La destruction des cellules Bêta semble être due à une inflammation locale : l'insulite. Cette dernière est caractérisée par l'infiltration des îlots par les lymphocytes T CD4+, CD8+ cytotoxiques et parfois par quelques polynucléaires. La nature de l'antigène cible déclenchant l'insulite, n'est pas encore connue parfaitement. Cependant l'enzyme « acide glutamique décarboxylase » (GAD) semble être le plus probable (19).

- Les marqueurs immunologiques (3)

Les marqueurs de l'insulite pancréatique sont des auto-anticorps dirigés contre de nombreux antigènes. Ils n'ont pas de rôle pathogène propre, mais ont une valeur prédictive et diagnostique importante. On en dénombre quatre :

- les anticorps anti-îlots (Islet Cell Antibody ou ICA), présents chez 50 à 80 % des patients au début de la maladie,
- les anticorps anti-GAD, présents chez 80 % des patients,
- les anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant,
- les anticorps anti-IA2, dirigés contre une tyrosine phosphatase membranaire, présents chez 50 à 75 % des patients.

- Les associations pathologiques (3)

Quinze pour cent des diabétiques de type 1 sont ou seront atteints d'une autre maladie auto-immune. Les affections thyroïdiennes (ex : maladie de Basdow) sont les plus rencontrées. Par ailleurs, la prévalence de la maladie d'Addison est très supérieure chez le diabétique que dans la population générale. On retrouve d'autres maladies auto-immunes associées comme la maladie de Biermer, l'hypogonadisme ou le Vitiligo.

3.2/ Arguments pour une susceptibilité génétique

Le fait d'appartenir à la famille d'un diabétique est en soi un facteur de risque particulier, puisque 5 % des apparentés au premier degré développeront un diabète (3).

Une dizaine de gènes semble être incriminée dans la survenue du DID. Le principal d'entre eux se situe sur le chromosome six. Cette région génomique est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les protéines HLA de classe II.

Le risque relatif de développer un diabète de type 1 est de trois à cinq, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Ce dernier atteint vingt à quarante lorsque les deux antigènes sont associés (19).

3.3/ Arguments pour un rôle de l'environnement

Certains virus (oreillon, rubéole, EBV, cytomégalovirus, etc..) pourraient être incriminés dans le développement du DID. Plusieurs hypothèses quant à leur étiopathogénie ont été émises. Pour la plus importante, certains virus pourraient présenter un mimétisme antigénique avec des protéines de cellule Bêta (3).

D'autre part, il semblerait que l'exposition à certains facteurs nutritionnels puisse augmenter les risques de survenue d'un DID. C'est le cas par exemple de la consommation en grande quantité de viandes fumées riches en nitrosamines ou encore la consommation, dans les premiers mois de la vie, de lait de vache riche en albumine bovine hautement immunogène (45).

4/ Diagnostic

4.1/ Circonstances de survenue (19)

Le diabète de type 1 est généralement le diabète du sujet jeune et maigre. En effet, il apparaît dans 80 % des cas avant l'âge de quarante ans et dans 50 % des cas avant l'âge de vingt ans. Il survient de façon relativement rapide voire brutale. On recherchera alors une prédisposition génétique dans la famille et un élément déclenchant (infection, traumatisme...)

4.2/ Signes cliniques (45)

Ils sont très caractéristiques de la maladie et sont au nombre de trois :

- la polyurie qui peut atteindre trois à quatre litres par jour et qui est très mal tolérée par le malade,
- la polydipsie, caractérisée par une soif vive pour compenser la fuite hydrique,
- l'amaigrissement qui témoigne de la fonte des tissus adipeux et musculaires et qui s'accompagne d'une asthénie d'effort.

D'autre part, bien que pas toujours présente, la polyphagie s'avère intéressante dans la pose du diagnostic car elle s'oppose à l'amaigrissement.

4.3/ Signes biologiques

Le DID est diagnostiqué lorsque deux constantes biologiques sont augmentées :

- la glycémie dépassant largement 2 g/L (11 mmol/L) [validée par deux mesures de laboratoire],
- la glycosurie qui, d'ordinaire doit être quasi nulle, témoigne de l'importance de la perte de glucose (45).

D'autre part, on observe une perturbation de l'ionogramme sanguin lors d'une menace de céto-acidose (bicarbonates veineux <15 mEq/L), ainsi qu'une perturbation quasi constante du bilan lipidique avec une hyper-triglycéridémie prédominante (54).

5/ Evolution

La céto-acidose est l'évolution inéluctable du DID en l'absence de traitement par insuline (45).

6/ Traitement

6.1/ Insulinothérapie (3, 45)

Le traitement du diabétique de type 1 est l'insulinothérapie qui, à défaut de soigner la maladie, a pour but de réduire les complications, afin d'augmenter la durée et la qualité de vie des malades.

Les insulines thérapeutiques sont dites « humaines ». Elles ont la même structure que l'hormone naturelle, à savoir deux chaînes polypeptidiques : une chaîne A de vingt et un acides aminés et une chaîne B de trente acides aminés.

Ces insulines « humaines » sont obtenues par génie génétique, après insertion des gènes des chaînes A et B de l'insuline dans une bactérie ou dans une levure.

Elles ont enfin l'avantage d'être moins immunogènes que les anciennes insulines purifiées de bœuf ou de porc.

6.1.1/ Différents types d'insulines

Le tableau I met en évidence plusieurs types d'insulines (3)

- Insuline à action rapide (ex : Actrapid®, Umuline rapid®, Insuman Rapid®)

Après une injection sous-cutanée, son effet hypoglycémiant apparaît en quinze à trente minutes et sa durée d'action est de l'ordre de six à huit heures. C'est la seule insuline à pouvoir être administrée par voie veineuse (effet quasi instantané – ½ vie : six minutes) (fig. 1).

Elle est également indiquée dans toutes les décompensations aiguës du diabète.

- Insuline à action retardée (semi retard ou intermédiaire)

Cet effet retard est obtenu grâce à l'addition d'une protamine ou d'un excès de zinc, entraînant la formation de complexes (ou de cristaux). Ainsi, la résorption de l'insuline et son passage dans le compartiment vasculaire sont ralentis.

Les principales insulines à action intermédiaire sont l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) et l'insuline Zinc. Elles sont administrées uniquement par voie sous-cutanée. Leur effet se manifeste une à deux heures après l'injection puis se maintient en plateau avant de disparaître après douze à dix-huit heures (fig. 1).

- Insuline à longue durée d'action ou lente (ex : Ultratard®, Umuline Zinc®)

Il s'agit d'insuline-zinc administrée par voie sous-cutanée. Son effet n'apparaît qu'une heure et demie à quatre heures après l'injection, puis se maintient en plateau de huit à vingt heures, avant de disparaître progressivement entre la vingtième et la vingt-huitième heure (cf. figure 1).

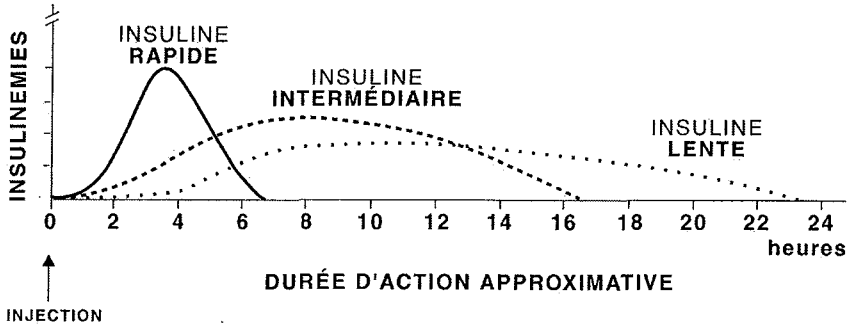


Fig. 1 – Durée d'action des principales insulines (3).

- Insuline d'action bi-phasique (ex : Mixtard®, Umuline profil®)

Elle associe, en proportion fixe, une insuline rapide en solution permettant une action initiale immédiate et une insuline NPH en suspension assurant l'effet prolongé.

- Analogue « ultra-rapide »

Elles sont obtenues après mutation de certains acides aminés au sein des chaînes de l'insuline native, par exemple en inversant les positions 28 et 29 de la chaîne B (Lys B28-Pro B29) [Humalog®] ou encore la substitution seulement en B28 [Novorapid®].

Cette manipulation permet l'accélération de la dissociation de la structure hexamèrique non absorbable en monomères absorbables. La résorption sous-cutanée est accélérée. L'effet hypoglycémiant est plus rapide mais la durée d'action est raccourcie (inférieure à six heures).

Les avantages de ces insulines sont donc : le confort d'une injection immédiatement pré-prandiale, une diminution du pic glycémique post-prandial et de la fréquence des hypoglycémies à distance des repas.

- Analogue lent (Lantus®) (6, 7)

L'insuline glargine est obtenue en ajoutant deux arginines sur la chaîne B et en remplaçant une aspargine par une glycine sur la chaîne A. C'est un hexamère soluble au pH acide de la solution injectable (pH 4), ce qui a pour avantage de ne pas nécessiter de remise en suspension avant injection. Après injection dans le tissu sous-cutanée, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration/ temps est régulière, sans pic, prévisible, et la durée d'action est prolongée (vingt-quatre heures).

Tableau I –Les différentes insulines (hors pompe) (29).

NOM DE MARQUE	TYPE D'INSULINE		DURÉE D'ACTION
Insulatard Insuman Basal Umuline NPH	Basale	NPH (intermédiaire)	12 à 16 H
Monotard Umuline Zinc Composée		Zinc composée (intermédiaire)	
Ultratard Umuline Zinc		Zinc (ultralente)	20 à 28 H
Lantus		analogue lent	24 H
Actrapid Insuman Rapid Umuline Rapide	Rapide	rapide traditionnelle	6 à 8 H
Humalog NovoRapid		analogue rapide	4 à 6 H
Insuman Comb (15,25,50) Mixtard (10,20,30,40,50) Umuline Profil (20,30)	Mélange (ex : Comb 25 = 25% de rapide et 75% de NPH)	Mélanges traditionnels	mix : basale 12-16H rapide 6-8H
Humalog Mix (25,50) NovoMix 30		Mélanges avec analogues rapides	mix : basale 12-16H rapide 4-6H

6.1.2/ Vecteurs de l'insuline

On distingue différents vecteurs pour administrer l'insuline (45):

- Les seringues à insuline,
- Les stylos jetables ou rechargeables à cartouches,
- Les pompes portables ou implantables.

6.1.3/ Schémas de l'insulinothérapie

L'insulinothérapie, dite conventionnelle ou non intensive, prévoit deux injections quotidiennes d'un mélange d'insulines à action rapide et retard (NPH) (fig. 2). 50 à 60 % de la dose totale est administrée au matin avant le petit déjeuner et 40 à 50 % au repas du soir. Le mélange contient souvent une plus grande proportion d'insuline rapide (50 à 60 %) surtout au matin. Ce schéma à deux injections reste peu utilisé car il limite l'autonomie thérapeutique (3).

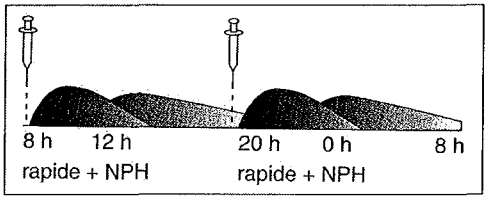


Fig. 2 – Schéma d'insulinothérapie à deux injections par jour (45).

L'insulinothérapie, dite intensifiée, prévoit trois ou quatre injections quotidiennes.

Le schéma à trois injections (fig. 3) comporte deux injections d'une insuline rapide : une au petit déjeuner et l'autre au repas de midi. La troisième injection correspond à l'injection d'un mélange d'insulines rapide et retard (NPH) au repas du soir. Ce schéma diminue le risque d'hyperglycémie de fin de nuit (phénomène de l'aube) et le risque d'hypoglycémie de début de nuit (45).

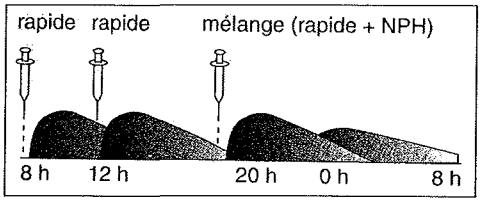


Fig. 3 – Schéma d'insulinothérapie à trois injections par jour (45).

Le schéma à quatre injections (fig. 4), encore appelé schéma « basal-prandial », tend à mimer l'insulinosécrétion physiologique et impose l'injection d'une insuline retard (ou intermédiaire) au coucher pour couvrir les besoins insuliniques de base, ainsi qu'une administration d'insuline rapide avant chacun des principaux repas. Il autorise ainsi une grande souplesse dans les horaires des repas et de la pratique sportive (45).

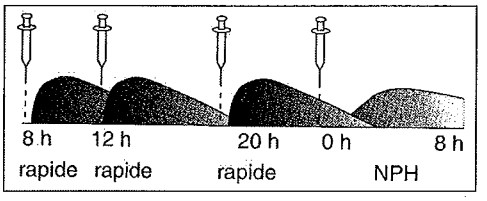


Fig. 4 - Schéma d'insulinothérapie à quatre injections par jour (45).

6.1.4/ Effets indésirables

L'effet indésirable majeur de l'insulinothérapie reste l'hypoglycémie. Une bonne connaissance des signes annonciateurs, des règles d'adaptation diététique et thérapeutique en fonction des circonstances (activité physique, saut d'un repas...) minimise ce risque (6, 7).

D'autre part, même très purifiées, les insulines « humaines » restent immunogènes et entraînent le développement d'anticorps anti-insuline. Ces insulines « humaines » sont toutefois moins immunogènes que les insulines bovines ou porcines largement plus utilisées autrefois (6, 7).

Enfin, les injections d'insulines répétées au même endroit, conduisent à l'apparition de lipodystrophie. C'est pour cette raison que l'on conseille au patient insulino-traité de changer de site d'injection à chaque administration (cuisses, fesses, abdomen, bras) (6, 7).

6.2/ Moyens non-insuliniques

Les règles diététiques et l'exercice physique font partie intégrante du traitement.

II/ Diabète de type 2 : diabète non insulinodépendant

1/ Définition

Le diabète de type 2, encore appelé diabète non insulinodépendant (DNID), est une maladie hétérogène non auto-immune. Il est diagnostiqué, dans la majorité des cas, par la découverte fortuite d'une hyperglycémie ou d'une glucosurie. A l'inverse du type 1, il réside une sécrétion endogène d'insuline (3).

C'est une maladie potentiellement très grave s'accompagnant d'une morbi-mortalité très importante (55).

2/ Epidémiologie

Le diabète de type 2, encore appelé diabète gras, représente 85 à 90 % des diabètes (19), soit en France un total d'environ trois millions de personnes (5 % de la population française). Près de la moitié de ces diabètes sont cependant méconnus (43, 19).

Cette affection survient le plus souvent après cinquante ans dans les pays industrialisés ainsi que dans ceux en voie de développement, et connaît une expansion quasi épidémique. En effet, l'OMS prévoit une augmentation de 50 % du nombre de diabétiques dans le monde dans les vingt-cinq prochaines années (dans les pays industrialisés comme dans ceux en voie de développement). Cette future augmentation sera liée au vieillissement de la population, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité (55, 21).

3/ Etiopathologie

3.1/ Arguments pour une susceptibilité génétique

On retrouve des antécédents familiaux de type 2 chez plus d'un patient sur deux. Par ailleurs, si l'on a un parent diabétique de type 2, le risque de le devenir soi-même est d'environ 40 % (3).

Il semblerait que le type 2 soit une affection polygénique : l'altération de la production et/ou de l'action de l'insuline serait donc due à l'anomalie de plusieurs gènes.

3.2/ Arguments pour un rôle de l'environnement

On sait que l'urbanisation rapide accroît la proportion des diabétiques dans les villes et d'une façon générale dans les milieux ayant adopté un mode de vie occidental (3).

Les principaux facteurs d'environnement incriminés sont (3) :

- Les déséquilibres nutritionnels : régimes hypercaloriques, consommation excessive de sucres simples, de lipides et/ ou carence de fibres,
- Activité physique insuffisante.

L'obésité est donc le premier responsable de la prévalence élevée du diabète de type 2. L'obésité à répartition androïde (rapport taille/ hanche > à 0.85 chez la femme et > à 1.0 chez l'homme) augmenterait le risque de diabète par rapport à l'obésité gynoïde (45).

D'autre part le syndrome X, associant insulinorésistance, dyslipidémie, hypertension artérielle, semble être un autre facteur de risque du développement du DNID (3).

Enfin, une hypotrophie fœtale et en particulier une carence protéique, réduit irréversiblement la masse des cellules Bêta disponibles et contribuerait ainsi à la survenue de diabète de type 2 à l'âge de la maturité (3).

3.3/ Mécanismes de l'hyperglycémie

On dénombre deux grands mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 : l'insulinorésistance et le déficit de l'insulinosécretion (30).

Le diabète de type 2 débuterait par une insulinorésistance. Tant que le fonctionnement du pancréas est normal, une hyperinsulinémie compensatrice se met en place et permet le maintien d'une homéostasie glucidique normale. Avec le temps, les cellules Béta du pancréas se détériorent et n'arrivent plus à maintenir une sécrétion d'insuline adaptée au degré d'insulinorésistance qui ne cesse de s'accentuer. Une insulinopénie relative s'installe et conduit progressivement à une intolérance au glucose voire à un diabète de type 2 (17). Cette insulinorésistance aura un retentissement physiologique sur différents organes (fig. 5) et conduira à un état d'hyperglycémie et de dyslipidémie (30).

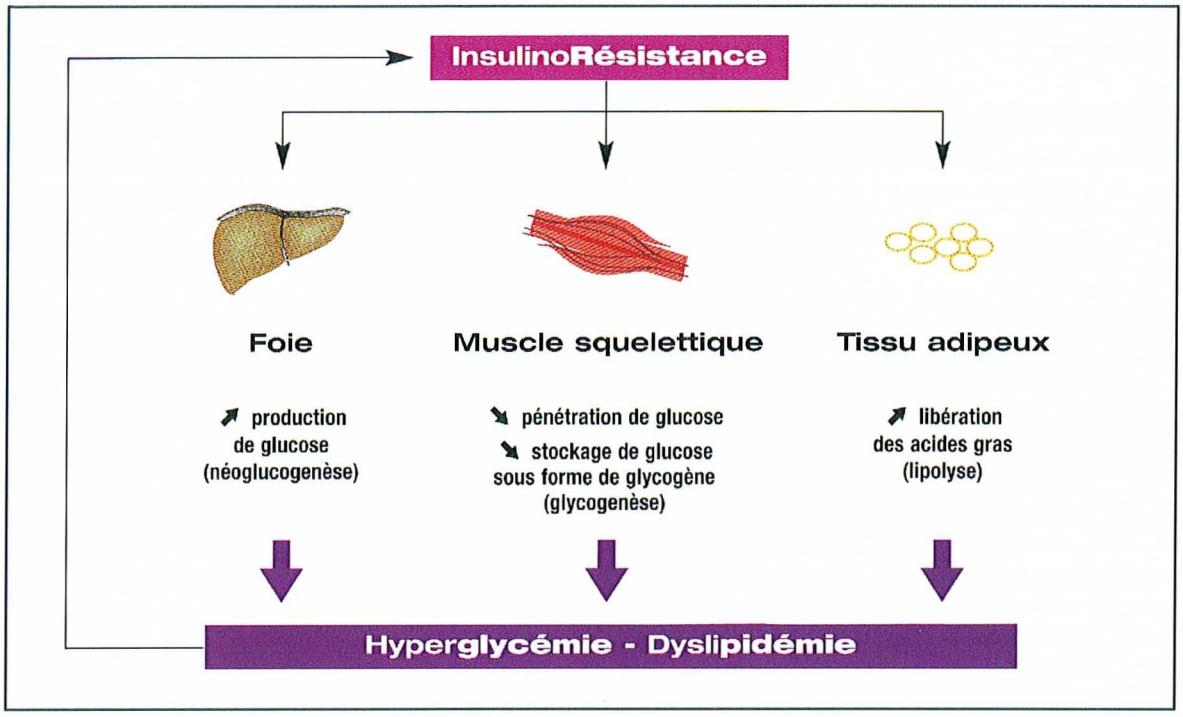


Fig. 5 – Insulinorésistance : principaux tissus cibles concernés et conséquences physiologiques (30).

L'insulinorésistance est à la fois génétiquement déterminée et favorisée par l'obésité (lipotoxicité), et par le phénomène de glucotoxicité (état hyperglycémique chronique). Son mécanisme interne est complexe et multifactoriel (50, 51).

Schématiquement, l'insulinorésistance est due soit à des anomalies situées en amont des récepteurs à insuline, soit au sein ou en aval de ceux-ci, en particulier au niveau de l'IRS 1 (Substrat du Récepteur à Insuline) qui gère les principaux effets intracellulaires de l'insuline (fig. 6) (3).

Théoriquement l'insuline se fixe sur son récepteur membranaire, déclenche une série de signaux intracellulaires qui conduit à une migration vers la membrane des vésicules contenant les transporteurs de glucose GLUT-4. Ces vésicules fusionnent avec la membrane, permettant ainsi au glucose de rentrer. Un défaut de migration de ces transporteurs du glucose GLUT-4 est également incriminé (fig. 6) (46).

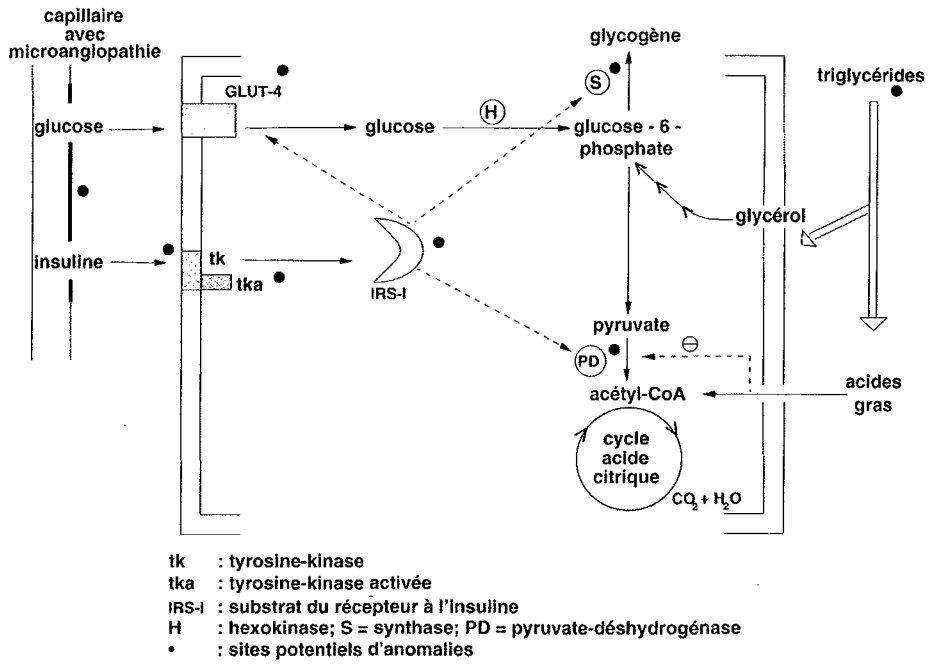


Fig. 6 – Utilisation musculaire du glucose et principales anomalies dans le diabète de type 2 (3).

Comme l'insulinorésistance, la perturbation de l'insulinosécrétion est à la fois génétiquement déterminée et acquise (3). En résumé, on a rapporté :

- Une perte de la phase précoce de sécrétion d'insuline en réponse à une stimulation glucosée,
- Une sécrétion insuffisante en raison d'une modification de la morphologie du pancréas endocrine (diminution du nombre total de cellules Bêta, dépôts amyloïdes au sein des îlots),
- Une inhibition de la sécrétion liée à la glucotoxicité et à la lipotoxicité.

4/ Diagnostic

4.1/ Circonstances de survenue

Beaucoup plus fréquent que le diabète insulinodépendant, il se démasque le plus souvent après quarante ans. Dans une majorité des cas, le sujet est pléthorique sinon franchement obèse. Le diabète de type 2 est souvent asymptomatique et il est découvert la

plupart du temps de manière fortuite, à l'occasion d'un examen systématique, alors qu'il évolue déjà depuis plusieurs années (cinq à dix ans selon les pays) (45).

4.2/ Signes cliniques (21)

Les signes cliniques sont peu nombreux. On retrouve une polyphagie responsable d'une prise de poids, une polyurie importante (> 2 L/24h) responsable de la polydipsie particulièrement importante la nuit. On rapporte également la présence d'un prurit.

Il faut parfois compter sur la survenue d'infections cutanéo-muqueuses pour découvrir la maladie (furoncle, folliculite, balanite, vaginite, vulvovaginite...).

4.3/ Signes biologiques

Le premier signe biologique du diabète est évidemment la glycémie : deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L (6,9 mmol/L) signent le diagnostic (7).

Une glycosurie des vingt-quatre heures peut être demandée pour confirmer le diagnostic.

On observe une augmentation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c > 6.5 %) (7). Ce taux reflète les glycémies des six à huit semaines précédentes. Il s'agit d'un paramètre capital dans le suivi du traitement.

5/ Traitement

5.1/ Objectif du traitement

L'objectif du traitement est d'atteindre un équilibre glycémique correct, c'est-à-dire des glycémies pré-prandiales inférieures à 1.20 g/L (6,6 mmol/L) et un taux d' HbA1c inférieur à 6.5 %. Cet équilibre préviendra des complications micro- et macro-vasculaires de la maladie et assura une bonne qualité de vie au malade (19).

5.2/ Stratégie (58, 43, 31)

Dans un premier temps, et ce durant quatre à six mois, le traitement du DNID se limite à des règles hygiéno-diététiques.

Il est alors conseillé d'adopter un régime alimentaire très modérément restrictif (200 à 400 calories de moins que la consommation qui ressort de l'enquête alimentaire). Il est important que ce régime soit réparti sur au moins trois repas. D'autre part les calories lipidiques doivent représenter moins de 30 % des calories totales (dont un tiers d'acides gras mono-insaturés et moins d'un tiers d'acides gras saturés). Le pourcentage de protéine ne doit pas être augmenté. Enfin, une alimentation glucidique variée doit être conseillée.

La pratique régulière d'une activité physique d'endurance fait partie des recommandations de l'ANAES et nous en verrons plus tard les raisons.

Dans un deuxième temps, en cas d'échec des mesures précédentes, on adoptera une thérapeutique médicamenteuse. On mettra tout d'abord en place une monothérapie orale, puis en cas d'échec, une bithérapie. Enfin, si le taux d'hémoglobine glyquée n'est toujours pas normalisé (> 6,5 %), on aura recours à l'insulinothérapie.

5.3/ Thérapeutiques médicamenteuses (6, 7)

5.3.1/ Sulfamides hypoglycémiants (SH)

Les molécules, appartenant à la classe des SH, aujourd'hui commercialisées sont :

-Glipizide : GLIBENESE®, MINIDIAB®, OZIDIA®

-Glimépiride : AMAREL®

-Globenclamide : DAONIL FAIBLE®, HEMIDAONIL®, DAONIL®, MIGLUCAN®, EUGLUCAN®

-Glibornuride : GLUTRIL®

-Gliclazide : DIAMICRON®

-Carbutamide : GLUCIDORAL®

- <u>Indications</u>

Les SH sont indiqués dans le diabète de type 2 après échec des mesures hygiéno-diététiques. Ils sont utilisés en première intention chez les diabétiques de poids normal ou en surcharge pondérale modérée (Indice de Masse Corporel ou IMC < 28). Le choix du SH est fonction de sa demi-vie et de sa puissance d'action.

- Mécanisme d'action

Les SH stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules Bêta des îlots de Langerhans. Ils sont donc inutiles en cas d'absence de sécrétion endogène résiduelle. D'autre part, ils restaurent la sensibilité physiologique du pancréas à l'élévation de la glycémie.

- Pharmacocinétique

Les SH sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.

- Distribution : tous les SH se fixent fortement aux protéines plasmatiques d'où l'existence de contre-indications avec certains médicaments.
- Métabolisme : certains SH sont inactivés au niveau du foie, d'autres sont éliminés par voie rénale sous forme inchangée.
- Puissance et durée d'action : elles varient en fonction de la molécule (tableau II).

Tableau II - Propriétés des principaux sulfamides hypoglycémiants et risque hypoglycémique (45).

Propriétés pharmacologiques	Tolbutamide	Glicazide	Glipizide	Glibenclamide	Glimépiride
Puissance relative	1	30	50 - 100	150 - 400	400 - 100
mg/cp.	500	80	5	5	1
Pic plasmatique (h)	3	4	1	3	2,4
Durée d'action	6 - 10	24	16 - 24	> 24	>24
Métabolisme et élimination					
Foie					
Inactivation	Complète	Complète	Complète	Incomplète	Incomplète
Excrétion	0	+	0	+	+
Rein					
Métabolite	+	+	+	+	+
Sulfamide intact (%)	2	1	5	3	2
Risque hypoglycémique	1	1 - 2	2	5	3 - 4

- Modalités d'administration

La posologie devra être progressivement atteinte par paliers de deux à quatre semaines en évaluant la glycémie à jeun et celle en fin de journée (17 –18h) qui est souvent la plus basse de la journée.

Chez le sujet âgé de plus de soixante cinq ans, la posologie initiale devra être la plus réduite possible. Les SH à demi-vie longue ne sont donc pas indiqués.

Chez l'insuffisant rénal, les sulfamides à demi-vie courte sont indiqués à dose réduite (55).

Il est logique de prescrire des SH à plus longue durée d'action en une absorption matinale et ceux à demi-vie plus courte en deux ou trois prises, vingt à trente minutes avant les repas.

- Effets secondaires

Le principal risque est l'hypoglycémie, particulièrement dangereuse, notamment chez le sujet âgé. Elle est favorisée par l'existence d'une insuffisance rénale, la prise d'alcool, l'effort physique, l'oubli d'un repas ou l'emploi d'un SH à plus longue durée d'action (glibenclamide). Les signes de l'hypoglycémie sont : pâleur, tachycardie, sueur, malaise...

D'autres effets indésirables sont rapportés : intolérances digestives, effet antabuse, troubles hématologiques (aplasie médullaire pour les SH de première génération), accidents cutanés (prurit, urticaire pour les SH de première génération) ou troubles hépatiques.

- Contre-indications : DID, femme enceinte.

- Interactions médicamenteuses : Miconazole (Daktarin®) – risque d'ypoglycémie par déplacement protéique et par effet inhibiteur enzymatique.

5.3.2/ Biguanides : la metformine

La seule molécule disponible actuellement sur le marché est la Metformine (GLUCOPHAGE®, STAGID®, GLUCINAN®).

- Indications

Les biguanides sont indiqués chez le diabétique de type 2 obèse (IMC > 28), car ils possèdent une propriété anorexigène.

- Mécanisme d'action

Les biguanides n'agissent pas sur l'insulinosécrétion. Le risque d'hypoglycémie est quasi nul. Ils diminuent l'absorption intestinale du glucose, diminuent la gluconéogenèse

rénale et surtout hépatique, et augmentent la captation du glucose par les tissus musculaires et adipeux.

- Pharmacocinétique

- Distribution : les biguanides ne se lient pas aux protéines plasmatiques.
- Métabolisme : ils sont éliminés par les urines sous forme active.

- Modalités d'administration

Ils doivent être débutés à dose progressive et ingérés au cours ou à la fin des repas pour minimiser leurs effets secondaires digestifs.

- Effets indésirables

Leur principal danger réside dans la survenue d'une acidose lactique dont les signes évocateurs sont : nausées, vomissements, crampes, douleurs abdominales et malaise.

D'autres effets secondaires ont été rapportés notamment les troubles digestifs (épi-gastralgie, diarrhées, vomissements, diminution de l'appétit...).

- Contre-indications

Ils sont contre-indiqués dans toutes les circonstances favorisant une acidose lactique en particulier en cas d'insuffisance rénale, ou alors en cas d'insuffisance cardiaque ou respiratoire étant donné les risques d'anoxie.

D'autre part, les biguanides doivent toujours être arrêtés quarante huit heures avant et repris quarante huit heures après une intervention chirurgicale.

Enfin ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

- Interactions médicamenteuses

Ils doivent être arrêtés quarante huit heures avant l'injection d'un produit de contraste iodé. En effet ces derniers favorisent la survenue d'anoxie tissulaire temporaire.

5.3.3/ Inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Deux molécules représentent cette classe thérapeutique, à savoir :

-Acarbose : GLUCOR® -Miglitol : DIASTABOL®.

- Indications

Ils sont indiqués chez le diabétique de type 2 en mono ou bithérapie, après échec des règles hygiéno-diététiques. Leur objectif est d'améliorer les glycémies post-prandiales.

- Mécanisme d'action

Les glucides, arrivant dans l'intestin grêle, sont progressivement dégradés en disaccharides (saccharose) puis en monosaccharides (glucose, galactose) grâce à des enzymes digestives (alpha glucosidase). Seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale.

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase empêchent transitoirement le dernier stade de la digestion. Les sucres sont donc en partie absorbés avec retard et en partie continuent leur périple dans l'intestin où ils fermentent et sont éliminés dans les selles.

- Modalités d'administration

Pour éviter les manifestations indésirables, il est recommandé de commencer le traitement avec des doses faibles (50 mg/jour), puis d'augmenter de 50 mg en 50 mg jusqu'à 300 mg/jour par paliers de plusieurs semaines. La dose maximale par prise est de 100 mg. L'administration doit se faire au strict début du (des) repas.

- Effets indésirables

Du fait de leur mécanisme d'action, les principaux effets secondaires sont d'ordre digestif : diarrhées, flatulences, ballonnements…

- Contre-indications

- état diarrhéique chronique,
- hernie intestinale,
- insuffisance rénale/ hépatique,
- grossesse, allaitement.

5.3.4/ Glinides

Cette classe thérapeutique est aujourd'hui représentée par une seule molécule appelée Repaglinide (NOVONORM®).

Cette classe thérapeutique est à rapprocher des SH de part son mécanisme d'action, et s'en distingue essentiellement par une demi-vie très courte et une excrétion essentiellement biliaire. La rapidité et la courte durée d'action de cette molécule la destinent aux sujets chez lesquels la glycémie post-prandiale est élevée alors que la glycémie inter-prandiale s'abaisse plus.

Le produit est administré au moment du repas. La posologie va de 0.5 mg à 4 mg en moyenne par repas.

Le risque d'hypoglycémie est largement diminué par rapport aux SH mais il n'est pas nul.

La seule association médicamenteuse contre-indiquée est avec le Gemfibrozil (LIPUR®) car elle entraîne un risque de coma hypoglycémique par augmentation des concentrations sanguines de Repaglinide.

5.3.5/ Thiazolidinediones

Les deux molécules ci-dessous représentent la dernière classe médicamenteuse apparue sur le marché :

-Rosiglitazone : AVANDIA®, AVANDAMET® (+ Metformine)

-Pioglitazone : ACTOS®.

Les thiazolidinediones agissent essentiellement au niveau de la résistance à l'insuline. Ce sont des agonistes des récepteurs PPAR-gamma et sont indiqués dans le traitement du diabétique de type 2 en monothérapie ou en association avec la metformine ou un SH. L'instauration du traitement se fait toujours par doses progressives en commençant à 4 mg/ jour. Ils ont l'inconvénient d'entraîner une prise de poids avec rétention hydro-sodée et incitent donc à la prudence en cas d'insuffisance cardiaque. Ces molécules semblent être très bien tolérées avec peu d'effets indésirables. Il n'y a pas de contre-indication liée à la fonction rénale.

5.3.6/ Insulinothérapie

Elle est indiquée chez le diabétique de type 2 lorsque le taux d'hémoglobine glyquée reste supérieur à 6,5 %, malgré l'association de deux antidiabétiques oraux à posologie optimale. On parle alors de diabète insulinonécessitant ou insulinorequérant (58).

On choisira au départ la mise en place d'un traitement mixte associant les antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie. Le but de ce traitement est de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline. L'injection unique et quotidienne d'insuline sert à mimer la sécrétion basale d'insuline, tandis que les cachets pris au moment des repas servent à obtenir les pics insulinémiques physiologiquement observés (23).

Le type d'insuline, auparavant utilisée pour ce traitement mixte, était une insuline intermédiaire (NPH) que l'on administrait le soir au coucher (entre 22h et 0h). On parlait alors de schéma « bedtime ». Ce type d'insuline avait comme inconvénients de favoriser des hyperglycémies diurnes et des hypoglycémies nocturnes du fait de son pic d'action entre trois et six heures après son administration (fig. 7). D'autre part, cette insuline nécessitait une remise en suspension, qui à défaut d'être bien réalisée, modifiait la durée d'action de l'insuline. Enfin l'observance était médiocre compte tenu du fait qu'il fallait l'administrer entre 22h et 0h, puisque sa durée d'action intermédiaire était trop courte pour autoriser l'injection au dîner (23).

Aujourd'hui, on a tendance à préférer l'insuline Lantus® (analogue lent) à l'insuline NPH. En effet cette insuline à pour avantages de ne pas nécessiter de remise en suspension avant injection et de présenter une durée d'action plus longue (vingt-quatre heures) sans la présence de pic d'action (fig. 6), ce qui diminue considérablement le risque d'hypoglycémie nocturne. On est toujours dans un schéma thérapeutique à une injection par jour à la même heure, mais compte tenu de l'absence de ce pic d'action, le patient n'est plus contraint de s'administrer l'insuline obligatoirement au coucher (23).

En cas d'échec de ce traitement mixte (taux HbA1c > 6,5 %), on arrêtera les antidiabétiques oraux et on intensifiera l'insulinothérapie avec des schémas identiques à ceux utilisés pour le diabétique de type 1.

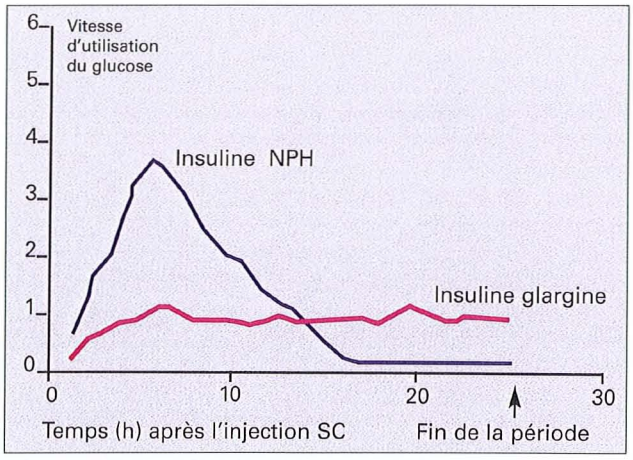


Fig. 7 – Comparaison des durées d'action des insulines NPH et glargine (23).

III/ Principales complications du diabète

1/ Complications aigues

1.1/ Hypoglycémie (< 0.6 g/L ou 3,3 mmol/L) (54)

Sa fréquence est élevée chez le diabétique insulinodépendant. Cet accident peut n'entraîner qu'une gêne légère avec des fringales, des sueurs, des tremblements, des sensations de malaise. Si ce malaise n'est pas traité, il peut conduire au coma.

L'hypoglycémie est généralement due à un mauvais équilibre du traitement, mais elle peut survenir après le saut d'un repas, après un exercice physique trop intense ou non prévu, après la prise de médicaments hypoglycémiants trop puissants et/ou de médicaments masquant les signes annonciateurs (ex : bêta-bloquant).

1.2/ Céto-acidose (54)

Elle survient surtout chez le diabétique de type 1 quand l'organisme ne peut plus utiliser le glucose à cause d'une carence absolue ou relative en insuline. Les cellules utilisent alors les graisses qui sont métabolisées en corps cétoniques toxiques pour l'organisme.

Cette complication peut être également due à une infection souvent fébrile, un stress important tel que l'infarctus du myocarde, ou à des facteurs entraînant des hyperglycémies (hyperthyroïdie ou traitement par corticoïdes…).

Le syndrome polyuro-polydypsique, la fatigue, les nausées, les crampes, l'anorexie doivent alerter le malade : c'est la phase de cétose. Il faut alors d'urgence rechercher la présence d'acétone dans les urines. Si cette phase n'est pas pris en charge, la phase de céto-acidose s'installe avec : dyspnée bruyante, odeur acétonique de l'haleine, déshydratation extracellulaire (hypotension) et intracellulaire (sécheresse des muqueuses), et trouble de la conscience.

Cette complication est diagnostiquée biologiquement par une glycémie située entre 3 et 7 g/L (16,5-38,5 mmol/L), ainsi que par la présence de corps cétoniques dans les urines.

2/ Complications chroniques

2.1/ Complications cardiovasculaires (19)

Les lésions macroangiopathiques touchent les vaisseaux de gros calibres : artères coronaires, artères des membres inférieurs...

Les complications de l'athérosclérose sont plus fréquentes et plus graves chez le diabétique que chez le non diabétique. Ces lésions peuvent évoluer vers une artérite des membres inférieurs, un infarctus du myocarde, un AVC favorisé par une hypertension artérielle souvent associée, une insuffisance coronaire ou encore une insuffisance cardiaque congestive. En fait, la gravité de l'athérosclérose chez le diabétique est souvent liée à l'association fréquente de facteurs de risque : hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité, tabagisme...La meilleure prévention de ces complications consiste donc à lutter contre ces facteurs de risque et à bien équilibrer le diabète.

2.2/ Neuropathie (45)

L'altération des nerfs est une particularité du diabète.

La cellule nerveuse est en effet glucodépendante et non insulinodépendante ; dès que le taux de sucre augmente dans le sang, il augmente aussi dans le nerf. Cette complication est donc la conséquence d'un excès de glucose qui est métabolisé en fructose et sorbitol, altérant le métabolisme des cellules nerveuses.

La neuropathie diabétique est due à des lésions nerveuses qui touchent soit un seul nerf (mononévrite), soit tous les nerfs du corps (polynévrite).

Ces lésions peuvent entraîner :

- la perte des gaines de myéline d'où des crampes et des fourmillements,
- la disparition des fibres nerveuses (dégénérescence axonale) d'où un engourdissement des pieds, une perte de la force musculaire et une perte de l'équilibre.

Souvent, la neuropathie atteint les fibres végétatives d'où :

- constipation ou diarrhée,
- des troubles urinaires par un mauvais contrôle de la vessie et de la miction,
- des troubles de l'érection, impuissance,

- un mauvais contrôle du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

2.3/ Pied du diabétique (5)

Chez le diabétique, le pied nécessite une surveillance particulière : 50 à 70 % des amputations non traumatiques surviennent chez le diabétique.

Les lésions du pied du diabétique sont la conséquence de trois types d'atteinte :

- atteinte neurologique périphérique et végétative d'où des troubles de la sensibilité,
- atteinte micro- et macro-vasculaire,
- infection.

Ces atteintes sont dues à des troubles circulatoires résultant de l'accumulation de sucre dans les artères des membres inférieurs. Le sang ne circule plus ; il peut se former des petites crevasses où s'agglutinent les plaquettes, le cholestérol en excès s'y dépose. Ceci favorise les plaies et les infections. De plus, le pied devient insensible : une blessure ne fera pas mal et ne cicatrisera pas bien, d'où à nouveau des infections, des ulcères qui peuvent se compliquer et évoluer vers une gangrène voire même l'amputation..

Il est donc important d'éduquer le malade qui doit absolument prendre soins de ses pieds.

2.4/ Complications oculaires (19)

Le diabète est le principal responsable de la cécité de l'adulte dans les pays industrialisés. Le diabétique qui ne surveille pas correctement son traitement peut développer différentes pathologies ophtalmiques :

- la rétinopathie diabétique classée en 4 stades
  - stade I : dilatation des capillaires
  - stade II : micro-anévrisme
  - stade III : microhémorragie, œdème maculaire
  - stade IV : fibrose, décollement de rétine, glaucome,
- la cataracte,
- les infections de l'œil (ex : conjonctivite).

Ces pathologies sont dues à l'excès de sucre qui entraîne la formation de glycoprotéines qui s'accumulent dans les petits vaisseaux ; il en résulte une altération de leur élasticité et de leur étanchéité.

La prévention de ces complications consiste à effectuer une visite annuelle chez l'ophtalmologiste.

2.5/ Néphropathie diabétique (19)

L'altération de la fonction rénale est une complication fréquente et souvent précoce chez le diabétique. Elle est caractérisée par la présence de protéines dans les urines (micro- ou macro-protéinurie) ; le rein ne joue plus son rôle de filtre à cause de l'excès de sucre dans le sang.

A partir d'un certain stade, l'atteinte rénale se complique d'hypertension artérielle puis évolue vers une insuffisance rénale qui pourrait nécessiter une dialyse si elle n'est pas traitée.

Après avoir abordé les deux types de diabètes et leurs complications, nous allons maintenant étudier le métabolisme et les sources énergétiques de l'activité physique ainsi que sa régulation hormonale.

Chapitre 2 : Bases énergétiques de l'activité physique

L'activité physique est définie comme « tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques qui entraîne une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la valeur de repos » (40). Cette énergie nécessaire pour l'accomplissement de tout mouvement est apportée par l'adénosine tri-phosphate (ATP), forme chimique de stockage de l'énergie dans nos cellules. L'ATP est produit par un ensemble de processus qui constituent le métabolisme énergétique. Nous décrirons dans un premier temps les processus biochimiques grâce auxquels nos muscles dégradent les substrats énergétiques d'origine alimentaire, transformant l'énergie chimique ainsi obtenue en énergie mécanique, dont la traduction est le mouvement. Dans un deuxième temps, nous étudierons l'impact qu'a le système endocrinien sur le bon déroulement du métabolisme énergétique et donc de l'activité physique.

I/ Le métabolisme et les sources d'énergie

1/ Bioénergétique : production d'ATP

Une molécule d'ATP est composée d'adénosine (une molécule d'adénine liée à une molécule de ribose) couplée à trois phosphates inorganiques (Pi).

C'est la rupture ou l'hydrolyse de la liaison entre les deux derniers phosphates de l'ATP qui libère l'énergie nécessaire pour la contraction de la fibre musculaire. Cette hydrolyse est catalysée par l'enzyme adénosine tri-phosphatase (ATPase). L'ATP est ainsi transformée en adénosine di-phosphate (ADP) et Pi (fig. 8) (4).

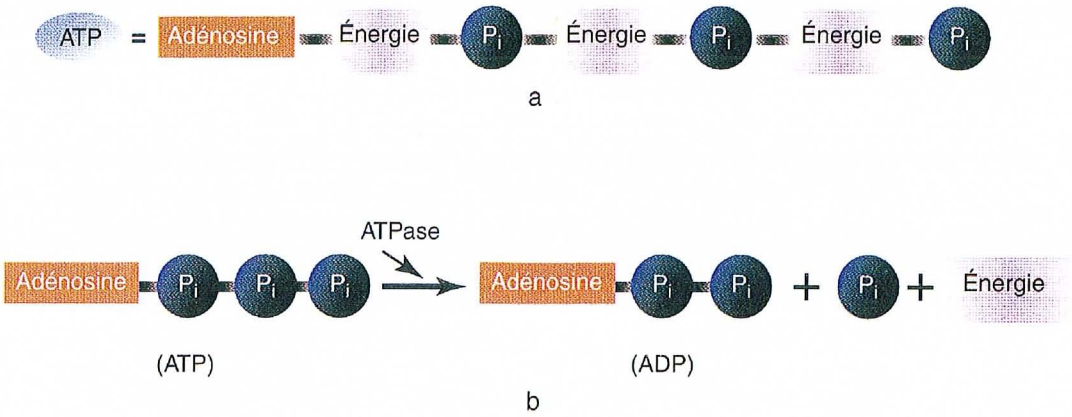


Fig. 8 – Configuration structurale d'une molécule d'ATP et son hydrolyse (56).

La cellule musculaire possède ses propres réserves d'ATP mais en très faible quantité, ne permettant pas à elles seules une activité de plus de quelques secondes à plein régime (38). Elle doit donc produire de l'ATP afin de fournir l'énergie nécessaire à la poursuite de l'activité physique.

Pour y parvenir, la cellule musculaire met en place des réactions chimiques appelées « phosphorylations ». Au cours de celles-ci, un groupement phosphate est ajouté à l'adénosine di-phosphate (ADP) qui est ainsi transformé en adénosine tri-phosphate. Quand ces réactions ne nécessitent pas d'oxygène, on parle de métabolisme anaérobie et en présence d'oxygène, de métabolisme aérobie (4).

Trois systèmes peuvent conduire à la production cellulaire d'ATP :

- Le système adénosine tri-phosphate – phosphocréatine (ATP-PCr),
- Le système glycolytique,
- Le système oxydatif.

1.1/ Système ATP-PCr

1.1.1/ Mécanisme

Cette source d'énergie est encore appelée source anaérobie alactique.

La phosphocréatine ou PCr (ou créatine phosphate) est une autre molécule possédant une liaison phosphate à haute énergie. La rupture de cette liaison, par l'intermédiaire d'une enzyme appelée créatine kinase (CK), libère de l'énergie qui n'est pas directement utilisée pour accomplir un travail musculaire, mais pour reconstituer les stocks d'ATP

(fig. 9). En effet, cette énergie permet de relier un groupement phosphate à la molécule d'ADP pour former l'ATP (56, 34).

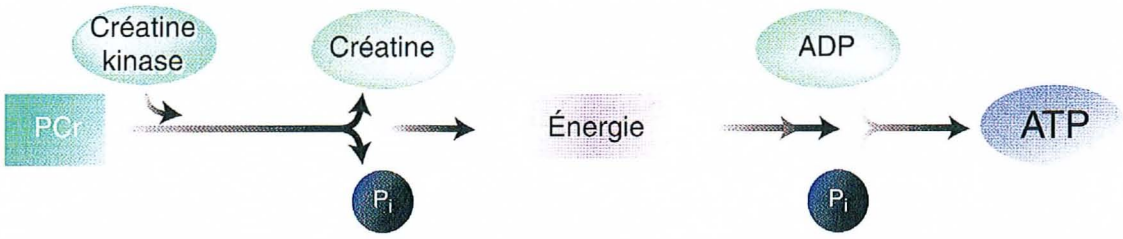


Fig. 9 – Reconstitution de l'ATP à partir de l'énergie stockée dans PCr (56).

1.1.2/ Bilan énergétique

Ce système constitue pour les cellules musculaires un moyen d'éviter la déplétion en ATP. L'énergie ainsi libérée est d'une mole d'ATP pour une mole de PCr (56).

1.1.3/ Avantages/ inconvénients

La réserve d'ATP-PCr s'élève à 20 mmol/kg de muscle frais et constitue donc une source d'énergie immédiatement disponible dès le début de l'exercice (38).

Ce procédé est très rapide, ne nécessite pas la présence d'oxygène et ne s'accompagne pas de formation d'acide lactique nuisible à la poursuite de l'activité physique (source anaérobie alactique).

Malheureusement, la réserve d'ATP-PCr est faible et ne permet la poursuite d'un exercice, même peu intense, que pendant une dizaine de secondes (38) .

La capacité à maintenir des niveaux d'ATP suffisants est donc limitée. Si les stocks d'ATP et PCr contribuent, pour l'essentiel, à la fourniture énergétique pendant les 3 à 15 premières secondes de l'exercice, au-delà, les muscles doivent fonctionner grâce à d'autres processus de formation de l'ATP : la glycolyse et la combustion oxydative des substrats (56).

1.2/ Système glycolytique

1.2.1/ Mécanisme

La deuxième filière énergétique qui se met en place lors de la poursuite d'une activité physique est la glycolyse. Ce système permet de produire de l'ATP grâce à l'hydrolyse du glucose par les enzymes glycolytiques (34). Le fonctionnement global de ce processus est donné dans la figure 10.

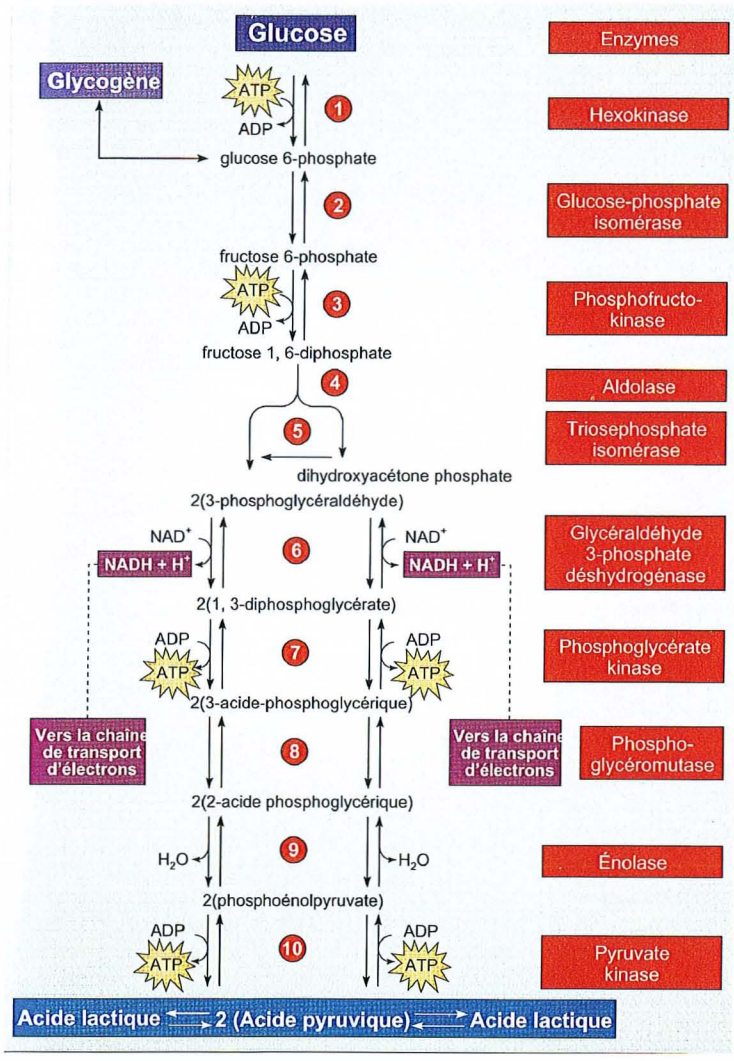


Fig. 10 – Schéma général de la glycolyse (34).

Le glucose représente près de 99 % du sucre circulant dans le sang. Les hydrates de carbone d'origine alimentaire sont convertis en glucose, puis transportés par le sang vers toutes les cellules (4).

Au repos, après ingestion, le sucre est capté par le foie et le muscle où il est transformé en une molécule de sucre plus complexe : le glycogène. C'est la glycogénèse. Ce glycogène musculaire et hépatique représente les réserves de l'organisme en hydrates de carbone (4).

Lorsque le muscle est en activité, les cellules musculaires mobilisent le glycogène ainsi stocké dans leur cytoplasme pour fournir de l'ATP. D'autre part, le glycogène stocké dans le foie est retransformé en glucose puis transporté par le sang vers les tissus en activité. C'est la glycogénolyse.

Le glucose, ou le glycogène, doivent être transformés en composé appelé glucose-6-phosphate ou G6P, pour qu'ils puissent fournir de l'énergie. La transformation du glucose en G6P nécessite une molécule d'ATP. Par contre la transformation du glycogène en G6P se fait en passant par le glucose-1-phosphate et ne nécessite pas d'énergie (47).

La glycolyse commence au niveau du G6P et s'achève avec la formation de l'acide pyruvique. C'est un système beaucoup plus complexe que le système ATP-PCr car de nombreuses réactions (dix) sont nécessaires pour dégrader le glycogène en acide pyruvique.

Ces différentes étapes ne nécessitent pas d'oxygène. Par contre la destinée de l'acide pyruvique, formé par la glycolyse, est conditionnée par l'utilisation ou non de l'oxygène. Lorsqu'on parle de système glycolytique, on considère que l'oxygène n'intervient pas. L'acide pyruvique est alors dégradé en acide lactique (56).

1.2.2/ Bilan énergétique

Le gain net de ce processus est de trois molécules d'ATP par molécule de glycogène hydrolysée, ou de deux molécules d'ATP par molécule de glucose, puisqu'une molécule d'ATP est utilisée pour transformer initialement le glucose en G6P (4).

1.2.3/ Avantages/ inconvénients

La glycolyse anaérobie a pour inconvénient de ne pas produire de grande quantité d'ATP. Malgré tout, les systèmes ATP-PCr et glycolytique agissent de manière combinée pour fournir aux muscles des forces considérables dans les toutes premières minutes (une à deux minutes) d'exercice, en particulier s'il est très intense (56).

Le facteur limitant essentiel de la glycolyse est l'accumulation d'acide lactique dans les muscles et les compartiments liquidiens de l'organisme. La capacité anaérobie lactique, c'est à dire la quantité totale d'énergie disponible à partir de la source lactique est

proportionnelle à la concentration sanguine en lactate. La concentration sanguine maximale en lactate est d'environ 14 à 17 mmol/L. Cette valeur peut être doublée chez certains athlètes (34).

L'augmentation de la concentration sanguine en lactate entraîne une diminution de pH au niveau du muscle réduisant ainsi sa capacité fonctionnelle. En effet l'acidité altère directement les processus contractiles au niveau des myofibrilles en diminuant la libération de calcium. Elle altère aussi l'activité d'enzymes clés de la glycolyse, telles que la phosphorylase et la phosphofructokinase, et par conséquent la production d'ATP (34).

Si l'exercice se prolonge, les systèmes ATP-PCr et glycolytique ne suffisent plus. Le troisième système énergétique intervient alors : le système oxydatif.

1.3/ Système oxydatif

Ce dernier système énergétique est le plus complexe des trois. On parle de respiration cellulaire lorsque la cellule dégrade les substrats en présence d'oxygène. Il s'agit d'un processus aérobie.

Dans ce système énergétique, ce sont les mitochondries disséminées dans tout le cytoplasme qui sont mis à contribution pour produire l'ATP (38).

Le système aérobie, ou oxydatif, a un rendement énergétique énorme, nettement supérieur aux deux autres systèmes énergétiques. Le métabolisme aérobie constitue donc la source essentielle d'énergie lors des exercices de longue durée, donc d'endurance, nécessitant un apport énergétique considérable (38).

1.3.1/ Oxydation des hydrates de carbone

a) Mécanisme

La production oxydative de l'ATP implique trois processus :

- La glycolyse,
- Le cycle de Krebs
- La chaîne de transport des électrons

La glycolyse

Il s'agit du même mécanisme utilisé dans le système anaérobie lactique. La glycolyse elle-même est identique que l'oxygène soit présent ou non.

Lors du métabolisme des hydrates de carbone, la glycolyse conduit à la formation d'acide pyruvique et en présence d'oxygène, celui-ci est converti en un composé appelé acétyl-coenzyme A (ou acétyl-CoA) (47).

Le cycle de Krebs

L'acétyl-coenzyme A, une fois formé, met en route la deuxième phase de dégradation des hydrates de carbone connue sous le nom de cycle de Krebs ou de façon plus descriptive, cycle de l'acide citrique ou encore cycle des acides tricarboxyliques (47). La figure 11 illustre la fonction principale du cycle de Krebs.

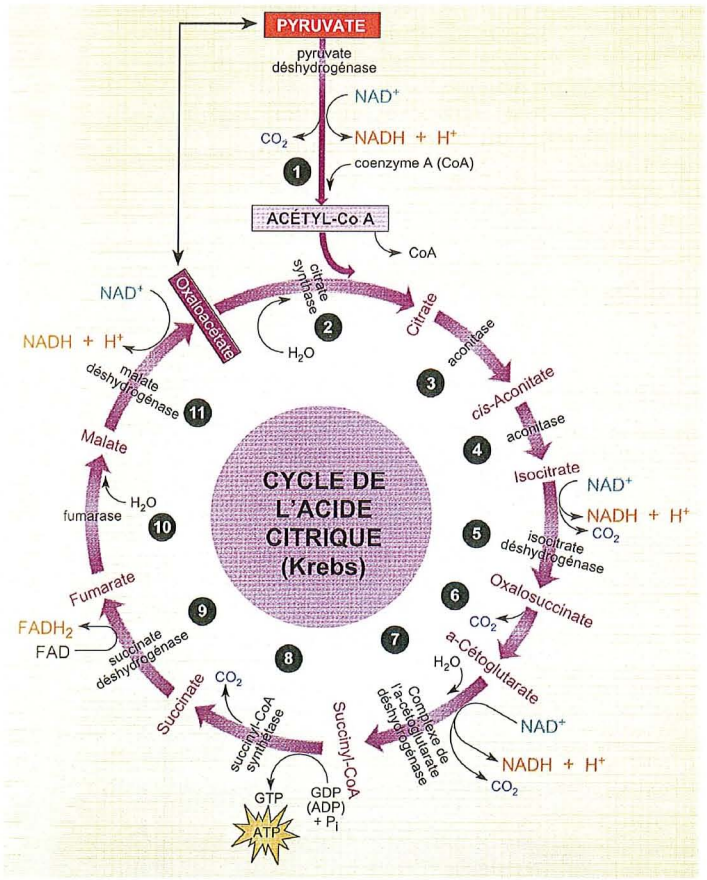


Fig. 11 – Cycle de Krebs (34).

Celle-ci consiste à dégrader l'acétyl-CoA, par une série complexe de réactions chimiques, en gaz carbonique (CO2) et en atomes d'hydrogène. Pour chaque molécule d'acétyl-CoA qui pénètre dans le cycle de Krebs, il y a deux molécules de gaz carbonique et quatre paires d'atomes d'hydrogène libérées du substrat (47).

Le CO2 diffuse facilement hors des cellules et il est transporté par le sang vers les poumons où il est rejeté (56).

La chaîne de transport des électrons

Lors de la glycolyse, la transformation du glucose en acide pyruvique libère déjà des atomes d'hydrogène. La quantité d'hydrogène libérée par le cycle de Krebs est encore plus importante.

Il faut donc éliminer les atomes d'hydrogène pour que le milieu intracellulaire ne s'acidifie pas.

Pour ce faire le cycle de Krebs est couplé à une série de réactions connue sous le nom de chaîne de transport des électrons.

Les atomes d'hydrogène se combinent à deux coenzymes : le nicotinamide adénine di-nucléotide (NAD) et le flavine adénine di-nucléotide (FAD). Ensuite ils sont transportés vers la chaîne de transport des électrons où ils sont divisés en protons et en électrons.

Les protons ou ions H+ se combinent à l'oxygène en fin de chaîne pour former des molécules d'eau et éviter ainsi l'acidification du milieu.

Quant aux électrons libérés, ils passent par une série de réactions d'où le nom de chaîne de transport des électrons et fournissent l'énergie nécessaire à la phosphorylation de l'ADP en ATP. Ce processus nécessite de l'oxygène ; on parle donc de phosphorylation oxydative (34, 47, 56).

b) Bilan énergétique

Le système oxydatif de production d'énergie fournit trente neuf molécules d'ATP par molécule de glycogène (trente huit molécules d'ATP pour une molécule de glucose) (tableau III). Ces valeurs sont classiquement rencontrées dans les ouvrages de biochimie bien qu'elles soient devenues sujettes à controverses (47).

Tableau III – Molécules d'ATP produites par l'oxydation d'une molécule de glycogène hépatique (56).

ETAPE CHIMIQUE	DIRECTE	PAR PHOSPHORYLATION OXYDATIVE
Glycolyse (glucose en acide pyruvique)	3	6
Acide pyruvique en acétyl-CoA	0	6
Cycle de Krebs	2	22
Sous total	5	34
Total	39	

c) Avantages/ inconvénients

L'oxydation des hydrates de carbones a donc un très grand rendement énergétique comparativement aux deux autres systèmes.

Malheureusement les stocks en hydrates de carbone ne sont pas inépuisables et ne peuvent permettre à eux seuls de fournir toute l'énergie nécessaire à la poursuite d'une activité physique de longue durée

1.3.2/ Oxydation des lipides

a) Mécanisme

Bien que de nombreux composés chimiques (les triglycérides, les phospholipides, le cholestérol…) appartiennent au groupe des lipides, seuls les triglycérides constituent de véritables sources d'énergie (56).

Les triglycérides utilisés sont ceux stockés dans les cellules adipeuses et dans les fibres musculaires, et particulièrement celles à contraction lente à haute capacité oxydative (34).

Préalablement à la libération d'énergie, la molécule de triglycéride est scindée en glycérol et en trois molécules d'acide gras. Ce processus est connu sous le nom de lipolyse et fonctionne grâce à l'action d'une enzyme : la lipase (34).

Ces acides gras renferment de loin la plus grande partie de l'énergie potentielle contenue dans les triglycérides (56).

Une fois libérés du glycérol, les acides gras libres (AGL) passent dans le sang et sont transportés à travers tout le corps, puis acheminés au niveau des cellules musculaires en activité. Ils subiront alors une série de processus métaboliques :

- La béta-oxydation,
- Le cycle de Krebs,
- La chaîne de transport des électrons (56).

La béta-oxydation

Dans le muscle, les AGL sont activés par des enzymes puis catabolisés à l'intérieur des mitochondries. Ce catabolisme enzymatique des graisses par les mitochondries est appelé béta-oxydation (56).

Durant ce processus, l'acide gras est dégradé successivement en fragments acétyl bicarbonés (acide acétique). Ces fragments se combinent alors au coenzyme A pour former l'acétyl-CoA. Par exemple si l'AGL est formé de seize carbones, la béta-oxydation forme huit molécules d'acétyl-CoA. Ce processus nécessite l'apport d'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP (47).

Le cycle de Krebs et la chaîne de transport des électrons

Une fois la molécule d'acétyl-CoA formée, elle subira le même métabolisme que la molécule d'acétyl-CoA formée à partir des hydrates de carbone, à savoir le cycle de Krebs et la chaîne de transport des électrons (47).

b) Bilan énergétique

Le métabolisme des graisses produit beaucoup plus d'énergie que celui du glucose. Ceci s'explique par le fait qu'il y a plus de carbones dans les acides gras que dans le glucose. La quantité d'acétyl-CoA issue du métabolisme lipidique est donc plus importante que la quantité d'acétyl-CoA issue du métabolisme glucidique (38).

Prenons le cas de l'acide palmitique, acide gras à seize carbones. Les actions combinées de l'oxydation, du cycle de Krebs et de la chaîne de transport des électrons

produisent cent vingt-neuf molécules d'ATP contre trente huit à partir du glucose et trente neuf à partir du glycogène (tableau IV) (56).

Tableau IV – Molécules d'ATP produites par l'oxydation d'une molécule d'acide palmitique (56).

ETAPE CHIMIQUE	DIRECTE	PAR PHOSPHORYLATION OXYDATIVE
Activation de l'acide gras		-2
Béta-oxydation		35
Cycle de Krebs	8	88
Sous total	8	121
Total	129	

Une molécule de triglycéride (glycérol + trois acides palmitiques) fournira donc trois cent quatre-vingt-sept (3 x 129) molécules d'ATP. A ces trois cent quatre-vingt-sept molécules d'ATP produites, il faut rajouter les dix-neuf molécules formées au cours du catabolisme du glycérol (4, 34).

c) Avantages/ inconvénients

Les triglycérides, et qui plus est, les acides gras représentent d'énormes réservoirs d'énergie. Cependant, bien que les lipides apportent plus d'énergie que les glucides, l'oxydation des lipides nécessite plus d'oxygène que l'oxydation des glucides.

A titre de comparaison, une molécule d'oxygène permet de produire 5,6 molécules d'ATP lors de l'utilisation des graisses contre 6,3 lors de l'utilisation des hydrates de carbone.

L'apport d'oxygène étant limité par sa capacité de transport, le glucose constitue donc le substrat essentiel lors d'exercices de haute intensité puisqu'il peut également être utilisé par la voie anaérobie (56).

1.4/ Métabolisme protéique

1.4.1/ Mécanisme (4)

Les protéines, par l'intermédiaire des acides aminés, peuvent jouer un rôle en tant que substrat énergétique pour l'effort physique et l'entraînement intense.

Afin de libérer leur énergie, les acides aminés doivent d'abord être transformés. Ils vont alors subir la réaction de désamination, autrement dit leur atome d'azote va être extrait.

Un certain nombre d'acides aminés sont dits glucogènes : une fois désaminés, ils forment du pyruvate, de l'oxalo-acétate ou du malate. Tous ces substrats sont des produits intermédiaires de la synthèse du glucose lors de la néoglucogenèse. L'organisme est donc capable de synthétiser du glucose à partir de certains acides aminés. Ce glucose servira alors à la production d'énergie nécessaire à la poursuite de l'activité physique.

D'autres acides aminés, comme la glycine, sont dits cétogènes : après désamination, ils forment l'acétyl-CoA ou l'acéto-acétate. Ces substrats sont des composés intermédiaires du métabolisme oxydatif et seront directement dégradés par le cycle de Krebs pour fournir l'énergie nécessaire.

1.4.2/ Bilan énergétique (56)

Parce que les protéines contiennent aussi de l'azote, il n'est pas aussi facile de quantifier l'énergie provenant du métabolisme des protéines que celle provenant des hydrates de carbone ou des graisses.

Lors de la catabolisation des acides aminés, une partie de l'azote libérée est utilisée pour former de nouveaux acides aminés. L'azote restant, ne pouvant être oxydé par l'organisme, est transformé en urée, laquelle est excrétée principalement dans les urines. Cette transformation nécessite de l'ATP et consomme donc de l'énergie.

Expérimentalement, la combustion complète des protéines libère 5,65 kcal/g. En fait l'énergie récupérée par l'organisme n'est que de 4,10 kcal/g soit 24 % de moins qu'en laboratoire.

Une collecte des urines sur douze ou vingt-quatre heures est nécessaire pour connaître la quantité d'azote éliminée par l'organisme afin d'évaluer exactement le débit du métabolisme protéique.

1.4.3/ Avantages/ inconvénients

Comme le sujet sain utilise peu de protéines au repos comme à l'exercice (environ 5 à 10 % de l'énergie totale dépensée), les évaluations de la dépense énergétique négligent souvent ce métabolisme (34).

1.5/ Capacité oxydative du muscle (56)

Il est bien établi que les processus oxydatifs ont le meilleur rendement énergétique. La capacité oxydative maximale du muscle est cependant limitée par trois facteurs :

- L'activité enzymatique

Il existe de nombreuses enzymes intervenant dans l'oxydation. Cependant les plus fréquemment utilisées pour juger de l'activité enzymatique oxydative, sont la succinate déshydrogénase (SDH) et la citrate synthase (CS). Ces deux enzymes sont des enzymes mitochondriales du cycle de Krebs.

Il est clairement prouvé que la pratique régulière d'exercices d'endurance accroît l'activité enzymatique oxydative de deux à trois fois par rapport à l'activité enzymatique oxydative d'un sujet non entraîné.

- La structure du muscle et l'entraînement en endurance

Il existe deux types de fibres : les fibres lentes et les fibres rapides. Les fibres lentes ont une meilleure capacité oxydative que les fibres rapides car elles possèdent d'avantage de mitochondries et des concentrations plus grandes en enzymes oxydatives.

Donc plus les muscles sont riches en fibres lentes et plus leur capacité oxydative est grande.

D'autre part, l'endurance améliore la capacité oxydative de toutes les fibres et spécialement des fibres rapides. En effet, les fibres musculaires s'adaptent en augmentant le nombre de mitochondries et leur contenu en enzymes oxydatives, améliorant ainsi les possibilités de béta-oxydation et donc l'utilisation des graisses.

- Les besoins en oxygène

Pour que le rendement oxydatif du muscle soit optimal, il faut bien évidemment apporter de l'oxygène en quantité adéquate. Pour subvenir à ce besoin, la fréquence et

l'amplitude respiratoires augmentent, améliorant ainsi les échanges gazeux pulmonaires. D'autre part, on observe une augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui permet de transporter d'avantage d'oxygène vers les muscles.

La limite d'adaptation de ce système est représenté par la consommation maximale d'oxygène : VO2max. Si l'on mesure la consommation d'oxygène (VO2) à la phase d'équilibre d'exercices d'intensité croissante (cinquième minute), on constate qu'elle augmente linéairement avec la puissance. Cette adaptation a une limite. En effet, à partir d'une certaine puissance d'exercice, la consommation d'oxygène plafonne à une valeur maximale : la consommation maximale d'oxygène est atteinte (VO2max). Normalement la VO2max s'élève chez l'homme à 45-50 ml.min-1.kg-1 et chez la femme à 35-40 ml.min-1.kg-1. Cette valeur varie avec l'hérédité, l'entraînement ou encore l'environnement (8).

2/ Réserves de substrats énergétiques et leur utilisation

Comme nous l'avons déjà évoqué, chez l'homme sain, les principaux substrats énergétiques sont le glycogène musculaire, le glucose plasmatique (qui comprend le glucose produit par le foie), les acides gras libres plasmatiques et les triglycérides intramusculaires. Mais quelles en sont les réserves et surtout comment sont-ils utilisés ?

2.1/ Réserves en hydrates de carbone

Les réserves de glucides dans l'organisme avoisinent 1200 à 2400 kcal et sont localisées en trois endroits (12).

Au niveau du foie, 14 % des réserves de glucides sont stockés sous forme de glycogène, ce qui reste modeste, tout juste capable d'assurer la fourniture énergétique d'une course de vingt minutes (12, 52). De plus, cette réserve est influencée par le régime alimentaire : elle disparaît en effet au bout d'une journée de jeûne (38).

Au niveau du muscle, les réserves sont nettement plus élevées puisqu'on y trouve 79 % du stock total (12, 52). Le glycogène musculaire joue un rôle important dans l'aptitude à l'exercice prolongé (38).

Enfin, on retrouve 7 % des réserves en hydrates de carbone dans le sang sous forme de glucose (12, 52).

Les réserves de sucre sont donc relativement faibles et leur déplétion est une limitation à l'exercice prolongé.

2.2/ Réserves en lipides (38)

Les réserves lipidiques sont inépuisables. Les lipides sont stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (dans les adipocytes) et dans le muscle.

Lors d'activité physique, les triglycérides sont dégradés et libèrent des acides gras libres qui seront véhiculés par le sang jusqu'aux fibres musculaires en activité.

2.3/ Utilisation des substrats énergétiques

Les facteurs influençant la contribution des différents substrats à l'effort sont la durée de l'exercice, l'intensité de l'exercice, l'état nutritionnel et l'entraînement physique.

2.3.1/ Influence de la durée de l'exercice (12)

La figure 12 illustre l'évolution habituelle de la contribution respective des différents substrats en fonction de la durée de l'exercice.

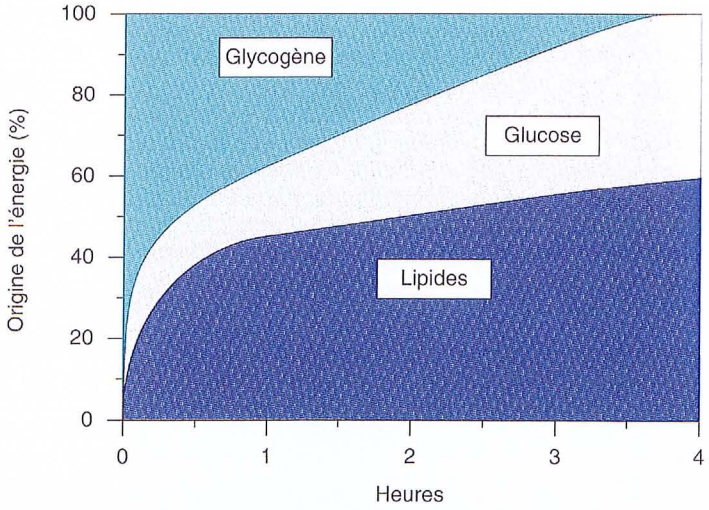


Fig. 12 – Evolution de la contribution relative des différents substrats au cours de l'exercice musculaire à 65-75 % VO2max (38).

Au repos, l'énergie utilisée par le muscle provient essentiellement (85 à 90 %) de l'oxydation des acides gras libres. Pendant l'exercice musculaire, le rôle des hydrates de carbone dans l'apport d'énergie est prépondérant.

Pour des exercices musculaires de courte durée (moins de 15 minutes), c'est le glycogène musculaire qui est le fournisseur essentiel d'énergie. Lorsque l'exercice se prolonge, le stock de glycogène étant rapidement épuisé (et ce d'autant plus que l'effort est intense), c'est la production hépatique de glucose, provenant pour 75 % de la glycogénolyse et pour 25 % de la néoglucogenèse qui prend le relais pour assurer l'apport en hydrates de carbones (exercice musculaire de 15 à 30 minutes)

L'augmentation de l'utilisation musculaire du glucose, observé durant l'exercice comparativement au repos, est rendu possible grâce à l'augmentation du transport transmembranaire du glucose par des mécanismes non insulinodépendants. Ce point sera détaillé dans le paragraphe « Régulation du métabolisme du glucose à l'exercice ».

Cette augmentation de l'utilisation musculaire du glucose induit une diminution significative de la glycémie sans toutefois provoquer d'hypoglycémie. Ceci est rendu possible grâce à l'augmentation de la production endogène de glucose qui résulte de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique.

Si l'exercice musculaire se prolonge encore, le rôle des hydrates de carbone comme source d'énergie diminue et celui des lipides, notamment celui des acides gras libres, devient de plus en plus important.

L'entraînement à l'endurance (exercice de longue durée à puissance modérée soit 50 % VO2max) conduit à une meilleure utilisation des lipides, ce qui conduit à une épargne du glycogène (38).

Lors d'un exercice de 40 minutes à 60 % VO2max, la captation des acides gras par les muscles actifs est multipliée par cinq. Les triglycérides plasmatiques sont peu captés par les muscles. Par contre les triglycérides musculaires jouent un rôle important puisque leur réserve est diminuée de 25 % après une heure d'exercice à 70 % VO2max.

2.3.2/ Influence de l'intensité musculaire (12)

Pour des fortes intensités d'exercice, l'oxydation des lipides ne peut pas faire face entièrement à la demande d'énergie. A ces intensités, le grand débit d'énergie est fourni par les glucides dont la contribution devient prépondérante.

La figure 13 illustre la contribution des différents substrats en fonction de l'intensité de l'exercice musculaire.

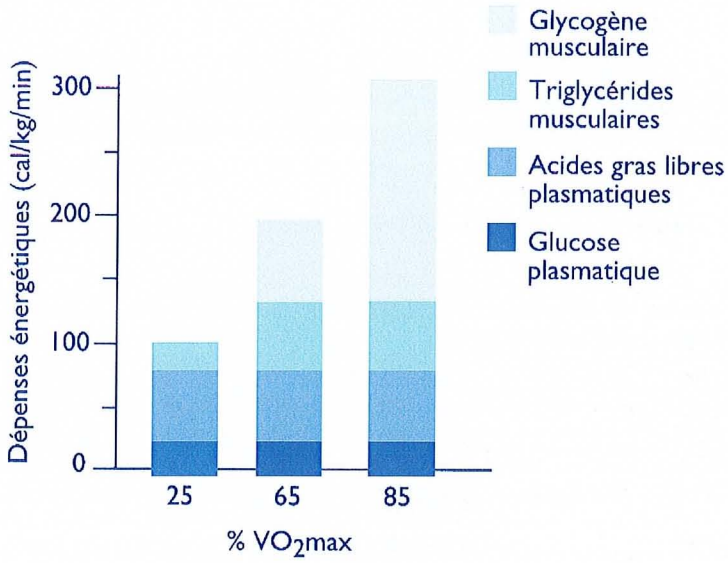


Fig. 13 – Contribution des quatre substrats majeurs dans la dépense énergétique entre la vingtième et la trentième minute d'un exercice musculaire à 25 %, 65 % et 85 % VO2max (12).

A très faible intensité (25 % VO2max), la majorité de l'énergie provient des acides gras libres plasmatiques avec une discrète contribution du glucose plasmatique.

Pour des intensités plus importantes, la contribution des acides gras libres plasmatiques diminue d'autant plus que l'intensité est forte.

A forte intensité (environ 85 % VO2max), les glucides apportent plus des deux tiers de l'énergie nécessaire, le reste provenant des acides gras libres et des triglycérides intramusculaires. Ce type d'effort est hyperglycémiant compte tenu de la sécrétion importante des catécholamines (cf. « Régulation hormonale du métabolisme énergétique »).

2.3.3/ Influence de l'entraînement physique (12)

L'entraînement physique a pour effet d'augmenter les réserves de glycogène et de triglycérides musculaires.

D'autre part, les dépenses énergétiques globales induites par l'exercice s'en trouvent diminuées (meilleure technique d'exercice, limitation des gestes parasites…).

Enfin, il privilégie l'utilisation aérobie des acides gras en augmentant la lipolyse adipocytaire et l'utilisation musculaire des acides gras libres.

2.3.4/ Influence de l'alimentation (12)

Le glucose ingéré pendant l'effort est préférentiellement oxydé ce qui contribue à épargner les stocks de glycogène, retardant ainsi l'épuisement du sujet et augmentant les performances.

II/ Régulation hormonale du métabolisme énergétique

Lors d'un exercice physique, il faut fournir aux fibres musculaires une quantité suffisante d'ATP. Ce niveau musculaire d'ATP, comme nous l'avons souligné, est maintenu par la dégradation des glucides et des lipides. Nous étudierons les différentes adaptations hormonales qui surviennent afin de permettre cette fourniture de substrats énergétiques.

1/ Rappel : classification chimique et mécanisme d'action des hormones (22)

1.1/ Hormones stéroïdes

Les hormones stéroïdes ont une structure chimique dérivée du cholestérol. Pour cette raison, elles sont liposolubles. Elles vont donc aisément traverser la membrane cellulaire. Une fois à l'intérieur de la cellule, elles se fixent à leurs récepteurs spécifiques.

Le complexe hormone-récepteur entre dans le noyau et active certains gènes. En réponse à cette activation, de l'acide ribonucléique messager (ARN messager ou ARNm) est synthétisé à l'intérieur du noyau. L'ARNm pénètre alors dans le cytoplasme et active la synthèse protéique. Ces protéines peuvent être :

- des enzymes qui contrôlent différents processus cellulaires,
- des protéines de structure qui servent à la croissance et à la réparation des tissus,
- des protéines régulatrices qui peuvent modifier la fonction enzymatique.

Dans ce groupe d'hormones stéroïdes, on retrouve les hormones sécrétées par :

- les cortex surrénaliens (comme le cortisol et l'aldostérone),
- les ovaires (oestrogènes, progestérone),
- les testicules (testostérone),
- le placenta (oestrogènes et progestérone).

1.2/ Hormones non stéroïdes

Contrairement aux hormones stéroïdes, les hormones non stéroïdes, dérivées des acides aminés, ne sont pas liposolubles et ne peuvent donc pas aisément franchir les membranes cellulaires.

Pour agir, les hormones non stéroïdes se lient à des récepteurs spécifiques situés sur la face externe de la membrane de leurs cellules cibles. Le complexe hormone-récepteur déclenche alors une série de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un second messager intracellulaire : l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMP cyclique ou AMPc). Celui-ci déclenche alors des réponses physiologiques spécifiques qui peuvent inclure :

- l'activation des enzymes cellulaires,
- la modification de la perméabilité membranaire,
- l'activation de la synthèse protéique,
- des modifications du métabolisme cellulaire,
- la stimulation des réactions cellulaires.

2/ Principales hormones impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique à l'exercice

On dénombre au moins sept hormones principales impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique à l'exercice (4, 22, 56) :

- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH)

C'est une hormone non stéroïde sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse ou antéhypophyse ou encore adénohypophyse. Sa principale fonction est de favoriser la libération des hormones corticosurrénaliennes (cortisol, aldostérone).

- L'hormone de croissance ou growth hormone (GH)

Il s'agit d'une hormone non stéroïde synthétisée aussi au niveau de l'antéhypophyse. Hormis son rôle dans le métabolisme énergétique, elle a une puissante action sur la synthèse protéique au niveau de tous les tissus. C'est un agent anabolisant car elle stimule la croissance du muscle et favorise son hypertrophie.

- L'adrénaline et la noradrénaline

Ces deux hormones non stéroïdiennes appartiennent au groupe des catécholamines. Elles sont secrétées au niveau de la médulla surrénalienne. Elles exercent aussi des actions cardiovasculaires et respiratoires. En effet elles augmentent le débit cardiaque grâce à une élévation de la fréquence cardiaque et de la puissance contractile du myocarde. De plus elles exercent une action vasomotrice et stimulent la respiration.

- Le cortisol ou hydrocortisone

Cette hormone stéroïdienne fait partie du groupe des glucocorticoïdes. Elle est synthétisée par le cortex surrénalien. Elle exerce également un effet anti-inflammatoire, diminue les réactions de défenses immunitaires et stimule la vasoconstriction induite par l'adrénaline.

- L'insuline et le glucagon

Comme nous l'avons déjà évoqué dans la première partie, ces deux hormones non stéroïdiennes sont des hormones pancréatiques. L'insuline est synthétisée au niveau des cellules Béta des îlots de Langerhans et le glucagon au niveau des cellules Alpha de ces mêmes îlots. Elles ont des effets opposés et leur principale fonction est la régulation métabolique au repos comme à l'effort.

3/ Régulation du métabolisme du glucose à l'exercice

Rappelons que pour faire face à l'augmentation de la consommation énergétique à l'exercice, les fibres musculaires utilisent du glucose. Pour ce faire, l'organisme va puiser dans ces stocks d'hydrates de carbone, autrement dit, il va dégrader le glycogène hépatique et musculaire en glucose. C'est la glycogénolyse. Le glucose ainsi libéré par le foie est transporté jusqu'aux territoires actifs par le sang.

La glycémie peut aussi être augmentée grâce à la néoglucogenèse, c'est-à-dire par la synthèse de glucose à partir de composés non glucidiques.

- Glycogénolyse musculaire

Le calcium, libéré par le réticulum sarcoplasmique à l'occasion de la contraction musculaire, ainsi que l'adrénaline, stimulent la glycogénolyse musculaire. Ces derniers vont permettre l'activation d'une enzyme clé de la glycogénolyse : la phosphorylase kinase. Au tout début de l'exercice c'est le calcium qui agit. L'adrénaline prend le relais lorsque l'exercice se prolonge (18, 38).

- Production de glucose par le foie (4, 56)

La concentration plasmatique de glucose est déterminée par la consommation musculaire de ce substrat et par son débit de production hépatique. Afin de maintenir une glycémie adéquate, quatre hormones principales sont mises en jeu.

Tout d'abord le glucagon favorise la glycogénolyse hépatique ainsi que la néoglucogenèse à partir des acides aminés. La sécrétion de glucagon se trouve donc augmentée pendant l'exercice.

D'autre part le niveau de sécrétion des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) se trouve également augmenté avec l'élévation de l'activité musculaire. Ces hormones agissent en synergie avec le glucagon pour stimuler la glycogénolyse hépatique.

On observe aussi une élévation du taux de cortisol qui stimule la néoglucogenèse hépatique en favorisant le catabolisme protéique.

A un moindre degré, on peut également noter le rôle des hormones thyroïdiennes connues pour favoriser la glycolyse et la néoglucogenèse hépatique.

Un exercice bref et intense est hyperglycémiant. En effet la libération des catécholamines stimulant la glycogénolyse hépatique et musculaire est d'autant plus importante que l'exercice est intense. Or le muscle utilise d'abord ses propres réserves de glycogène avant de faire appel au glucose plasmatique. Le glucose en provenance du foie n'est donc pas utilisé immédiatement, ce qui se traduit par une augmentation de la glycémie. Cette dernière baisse après l'exercice lorsque le glucose entre dans la cellule musculaire pour restaurer les stocks de glycogène.

Lors d'un exercice physique prolongé de plusieurs heures, il y a moins de risque d'hyperglycémie. En effet le taux de libération du glucose par le foie équilibre d'avantage les besoins du muscle, ce qui permet de maintenir la glycémie à un niveau quasi normal. Le risque est alors l'hypoglycémie tardive qui survient lorsque les stocks hépatiques commencent à s'épuiser. A ce moment, le glucagon et le cortisol stimulent ensemble la néoglucogenèse accroissant ainsi les réserves énergétiques.

- Captation du glucose par le muscle (38, 56)

Le glucose ainsi libéré dans le compartiment sanguin par le foie doit encore être capté par la cellule musculaire : c'est le rôle de l'insuline.

Or, comme le montre la figure 14, la concentration plasmatique d'insuline diminue pendant l'exercice prolongé. Ce constat est d'autant plus paradoxal que l'entrée du glucose dans le muscle est quant à elle augmentée.

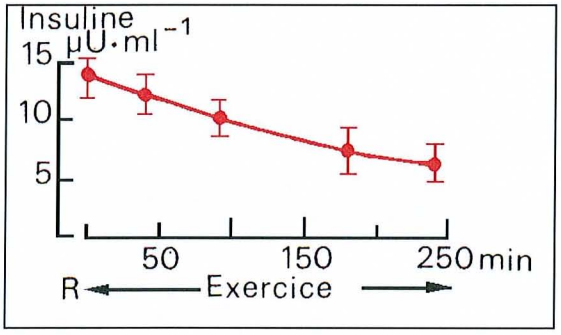


Fig. 14 – Durée de l'exercice et concentration plasmatique d'insuline. Effet d'un exercice de 250 minutes après une période de repos (38).

On sait maintenant que la présence d'insuline n'est pas indispensable à une augmentation de la captation du glucose, celle-ci étant liée à la perméabilité membranaire du glucose. Par ailleurs, l'augmentation du débit sanguin local compense la plus faible concentration d'insuline.

L'activité musculaire semble donc exercer un effet « insuline-like » augmentant la tolérance au glucose. Cette augmentation semble être due à l'augmentation, au niveau du muscle entraîné, de la protéine transporteuse de glucose : la protéine Glut4. Cette expression accrue de la protéine Glut4 au cours de la contraction musculaire, semble être due à l'activation de l'AMP - *Activated proteine Kinase* (AMPK) et ce indépendamment de l'insuline. Cette enzyme une fois activée, entraîne une cascade de réactions chimiques qui

permet la translocation d'un stock spécifique de transporteur Glut4 vers la membrane plasmique de la cellule musculaire facilitant ainsi la pénétration du glucose (fig. 15) (16).

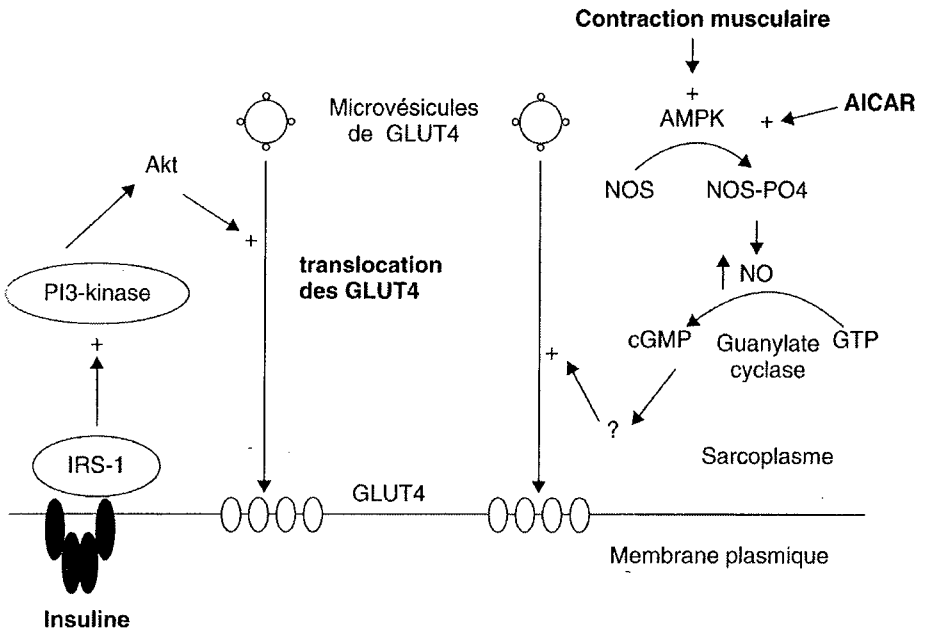


Fig. 15 – Mécanisme d'action schématique du transport musculaire de glucose dépendant de l'AMP - activated protein kinase (AMPK) (16).

Enfin, le maintien d'une insulinémie faible a pour avantage de renforcer l'action des quatre hormones glycogénolytiques facilitant ainsi la mobilisation du glucose.

A un moindre degré, on peut également noter le rôle de l'hormone de croissance qui inhibe l'entrée du glucose dans la cellule musculaire.

4/ Régulation du métabolisme des lipides à l'exercice (38, 56)

La mobilisation et l'oxydation des acides gras s'effectuent essentiellement lorsque les réserves d'hydrates de carbone s'effondrent, autrement dit lors des épreuves d'endurance.

La lipase, enzyme dégradant les triglycérides stockés en acides gras libres et glycérol, est activée par au moins quatre hormones : le cortisol, l'adrénaline, la noradrénaline et l'hormone de croissance. Ce sont surtout l'adrénaline et la noradrénaline qui ont un rôle essentiel dans cette lipolyse.

A un moindre degré, les hormones thyroïdiennes exercent des effets semblables.

Le rôle du glucagon, lequel favorise normalement la lipolyse, ne semble pas évident. Quant à l'insuline qui a des effets anti-lipolytiques, son taux sanguin diminue durant l'exercice favorisant l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Après avoir étudié les différentes sources énergétiques, dont dispose l'organisme lors de la pratique d'une activité physique, et leur régulation hormonale, intéressons-nous aux différents effets que peut avoir une telle activité sur les sujets diabétiques.

Chapitre 3 : Pratique de l'activité physique chez les patients diabétiques

I/ Activité physique et diabète non insulinodépendant

1/ Quels sont les faits ?

1.1/ Activité physique et prévention du diabète

Nous parlons bien ici de prévention primaire, c'est-à-dire de ce qui peut empêcher le diabète non insulinodépendant de survenir chez des sujets en bonne santé.

L'observation des populations, chez qui l'incidence du diabète a fortement augmenté à la suite de changements profonds du mode de vie, associant réduction de l'activité physique et nouvelles habitudes alimentaires de type « occidental », laissait déjà supposer que l'activité physique était capable de prévenir le diabète (19). Des études scientifiques ont été menées et en ont apporté la preuve (42). Mais par quels mécanismes l'activité physique prévient-elle le diabète ?

Tout d'abord, il faut se rappeler que le DNID est principalement dû à deux anomalies associées : une insulinorésistance et un trouble de sécrétion de l'insuline. L'activité physique aura un effet « anti-insulinorésistance » puisqu'il améliore la sensibilité à l'insuline grâce à l'expression accrue, au niveau des membranes cellulaires, des transporteurs du glucose Glut4 (36).

Un autre mécanisme semble jouer un rôle important, c'est l'effet de l'exercice physique sur la graisse intra-abdominale (péri-viscérale). On doit se rappeler ici le lien fort existant entre le DNID et l'obésité dite « androïde ». L'activité physique est capable de prévenir la formation ou de réduire ce tissu adipeux, beaucoup plus que la graisse sous cutanée. L'incidence du diabète en est ainsi diminuée (36).

Ainsi, dans une perspective de santé publique, il est recommandé à la population générale de pratiquer de façon régulière (au moins cinq jours par semaine), une activité d'intensité modérée (3 à 6 MET, soit 4 à 7 kcal/min), au moins trente minutes par jour, pouvant être fractionnée à différents moments de la journée. Le MET (travail métabolique équivalent) est une façon d'exprimer le coût énergétique d'une activité physique en multiples

de la dépense énergétique de repos. Une activité de quatre MET entraînera ainsi une dépense égale à quatre fois la dépense de repos de l'individu. L'activité d'intensité modérée prise comme exemple typique est la marche à un pas soutenu. Les activités considérées comme équivalentes sont le vélo, la natation (en dehors de la compétition), le jardinage, certaines activités ménagères... Il est admis qu'une telle activité modérée, mais régulière, représente une dépense énergétique moyenne d'environ 1000 Kcal par semaine (40).

1.2/ Activité physique et métabolisme du glucose

1.2.1/ Activité physique réalisée en « aigu »

- Activité physique réalisée à jeun

A jeun, une session d'exercice musculaire d'endurance d'intensité modérée possède un effet hypoglycémiant marqué. Cet effet est plus important chez le patient diabétique de type 2, comparativement au sujet sain, du fait d'une atténuation de la diminution de la concentration plasmatique d'insuline habituellement observée au cours de l'effort musculaire (15). Deux grands mécanismes expliquent l'effet hypoglycémiant. Tout d'abord, la captation du glucose est augmentée grâce à la translocation des transporteurs GLUT4 induite par l'exercice lui-même, de façon insulinodépendante. D'autre part, le stockage du glucose est favorisé en période de récupération, d'autant plus que l'exercice a été prolongé et a entraîné une déplétion glycogénique (44).

Par contre, toujours réalisés à jeun, les efforts musculaires de résistance, ainsi que les efforts musculaires intermittents, au cours desquels alternent des phases d'intensité modérée et des phases d'intensité sub-maximale, entraînent chez le sujet sain et chez le sujet diabétique une augmentation de la glycémie. En effet, de tels efforts induisent une forte augmentation de sécrétion des hormones contra-régulatrices (adrénaline, noradrénaline, cortisol, hormone de croissance), responsable d'un accroissement de la production hépatique de glucose (16).

- Activité physique réalisée en période post-prandiale

Lorsqu'ils sont réalisés après le repas, les efforts musculaires d'endurance d'intensité modérée, comme les exercices intermittents intenses, ont des effets favorables sur la glycémie et l'insulinémie post-prandiales. Les efforts musculaires de résistance restent hyperglycémiants (13).

Ainsi, l'exercice musculaire modéré à jeun et l'exercice modéré ou intermittent intense post-prandial peuvent aider les patients diabétiques de type 2 à contrôler la glycémie au jour le jour.

1.2.2/ Activité physique pratiquée régulièrement

Chez les sujets sains et diabétiques, l'activité physique régulière augmente donc la sensibilité à l'insuline. Ceci est rendu possible grâce aux mécanismes précédemment évoqués (augmentation du débit vasculaire, augmentation de la synthèse de glycogène induite par l'insuline et augmentation du nombre des transporteurs de glucose Glut4) (11, 14, 18). Cet effet bénéfique existe non seulement pendant l'exercice musculaire lui-même, mais se prolonge pendant de nombreuses heures (jusqu'à trente heures) (28).

Chez les patients diabétiques de type 2, les données concernant l'effet de l'entraînement sur l'hémoglobine glyquée, sont contradictoires (aucun effet ou diminution). Il semble que les effets bénéfiques d'une activité physique régulière exclusivement d'endurance (aérobie) touchent essentiellement la sensibilité à l'insuline et les autres facteurs de risque cardiovasculaire (14). Malheureusement dans ce type d'entraînement, l'efficacité sur le contrôle glycémique est propre à chaque séance d'exercice, ce qui souligne la nécessité de répéter les séances de façon rapprochée (44). Les entraînements comprenant des efforts de résistance entraînent chez le sujet sain, une augmentation de la capillarisation musculaire et des capacités de stockage.

Toutefois, le rapport d'une méta-analyse comprenant quatorze études au cours desquelles des patients diabétiques de type 2 (cinq cent quatre au total) ont été soumis à des programmes d'entraînement de plus de huit semaines, montre que l'entraînement était associé à une diminution significative de l'hémoglobine glyquée de 0,66 point (2, 15).

En conclusion, l'activité physique régulière diminue la résistance à l'insuline chez le diabétique non insulinodépendant. Le contrôle glycémique est amélioré à un stade précoce de la maladie, chez les patients qui ne sont pas insulinopéniques. Ces effets métaboliques favorables sont cependant limités dans le temps, ce qui souligne l'importance de la régularité de la pratique d'une activité physique.

1.3/ Activité physique et facteurs de risque cardiovasculaire associés

- Perte de poids

Les résultats actuellement disponibles suggèrent un effet modeste, voire nul de l'activité physique sur la perte de poids (35, 57). La perte de poids sous l'effet d'un régime seul apparaît supérieure à celle obtenue par un programme d'exercice seul (non associé à un régime) qui est elle-même faible (1-2 kg). Une raison simple à ce constat est que le coût énergétique occasionné par l'activité physique reste quantitativement très limité par rapport à la dépense énergétique totale des vingt-quatre heures. Afin de perdre du poids en quantité importante, il faudrait pratiquer une activité physique plusieurs heures par jour et de façon intensive (16).

La pratique régulière d'une activité physique permet surtout le maintien d'une perte de poids après amaigrissement initial et ce, dans la prise en charge des patients obèses. Pour permettre ce maintien de poids, ou une moindre reprise après amaigrissement, une dépense énergétique d'activité physique de 2500 à 2800 Kcal par semaine est nécessaire (15).

- Distribution de la masse grasse

D'après les résultats de certaines études (39, 48, 49), l'activité physique diminue la quantité de graisse viscérale abdominale (et de façon plus importante que la quantité de graisse sous-cutanée). Quand on sait l'importance de ce compartiment adipeux sur la survenue du syndrome métabolique ou de l'insulinorésistance, on comprend mieux ainsi l'importance qu'a l'activité physique dans la prise en charge du patient diabétique de type 2.

- Masse maigre

Un programme d'activité physique d'endurance associé à un régime hypocalorique, permet de limiter la perte de la masse maigre associée à l'amaigrissement. Lors d'un programme d'activité physique d'exercice « intensif », on observe une augmentation de la masse musculaire qui pourrait compenser en partie, le perte de la masse grasse et expliquer ainsi l'effet quasi nul de l'activité physique sur la perte de poids (13).

- Profil lipidique

Chez le patient diabétique de type 2, comme chez le sujet sain, l'activité physique modifie le profil lipidique dans un sens favorable, c'est à dire, moins athérogène. On constate une diminution des triglycérides et du LDL cholestérol particulièrement athérogènes, ainsi qu'une augmentation du HDL cholestérol protecteur (11, 26, 37, 53).

- Pression artérielle

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire, associé au diabète de type 2, présent chez plus de 60 % des patients (13).

Chez les patients non diabétiques, les pressions artérielles systolo-diastoliques au repos et à l'effort sont améliorées par un programme d'entraînement. On peut même noter une réduction de la masse ventriculaire gauche (13). En moyenne, l'exercice régulier entraîne une diminution des pressions artérielles systoliques et diastoliques de 6 et 5 mm Hg respectivement (16).

Chez les patients diabétiques de type 2 normotendus, l'entraînement diminue de manière significative la pression systolique et diastolique (16).

Par contre nous ne disposons pas de données concernant les diabétiques de type 2 hypertendus (16).

- Profil « thrombotique »

L'activité physique régulière est responsable, chez le patient diabétique de type 2 comme chez le sujet sain, d'une amélioration du profil « thrombotique ». En effet, les taux de fibrinogène et de fibronectine sont diminués (26, 53)

1.4/ Activité physique et psychologie

Il est reconnu que la pratique courante d'une activité physique entraîne une amélioration de l'image de soi et un sentiment de bien-être (33). La pratique sportive permet de se libérer et prouve que la maladie n'est pas un facteur limitant. L'anxiété diminue et la qualité de vie est améliorée (1).

2/ Risques potentiels de l'activité physique chez le patient atteint de DNID

Une activité physique, surtout si elle est intense et sans entraînement préalable, et en dehors de toute surveillance médicale, peut être nocive pour le patient. Un effort musculaire intense peut révéler ou aggraver une insuffisance coronaire souvent silencieuse chez le patient diabétique et aggraver une complication chronique. En cas de rétinopathie proliférative, un exercice violent peut être responsable d'une hémorragie du vitré ou d'un décollement de rétine surtout s'il existe une hypertension associée. Il est par ailleurs connu qu'un exercice intense peut aggraver une protéinurie. Une lésion des pieds peut également être aggravée par des activités telles que la marche et la course à pied, surtout lorsqu'il existe une neuropathie et/ ou une artériopathie (14, 26).

Il est donc indispensable d'effectuer une évaluation médicale avant toute prescription d'un programme d'entraînement physique. Cette évaluation aura pour objectif de rechercher les contre-indications à la pratique d'une activité physique intense à savoir : l'existence d'une insuffisance coronaire, d'une artériopathie périphérique, d'une hypertension artérielle marquée à l'effort (pression systolique supérieure à 240 mm Hg et/ ou pression diastolique supérieure à 120 mm Hg), d'une rétinopathie proliférante ou d'une macro-protéinurie.

Le médecin ne prendra la responsabilité d'encourager une activité physique intensive ou soutenue qu'après avoir procédé aux examens suivants (14, 20, 33) :

- Une évaluation régulière du diabète dans les six mois précédents.
- Un examen clinique complet avec recherche des pouls périphériques et des réflexes ostéotendineux, évaluation sommaire de la sensibilité des pieds et examen attentif de ceux-ci, recherche d'une hypotension orthostatique.
- Une épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique, avec paliers progressifs, mesure des pouls et de la pression artérielle et enregistrement de l'électrocardiogramme. Ceci est recommandé chez les personnes diabétiques présentant les caractéristiques suivantes :
    - Age supérieur à 35 ans,
    - Age supérieur à 25 ans et dont le diabète a été découvert il y a plus de 10 ans,
    - Présence de facteurs de risque cardiovasculaire autres que le diabète,
    - Atteinte micro-vasculaire,
    - Insuffisance artérielle périphérique,

- Neuropathie autonome.

➢ Un examen des fonds d'œil.

➢ Une recherche de micro- ou macro-protéinurie.

3/ Prescription d'une activité physique : quelles sont les recommandations ?

3.1/ Type d'activité (14)

Les activités d'endurance sont privilégiées parce que les activités de type résistance comme l'haltérophilie, le lancer de poids ou la musculation, sont hyperglycémiantes compte tenu de la forte sécrétion de catécholamines qu'elles entraînent. Qui plus est, ces activités de résistance peuvent avoir des conséquences néfastes tant sur le plan cardiovasculaire qu'orthopédique.

Le cyclisme, la marche à pied, le jogging, la natation, le golf, le ski de fond ou encore la voile sont considérés comme des sports d'endurance.

Les exercices intenses (efforts maximaux supérieurs à 80 % VO2max, de courte durée), comme le sprint ou les courses à vélo contre la montre, peuvent être envisagés après réadaptation cardio-respiratoire à l'effort et s'ils sont associés à une activité d'endurance.

Certaines activités correspondant à des exercices intermittents, avec des phases d'exercice intense (anaérobie) entrecoupées de courtes périodes de repos ou d'effort musculaire de repos, tels que la plupart des jeux de ballon, sont également conseillés. Ils ont l'avantage d'être ludiques et d'augmenter la compliance à la pratique d'une activité physique régulière. L'objectif est d'atteindre une durée supérieure à trente minutes pour induire les effets métaboliques favorables.

3.2/ Intensité de l'exercice

Comme il faut avant tout privilégier les exercices d'endurance, l'intensité doit être faible au début, puis progressivement croissante pour atteindre 70 % de la puissance maximale aérobie (ou VO2max) (14).

3.3/ Durée de l'exercice

Pour que l'activité physique induise les effets métaboliques favorables cités précédemment, elle doit être pratiquée pendant une durée supérieure à trente minutes. La durée idéale de l'effort physique doit être comprise entre trente et soixante minutes. Il est recommandé d'effectuer une période d'échauffement et de récupération active après l'exercice pendant cinq à dix minutes afin de diminuer les douleurs musculaires et ostéoarticulares ainsi que le risque d'hypotension orthostatique. Cela se concrétisera par des périodes de marche ou de pédalage contre une faible intensité respectivement pour les coureurs ou les cyclistes (14).

3.4/ Fréquence

Nous avons vu qu'une session d'exercice musculaire induisait une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Malheureusement, cette augmentation n'est que temporaire et disparaît dans les trente heures suivant l'exercice, d'où la nécessité de rapprocher les séances d'exercice. Une fréquence seuil est difficile à déterminée avec certitude cependant il est recommandé d'effectuer au minimum trois séances d'exercice par semaine (14).

3.5/ Adaptation thérapeutique

Du fait de leur mode d'action insulino-sécréteur et lorsque le patient est bien équilibré, les sulfamides hypoglycémiants et les glinides peuvent induire une hypoglycémie. C'est dans ce cas qu'une adaptation de posologie est nécessaire : le patient réduira de moitié sa dose voire supprimera la prise précédant l'exercice. Une diminution des antidiabétiques oraux est par ailleurs possible lorsque le patient aura atteint un niveau d'entraînement suffisant pour induire un contrôle métabolique efficace (12).

Chez le patient diabétique de type 2 insulinorequérant, la dose d'insuline précédant l'activité physique doit être nécessairement diminuée de 20 % afin d'éviter le même risque d'hypoglycémie (12).

4/ Comment faire en pratique ?

4.1/ Inventaire de l'activité physique

Il est important que le patient diabétique fasse un inventaire de son activité physique passée et actuelle. Le terme « activité physique » est ici employé au sens large et inclut donc tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne, ne se réduisant pas à la seule pratique sportive. Le résultat de cet inventaire est très corrélé aux possibilités de motivation pour le futur. Par exemple, chez un ancien sportif, il sera aisé de s'appuyer sur les plaisirs et sensations passés pour reconstruire un programme d'activité (20).

Pour réaliser cet inventaire, le patient devra répondre à un questionnaire d'activité physique qui permettra de déterminer :

- son type d'activité professionnelle en terme de dépense physique (faible, modérée, élevée),
- son type d'activités de loisirs et de sports pratiqués (actuellement et antérieurement) en notant l'intensité (faible, modérée, élevée),
- la durée de chaque activité et la fréquence au cours de l'année écoulée,
- le nombre d'heures quotidiennes de télévision, vidéo ou ordinateur,
- le nombre d'heures par jour en position assise (au travail),
- le mode de transport utilisé habituellement (40).

Une autre méthode pour connaître le niveau d'activité physique du patient, est d'avoir recours à un podomètre. Il permettra au patient de connaître le nombre de pas effectués dans la journée. Malheureusement l'intensité du mouvement n'est pas prise en compte. Afin de mieux tirer profit de l'utilisation du podomètre, un tableau d'équivalence, entre le nombre de pas effectués par jour et la durée quotidienne d'activité modérée, a été proposé (tableau V). Il faut toutefois noter que ces équivalences n'ont qu'une valeur indicative compte tenu du peu de données publiées en ce domaine.

Tableau V – Equivalence entre le nombre de pas/ jour enregistré par un podomètre et la durée quotidienne d'activité modérée (32).

Niveau d'activité/ objectif	Nombre de pas/ jour	Minutes/ jour d'activité modérée
Inactivité importante	< 3.000	0
Activité faible	3.000 - 6.000	15
Recommandations d'activité physique pour la population générale	> 10.000	30
Activité physique nécessaire pour perte de poids/ maintien du poids	12.000 - 15.000	60

Cet inventaire permettra de proposer au patient un programme d'activité physique adapté à son niveau initial. De plus, il lui permettra d'apprécier sa progression au cours de la réalisation de ce programme.

4.2/ Degré de motivation

Il est essentiel d'évaluer le degré de motivation du patient à modifier son comportement vis-à-vis de l'activité physique. Le tableau VI décrit les quatre stades de changement reconnus. L'identification de ces étapes est importante pour individualiser et orienter les premiers conseils. On pourra ainsi, par exemple, décider de se limiter à cinq minutes d'explications relatives à l'intérêt de l'exercice chez un sujet au stade de « pré-contemplation ». Un patient au stade « action » recevra en revanche des conseils techniques quant aux choix de ses chaussures ou un programme d'activités physiques pour les mois à venir (20, 40).

Tableau VI – Classification des étapes de changements de comportement face à l'activité physique (40).

Stade	Comportement vis-à-vis de l'activité physique
Pré-contemplation	Ne fait pas d'activité physique actuellement N'a pas l'intention d'en faire prochainement
Contemplation	Ne fait pas d'activité physique actuellement A l'intention de débuter prochainement
Préparation	Activité physique occasionnelle Ou se prépare à débuter
Action	Activité physique régulière mais depuis peu
Maintien	Activité physique régulière depuis plus de 6 mois

4.3/ Phase de remise en condition physique

La phase de remise en condition physique est primordiale car elle améliore la tolérance à l'effort. Chez les patients les plus sédentaires, le réentraînement est initié en milieu hospitalier, pour une durée de huit à dix semaines. Cet encadrement permet de renforcer l'éducation, d'atteindre progressivement la durée préconisée des séances, de contrôler l'effet hypoglycémiant et d'ajuster éventuellement le traitement médicamenteux. La glycémie capillaire et la tension artérielle sont contrôlées en début et en fin de séance (44). Cela reste toutefois très contraignant pour le patient.

Dans les autres cas, cette phase est réalisée hors milieu hospitalier sur une période de deux à trois semaines. Il s'agit de réaliser des séances d'exercices de faible intensité (40-50 % VO2max) durant environ 15 minutes, à raison de 3 séances par semaine. Ces séances ne doivent occasionner ni fatigue, ni point de côté (14). En pratique, l'intensité de l'effort peut être évaluée à partir de la fréquence cardiaque maximale théorique (220-âge). Ainsi un exercice d'une intensité égale à 50 % VO2max correspond, pour une personne de 60 ans, à une fréquence cardiaque de quatre-vingt battements par minute.

Une fois la remise en condition physique effectuée, le patient augmentera progressivement l'intensité et la durée de l'exercice toutes les deux à trois semaines.

4.4/ Suivi et maintien de la motivation

L'exercice étant un élément central du traitement du diabétique de type 2, il s'agit là d'une étape essentielle. Il sera conseillé au patient d'utiliser un cahier d'entraînement où il pourra noter :

- le nombre et la durée des séances,
- la fréquence cardiaque au cours de l'exercice,
- le nombre de pas effectués dans la journée ou au cours de l'exercice s'il utilise un podomètre,
- éventuellement les résultats de l'auto-surveillance glycémique avant et après l'exercice.

Au cours de ce suivi, il est important de s'assurer des effets de l'activité physique sur son équilibre glycémique, afin de pouvoir éventuellement adapter le traitement. La

surveillance de l'apparition ou de l'évolution des éventuelles complications et des facteurs de risque cardiovasculaire est également indispensable (41).

Le suivi permet également de s'assurer que les objectifs, les conseils et la prescription d'activité physique sont toujours adaptés à l'état de santé du patient afin de pouvoir les ajuster ou les réexpliquer si nécessaire (20).

Il est également important de s'assurer du maintien du degré de motivation du patient. La démonstration des effets bénéfiques de l'activité musculaire sur la glycémie est un bon moyen de l'encourager à poursuivre ses efforts.

4.5/ Conseils associés

Compte tenu de l'importance des complications survenant à la suite de lésions au niveau des pieds, le chaussage devra être adapté à l'activité physique pratiquée et l'hygiène des pieds devra être parfaite (15).

D'autre part, il est conseillé de lutter contre la sédentarité et ce par des moyens simples. Il s'agira par exemple d'encourager le patient diabétique à prendre les escaliers au lieu des ascenseurs, d'éviter de prendre la voiture pour des petits trajets et de favoriser ainsi la marche... (15).

5/ Problèmes rencontrés

La plupart des patients atteints de DNID, ne se considèrent pas comme malade. Ils savent qu'ils ont un taux de sucre sanguin trop élevé, mais ne ressentent aucun symptôme (ou peu). Ils se soucient peu des éventuelles complications tant qu'elles ne sont pas encore survenues. D'autre part, l'âge avancé, l'ancienneté du diabète, l'importance du surpoids et la sédentarité préalable (souvent depuis de nombreuses années) sont d'autres facteurs responsables d'une mauvaise tolérance à l'effort. Il est donc souvent difficile de maintenir une activité physique régulière, d'intensité et de durée suffisantes pour améliorer le métabolisme du glucose (26).

D'autre part, il n'existe pas de structure adaptée, hormis en milieu hospitalier pour une minorité de cas, où les patients puissent se réentraîner sous surveillance médicale. Ils ont alors le choix d'utiliser les structures « grand public » ou de faire appel aux associations locales de diabétiques qui proposent des activités récréatives adaptées (14).

II/ Activité physique et diabète insulinodépendant

L'un des objectifs primordiaux du traitement du diabète de type 1 est de permettre au patient d'avoir un mode de vie aussi proche que possible de la normale. Nous sommes ici dans un contexte totalement différent : le patient est le plus souvent un sujet jeune et physiquement actif lors de la découverte de son diabète. La poursuite des activités sportives ou récréatives est possible, mais le patient est confronté à deux risques dont il doit avoir parfaitement conscience : d'une part l'hypoglycémie, d'autre part l'aggravation de l'hyperglycémie, voire l'apparition d'une cétose.

1/ Particularité de l'exercice musculaire chez le patient atteint de DID

Chez le patient diabétique de type 1, le risque majeur lié à la pratique d'une activité physique est l'hypoglycémie. En effet, le pancréas ne synthétise plus d'insuline. Son insulinémie est donc directement proportionnelle à l'insuline exogène qu'il s'injecte, et celle-ci ne va pas diminuer sous l'effet de l'exercice musculaire comme c'est le cas chez le sujet non diabétique. L'insulinémie risque même d'augmenter si l'injection d'insuline a été faite près d'un muscle impliqué par l'exercice, augmentant ainsi sa résorption. C'est ainsi que le taux relatif trop élevé de l'insulinémie au cours de l'exercice musculaire, va stimuler de façon importante la captation et l'oxydation du glucose par le muscle, alors que la production hépatique de glucose, tant par glycogénolyse que par néoglucogenèse, sera inhibée (28). Si le patient ne diminue pas ses doses d'insuline et/ ou s'il ne prend pas un supplément glucidique, il est alors menacé d'hypoglycémie, pendant l'exercice lui-même mais aussi dans les heures qui suivent son arrêt, en particulier la nuit si l'exercice est pratiqué dans l'après-midi ou dans la soirée (26).

Par ailleurs, l'exercice musculaire a un effet paradoxalement hyperglycémiant dans deux circonstances qui doivent être parfaitement connues par le patient diabétique : lorsque la glycémie de départ est élevée avec présence de cétonurie, et lorsque l'exercice musculaire est très intense.

La première situation est le reflet d'une carence aiguë en insuline. Avec une telle insulinopénie, un exercice musculaire, même modéré, aggrave le déséquilibre métabolique. En effet, lorsque l'exercice musculaire débutera, l'utilisation du glucose sera impossible du

fait de l'absence d'insuline ; de plus, sa lipolyse et sa cétogenèse seront stimulées par cette carence en insuline et par des concentrations élevées en hormones de contre régulation, induites par l'exercice musculaire (28). D'un point de vue pratique, le patient diabétique doit donc s'assurer que sa glycémie est inférieure à 2,50 g/L (13,9 mmol/L) et qu'il ne présente pas de cétonurie (14).

Dans la deuxième situation, même si la glycémie de départ est bonne, un exercice musculaire de l'ordre de 80 % VO2max aura un effet hyperglycémiant qui se prolongera dans les deux heures de repos qui suivent cet exercice (28).

2/ Aspects thérapeutiques de la pratique d'une activité physique

De nombreux facteurs influencent les conséquences métaboliques et l'effet hypoglycémiant de l'exercice musculaire chez le patient diabétique de type 1 (26) :

- son poids et sa condition physique,
- la durée et l'intensité de l'effort physique,
- la condition de pratique du sport (occasionnelle, entraînement ou compétition),
- le moment où l'exercice est réalisé par rapport au dernier repas et à la dernière injection d'insuline,
- le schéma de l'insulinothérapie appliqué (type d'insuline, nombres d'injections par jour, dose habituelle, site d'injection, profondeur d'injection, traitement éventuel par pompe sous-cutanée),
- la valeur de la glycémie au début de l'exercice,
- la température extérieure et la température corporelle (augmentation de la résorption de l'insuline par vasodilatation cutanée).

Par conséquent, l'adaptation des doses d'insulines et/ ou des apports glucidiques ne peut se faire que par des conseils individuels qui obéissent à quelques règles générales, et qui devront être validés ou modifiés en fonction de l'autocontrôle glycémique.

2.1/ Adaptation de l'insulinothérapie

2.1.1/ Adaptation du lieu d'injection

Il est généralement recommandé d'éviter de pratiquer les injections d'insulines dans les zones soumises au travail musculaire le plus intense, où sa résorption accélérée augmenterait le risque d'hypoglycémie pendant l'effort (cuisse ou fesse en cas de course à pied ou cyclisme, bras pour tennis...) (9).

De même, il faut veiller à ne pas injecter l'insuline en intramusculaire, car sa résorption est beaucoup plus rapide qu'en sous-cutanée (9).

Ainsi, on conseille dans la plupart des cas de réaliser l'injection au niveau de la paroi abdominale, moins sollicitée par l'exercice musculaire que les cuisses ou les bras. Il est également recommandé de pratiquer l'injection en faisant un pli de peau et en injectant à 45°, afin de limiter le risque d'injection musculaire (10).

D'autre part lors d'activités physiques régulières, il est avantageux d'injecter l'insuline au même endroit, de manière à obtenir une action reproductible et donc prévisible (10).

2.1.2/ Adaptation des doses

Il est impossible de fixer un schéma précis d'adaptation, tant celle-ci est individuelle et doit tenir compte avant tout de l'expérience du patient. La diminution de la dose doit porter sur l'insuline qui agira non seulement pendant la durée de l'effort mais aussi dans les heures qui suivent, pour minimiser le risque d'hypoglycémie (10).

- <u>Schéma insulinique à trois injections d'insuline rapide avant chaque repas et une injection d'insuline NPH le soir.</u>

Il est recommandé de diminuer la dose d'insuline rapide précédant un exercice de faible intensité (55 % VO2max) d'environ 30 à 50 %, à condition que la glycémie capillaire soit correcte (< 1,5 g/L ou 8,2 mmol/L). Toutefois, si l'activité est pratiquée à distance d'un repas (trois heures), il n'est pas nécessaire de modifier l'insuline rapide au cours du repas précédent, car le risque d'hypoglycémie est faible. Il faudra également réduire la dose d'insuline rapide injectée avant le repas suivant, en fonction de la glycémie du moment et de l'apport glucidique du repas (14, 26).

- Schéma insulinique à deux injections de mélange d'insulines (rapide + NPH)

La diminution de la dose injectée avant l'effort doit être modérée (environ 10-20 % de la dose habituelle) et d'autant plus prudente que l'activité a lieu à distance de l'injection. Pour ces patients, l'adaptation des doses est plus délicate à gérer. On leur conseillera alors un schéma insulinique comprenant au moins trois injections par jour, dans le cas où ils pratiqueraient régulièrement une activité physique (14, 26).

- Cas des patients traités par pompe à perfusion continue sous-cutanée d'insuline

Il est recommandé de diminuer de 50 % le bolus pré-prandial précédant l'activité physique, et d'arrêter le débit de base pendant l'exercice. Il est alors possible d'enlever la pompe à insuline, à condition que l'activité physique ne débute pas plus d'une heure après le retrait sous peine de dégradations métaboliques. Enfin, il est recommandé de réduire le débit de base à 75 % de sa valeur initiale dans les six heures suivant l'arrêt de l'exercice, ce qui permettrait de réduire le risque de survenue d'hypoglycémie tardive (14, 26).

2.2/ Adaptation diététique

Afin que le sujet diabétique de type 1 évite les éventuelles hypoglycémies et déshydrations, il faudra qu'il module ses apports de glucides et ses apports liquidiens. Ces modulations seront fonction de la durée et du type d'exercice (les activités d'endurance forte - 70-75 % VO2max- étant très consommatrice de glucose), du « statut insulinique », et de la condition de pratique du sport (loisir, entraînement ou compétition) (14, 24, 26).

- Activité physique de durée brève, inférieure à une heure (exemples : natation, gymnastique)

Tout d'abord, un effort bref, inférieur à quinze ou vingt minutes, ne nécessite pas d'apport supplémentaire de glucides.

Une activité durant moins d'une heure doit être précédée, quinze à trente minutes avant l'effort, de la prise d'un supplément de 15-20 g de glucides en plus de la ration habituelle si la glycémie capillaire est inférieure à 6-8 mmol/L (1,4 g/L). L'ingestion de glucides n'est en général pas nécessaire lorsqu'une diminution importante de la dose d'insuline a été réalisée et que l'activité est réalisée rapidement après le repas, ou lorsque l'exercice est effectué au moment où l'action de l'insuline est minimale (à distance des repas en fin d'après midi voire le matin à jeun) (12, 24).

- Efforts brefs et répétés sur une durée prolongée (exemples : sports collectifs)

Dans ce type d'effort, les réserves en glycogène pendant et après l'effort doivent être préservées. Il est recommandé de s'hydrater et d'absorber 30 g de glucides à index glycémique élevé, lors des arrêts temporaires (mi-temps), afin de pouvoir poursuivre l'effort (12, 24).

- Efforts prolongés d'une durée de quelques heures (exemples : randonnées à pied ou à vélo)

Afin d'assurer un stock suffisant en glycogène, il faut augmenter la ration glucidique des deux derniers repas précédant l'activité physique.

Au cours de l'effort, il est conseillé d'assurer un apport régulier de 15 à 30 g de glucides toutes les trente à quarante-cinq minutes. Il s'agira d'aliments facilement conservables, transportables, assimilables, à base de glucides à index glycémique élevé ou mixte, et d'absorption rapide (pâtes de fruits, fruits secs) ou plus lente (biscuits, pain d'épices, barres chocolatées...) (12, 25).

Après l'effort, il est conseillé de prendre une collation de 15-20 g de glucides à index glycémique élevé (par exemple sous forme de boissons sucrées) et d'augmenter la ration glucidique du repas suivant, afin de prévenir les hypoglycémies tardives. Le patient adaptera la collation de la soirée en fonction du résultat de la glycémie de vingt-deux heures (24, 26).

L'ingestion de boissons est essentielle au cours d'efforts prolongés, afin de couvrir les très importantes pertes d'eau, encore accrues si l'exercice se fait dans une ambiance chaude et humide (25). En pratique on recommande 200 à 400 ml d'eau vingt minutes avant le début de l'activité, 100 à 200 ml toutes les vingt minutes durant l'effort et de restaurer les pertes en trois heures environ après l'effort. La sensation de soif est un signe trop tardif : il faut donc boire avant d'avoir soif. La boisson recommandée doit être hypotonique, à faible teneur en glucides (30 à 80 g/L sachant qu'un morceau de sucre équivaut à 5g) et fraîche (8 à 13°C), mais pas glacée (9).

- Efforts en compétition prolongés (exemples : marathon, course de ski de fond)

La performance est fonction des stocks musculaires et hépatiques de glycogène. Il est donc important que l'avant dernier repas soit riche en glucides complexes (par exemple 200 g de pâtes). Le repas précédant la compétition servira à la reconstitution des stocks hépatiques et il se composera de 100 g de glucides sous forme de repas hypolipidique associant les glucides à index faible et élevé (par exemple : riz, pain, confiture, fruits, boissons faiblement

sucrées). Afin de faciliter la vidange gastrique pour éviter un inconfort abdominal pendant la course, il est nécessaire de respecter un délai de trois heures entre le dernier repas et le début de la compétition (14, 24).

Tout au long de l'effort, il faut assurer un apport exogène régulier et fractionné en glucides (environ 50g/h) et en eau (environ 500 ml/h). Une mauvaise hydratation limite les capacités et risque d'entraîner des crampes ou des tendinites. Il est recommandé d'apporter 1 g/L de sodium par le biais de la boisson (14).

A l'arrêt, il faut poursuivre les apports en glucides au cours du repas suivant en fonction des résultats de l'autocontrôle glycémique. Ceci est nécessaire pour reconstituer les stocks de glycogène et éviter l'apparition d'hypoglycémie tardive. L'ingestion d'une boisson bicarbonatée est également conseillée pour éviter les crampes de l'acidose (14).

- Effort imprévu

Lors d'un effort imprévu, l'adaptation thérapeutique ne peut se faire que par l'alimentation puisque les doses d'insuline(s) n'ont pas été diminuées. Il est important d'apporter des glucides en quantité suffisante avant et pendant l'effort pour faire face à la dépense énergétique. Pour ce faire, un apport de 25-30 g est nécessaire au début de l'effort, et sera renouvelé toutes les trente à quarante-cinq minutes (12).

L'effort prévu annulé demande également une auto-surveillance régulière en maintenant l'apport en glucides habituel et en rajoutant si besoin de petites doses d'insulines rapides (12).

- L'hypoglycémie

Si une hypoglycémie survient, l'arrêt de l'activité est indispensable. Le resucrage habituel doit comporter 15 g de glucides à index glycémique élevé facilement disponibles et absorbables (trois morceaux de sucres à 5 g ou 200 ml de jus de fruits avec sucres rajoutés ou 150 ml de Coca-cola). L'activité physique pourra reprendre si la glycémie capillaire dépasse 6-8 mmol/L (1,4 g/L) (14).

En cas d'hypoglycémie sévère, les réserves en glycogène sont devenues insuffisantes pour permettre une efficacité du glucagon. Le traitement se résumera à une injection intraveineuse de glucose à 30 % (14).

2.3/ Utilité de l'autocontrôle glycémique

Afin d'adapter au mieux les doses d'insuline(s) et les apports de glucides, il est fortement conseiller de mesurer la glycémie capillaire avant, pendant (lorsque cela est possible, par exemple lors des mi-temps) et après l'activité physique (26).

3/ Limitations à la pratique d'une activité physique

La condition fondamentale à la pratique d'une activité physique par un diabétique de type 1 est de le faire lorsque le contrôle glycémique est bon. L'exercice musculaire ne doit pas être réalisé en période de déséquilibre, dans la phase de convalescence d'une maladie infectieuse, et doit être interdit en cas de cétose (25).

Les contre-indications à la pratique d'une activité physique sont identiques pour le sujet diabétique de type 1 que pour le sujet diabétique de type 2 car les risques sont les mêmes, tant au niveau cardiaque, oculaire que rénal. Un examen médical semblable à celui pratiqué chez le diabétique de type 2 est également indispensable avant toute pratique d'activité physique (26).

4/ Choix d'une activité physique (14)

Il est conseillé de privilégier les activités d'endurance (dominante aérobie) telles que la marche, la course à pieds, le vélo, le ski de fond, la natation, l'équitation. Elles permettent un entraînement progressif, une surveillance et un contrôle glycémique faciles. Les sports aquatiques (canoë kayak, voile, planche à voile...) sont également conseillés uniquement lorsqu'ils sont pratiqués en groupe puisqu'ils présentent une difficulté particulière de surveillance.

Il faut en revanche se méfier des efforts très intenses, surtout s'ils débutent brusquement et s'ils n'ont pas été préparés au préalable par un échauffement progressif (arts martiaux, football et autres sports de ballon, squash, tennis, certaines disciplines athlétiques...). Ils peuvent avoir un effet hyperglycémiant durable, compte tenu de la forte sécrétion des catécholamines. Cet effet hyperglycémiant sera d'autant plus marqué que la glycémie pré-exercice est élevée. Ces sports restent réalisables à condition d'effectuer une surveillance glycémique accrue. Deux cas particuliers concernent la boxe, formellement déconseillée vu le risque de traumatisme oculaire direct, et la musculation qui reste réalisable,

malgré le risque de fortes poussées tensionnelles, lorsqu' elle est associée à un sport d'endurance.

Cependant, l'hypoglycémie reste le risque le plus fréquemment rencontré. Il faut donc fermement déconseiller les sports au cours desquels une hypoglycémie brutale pourrait avoir des conséquences redoutables pour le patient diabétique et son entourage, et mettre leur vie en danger (sport aérien, sport automobile, moto,...). Les sports qui rendent difficile l'autocontrôle glycémique sur une durée prolongée sont également déconseillés (alpinisme en haute montagne, planche à voile ou natation de longue durée en solitaire...).

La plongée sous marine fait figure de cas particulier. En effet, elle a longtemps été considérée comme l'exemple type du sport interdit aux diabétiques compte tenu du risque vital pour le patient diabétique en cas d'hypoglycémie. Elle est aujourd'hui réalisable dans sa variété loisir à condition de respecter un certain nombre de règles qui ont fait l'objet de publications (27).

5/ Le sport est-il bénéfique ?

La pratique d'une activité physique, que ce soit en aigu ou de façon régulière, aura des effets bénéfiques semblables à ceux rencontrés chez le patient diabétique de type 2, tant au niveau du métabolisme glucidique, à savoir l'abaissement de la glycémie et l'augmentation de l'insulinosensibilité, qu'au niveau de la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire avec notamment l'amélioration du profil lipidique dans un sens moins athérogène. Toutefois, l'amélioration du contrôle glycémique (taux d'HbA1c) et la diminution des besoins en insuline ne sont pas prouvées (12).

Hormis les dangers métaboliques cités, la pratique d'une activité physique peut révéler ou aggraver une insuffisance coronaire latente ou une complication dégénérative du diabète tout comme cela était le cas pour le patient diabétique de type 2.

La poursuite ou la réalisation d'un sport aura des effets psychologiques non négligeables puisqu'il permettra aux patients de surpasser leur état diabétique. Enfin, la pratique d'une activité physique est un véritable outil pédagogique pour apprendre à gérer leur diabète (26).

6/ Rappel des règles capitales (26)

Il est important d'inculquer les règles suivantes à tout patient diabétique de type 1 désireux de réaliser une activité physique :

- Programme de l'activité physique
- Diminution de 30 à 50 % du ou des insuline(s) couvrant la période de l'activité à condition que la glycémie capillaire soit correcte (< 8mmol/L ou 1,4 g/L).
- Etre bien équilibré. La glycémie capillaire avant l'effort est indispensable : si elle est inférieure à 6-8 mmol/L (1,4 g/L), prendre au moins 15 g de glucides avant de commencer l'activité physique ; si elle se situe entre 8 et 14 mmol/L (1,4-2,5 g/L), l'exercice peut être réalisé sans risque ; si elle est supérieure à 15 mmol/L (2,7 g/L), il faut s'assurer de l'absence de cétonurie qui nécessiterait de reporter la séance.
- L'auto-surveillance doit être poursuivie pendant et après l'exercice.

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

CONCLUSION

Chez le patient diabétique de type 2, la pratique régulière d'une activité physique doit faire partie de sa prise en charge. Elle permet, en effet, d'améliorer la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique au stade précoce de la maladie. Il reste cependant nécessaire de réaliser des études de plus grande envergure afin de confirmer une réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire par l'exercice physique régulier dans la population de patients DNID, comme cela a été démontré au sein de la population générale.

Chez le patient diabétique de type 1, souvent jeune, la poursuite ou l'incitation à la pratique d'un sport est important, à la fois sur le plan psychologique et sur le plan pédagogique. En effet, apprendre à gérer ses doses d'insulines et son alimentation lors de la pratique d'une activité physique, c'est apprendre à mieux gérer son diabète et donc à mieux se connaître.

Il est toutefois capital de lui faire prendre conscience, que la pratique d'une activité physique génère un risque d'hypoglycémie et de décompensation du diabète qui peut être évité en respectant des règles basées sur l'auto-surveillance glycémique et l'expérience personnelle.

Quelque soit le type de diabète, une évaluation médicale s'avère nécessaire et permet la prescription d'un programme d'entraînement adapté à la condition physique du patient.

Enfin, il est urgent que nous, pharmaciens ainsi que l'ensemble des professionnels de santé, incitions la population générale à modifier son mode de vie, notamment en augmentant son degré d'activité physique (ainsi qu'en modifiant son régime alimentaire), dans le but de stabiliser la progression de l'incidence du diabète. Là est bien notre rôle de pharmacien : acteur de santé publique. Des réseaux de soins destinés aux patients diabétiques, regroupant pharmaciens, médecins, infirmières, kinésithérapeutes, nutritionnistes...commencent à se développer (ex : « Maison du diabète et de la nutrition » ouverte depuis juin 2004 à Nancy). Ils sont la preuve d'une réelle prise de conscience du problème. Il est de notre devoir de maintenir en place ce type d'associations pluridisciplinaires et d'en favoriser l'essor.

ACTIVITE PHYSIQUE ET DIABETE : FICHE-CONSEIL

I/ Les bénéfices de l'activité physique

L'exercice entraîne :

- Une meilleure sensibilité à l'insuline,
- Une baisse de la glycémie,
- Une diminution du risque cardiovasculaire grâce à son effet favorable sur la pression artérielle, le bilan lipidique et le contrôle du poids,
- Un bien être physique et psychologique.

II/ Quels sont les risques ?

Quelque soit le type de diabète (1 ou 2), la pratique d'une activité physique, surtout si elle est intense, peut révéler ou aggraver une complication chronique du diabète (angine de poitrine, rétinopathie, lésion des pieds, protéinurie…).

D'autre part, la pratique d'une activité physique expose à deux complications métaboliques : l'hypoglycémie et l'hyperglycémie avec acido-cétose. Une adaptation thérapeutique et une surveillance accrue de la glycémie sont nécessaires ; il faudra éviter l'exercice en cas déséquilibre du diabète c'est-à-dire lorsque la glycémie est supérieure à 15 mmol/L (2,7 g/L).

III/ Réalisation d'un bilan médical

Aborder avec le médecin le souhait de réaliser une activité sportive, afin qu'il puisse réaliser si nécessaire un bilan préalable (électrocardiogramme d'effort, examen des pieds, fonds d'œils, recherche de complications micro-vasculaires…).

Ces examens lui permettront de détecter les contre-indications à la pratique d'une activité physique intense à savoir : une insuffisance coronaire, une artériopathie périphérique, une hypertension artérielle à l'effort, une rétinopathie ou encore une macro-protéinurie.

IV/ Adaptations thérapeutiques et diététiques

Exercice physique	*Effort modéré et bref (< 1h)*	*Effort intense- Epreuve d'endurance- Effort prolongé*
Sulfamides hypoglycémiants, Glinides	Diminution de moitié, voire suppression de la prise précédant l'exercice.	
Biguanides, Thiazolidinediones, Inhibiteurs alpha glucosidase	Aucune adaptation thérapeutique.	
Injection d'insuline	Diminution de 30 à 50 % de la dose d'insuline agissant au moment de l'effort à condition que la glycémie capillaire soit correcte (< 8mmol/L ou 1,4 g/L), et celle agissant après l'effort.	
Pompe à insuline	Diminution de 50 % du bolus du repas d'avant, annulation du débit de base pendant l'exercice et diminution de 75 % dans les 6 heures qui suivent.	
Alimentation	Prendre 15 à 20 g de glucides avant l'effort si la glycémie est < 1,4 g/L (6-8 mmol/L).	Augmenter l'apport glucidique : - Sucres lents avant et après l'effort, - Sucres raides pendant l'effort (15 à 30 g toutes les 30 minutes).

➢ Les adaptations restent individuelles, en fonction de l'activité pratiquée, de sa durée et des données de l'auto-surveillance.
➢ Avant l'exercice, éviter d'injecter l'insuline près du muscle qui va être sollicité.
➢ L'hydratation doit être suffisante : boire avant, pendant (100 à 200 ml toutes les 20 minutes) et après l'effort.

V/ Choix d'une activité physique

- Sports conseillés

Les activités d'endurance comme la marche, la course à pieds, le vélo, la natation ou encore le ski de fond, sont à privilégier. Ces activités permettent des adaptations thérapeutiques et diététiques plus faciles et ont une meilleure efficacité sur le diabète à condition qu'elles soient :

➢ suffisamment prolongées (au moins 30 minutes),
➢ d'intensité modérée ou moyenne,
➢ suffisamment répétées (au moins 3 fois par semaine).

Les sports incluant des efforts très intenses, comme les arts martiaux, les sports de ballon, le tennis (…), ne sont réalisables qu'à condition d'effectuer une surveillance glycémique accrue et un bon entraînement préalable.

- Sports à éviter

La boxe est à éviter compte tenu de son risque important de traumatisme oculaire.
Les sports au cours desquels une hypoglycémie aurait des conséquences graves pour le patient diabétique et son entourage sont également à éviter (sports aériens, plongée sous marine en solitaire, auto-moto…).

VI/ Quelques conseils

➢ Toujours emporter 3 morceaux de sucre avec soi en cas de survenue d'une hypoglycémie (sensation de malaise, fringales, sueurs, tremblements …).
➢ Contrôler la glycémie avant, pendant et après l'effort.
➢ Avoir un chaussage adapté et de bonne qualité. Surveiller de près les pieds, dont l'hygiène doit être parfaite, avant et après l'effort.
➢ Pour les plus sédentaires, la reprise d'une activité physique doit se faire de manière progressive.
➢ Préférer les escaliers aux ascenseurs, éviter de prendre la voiture pour des petits trajets, délaisser de temps en temps la télévision pour un loisir sportif.

ANNEXES

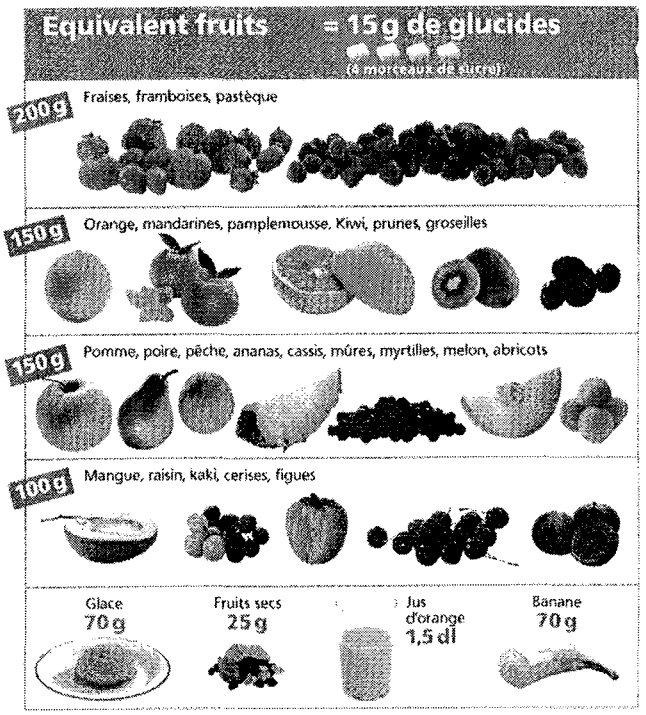
Classification des aliments selon leur index glycémique (45)

Groupe d'aliments	Faible (< 50)	Bas (50-75)	Intermédiaire (75-90)	Elevé (90-120)	Très élevé (> 125)
Pain			pains riches en fibres	pains blancs	
Biscuits		riches en fibres	riches en céréales	sucrés	
Céréales du petit déjeuner			riches en fibres	traditionnelles, mélanges avec fruits	traditionnelles sucrées
Céréales et dérivés		spaghettis	avoine, maïs, riz blanc	millet, sarrasin	
Pommes de terre, Tubercules			pomme de terre nouvelle, patate, igname	pomme de terre classique	
Légumes secs	lentilles graines de soja	haricots blancs, haricots beurre, petits pois, pois chiches			
Produits laitiers		lait, yaourt,glace			
Fruits	cerise	pomme	banane	raisin sec	
Sucres	fructose	saccharose	glucose	Miel	glucose, maltose

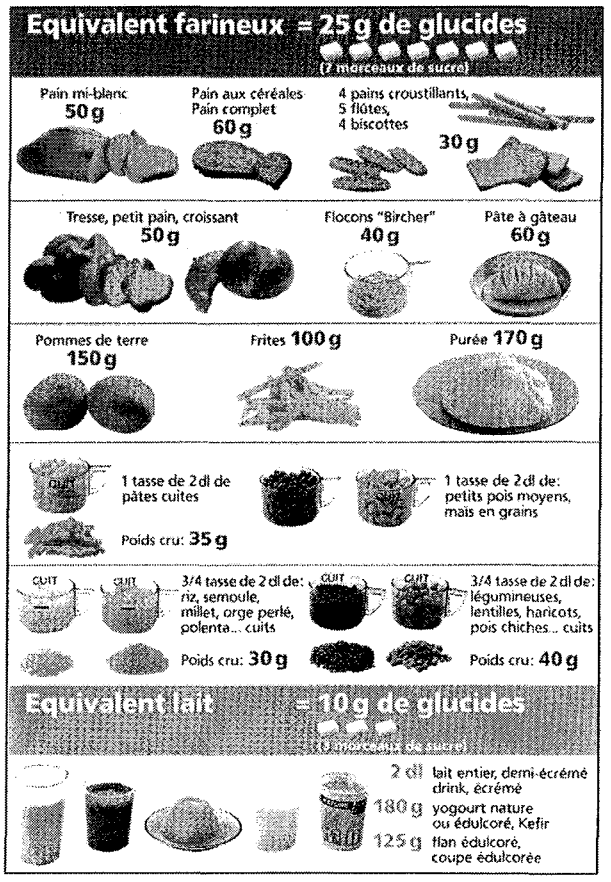
Teneur en glucides des principaux aliments (3)

En g/ 100g d'aliments avant cuisson				En pourcentage
LEGUMES		FRUITS SECS		O % DE GLUCIDES
haricots blancs	60	datte	75	fromage
pois cassé	60	figue	73	graisses
lentille	56	raisin sec	72	œuf
pomme de terre	20	pruneau sec	70	poissons
petit pois	17	abricot sec	67	viandes
échalote	17	FARINEUX-OLEAGINEUX		
pois	13	chataigne	46	5 % DE GLUCIDES
artichaut (cœur)	12	cacahuète	23	lait
betterave rouge	6	noisette	18	laitage
oignon	9	noix	16	légume vert
persil	9	BOISSONS (/ l)		
carotte	9	jus de fruits	160	10 % DE GLUCIDES
céleri	9	limonade	120	artichaut
chou de Bruxelles	9	coca-cola	110	betterave
haricot vert	8	schweppes	100	carotte
salsifis	7	soda	100	céleri
melon	7	cidre	50	navet
chou	6	bière	40	petit pois
champignon	6	jus de tomate	32	
autres	3 à 5	vin blanc	0 à 80	15 % DE GLUCIDES
PRODUITS SUCRES		vin rouge	1,6	fruit frais
sucre blanc	100	FRUITS FRAIS		
miel	80	banane	24	20 % DE GLUCIDES
biscuit sec	75	raisin sec	17	banane
pain d'épice	72	poire	15	légume sec
confiture	71	pomme	15	pâtes
chocolat	60	cerise	15	pomme de terre
crème glacé	55	groseille	14	raisin
croissant	52	mandarine	13	riz
yaourt présucré	15	prune	13	
CEREALES		pèche	12	55 % DE GLUCIDES
riz	80	abricot	12	pain
biscotte (1 biscotte: 10g)	75	ananas	12	
farine	75	orange	11	75 % DE GLUCIDES
semoule	75	pamplemousse	9	biscotte
pâte	74	citron	9	
pain	52	fraise	8	

Equivalents glucidiques (46)



Les poids des fruits sont indiqués sans la peau. Pour les conserves au naturel ou les fruits cuits que vous faites, le poids est le même.



BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

1. BEKKA S., MONIER A., REBOUL P.
Activité physique. Sport & diabète.
Puteaux : Communication Globale Santé, Bayer, 2002.- 47p.

2. BOULE N.G., HADDAD E., KENNY G.P., WELLS G.A., SIGAL R.J.
Effects of exercice on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus.
A meta-analysis of controlled clinical trials.
JAMA, 2001, 286, 1218-1227

3. BUYSSCHAERT M.
Diabétologie clinique.
Paris : De Boeck, 1998.- 189p.

4. CERRETELLI P.
Traité de physiologie de l'exercice et du sport.
Paris : Masson, 2002.- 481p.

5. Diabète : prévenir les lésions graves des pieds. Dépister et éduquer les patients à risque.
Rev. Prescrire, 2001, 21 (215), 204-213

6. Dictionnaire Vidal : 2005

7. DOROSZ Ph.
Guide pratique des médicaments.- 25e édition.
Paris : Maloine, 2005

8. FLANDROIS R.
Adaptation respiratoire, circulatoire et métabolique à l'exercice prolongé.
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
Paris : Flammarion médecine-sciences, 1990.- 129-140

9. GARANDEAU P.
Diabète et sport de compétition.
AJD, 1996, 40, 44-48

10. GARANDEAU P.
Sport et diabète: la pratique quotidienne.
AJD, 2000, 44, 4-8

11. GAUTIER J.F.
Diabète de type II et activité physique régulière.
Diabet. Diet., 1994, 9, 16-19

12. GAUTIER J.F.
Diabète et ...sport.
Paris : Phase 5, 1998.-38p.

13. GAUTIER J.F.
L'activité physique comme moyen de traitement du diabète de type 2 : le rationnel.
Ann. Endocrinol., 2004, 65 (Suppl. au n° 1), 1S44-1S51

14. GAUTIER J.F., BERNE C., GRIMM J.J., LOBEL B., COLICHE V., MOLLET E.
Activité physique et diabète. Recommandations de l'ALFEDIAM.
Diab. Metab., 1998, 24, 281-290

15. GAUTIER J.F., GIOVANSILI L.
Activité physique et diabète de type 2.
Concours Méd., 2003, 125-21, 1187-1194

16. GAUTIER J.F., MAUVAIS-JARVIS F., SOBNGWI E.
Effets métaboliques de l'activité physique chez le diabétique de type 2.
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
Paris : Flammarion médecine-sciences, 2004.- 79-93

17. GIRARD J.
Fondements physiopathologiques du diabète de type 2.
Rev. Prat., 1999, 49 (1), 22-29

18. GIRARD J.
Régulation du métabolisme du glucose au cours de l'exercice et du post-exercice chez le sujet normal et diabétique.
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
Paris : Flammarion médecine-sciences, 1990.- 141-158

19. GRIMALDI A., HEURTIER A., BOSQUET F., CORNET Ph.
Guide pratique du diabète. – 2e édition actualisée.
Paris : Masson : MMI édition, 2003.- 372p.

20. GRIMM J.J., FONTANA E., GREMION G., TROENDLE A., RUIZ J.
Diabète de type 2: quel exercice pour quel diabétique... et comment le prescrire ?
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
Paris : Flammarion médecine-sciences, 2004.- 95-104

21. GUILLAUSSEAU J.P.
Le diabète de type 2.
Paris : Ellipses, 2003.- 214p.

22. HENNEN G.
Endocrinologie.
Paris : De Boeck, 2001.- 519p.

23. HOULBERT D.
L'insulinothérapie en pratique.
Impact méd., oct. 2003, 11-14

24. JANDRAIN B., LEFEBVRE P., PIRNAY F., SCHEEN A.
Alimentation avant, pendant et après l'exercice physique chez le sujet normal et diabétique.
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
Paris : Flammarion médecine-sciences, 1990.- 159-170

25. JANDRAIN B., PIRNAY F., SCHEEN A., LEFEBVRE P.J.
Adaptations au sport du diabétique traité par insuline.
Diab. Métab., 1988, 14, 127-135

26. JANDRAIN B.J., SCHEEN A.J.
Pratique de l'exercice musculaire chez le patient diabétique.
Rev. Med. Liège, 2001, 56 (5), 300-305

27. KRUGER D.F., OWEN S.K., WHITEHOUSE F.W.
Scubia diving and diabetes.
Diab. Care, 1995, 18, 1074

28. KRZENTOWSKI G., JANDRAIN B.J.
L'exercice physique. Le sport.
In : Traité de diabétologie. / ed. par TCHOBROUTSKY G, SLAMA G, ASSAIN R.
Paris : Pradel, 1990.- 748-756

29. LABORATOIRE AVENTIS
RCP Lantus : document n° 21250500 - 12/03
Paris : Laboratoire Aventis, 2002

30. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
Insulinorésistance. Diabète de type 2 & syndrome d'insulinorésistance.
Marly-le-Roi : Laboratoire Glaxosmithkline, 2002.- 14p.

31. LARGER E.
Ce qui a changé dans la prise en charge du diabète de type 2.
Concours Med., 2002, 124-01, 40-43

32. LEERMAKERS E.A., DUNN A.L., BLAIR S.N.
Exercise management of obesity.
Med. Clin. North. Am., 2000, 84, 419-440

33. LEFEBVRE P., SCHEEN A., GAUTIER J.F.
Exercice physique et DNID.
In : LEUTENEGGE M.
Le généraliste et le diabète non insulinodépendant.
Paris : Frison-Roche, 1995.- 137-141

34. McARDLE W., KATCH F., KATCH V., NADEAU M.
Physiologie de l'activité physique : énergie, nutrition et performance.- 4e édition.
Paris : Maloine, 2001.- 711p.

35. MILLER W.C., KOCEJA D.M., HAMILTON E.J.
A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercice intervention.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1997, 21, 941-947

36. MOLLET E.
L'activité physique prévient-elle le diabète ?
Equilibre : « DNID mode d'emploi », 1996, 199 (supp.), 17-18

37. MONNIER L., AVIGNON A.
Diététique et hygiène du diabète de type 2.
Rev. Prat., 1999, 49, 40-45

38. MONOD H., FLANDROIS R.
Physiologie du sport : bases physiologiques des activités physiques et sportives.- 5e édition.
Paris : Masson, 2003.- 277p.

39. MOURIER A., GAUTIER J.F., DE KERVILER E.
Mobilization of visveral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements.
Diab. Care, 1997, 20, 385-91

40. OPPERT J.M.
L'activité physique comme moyen de traitement du diabète de type 2 : l'aspect concret et interventionnel.
Ann. Endocrinol., 2004, 65 (Suppl. au n° 1), 1S52-1S58

41. OPPERT J.M.
Pourquoi et comment évaluer l'activité physique?
In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
Paris : Flammarion médecine-sciences, 2004.- 47-59

42. PAN X.R., LI G.W., HU Y.H.
Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance.
The Da Qing IGT and diabetes Study. Diabetes Care, 1997, 20, 537-544

43. PASSA Ph.
Diabète de type 2 : les règles du traitement.
Rev. Prat., 2004, 18 (636), 11-12

44. PEREZ-MARTIN A.
Place du réentraînement à l'effort chez le diabétique.
In : Diabète et médecine physique. / ed. par KOTZKI N., BRUNON A.
Paris : Masson, 2001, 31-39

45. PERLEMUTER L., SELAM J.L., COLLIN DE L'HORTET G.
Diabète et maladies métaboliques. – 4e édition.
Paris : Masson, 2003.- 407p.

46. PHILIPPE J., MARINI M., POMETTA D.
Le diabète : guide du praticien.
Genève : Médecine et Hygiène, 1994.- 189p.

47. POORTMANS J.R., BOISSEAU N.
Biochimie des activités physiques.
Paris : De Boeck, 2002.- 479p.

48. RIECHMAN S.E., SCHOEN R.E., WEISSFELD J.L., THAETE F.L., KRISKA A.M.
Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men.
Obes. Res., 2002, 10, 1065-1073

49. ROSS R., JANSSEN I.
Is abdominal fat preferentially reduced in response to exercise-induced weight loss?
Med. Sci. Sports Exerc., 1999, 31 (suppl. 11), S568-S572

50. SCHEEN A.J.
Insulino-résistance : de l'obésité au diabète non insulinodépendant.
In : « Insulino-résistance » / MESSING B.
Arnette, 1999, 43-59

51. SCHEEN A.J.
Le concept d'insulinosensibilité.
Diab. Métab., 2001, 27, 193- 200

52. SCHEEN A.J., JANDRAIN B.J.
Adaptations hormono-métaboliques à l'exercice musculaire.
Rev. Med. Liège, 2001, 56, 195-199

53. SCHEEN A.J., PAQUOT N.
Effets métaboliques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.
Rev. Med. Liège, 2001, 56, 239-243

54. SELAM J.L.
Complications métaboliques aigues du diabète sucré (acidocétose, hypoglycémie, hyperosmolarité, acidose lactique).
Rev. Prat., 2000, 50 (4), 443-450

55. SLAMA G.
Prise en charge du diabète de type 2 non insulinodépendant.
Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2000.- 106p.

56. WILMORE J.H., COSTILL D.L.
Physiologie du sport et de l'exercice : adaptations physiologiques à l'exercice physique.- 2e édition.
Paris : De Boeck, 2002.- 736p.

57. WING R.R.
Physical activity in the traitment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues.
Med. Sci. Sports Exerc., 1999, 31, S547-S552

Référence internet :

58. ANAES
Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Texte des recommandations. Recommandations pour la pratique clinique.
Mars 2000
www.anaes.fr, 2004

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Charles DIDIER**

Sujet :

Activité physique et diabète

Jury :

-Président : Mme Monique MARCHAND-ARVIER, Maître de conférences
-Juges : Mme Christine PERDICAKIS, Maître de conférences
Mme Marie-Hélène KALINOWSKI, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 1er avril 2005

Le Président du jury et Directeur de Thèse

Mme Monique MARCHAND-ARVIER,
Maître de conférences

Vu et approuvé

Nancy, le 8 avril 2005

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1,

Chantal FINANCE

N° 2170

Vu,

Nancy, le 13 avril 2005

Le Président de l'Université
Henri Poincaré – Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1 LE PRESIDENT

Jean-Pierre FINANCE

Imprimé par le service reprographie
de la Faculté de Pharmacie de Nancy

N° d'identification : PH Nancy 05 n° 32

TITRE

ACTIVITE PHYSIQUE ET DIABETE

Thèse soutenue le 13 mai 2005
Par Charles DIDIER

RESUME :

On distingue deux types de diabète :

- le diabète insulinodépendant (type 1) qui résulte de la destruction sélective des cellules Bêta des îlots de Langerhans et dont l'unique traitement est l'insulinothérapie,
- le diabète non insulinodépendant (type 2), consécutif à une insulinorésistance et à un trouble de l'insulinosecrétion, dont le traitement repose sur des règles hygiéno-diététiques et si besoin une thérapeutique orale voire l'insulinothérapie.

L'un comme l'autre s'accompagnent de complications redoutables.
La réalisation de tout mouvement nécessite l'apport d'énergie et donc la synthèse d'ATP. Pour y parvenir, l'organisme possède trois grands systèmes énergétiques : le système ATP-PCr, le système glycolytique et le système oxydatif. Tous trois sont régulés par un système endocrinien complexe.
L'activité physique tient une place importante dans la prise en charge des patients diabétiques car elle est bénéfique sur le plan métabolique, cardiovasculaire et psychologique. Elle ne reste cependant pas sans risques qui peuvent être maîtrisés grâce au respect de règles simples basées sur l'auto-surveillance et l'expérience personnelle.

MOTS CLES : Sports – Diabète

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. MARCHAND-ARVIER Maître de conférences	**Laboratoire d'hématologie et de physiologie**	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 6

Thèmes :
1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicaments
4 – Alimentation - Nutrition
5 – Biologie
6 – Pratique professionnelle