

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 Janvier 2015  
Par Mlle PREVOST Elodie**

---

**Place de l'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE dans la prise en charge du  
diabète de type 1**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. BROUSSEAU Thierry, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Mlle DUMONT Julie, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** M. FLOQUET Philippe, Docteur en Pharmacie





**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique





**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# REMERCIEMENTS

## ***A mon président de jury :***

Monsieur BROUSSEAU Thierry, Professeur de biochimie à la Faculté de Lille.  
Je vous remercie de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury et d'avoir  
accepté de juger mon travail.  
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

## ***A mes assesseurs :***

Mademoiselle DUMONT Julie, Maître de conférences à la Faculté de Lille.  
Je vous suis très reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant  
d'encadrer cette thèse. Merci pour votre aide et soutien tout au long de la confection de ce  
travail. Un grand merci également pour votre disponibilité, vos multiples conseils et pour le  
temps que vous avez consacré à ce travail.

Pour tout cela, permettez-moi de vous adresser mes remerciements et ma sincère  
reconnaissance.

Monsieur FLOQUET Philippe, Docteur en Pharmacie, Membre du Conseil Central de la  
Section D de l'Ordre National des Pharmaciens.  
Vous avez accepté de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury de thèse.  
Veuillez recevoir l'expression de ma grande estime et ma profonde gratitude.

## ***Au personnel du service endocrinologie de l'hôpital Claude Huriez :***

Et plus particulièrement à Nicole BERTIN,  
Je vous remercie de l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de cette recherche. Merci de  
m'avoir donné accès à certaines informations pour le bon déroulement de mon travail. Je  
vous suis également reconnaissante d'avoir accepté de relire une partie de mon travail.

Je désire également dédier cette thèse :

***A mes parents et mes frères, David et Jérémy,***

Vous m'avez fait confiance en me soutenant et en m'accompagnant tout au long de mes études. Des études qui n'ont pas été faciles mais qui, grâce à vos sacrifices, aboutissent enfin. Je vous en suis très reconnaissante. Mille Mercis.

***A ma famille,***

Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant ces années d'études.

***A Alexis, mon mari,***

Je tiens tout particulièrement à te remercier pour la patience et le soutien sans faille dont tu as fait preuve pendant mes années d'études. Tu as toujours été présent dans les bons et mauvais moments. Pour cela, je ne te remercierai jamais assez.

***A Ophélie & Julie,***

Une attention particulière pour vous deux, avec qui j'ai partagé beaucoup de moments de doutes surtout les examens approchant, mais avec qui je ne retiens que le meilleur : l'écoute, l'entraide, la gentillesse, la générosité. C'est grâce à votre présence à mes côtés que je garde un très bon souvenir de ces années d'études et je vous en suis reconnaissante. De longues années d'amitié nous attendent ...  
Merci

***A mes amis,***

Un grand merci à chacun d'entre vous qui m'avez toujours soutenue, aidée. Grâce à vous et votre compréhension, je suis arrivée à l'aboutissement de longues années de travail. Recevez mes plus profonds remerciements.

***A mes patrons et collègues,***

Merci pour votre soutien, vos encouragements, vos petites attentions.

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES UTILISES.....</b>	<b>17</b>
<b>FIGURES .....</b>	<b>21</b>
<b>TABLEAUX.....</b>	<b>25</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>27</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LE DIABETE DE TYPE 1 .....</b>	<b>29</b>
I.    DEFINITION .....	29
II.   EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 1 .....	30
II.1. <i>Dans le monde</i> .....	30
II.2. <i>En Europe</i> .....	30
II.3. <i>En France</i> .....	30
II.4. <i>Selon l'âge</i> .....	30
II.5. <i>Selon le sexe</i> .....	31
II.6. <i>Selon la corpulence</i> .....	32
II.7. <i>Selon la zone géographique</i> .....	32
III.  ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 1 .....	34
III.1. <i>Histoire naturelle du diabète de type 1</i> .....	34
III.2. <i>Insulino-sécrétion chez un patient normal</i> .....	35
III.3. <i>Réaction auto-immune du sujet diabétique de type 1</i> .....	36
III.4. <i>Facteurs de susceptibilité du diabète de type 1</i> .....	38
III.4.1.  Facteurs génétiques .....	38
III.4.2.  Facteurs immunologiques et infectieux .....	39
III.4.3.  Facteurs environnementaux .....	41
IV.  DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE .....	42
IV.1. <i>Circonstances de découverte</i> .....	42
IV.2. <i>Diagnostic clinique</i> .....	42
IV.2.1.  Polyurie .....	42
IV.2.2.  Polydypsie .....	43
IV.2.3.  Amaigrissement.....	43
IV.2.4.  Acidocétose diabétique.....	43
IV.2.5.  Autre.....	45
IV.3. <i>Diagnostic biologique</i> .....	45
IV.3.1.  Hyperglycémie.....	45
IV.3.2.  Glycosurie .....	46
IV.3.3.  Insulinémie et peptide C .....	46
IV.3.4.  Auto-anticorps .....	47
IV.4. <i>Examens complémentaires</i> .....	50
IV.4.1.  Bilan rénal .....	50
IV.4.2.  Recherche d'autres maladies auto-immunes .....	53
IV.4.3.  Bilan lipidique, examen cardio-vasculaire et autres.....	54
V.  COMPLICATIONS .....	55
V.1. <i>Complications aiguës</i> .....	55
V.1.1.  Hyperglycémie .....	55
V.1.2.  Hypoglycémie .....	55
V.1.3.  Acidocétose diabétique et coma acidocétosique .....	58

V.1.4. Syndrome de Mauriac .....	59
V.2. <i>Complications chroniques</i> .....	59
V.2.1. Complications macro-angiopathiques.....	59
V.2.2. Complications micro-angiopathiques.....	60
V.2.3. Autres complications .....	65
VI. SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE .....	70
VI.1. <i>Suivi clinique</i> .....	70
VI.2. <i>Suivi biologique</i> .....	71
VI.2.1. Autosurveillance .....	71
VI.2.2. L'Hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	73
VI.2.3. Surveillance rénale .....	76
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENTS ET MATERIEL.....</b>	<b>77</b>
I. MESURES HYGIENO-DIETETIQUES .....	77
II. L'INSULINOTHERAPIE .....	78
II.1. <i>Historique et structure de l'insuline</i> .....	78
II.1.1. Découverte de l'insuline et première injection .....	78
II.1.2. Structure de l'insuline .....	78
II.2. <i>Biosynthèse de l'insuline</i> .....	80
II.3. <i>Rôle de l'insuline</i> .....	81
II.3.1. Récepteurs à l'insuline .....	81
II.3.2. Effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique .....	82
II.3.3. Effets de l'insuline sur le métabolisme lipidique.....	83
II.3.4. Effets de l'insuline sur le métabolisme protéique .....	85
II.4. <i>L'insuline pour vivre : Insuline basale</i> .....	85
II.4.1. Insuline humaine à action retardée.....	85
II.4.2. Analogues de l'insuline à action retardée .....	86
II.5. <i>L'insuline pour manger : Insuline rapide</i> .....	88
II.5.1. Insulines rapides .....	88
II.5.2. Analogues rapides de l'insuline : Insuline « ultrarapide » .....	89
II.6. <i>Les insulines biphasiques</i> .....	90
II.7. <i>Effets indésirables de l'insuline</i> .....	91
II.7.1. Effets indésirables généraux de l'insuline.....	91
II.7.2. Inconvénients de l'insuline humaine. ....	93
II.8. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	93
II.9. <i>Précautions d'emploi</i> .....	94
II.10. <i>Schémas d'injections</i> .....	94
II.10.1. Schéma à 2 injections par jour.....	94
II.10.2. Schéma à 3 injections par jour.....	95
II.10.3. Schéma à 4 injections par jour.....	96
III. FACTEURS INFLUENÇANT LE TRAITEMENT.....	97
III.1. <i>Influence du site d'injection et de la taille de l'aiguille utilisée</i> .....	98
III.1.1. Le bras .....	98
III.1.2. La cuisse .....	99
III.1.3. L'abdomen.....	99
III.1.4. Les fesses .....	100
III.2. <i>Influence de la technique d'injection avec ou sans pli cutané</i> .....	100
IV. MATERIEL UTILISE POUR LES INJECTIONS .....	102
IV.1. <i>Les seringues</i> .....	102

IV.2. Les stylos .....	104
IV.3. Les aiguilles.....	106
IV.4. Les différentes étapes lors d'une injection d'insuline.....	106
V. LES POMPES A INSULINE .....	107
V.1. Pompe à insuline externe (PIE) .....	107
V.1.1. Définition .....	107
V.1.2. Indications.....	108
V.1.3. Avantages.....	108
V.1.4. Inconvénients.....	109
V.2. Pompe à insuline implantable (PII) .....	109
V.2.1. Définition.....	109
V.2.2. Indications.....	110
V.2.3. Avantages.....	110
V.2.4. Inconvénients.....	110
VI. LES TRAITEMENTS D'AVENIR : LES GREFFES D'ÎLOTS DE LANGERHANS .....	111
VI.1. Indications .....	111
VI.2. Procédure.....	111
VI.3. Avantages.....	112
VI.4. Inconvénients .....	112
VII. AUTOSURVEILLANCE CAPILLAIRE.....	113
VII.1. Généralités .....	113
VII.1.1. Définition .....	113
VII.1.2. Objectifs .....	113
VII.1.3. Limites.....	114
VII.2. Matériel indispensable pour l'ASG .....	114
VII.2.1. Stylo autopiqueur et lancettes.....	114
VII.2.2. Lecteurs de glycémie et bandelettes.....	116
VII.2.3. Remboursement.....	118
VII.3. Choix du matériel.....	118
VII.3.1. Choix du lecteur.....	118
VII.3.2. Choix du stylo auto-piqueur .....	119
VII.4. Conseils de bon usage pour effectuer une glycémie capillaire .....	119
VII.5. Carnet d'auto-surveillance glycémique .....	121
VII.6. Élimination des déchets.....	122
<b>TROISIEME PARTIE : L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE.....</b>	<b>123</b>
I. GENERALITES SUR L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE .....	123
I.1. Définition .....	123
I.2. Patients concernés .....	125
I.3. Objectifs .....	125
I.4. Avantages.....	126
I.5. Inconvénients .....	126
II. ORGANISATION D'UNE SEMAINE D'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE A L'HOPITAL CLAUDE HURIEZ DU CHRU DE LILLE .....	127
II.1. Convocations des patients.....	127
II.2. Bilan d'entrée et présentation de la semaine et du personnel soignant aux patients .....	129
II.3. Enquête diététique.....	130
II.4. Les différents ateliers.....	131

II.4.1. Atelier : un peu de physiologie .....	131
II.4.2. Atelier : auto-surveillance/Autocontrôle/Carnet.....	133
II.4.3. Atelier : Groupe de parole/Le vécu du diabète .....	135
II.4.4. Atelier : Rôle de l'insuline - le jeûne et détermination de la dose basale.....	136
II.4.5. Atelier : diabète et dents.....	138
II.4.6. Ateliers diététiques : les groupes d'aliments, le calcul des parts de glucides et les situations particulières.....	138
II.4.7. Atelier : Rôle de l'insuline : manger et détermination des différents ratios .....	150
II.4.8. Atelier : Rôle de l'insuline - bouger et adaptation en cas d'activité physique.	152
II.4.9. Atelier : complications .....	156
II.5. Détermination de la dose de rattrapage.....	157
II.6. Calcul des doses de bolus d'insuline rapide.....	158
III. BILAN APRES UNE SEMAINE ITF .....	159
<b>QUATRIEME PARTIE : ETUDE DE L'IMPACT D'UN STAGE D'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE A L'HOPITAL CLAUDE HURIEZ DU CHRU DE LILLE SUR L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE DES PATIENTS DT1 .....</b>	<b>161</b>
I. INTRODUCTION.....	161
II. POPULATION ET METHODES :.....	162
III. RESULTATS.....	163
IV. DISCUSSION.....	165
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>169</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>171</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>173</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES UTILISES

---

**ACD** : acidocétose diabétique

**ADA** : american diabete association

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ADP** : adénosine diphosphate

**AG** : acide gras

**ALFEDIAM** : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques.

**ANC** : Apports Normaux Conseillés

**ASG** : Autosurveillance glycémique

**ATP** : adénosine triphosphate

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BSA** : sérum albumine bovine

**CG** : Cockcroft et Gault

**CHR** : centre hospitalier régional

**CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease Epidemiology

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**CT**: cholesterol total

**CTLA4** : Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4

**DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

**DASRI-PAT** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux produits par les patients en auto-traitement

**DCCT** : Diabetes control and complications trial

**DE** : dysfonction érectile

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**DIAMOND** : Multinational project for childhood diabetes

**DT1** : diabète de type 1

**ECG** : electrocardiogramme

**ENTRED** : Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques

**EUA** : Excrétion Urinaire d'Albumine

**EVADIAC** : Evaluation dans le Diabète du traitement par implants Actifs

**FID** : Fédération internationale du diabète

**FO** : Fond d'œil

**GABA** : acide gamma-aminobutyrique

**GADA** : glutamate acid decarboxylase antibodies =auto-anticorps anti-glutamate décarboxylase

**GH** : Growth hormone

**GLUT** : Transporteur du glucose

**HbA1c** : hémoglobine glyquée

**HbF** : hémoglobine foetale

**HDL** : high-density lipoprotein

**HGPO** : Hyperglycémie provoquée orale

**HLA** : human leukocyte antigen

**HPL** : Hormone placentaire lactogène

**HTA** : hypertension artérielle

**IAA** : auto-anticorps anti-insuline

**IA-2** : auto-anticorps anti-thyrosine phosphatase

**ICA** : islet cell antibody

**IDM** : infarctus du myocarde

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**IG** : index glycémique

**IGF** : Insuline-Growth-Factor

**IL2RA** : Interleukin 2 receptor alpha

**IM** : intra-musculaire

**IMC** : indice de masse corporelle

**INS** : insuline

**InVS** : Institut national de Veille Sanitaire

**ICA** : Islet cell antibodies = Auto-anticorps anti îlots de Langerhans

**IR** : Récepteur à l'Insuline

**IRS** : Substrat des récepteurs à l'insuline

**ISPAD** : the international society for pediatric and adolescent diabetes

**ITF** : Insulinothérapie fonctionnelle

**IV** : intra-veineuse

**LADA** : Latent auto-immune diabetes of the adult

**LDL** : low-density lipoprotein

**LPPR** : liste des produits et prestations remboursables

**MDRD** : Modification of diet in renal disease

**MODY** : Maturity-onset diabetes of the young

**NDM** : Neonatal diabetes mellitus  
**NO** : oxide nitrique  
**NPH** : neuter protamine hagedorn  
**OMD** : oedème maculaire diabétique  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OR** : Odd Ratio  
**PENIA** : particule enhanced nephelometric immuno assay  
**PETIA** : particule enhanced turbidimetric immuno assay  
**PIE** : Pompe à insuline externe  
**PII** : Pompe à insuline implantable  
**PI3K** : phosphatidylinositol-3 kinase  
**PPR** : Photocoagulaion pan-rétinienne  
**PTP** : protéine tyrosine phosphatase  
**PTPN22** : protéine tyrosine phosphatase 22  
**RCQ** : ration calorique quotidienne  
**RD** : Rétinopathie diabétique  
**RE** : réticulum endoplasmique  
**RIA** : radio-immunodosage  
**ROS** : Radicaux libres de l'oxygène  
**SEP** : sclérose en plaques  
**SMI** : schéma multi-injections  
**TG** : triglycéride  
**TGF** : transporteur de glucose facilitant  
**TSH** : Thyroïd Stimulating Hormone  
**UI** : unité internationale  
**VEGF** : Vascular endothelium growth factor  
**VLDL** : very-low-density lipoprotein  
**VNTR** : Variable number tandem repeat



# FIGURES

---

**Figure 1** : Incidence du diabète de type 1 survenant avant l'âge de 14 ans entre 1990 et 1999, standardisée sur l'âge (Etude DIAMOND faite sur la période 1990-1999)

**Figure 2** : Histoire naturelle du diabète de type 1

**Figure 3** : Modulation de la sécrétion d'insuline

**Figure 4** : Mécanisme de mort des cellules  $\beta$

**Figure 5** : L'insulite, marque histologique du DT1 ; photo 1 : îlot de Langerhans normal ; photo 2 : infiltrat de lymphocytes T et B, macrophages, détruisant les cellules  $\beta$  constituant l'insulite

**Figure 6** : Incidence des maladies infectieuses (A) et auto-immunes (B) au cours du temps

**Figure 7** : Mécanisme de l'acidocétose diabétique

**Figure 8** : Les différentes étapes de la synthèse d'insuline et libération du peptide-c

**Figure 9** : Formule de Cockcroft et Gault

**Figure 10** : Formule MDRD simplifiée

**Figure 11** : Formule CKD-EPI

**Figure 12** : Photo a : Nodule cotonneux associé à une hémorragie en « flammèches » ; Photo b : Présence de nombreux nodules cotonneux

**Figure 13** : Photo a : Hémorragies rétinienne en tâches témoignant d'une ischémie rétinienne sévère. Photo b : Néovaisseaux pré-rétiniens, RD proliférante

**Figure 14** : Nécrobiose lipoïde localisée au niveau des tibias chez une femme diabétique âgée de 59 ans

**Figure 15** : Nécrobiose lipoïde aggravée en ulcération, localisée sur la jambe droite d'une femme DT1 obèse âgée de 37 ans

**Figure 16** : Granulome annulaire localisé au niveau du dos des mains

**Figure 17** : Mal perforant plantaire

**Figure 18** : Utilisation du monofilament

**Figure 19** : Composition qualitative et quantitative des différentes hémoglobines chez un adulte sain

**Figure 20** : Processus de glycosylation de l'hémoglobine A

**Figure 21** : Structure de l'insuline humaine

**Figure 22** : Comparaison de structure de l'insuline humaine par rapport à l'insuline bovine et porcine

**Figure 23** : Représentation schématique du récepteur de l'insuline

**Figure 24** : Mécanisme de stimulation du transport du glucose par l'insuline : exemple du transporteur GLUT4

**Figure 25** : Sites d'action de l'insuline chez l'homme

**Figure 26** : Cinétique d'action de l'insuline humaine à action retardée

**Figure 27** : Cinétique d'action d'analogue de l'insuline à action retardée

**Figure 28** : Structure des analogues de l'insuline commercialisés en 2010

**Figure 29** : Cinétique d'action de l'insuline humaine à action rapide

**Figure 30** : Cinétique d'action d'analogue de l'insuline à action ultra-rapide

**Figure 31** : Effets de l'insuline sur les mouvements du potassium à travers les cellules

**Figure 32** : Schéma à deux injections et répartition des glucides alimentaires chez un enfant qui reçoit six repas par jour

**Figure 33** : Cinétique de l'insulinothérapie basal-bolus en 4 injections pour 3 repas : insuline rapide (en jaune) injectée une demi-heure avant les repas et insuline retard (en vert) au coucher

**Figure 34** : Différents schémas d'insulinothérapie basal-bolus sur 24 heures

**Figure 35** : Image IRM chez un patient DT1 de corpulence normale (IMC : 21.7 kg/m<sup>2</sup>) : en **a**, le patient a utilisé une aiguille de 5 mm, tandis qu'en **b** une de 8 mm

**Figure 36** : Cliché de scanner représentant l'abdomen d'un patient de poids normal (IMC compris entre 18 et 25 kg/m<sup>2</sup>)

**Figure 37** : Cliché de scanner représentant l'abdomen d'un patient maigre (IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>)

**Figure 38** : Cliché de scanner représentant l'abdomen d'une patiente. Le tissu sous-cutané est plus épais

**Figure 39** : Tomodensitométrie chez un patient DT1 de corpulence normale

**Figure 40** : Injection d'insuline avec pli cutané à 90 ou 45 degrés pour des aiguilles longues (8mm et plus)

**Figure 41** : Injection d'insuline sans pli cutané pour des aiguilles courtes

**Figure 42** : Photo d'une seringue à insuline

**Figure 43** : Mini seringue à insuline Daily Dose

**Figure 44** : Mini seringue Daily Dose comparée à une seringue à insuline classique

**Figure 45** : Mini seringue Daily Dose et étui de rangement

**Figure 46** : Stylo injecteur d'insuline réutilisable

**Figure 47** : Eléments composants une pompe à insuline externe

**Figure 48** : Influence de la fréquence de l'autosurveillance glycémique sur l'HbA1c

**Figure 49** : Stylo auto-piqueur FastClix des laboratoires Accu-Chek

**Figure 50** : Stylo auto-piqueur Glucoject Dual® des laboratoires Menarini

**Figure 51** : Lancettes à usage unique BD Microtainer® Contact des laboratoires BD

**Figure 52** : Lecteurs de glycémie Accu-chek mobile

**Figure 53** : Lecteur de glycémie Glucofix Premium

**Figure 54** : Les différentes étapes de la mesure de la glycémie capillaire

**Figure 55** : Exemple de carnet d'autosurveillance glycémique

**Figure 56** : Variation de l'insulinémie chez un sujet non diabétique qui consomme trois repas par jour

**Figure 57** : Planning de la semaine ITF à l'hôpital Huriez de Lille

**Figure 58** : Exemple de schéma dessiné au tableau devant les patients

**Figure 59** : Synthèse du glycogène, mise en réserve du glucose suite à la sécrétion d'insuline

**Figures 60a et 60b** : Exemple de photos du « répertoire en image des glucides »

**Figures 61a et 61b** : Exemple de quelques pages du « Petit livre de la minceur »

**Figure 62** : Eléments de base pour le calcul des parts de glucides

**Figure 63** : Apport en glucides des différentes pâtes prêtes à l'emploi du commerce



# TABLEAUX

---

**Tableau 1** : Incidence du diabète de type 1 dans le monde en fonction du sexe en 1997 en nombre de cas pour 100 000 habitants

**Tableau 2** : Classification d'un sujet en fonction des valeurs de l'IMC

**Tableau 3** : Principaux gènes de susceptibilité dans le DT1

**Tableau 4** : Spécificité, sensibilité des autoanticorps dans le diabète de type 1

**Tableau 5** : Normes de l'albuminurie en fonction du mode de prélèvement des urines

**Tableau 6** : Normes de la clairance à la créatinine et de la créatininémie

**Tableau 7** : Classification de la rétinopathie diabétique

**Tableau 8** : Les différents stades de la néphropathie diabétique

**Tableau 9** : Objectifs glycémiques idéaux chez le DT1 (on tolère des niveaux de glycémie plus élevés chez les sujets âgés)

**Tableau 10** : Valeurs usuelles des corps cétoniques dans le sang et les urines

**Tableau 11** : Objectifs glycémiques en terme d'HbA1c en fonction de l'âge

**Tableau 12** : Corrélation entre HbA1c (en %) et taux de glucose plasmatique (en mg/dl et en mmol/l)

**Tableau 13** : Localisation des principaux transporteurs du glucose et affinité pour le glucose

**Tableau 14** : Adaptation de l'insuline en fonction des situations lors du jeûne glucidique

**Tableau 15** : Composition lipidique de quelques aliments du groupe des viandes, poissons, œufs

**Tableau 16** : Equivalence glucidique de quelques fruits

**Tableau 17** : Utilisation des différentes céréales sous des formes variées

**Tableau 18** : Exemple du calcul du nombre de part de glucides dans un repas

**Tableau 19** : Classification de certains aliments en fonction de leur index glycémique

**Tableau 20** : Relevé alimentaire distribué chaque jour aux patients DT1 dans lequel ils retranscrivent toutes les données nécessaires pour une bonne analyse des ratios

**Tableau 21** : Exemple de tableau utile pour l'analyse du profil glycémique face à une activité sportive

**Tableau 22** : Application de l'ITF dans une situation de la vie quotidienne, lors d'un dîner chez une patiente traitée par pompe à insuline



# **INTRODUCTION**

---

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie multifactorielle fréquente touchant environ 180 000 sujets en France (1). Outre la normalisation glycémique, les objectifs de la prise en charge du patient DT1 ont pour fondement la prévention des complications aiguës et tardives de la maladie, ainsi que le rétablissement d'une vie sociale, professionnelle, et familiale de qualité. Des progrès considérables ont été réalisés depuis l'avènement des schémas « basal-bolus » jusqu'à l'apparition des algorithmes de calcul dans les programmes d'insulinothérapie fonctionnelle (ITF).

La notion d'ITF est un concept récent mais de plus en plus enseigné chez les patients diabétiques de type 1, en particulier au C.H.R.U. de Lille. Il s'agit d'un outil pédagogique ayant pour but de donner le plus de liberté possible au patient DT1 par rapport à sa maladie, en lui permettant de se réappropriier son traitement, tout en visant le meilleur équilibre glycémique possible. Pour cela, l'ITF enseigne au patient DT1 l'insulinothérapie basale-prandiale, par le calcul des doses d'insuline les plus proches possibles des besoins réels, libérant ainsi le patient de nombreuses contraintes alimentaires.

Dans cette thèse, nous verrons dans un premier temps la physiopathologie du DT1, puis nous nous attarderons sur les traitements et le matériel du patient atteint par cette maladie. Dans une troisième partie, nous définirons les modalités de l'ITF. Enfin, nous présenterons les résultats d'une étude réalisée au sein de l'hôpital Claude Huriez du C.H.R.U de Lille, visant à évaluer l'impact de l'ITF sur l'équilibre glycémique du patient DT1.



# Première partie : Le diabète de type 1

---

## I. Définition

Le diabète de type 1 est une maladie métabolique chronique auto-immune qui consiste en la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Ces cellules endocrines sont indispensables à la sécrétion d'insuline, hormone essentielle à l'importation de glucose, première source énergétique des cellules du corps humain. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang c'est-à-dire une hyperglycémie. Cette dernière se déclare lorsque 80 à 90% des cellules  $\beta$  sont détruites.

Le diabète de type 1 est une maladie qui survient à tout âge, bien qu'il est plus souvent diagnostiqué durant l'enfance, l'adolescence ou chez les jeunes adultes (2).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et depuis 1999, un sujet est considéré comme diabétique s'il remplit une des conditions suivantes :

- Glycémie à jeun  $\geq 126$  mg/dl (soit 0,7 mmol/l)
- Glycémie à n'importe quel moment de la journée  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)
- Test HGPO (hyperglycémie provoquée orale) positif c'est-à-dire glycémie  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) deux heures après l'ingestion de 75g de glucose
- Présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) (3).

Il existe d'autres formes cliniques comme le diabète de type 1 lent encore appelé LADA (Latent Auto-immune Diabetes of the Adult). Son début est tardif et progressif, à l'image du diabète de type 2 avec lequel il est parfois confondu (4). Il existe également d'autres formes particulières de diabète de type 1 : le diabète MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young) et le diabète NDM (Neonatal Diabetes Mellitus). Ce sont des formes très rares de diabètes qui résultent de la mutation d'un seul gène (5).

Dans cette thèse, nous n'aborderons pas ces types de diabète. Nous ne développerons que le diabète de type 1.

## **II. Epidémiologie du diabète de type 1**

### **II.1. Dans le monde**

En 2011, il y avait 490 100 enfants de moins de 15 ans ayant un DT1 dans le monde, et 70000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (6).

### **II.2. En Europe**

En Europe, on compte en 2011, 116000 enfants (de 0 à 14 ans) avec un diabète de type 1, 18000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an (6).

La prévalence augmente de 3% chaque année. En 2020, elle devrait atteindre 160 000 cas en Europe (7).

### **II.3. En France**

En France, le dernier recensement s'est fait en 2007, grâce à l'étude ENTRED (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques). On estimait à plus de 20 000 le nombre d'enfants ayant un diabète de type 1. Le taux d'incidence du DT1 en France était de 15 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans, en 2007 (8).

Selon l'étude ENTRED 2007-2010, il y a plus de 3 millions de diabétiques en France et parmi eux, 6% sont DT1 ce qui représente 180 000 personnes (1).

### **II.4. Selon l'âge**

Le diabète de type 1 survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes. L'âge moyen du diagnostic de la maladie était de 10,6 ans entre 1988 et 1997 en France d'après un rapport de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) (8).

Le taux d'incidence atteint son maximum à la puberté (9).

L'étude DIAMOND (Multinational Project for Childhood Diabetes : Projet multinational pour le diabète infantile) [étude de 1990 à 1999] montre que les enfants âgés de 5 à 9 ans et ceux de 10 à 14 ans ont un risque respectivement augmenté de 62% (OR=1,62, [IC95%]=[1,57 ; 1,66]) ; et 94% (OR=1,94, [IC95%]=[1,89 ; 1,98]) de développer un DT1 par rapport aux enfants de 0 à 4 ans.

En revanche, l'incidence chez les jeunes adultes de plus de 15 ans montre peu de signe de hausse (7).

La moyenne d'âge des diabétiques de type 1 en France métropolitaine est de 42 ans selon l'étude ENTRED. Dès 45 ans, le DT1 devient plus marginal puisque 8% des DT1 ont entre 45 et 54 ans ; 3% entre 55 et 64 ans et moins de 1% au-delà (1).

## **II.5. Selon le sexe**

Dans la plupart des populations, le diabète de type 1 touche aussi bien les filles que les garçons (9).

D'après l'étude DIAMOND publiée en 1997, le sex-ratio, c'est-à-dire le rapport entre le nombre d'individus de sexe masculin et celui de sexe féminin, diverge selon les continents : l'Europe étant le seul continent où l'on observe un léger excès d'hommes (55%) par rapport aux femmes (45%). Sur le continent nord-américain, on observe un ratio plus important de femmes ayant un DT1 (67%), il en est de même en Asie (85%), en Océanie, en Afrique (Tableau 1) (10).

Continent	Hommes (cas/100 000 hab)	Femmes (cas/100 000 hab)
Europe	23	19
Amérique du Nord	5	10
Amérique centrale et Ouest Indien	1	2
Amérique du Sud	0	2
Asie	1	6
Océanie	0	4
Afrique	0	3
total	30	46

**Tableau 1** : Incidence du diabète de type 1 dans le monde en fonction du sexe en 1997 en nombre de cas pour 100 000 habitants (10)

En France, des recensements de nouveaux cas de DT1 chez les enfants de 0 à 19 ans ont été effectués entre 1988 et 1997 par le service médical des Caisses nationales d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS). Le taux d'incidence était statistiquement plus élevé chez les garçons que chez les filles (54,2% contre 45,8%) (11).

## **II.6. Selon la corpulence**

Alors que le surpoids constitue le facteur de risque majeur du diabète de type 2, il n'en est rien pour le diabète de type 1. Selon l'InVS, 14% des diabétiques de type 1 sont considérés comme obèses, 30% sont en surpoids et 56% ont un IMC (Indice de Masse Corporelle correspondant au poids divisé par le carré de la taille et exprimé en kg/m<sup>2</sup>) normal c'est-à-dire compris entre 18.5 et 24.9 kg/m<sup>2</sup> (Tableau 2) (12). Toutefois, la surveillance du poids et l'équilibre nutritionnel sont à intégrer dans la prise en charge du diabète de type 1. Ceci pour éviter l'apparition d'autres pathologies dues à un surpoids (hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie) qui pourraient contribuer à une apparition plus précoce de complications chroniques (1).

Classification	IMC (en kg/m <sup>2</sup> )
<b>Maigreur</b>	<18,5
<b>Normal</b>	18,5 à 24,9
<b>Surpoids</b>	25 à 29,9
<b>Obésité</b>	>30
<b>Obésité massive</b>	>40

**Tableau 2** : Classification d'un sujet en fonction des valeurs de l'IMC (cette classification n'est pas valable chez la femme enceinte) (12)

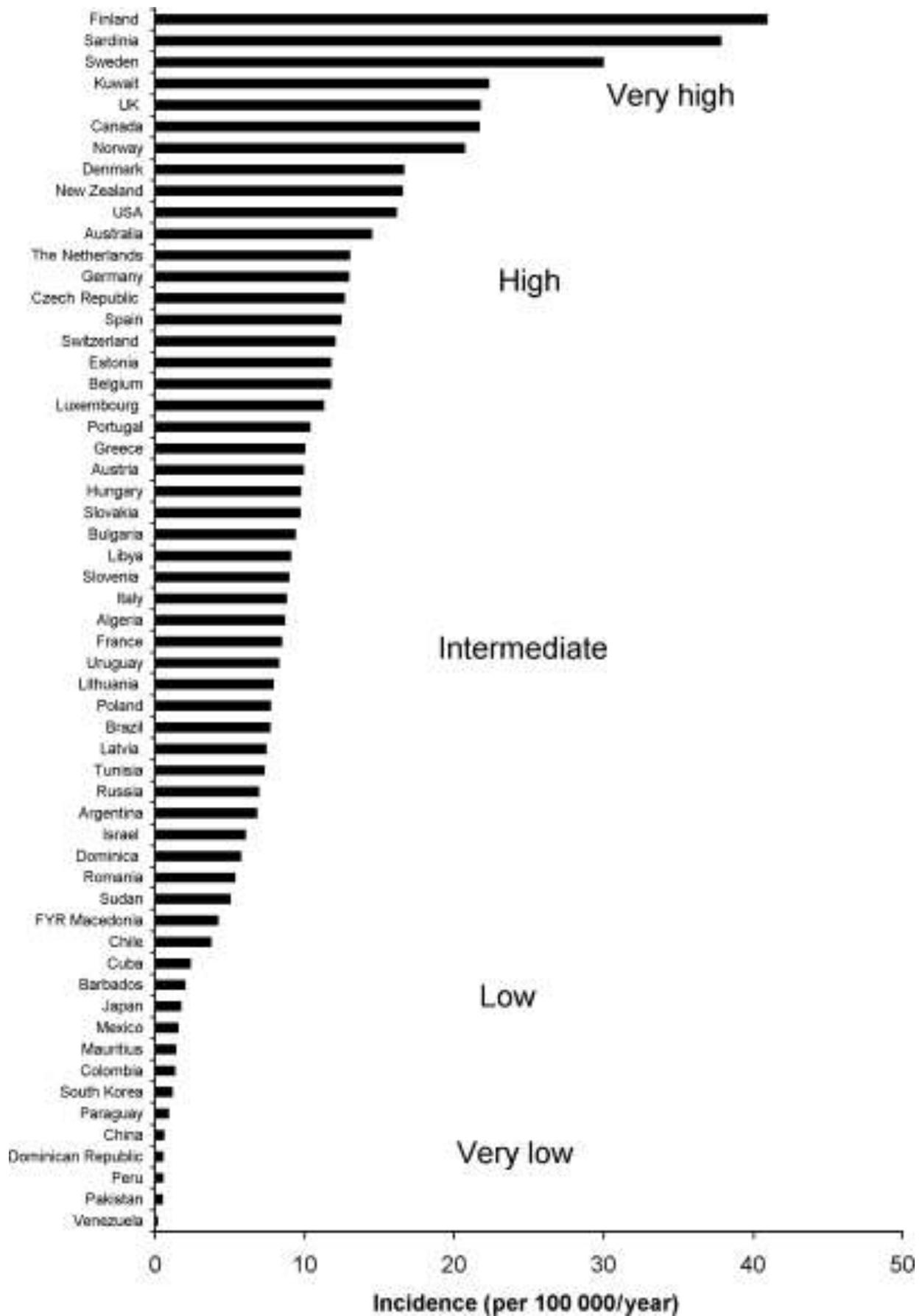
## **II.7. Selon la zone géographique**

Le diabète est une maladie universelle, aucune population n'est épargnée. Cependant, certains pays, surtout les régions développées subissent une augmentation importante de l'incidence du diabète. Nous essaierons d'en expliquer les raisons plus loin dans la thèse (9).

Prenons l'exemple de la Finlande qui est l'un des pays ayant l'incidence la plus élevée. Cette dernière est passée de 31,4 personnes pour 100 000 habitants en 1980 à 64,2 personnes pour 100 000 habitants en 2005 d'après al Harjutsalo et al (13).

Il existe un gradient Nord-Sud très prononcé : les pays du Nord ayant une incidence plus importante que ceux du Sud à l'exception de la Sardaigne qui occupe le deuxième rang européen mais aussi mondial (14).

L'incidence la plus faible concerne les pays en voie de développement tels que le Venezuela, le Pérou, le Pakistan (0,1 personnes pour 100 000 habitants, par an) tandis que la plus élevée concerne la Finlande et la Sardaigne (40,9 personnes pour 100 000 habitants, par an) pendant la période 1990-1999 (Figure 1) (15).



**Figure 1** : Incidence du diabète de type 1 survenant avant l'âge de 14 ans entre 1990 et 1999, standardisée sur l'âge (Etude DIAMOND faite sur la période 1990-1999) (15)

En ce qui concerne les pays de l'Europe de l'Est, on constate une incidence faible mais une augmentation de celle-ci très marquée (9), à l'image de la Roumanie qui est l'un des pays de l'Europe ayant les taux d'incidence les plus bas (3,051/100 000/an pour la période de 1988 à 1997). Ce taux subit une augmentation annuelle très forte de 7,57% entre 1988 et 1997 (16).

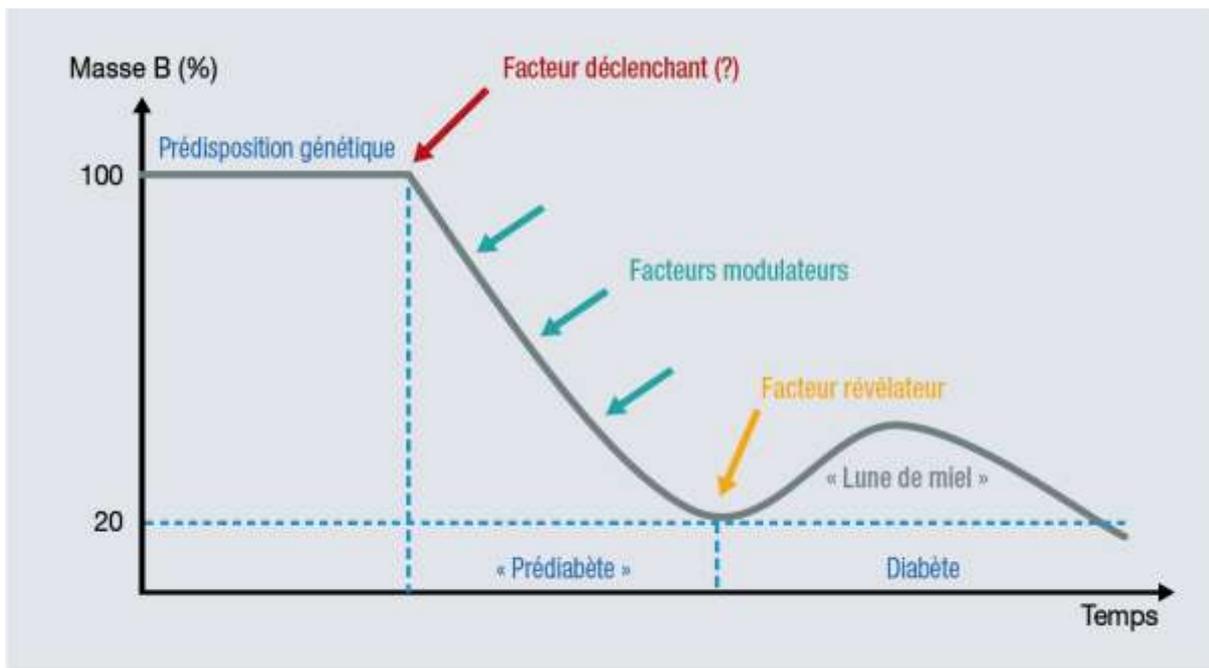
Cette augmentation de l'incidence serait principalement expliquée par l'évolution des expositions environnementales et les changements de style de vie. Ces facteurs de risque seront détaillés plus loin dans la thèse.

### III. Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1

#### III.1. Histoire naturelle du diabète de type 1

On en sait très peu au sujet de la nature et de la cinétique des événements qui ont lieu pendant les premières phases du diabète (18).

On peut distinguer plusieurs phases à la découverte de la maladie (Figure 2) :



**Figure 2** : Histoire naturelle du diabète de type 1 (17)

- une phase de latence dont la durée est principalement contrôlée par des facteurs génétiques.
- une phase préclinique silencieuse pendant laquelle intervient la réaction immunologique d'autodestruction des cellules  $\beta$ , modulée par des facteurs extérieurs.
- une phase clinique : diagnostic de la maladie car présence d'une hyperglycémie, plus de 80% des cellules  $\beta$  sont détruites (17).

- une phase « lune de miel » ou de rémission qui apparaît souvent dans les semaines suivant le diagnostic. L'instauration des injections d'insuline en sous-cutanée et la correction de l'hyperglycémie fait qu'on a une réduction temporaire du besoin en insuline (<0,5 UI/kg/jour) (19).
- s'en suit une phase de destruction définitive des cellules  $\beta$ .

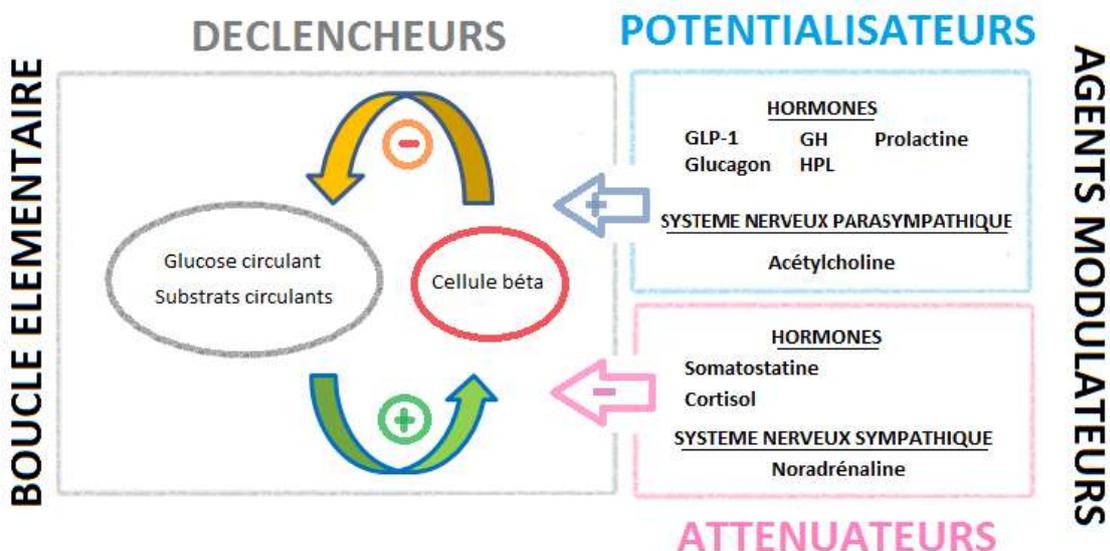
### III.2. Insulino-sécrétion chez un patient normal

Les cellules  $\beta$  qui sécrètent l'insuline sont centralisées au milieu des îlots de Langerhans du pancréas (20).

Le gène de l'insuline s'exprime exclusivement dans la cellule  $\beta$  du pancréas endocrine, cependant un certain nombre d'études récentes suggèrent que des neurones particuliers, situés dans l'hypothalamus, auraient également la capacité d'exprimer le gène et de synthétiser l'hormone (21) (22).

On peut classer les agents modulant la sécrétion d'insuline en trois groupes (Figure 3):

- Les stimuli primaires (ou déclencheurs), qui ont la capacité de déclencher à eux seuls la sécrétion d'insuline. Le principal agent stimulant étant le glucose.
- Les stimuli secondaires (ou potentialisateurs), qui ne peuvent exercer d'effet stimulant direct sur la sécrétion d'insuline, qu'en présence d'un stimulus primaire dont ils amplifient la réponse. Rentrant dans cette catégorie, tous les agents stimulants physiologiques (substrats énergétiques, hormones digestives tels que le GLP-1 (23), glucagon, hormone de croissance (GH), prolactine et hormone placentaire lactogène (HPL) (24), acétylcholine.
- Les agents dits atténuateurs de la sécrétion d'insuline. Ils sont capables de diminuer l'intensité de la réponse sécrétoire au glucose. Il s'agit des neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot, notamment la noradrénaline, et certaines hormones agissant par voie endocrine ou paracrine, comme la somatostatine (3).



**Figure 3** : Modulation de la sécrétion d'insuline (25)

Il existe une relation étroite entre la concentration circulante des nutriments et substrats énergétiques (notamment le glucose), et la sécrétion d'insuline. Cette relation peut se résumer en une boucle de régulation dite « élémentaire » :

- Les substrats circulants (glucose, acides aminés, acides gras non estérifiés, corps cétoniques) stimulent la sécrétion d'insuline ce qui abaisse leur concentration plasmatique.
- Des agents modulateurs, d'origine hormonale ou nerveuse se greffent sur cette boucle en amplifiant ou, au contraire, en atténuant la réponse sécrétoire au glucose et aux autres substrats circulants (3).

### **III.3. Réaction auto-immune du sujet diabétique de type 1**

Le diabète de type 1 est perçu comme une maladie chronique inflammatoire auto-immune associée à l'apparition d'anticorps anti-îlots très tôt dans la vie (26). La maladie comporte donc une période prodromique infra-clinique, c'est-à-dire, une période pendant laquelle un ensemble de signes avant-coureur se manifestent annonçant le début de la maladie. Cette période est caractérisée par une perte sélective des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, productrices d'insuline. Cette maladie s'exprime chez des sujets génétiquement prédisposés (27) et est influencée par des facteurs environnementaux détaillés plus loin (26).

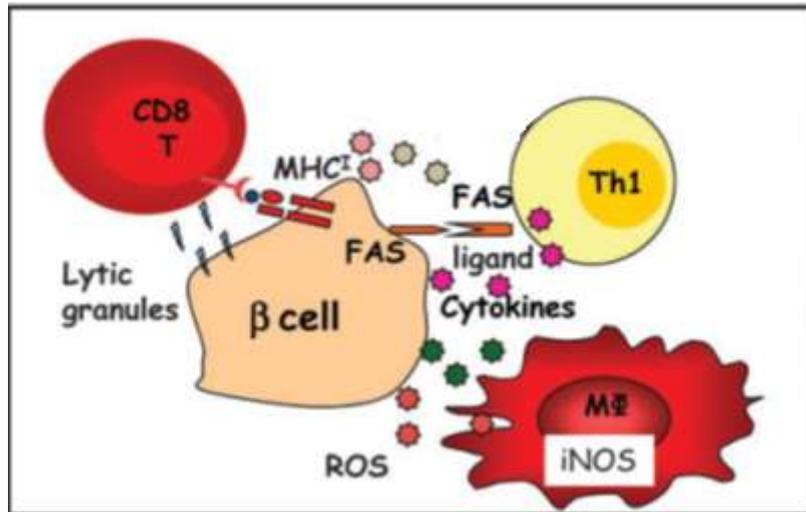
Au moment du diagnostic, seules 10 à 20% des cellules  $\beta$  sont encore fonctionnelles (27).

Dans un système immunitaire qui fonctionne normalement, les cellules T ayant une forte affinité pour les auto-antigènes sont éliminées, ou leur activité est contrôlée par des mécanismes complémentaires. Il en résulte une tolérance immunitaire. Les cellules auto-réactives qui ont échappé à ce système sont sujettes à régulation, prévenant la maladie clinique chez la plupart des individus (28). Dans le diabète de type 1, une immunorégulation défectueuse semble être impliquée (29). Il y a donc activation accrue de lymphocytes auto-réactifs (30).

Dans le DT1, l'autoantigène initial responsable de la réponse immunitaire n'est pas encore clairement identifié. Les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques, les macrophages ou les lymphocytes B, captent cet antigène via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (Figure 4). Celui-ci est dégradé en peptides antigéniques alors présentés aux lymphocytes T CD4. Ces derniers induisent une réponse immunitaire de type cellulaire avec recrutement et activation des macrophages, et des lymphocytes CD8 cytotoxiques. Les lymphocytes CD8 activés produisent des enzymes, notamment les perforines et les granzymes (*Lytic granules sur la figure 4*) responsables de la destruction des cellules  $\beta$ . Les lymphocytes Th1 produisent des cytokines TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 responsables de la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS) et d'oxyde nitrique (NO) ce qui produit une réaction inflammatoire. Ce processus est ralenti par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (interleukines) par la voie Th2 (20).

Les cellules T effectrices peuvent induire un signal d'apoptose des cellules  $\beta$  via les domaines FAS et les FAS ligands.

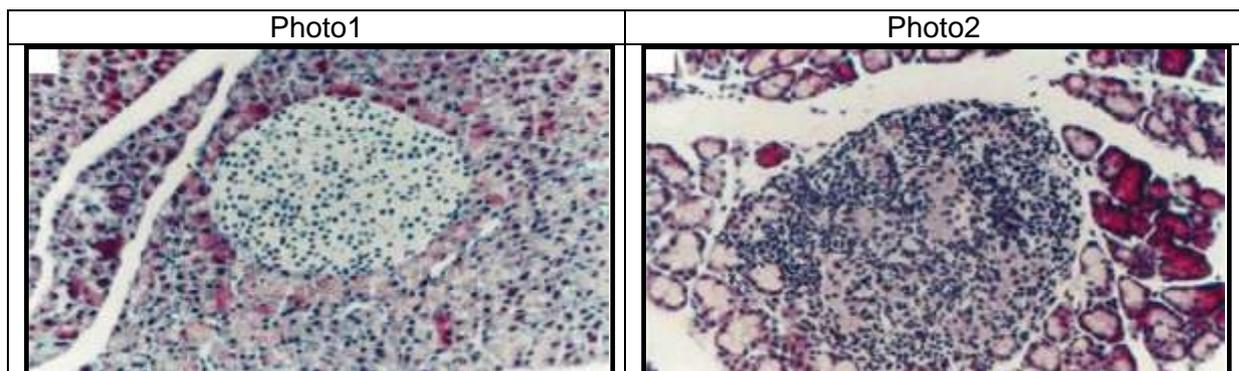
D'autre part, les lymphocytes CD4 produisent des lymphocytes B à l'origine de la synthèse d'anticorps (31).



**Figure 4** : Mécanisme de mort des cellules  $\beta$  (32)

L'insulite (Figure 5) correspond à l'inflammation des îlots pancréatiques suite à l'infiltration par les cellules immunitaires (33).

L'infiltration et donc la destruction des îlots, commence des années avant le diagnostic. Elle augmente progressivement et de manière non uniforme et non synchrone. A terme, elle mène à un diabète de type 1 clinique (34) (35). La vitesse de progression de la maladie dépend du degré d'épitopes, du taux de prolifération des lymphocytes en réponse à l'attaque immunitaire et de l'action des cellules T régulatrices (18).



**Figure 5** : L'insulite, marque histologique du DT1 ; photo 1 : îlot de Langherans normal ; photo 2 : infiltrat de lymphocytes T et B, macrophages, détruisant les cellules  $\beta$  constituant l'insulite (17)

### III.4. Facteurs de susceptibilité du diabète de type 1

Le DT1 est une maladie multifactorielle. Sa survenue est conditionnée par des facteurs génétiques, environnementaux ainsi que par leur interaction. De nombreuses études ont été menées pour essayer d'identifier les facteurs de susceptibilité au DT1.

#### III.4.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle significatif dans la survenue et l'évolution du DT1. L'étude EURODIAB a montré que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale (RR=1,8, [IC95%]=[1,4 ; 2,5]) (58). De plus, il a été montré dans une population de 22650 paires de jumeaux DT1 finlandais, que la concordance entre les paires de jumeaux monozygotes était de 27,3% ([IC95%]=[22,8 ; 31,8]) contre 3,8% chez les jumeaux dizygotes ([IC95%]=[2,7 ; 4,9]) (37). Ainsi, il a été estimé que le DT1 serait dû à 88% à des facteurs génétiques (37).

De nombreuses études ont essayé d'identifier les gènes de susceptibilité au DT1. Les études de liaison génétique et d'association par approche gène-candidat avaient permis d'identifier 5 gènes de susceptibilité au DT1 (les gènes *HLA*, *INS*, *CTLA4*, *PTPN22* et *IL2RA*) (Tableau 3) (39) (40). Depuis, les études d'association par approche pangénomique ont permis d'identifier une quarantaine de loci supplémentaires, potentiellement associés au DT1 (voir annexe 1 (38)).

La variabilité génétique du locus **HLA** de classe II, localisé sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3) représenterait 50% de la susceptibilité génétique à la maladie (41) (42) (43). Les haplotypes DR3 et DR4 du locus HLA seraient 2 fois plus fréquents chez les sujets DT1 que chez les sujets indemnes de la maladie (44). Toutefois, le mécanisme exact par lequel les molécules HLA de classe II confèrent la sensibilité à la destruction auto-immune des îlots pancréatiques n'est toujours pas décrit précisément (38).

En dehors de la région HLA, un deuxième locus de susceptibilité a été cartographié sur le bras court du chromosome 11. Il s'agit d'un polymorphisme de répétition de type VNTR (ou Nombre Variable de Répétition en Tandem = *Variable Number Tandem Repeat*) localisé dans le promoteur du **gène de l'insuline (*INS*)**. Le nombre de répétition affecte la quantité d'insuline produite. La présence de l'allèle à risque augmente le risque de DT1, même chez les personnes qui n'expriment pas le locus de susceptibilité HLA. Dix pourcents des cas de DT1 seraient expliqués par le polymorphisme VNTR du gène de l'insuline (45) (46).

D'autres gènes contribuent également, mais dans une moindre mesure, à la prédisposition génétique du DT1. Le **gène *CTLA4*** (Cytotoxic T Lymphocyte-associated protein 4), localisé sur le chromosome 2q33, contribuerait pour 3% à la prédisposition génétique du DT1. Il s'agit d'un gène codant pour un récepteur inhibant l'activation et les fonctions des cellules T (17) (47) (48) (49). Au sein du locus CTLA4, le polymorphisme A49G est associé au plus grand risque de développer un DT1 (OR = 1,45, [IC95%]=[1,28 ; 1,65]) (50). Quant au gène **PTPN22** (Protein Tyrosin Phosphatase 22), situé sur le chromosome 1p13 et codant la protéine tyrosine phosphatase lymphoïde, il contribuerait pour 1% à la susceptibilité génétique du DT1 (17) (47). Les résultats de méta-analyses ont estimé que chez les sujets européens, le polymorphisme C1858T du gène PTPN22 serait associé à un

risque environ deux fois plus important de DT1. (OR=1,946, [IC95%]=[1,852 ; 2,045]; p<0.001) (51) (52). Enfin, le gène **IL2RA** (interleukin 2 receptor alpha), situé sur le chromosome 10p15 et codant le récepteur CD25 exprimés par les lymphocytes T naïfs, les lymphocytes mémoires et les monocytes activés, contribuerait également à la composante génétique du DT1 (38).

Gènes impliqués	Chromosome
<b>HLA classe II</b>	6p21
<b>INS</b>	11p15
<b>CTLA-4</b>	2q33
<b>PTPN22</b>	1p13
<b>IL2RA</b>	10p15

**Tableau 3** : Principaux gènes de susceptibilité dans le DT1

L'influence des facteurs génétiques est essentielle mais d'autres facteurs sont impliqués dans la destruction des cellules bêta (27).

#### III.4.2. Facteurs immunologiques et infectieux

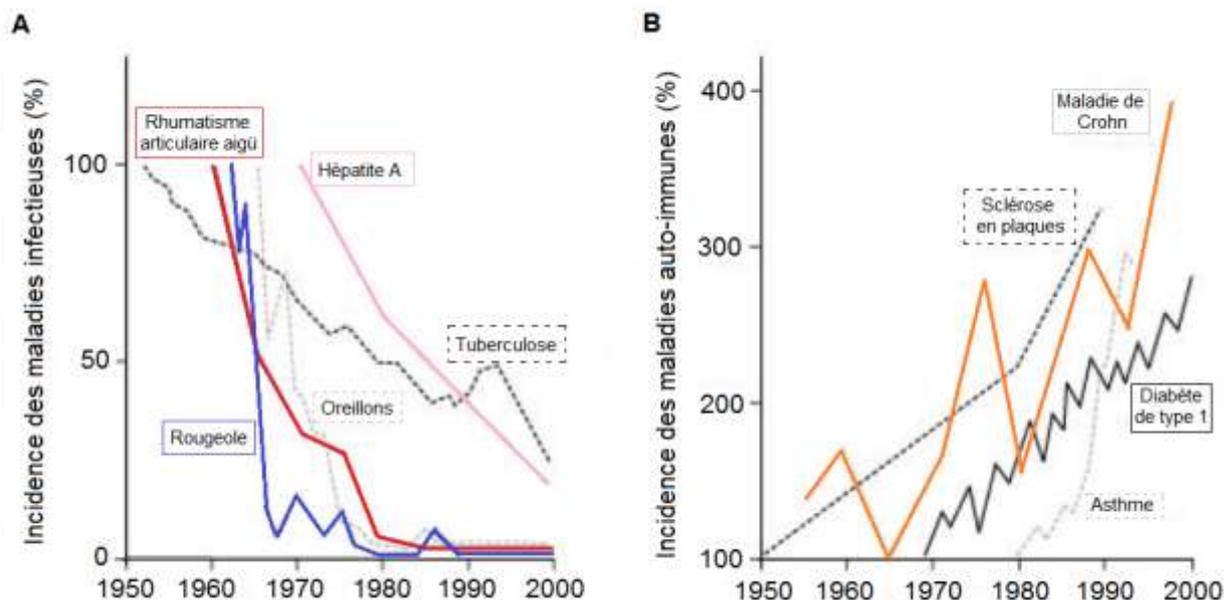
L'apparition des auto-anticorps durant la phase de pré-diabète est le premier signe détectable de l'auto-immunité chez l'homme. Actuellement, 4 auto-anticorps sont identifiés. La positivité de trois ou quatre auto-anticorps est associée à un risque élevé de développer un DT1 au cours des 5 à 10 années suivantes ; le risque est estimé entre 60 et 100% (27). Les auto-anticorps actuellement identifiés sont:

- les auto-anticorps anti-îlots (ICA : islet cell antibody)
- les auto-anticorps anti-insuline (IAAs : insulin antibodies)
- les auto-anticorps anti-GAD (acide glutamic décarboxylase)
- les auto-anticorps contre la tyrosine phosphatase membranaire (IA2) (27) (53)

On observe dans les pays développés, une diminution de l'incidence de nombreuses maladies infectieuses. Ceci s'explique par les traitements par antibiotiques, la vaccination, l'amélioration de l'hygiène, les meilleures conditions socio-économiques. Au contraire, l'incidence des maladies auto-immunes, dont le DT1, est en constante augmentation (54).

Il y aurait donc une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation de celle des maladies auto-immunes (illustrée par la *figure 6*) ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées (27) (54).

Cela porte le nom de « théorie hygiéniste » : la réduction du contact microbien à un âge précoce limiterait la stimulation des mécanismes de défense immunitaire, interférant avec la maturation du système immunitaire dans les deux premières années de vie, et, par conséquent, exposerait à une plus grande susceptibilité aux maladies auto-immunes (27).



**Figure 6** : Incidence des maladies infectieuses (A) et auto-immunes (B) au cours du temps. D'après (54)

*Il y a une inversion de probabilité de développer une maladie infectieuse et auto-immune dans les pays développés. La tuberculose est en net recul depuis 50 ans, contrairement aux maladies auto-immunes (sclérose en plaques, DT1, maladie de Crohn) dont l'incidence augmente de façon significative.*

Pour confirmer le rôle des infections dans la survenue du DT1, l'étude EURODIAB a montré l'existence d'une saisonnalité de la découverte du diabète : pic hivernal dans tous les pays d'Europe pour les deux sexes et au niveau de toutes les tranches d'âge entre 0 et 14 ans (27). L'une des plus importantes études de saisonnalité réalisée de 1990 à 1999 s'est basée sur le recueil de données via l'OMS et a obtenu les mêmes conclusions (55).

Une étude prospective menée en Finlande en 2000 a montré qu'il existe une relation chronologique entre la présence de marqueurs d'infection par entérovirus et l'induction de l'auto-immunité des cellules  $\beta$  (56). En 2007, Dotta et ses collègues vont dans le même sens puisqu'ils isolent le virus Coxsackie B4 chez des patients DT1 (57).

D'autres études montrent que c'est l'exposition aux entérovirus in-utéro et dans l'enfance, plus particulièrement le virus Coxsackie B, qui est associée au risque de développer un DT1 dans un délai variable (58).

Chez un individu génétiquement prédisposé, la survenue d'une infection virale déclenche la production d'anticorps dirigés contre une protéine virale. La réaction auto-immune est alors déclenchée, elle est similaire à la réaction contre les cellules  $\beta$  (20).

Cependant, il faut moduler ces propos car bien que certaines investigations ont mis en cause les infections par entérovirus dans l'apparition du DT1 (59), d'autres études, au contraire, ne confirment pas ces affirmations (60) (61) (62).

Enfin, un autre facteur entre en jeu. Il s'agit du stress du réticulum endoplasmique (RE). Les cellules bêta pancréatiques sont équipées d'un réticulum endoplasmique hautement développé, en partie responsable de la sécrétion d'une grande quantité d'insuline.

Chez le patient DT1, les cellules bêta résiduelles ont une action compensatrice vis-à-vis de la sécrétion d'insuline qui est bénéfique sur le contrôle de la glycémie mais néfaste sur le RE. Cette action induit un stress du RE qui exacerbe la mort des cellules bêta (63) (64).

Ainsi le DT1 est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, immunologiques mais aussi environnementaux.

### III.4.3. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont impliqués dans la pathogénèse du DT1 à la fois comme déclencheurs et potentialisateurs de la destruction des cellules  $\beta$  (65).

Certains changements environnementaux auraient accéléré le processus du DT1 en surchargeant les cellules  $\beta$  du pancréas. On parle de l'hypothèse de la surcharge. Le DT1 se développe chez des sujets de plus en plus jeunes et chez les enfants génétiquement prédisposés. Ces changements environnementaux incluent une augmentation des paramètres anthropométriques, une suralimentation (9).

L'évolution d'incidence du DT1, plus particulièrement chez les jeunes enfants, amène à rechercher des facteurs de risque tels que des changements de pratiques alimentaires (66). On peut distinguer deux aspects à ces facteurs : un aspect qualitatif et un quantitatif.

#### ➤ Qualitativement

L'introduction précoces de protéines de lait de vache, chez les enfants ayant une prédisposition génétique au DT1, ainsi qu'une durée réduite de l'allaitement maternel, constitueraient deux facteurs de risque supplémentaires (67) (68) (69).

Pour étayer ces propos, une méta-analyse a retrouvé d'une part, qu'un allaitement maternel d'une durée inférieure à 3 mois serait associé à un risque de DT1 multiplié par 1,4 (OR=1,43, [IC95%]=[1,15 ; 1,77]) ; et a suggéré d'autre part, que 30% des cas pourraient être évités par l'éviction du lait de vache lors des quatre premiers mois de la vie (OR=1,63, [IC95%]=[1,22 ; 2,17]) (70).

La protéine incriminée est le sérum albumine bovine (BSA) (71). Des anticorps anti-BSA sont produits, constituant un facteur déterminant précoce du DT1 (72).

L'introduction précoce de céréales dans l'alimentation de l'enfant de moins de 4 mois accélérerait l'apparition d'anticorps dirigés contre les cellules bêta. Les antigènes des céréales seraient les facteurs déclenchant, en raison du système immunitaire intestinal immature de l'enfant, principalement chez les enfants génétiquement susceptibles (73).

Il en est de même pour l'introduction précoce du gluten : le risque de développer des anticorps contre les cellules bêta est fortement augmenté chez les enfants exposés au gluten avant l'âge de 3 mois par rapport à ceux qui ont reçu du lait maternel jusqu'à l'âge de 3 mois (hazard ratio ajusté = 4,0, [IC95%]=[0,4 à 11,5]; p=0,01) (74).

Par ailleurs, l'introduction précoce de fruits, de baies et de tubercules comestibles augmenteraient aussi le risque de développer un DT1 (75).

Des études EURODIAB ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge serait associée à une baisse de l'incidence du DT1 (76).

#### ➤ Quantitativement

L'hypothèse de l'accélération du développement du diabète suggère qu'une prise de poids excessive, due à une suralimentation, entraîne une résistance périphérique à l'action de l'insuline, ce qui force les cellules bêta à produire plus d'insuline. Ces cellules sont plus exposées au processus auto-immun, ce qui conduit à une plus grande précocité de la maladie (66) (77) (78).

Les enfants ayant un IMC élevé seront plus susceptibles de développer un DT1. Plus la fréquence de l'obésité des enfants augmente dans un pays, plus la prévalence du DT1 augmente. Plus l'IMC d'un enfant est élevé, plus tôt se déclarera son DT1 (77).

## **IV. Diagnostic et dépistage**

### **IV.1. Circonstances de découverte**

Il existe une phase de latence de la maladie de plusieurs mois. La découverte est habituellement brutale et se manifeste par un « syndrome cardinal » associant polyurie, polydipsie, amaigrissement rapide, asthénie importante (79).

### **IV.2. Diagnostic clinique**

#### IV.2.1. Polyurie

Ce symptôme est le plus fréquemment rencontré. En effet, d'après l'étude EURODIAB, 96% des patients le présentent lors du diagnostic de diabète (80).

Pour expliquer la polyurie, c'est-à-dire l'augmentation du volume des urines, il faut comprendre comment réagit l'organisme au niveau du métabolisme des glucides en cas de déficit en insuline.

Il paraît logique de constater qu'un déficit en insuline induit une hyperglycémie. Celle-ci résulte à la fois d'une production hépatique exagérée de glucose par stimulation de la néoglucogenèse et d'une diminution de l'utilisation du glucose, surtout au niveau des muscles.

L'hyperglycémie entraîne une hyper osmolarité extracellulaire. La filtration glomérulaire rénale du glucose dépasse la capacité de réabsorption tubulaire ce qui entraîne une glycosurie massive. Pour éliminer le glucose en excès, se produit une diurèse osmotique provoquant une perte importante d'eau et d'électrolytes, d'où la polyurie. Le seuil de filtration du glomérule rénal correspond à un taux de glucose sanguin égal à 180 mg/dL, au-delà, on observe une polyurie : une molécule de glucose entraîne avec elle 18 molécules d'eau (81).

Lors d'un diagnostic de diabète, le volume des urines peut aller jusqu'à 3 à 4 litres par jour contre 1.5 litres en temps normal.

#### IV.2.2. Polydypsie

Les urines deviennent plus abondantes du fait de la polyurie, le cerveau déclenche donc un message de « soif » pour éviter la déshydratation et on a une augmentation de l'absorption de liquide (82).

#### IV.2.3. Amaigrissement

La perte de poids est présente dans 44% des cas au moment du diagnostic de la maladie (83).

Pour comprendre le phénomène d'amaigrissement, il faut s'intéresser au métabolisme protidique en cas de carence insulinique. Il y a défaut de captation des acides aminés par les muscles. Ces acides aminés, notamment l'alanine, sont convertis en glucose au niveau hépatique par la néoglucogenèse. Les muscles n'ont plus de sources d'acides aminés pour fonctionner correctement, s'en suit donc une protéolyse musculaire pour libérer ces acides aminés. On observe une fonte musculaire importante.

L'amaigrissement peut être rapide : il est secondaire à la déshydratation, se corrige rapidement à l'instauration du traitement. Il représente en moyenne 6,5% du poids total (soit environ 4 kg pour un sujet de 60kg) et s'accompagne d'une asthénie (79).

#### IV.2.4. Acidocétose diabétique

La fréquence de l'acidocétose diabétique (ACD) au moment du diagnostic est de 34,7%. Une acidocétose diabétique grave survient dans 7,2% des cas. Il s'agit de la principale cause de morbidité et de mortalité chez les enfants DT1 (84).

Les critères actuels de diagnostic publiés par la Société internationale pour le diabète pédiatrique et de l'adolescence (ISPAD : the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) comprennent : un glucose sanguin supérieur à 11 mmol/L, un pH veineux inférieur à 7,3 ou les bicarbonates inférieurs à 15 mmol/L, et la présence d'une cétonémie et d'une cétonurie (85).

Pour expliquer ce phénomène, il faut comprendre comment fonctionne le métabolisme des lipides.

Une carence en insuline stimule l'activité de la lipase tissulaire ce qui se traduit par une lipolyse accrue provoquant une accumulation dans le sang d'acides gras (AG) libres (Figure7).

Ces AG subissent deux voies métaboliques majeures dans le foie : ils contribuent à la synthèse de triglycérides (TG) ou sont transformés dans le cytoplasme en dérivés acyl-coA. Ces derniers sont transportés dans les mitochondries et transformés en dérivés acétyl-coA, puis en acéto-acétyl-coA.

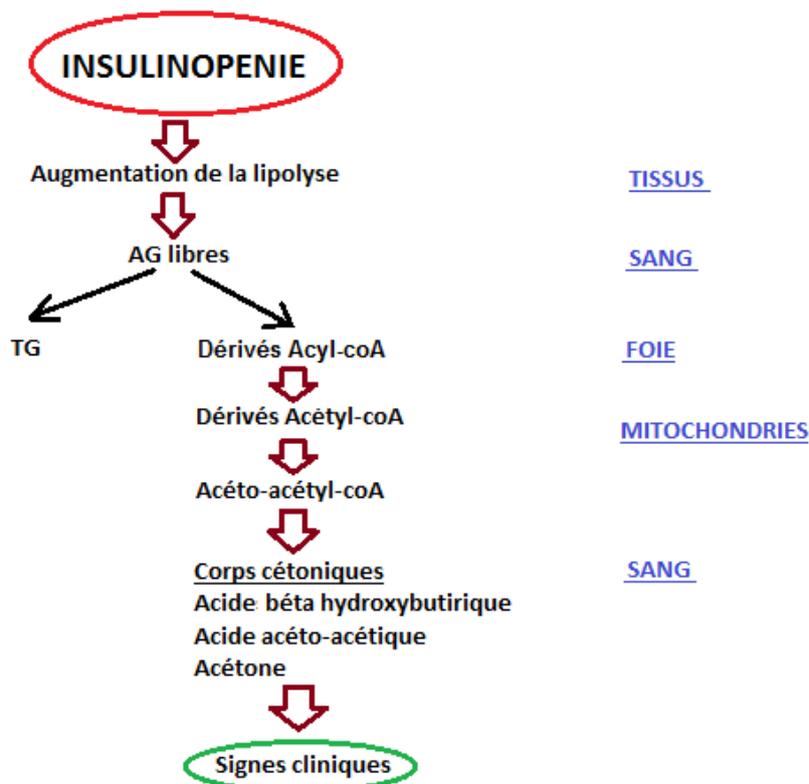
L'acéto-acétyl-coA est le précurseur des corps cétoniques, principalement des acides  $\beta$ -hydroxybutirique et acéto-acétique, qui sont libérés en quantité excessive dans le sang, où ils s'accumulent.

L'acétone est formée par décarboxylation non enzymatique de l'acide acéto-acétique. L'acétone se trouve aussi en quantité exagérée dans le sang. Elle peut être éliminée par voie pulmonaire d'où l'odeur caractéristique de l'haleine.

Les acides béta-hydroxybutirique et acéto-acétique sont des acides organiques relativement forts (pK 3.8) qui provoquent une acidose lorsque l'hyperventilation et l'adaptation rénale ne parviennent pas à la compenser et que les capacités de tampon du plasma sont dépassées.

Il en résulte au niveau clinique une dyspnée de Kussmaul qui se caractérise par une inspiration profonde, une pause respiratoire suivie d'une expiration profonde (86).

Il peut y avoir évolution vers un coma céto-acidosique en quelques jours ou semaines en l'absence d'injection d'insuline (87).



**Figure 7** : Mécanisme de l'acidocétose diabétique. D'après (86)

Une revue systématique a montré que les enfants de moins de 2 ans ont 3,4 fois plus de risque de présenter une acidocétose diabétique que ceux de plus de 2 ans (OR=3,41, [IC95%]=[2,54 ; 4,59]) (88): le jeune âge au moment du diagnostic est associé à un risque accru de développer ce symptôme.

Les raisons sont probablement multiples : les cliniciens ont un plus faible indice de suspicion du DT1 chez les jeunes enfants, les symptômes classiques du DT1 étant plus difficiles à mettre en évidence à cet âge. Par ailleurs chez les enfants, les mécanismes de compensation métabolique sont moins développés (89).

Au contraire, avoir un parent au premier degré atteint de diabète est associé à une diminution du risque d'acidocétose diabétique au moment du diagnostic. Ceci étant probablement dû à une sensibilisation accrue parmi les familles ayant l'expérience du DT1 (88).

#### IV.2.5. Autre

Souvent, il y a présence d'une asthénie (58% des cas), de troubles visuels (anomalies de la réfraction), parfois des douleurs abdominales (34%), et des nausées (83).

On peut aussi retrouver dans certains cas graves, de la somnolence voire un coma (90).

### **IV.3. Diagnostic biologique**

#### IV.3.1. Hyperglycémie

Plusieurs critères permettent de diagnostiquer un DT1 :

- Une glycémie à jeun plasmatique (aucun apport calorique depuis au moins 8H en conservant un apport d'eau à volonté) supérieure à 7 mmol/L soit 126 mg/dL (91).
- Une glycémie supérieure ou égale à 11,1 mmol/L soit 200 mg/dL à tout moment de la journée sans tenir compte du temps écoulé depuis le dernier repas.
- Tout ceci, associé à des signes d'hyperglycémie vus précédemment : polyurie, polydipsie par exemple.

Si l'un de ces critères est retrouvé, la confirmation par des tests répétés le jour suivant est nécessaire pour établir le diagnostic de DT1 (92).

La mesure de la glycémie peut se faire par capillarité mais on confirme l'hyperglycémie par une prise de sang. Après prélèvement sanguin, le glucose est mesuré presque exclusivement par des techniques enzymatiques. La méthode de dosage du glucose la plus utilisée est celle utilisant la glucose oxydase. Très peu de laboratoires (<1%) utilisent le test à la glucose déshydrogénase (92).

### IV.3.2. Glycosurie

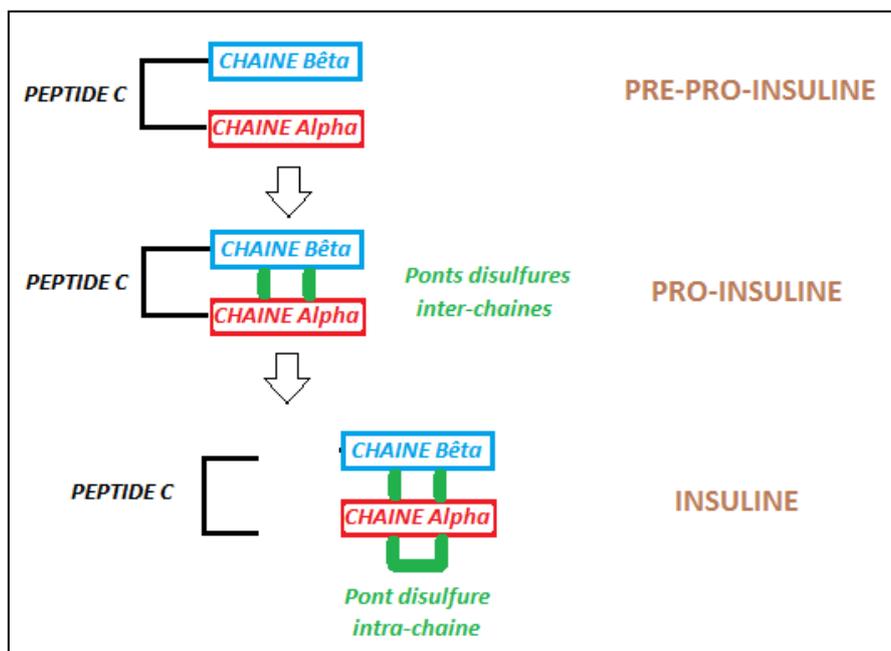
Normalement, le glucose est filtré en intégralité par le glomérule rénal et totalement réabsorbé par le tubule proximal, sauf si on dépasse le seuil d'excrétion rénale du glucose, qui correspond à une concentration plasmatique de 180 mg/dL chez l'adulte en bonne santé (93). Au-delà, les transporteurs du glucose sont saturés et ce dernier est retrouvé dans les urines.

La glycosurie peut être recherchée à l'aide d'une bandelette urinaire qui fonctionne grâce à une réaction utilisant la glucose oxydase (93). Cependant il existe quelquefois des interférences : certaines bandelettes réactives (type Kétodiasitix®) voient leur plage réactive glucosée inhibée par la présence de fortes concentrations d'acétone dans les urines ; il est alors nécessaire de recourir à une bandelette spéciale pour rechercher la glycosurie (Clinistix® ou Clinitest® par exemple).

Si le résultat est positif avec la bandelette, on va doser cette glycosurie sur un échantillon d'urine pour confirmer le diagnostic. On peut également recueillir les urines sur 24 H pour doser la quantité de glucose émise sur ces 24H. La valeur du glucose urinaire reflètera alors la glycémie moyenne sur la journée. La glycosurie est normalement négative (93).

### IV.3.3. Insulinémie et peptide C

Chez l'homme, la sécrétion de l'insuline commence d'abord par la synthèse de la pré-pro-insuline qui est ensuite clivée en pro-insuline (Figure 8). Cette dernière est constituée d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  reliées par un peptide de connexion (ou peptide-c). Au moment de son clivage, il y a libération en quantité équimolaire d'insuline et de peptide-c. Le rôle du peptide-c est indispensable dans le processus de biosynthèse de l'insuline : il assure un repli correct de la molécule de pro-insuline permettant ainsi la formation de ponts disulfures entre la chaîne  $\alpha$  et  $\beta$  (94) (95).



**Figure 8** : Les différentes étapes de la synthèse d'insuline et libération du peptide-c. D'après (94) (95)

La demi-vie du peptide-c est supérieure à celle de l'insuline : 20 à 30 minutes contre 3 à 5 minutes, respectivement. Les concentrations plasmatiques du peptide-c sont donc 5 fois plus importantes que celles de l'insuline (94) (96). Ces raisons, ainsi que le fait qu'il soit libéré en quantité équimolaire par rapport à l'insuline, font du peptide-c un marqueur fiable de la fonction résiduelle des cellules  $\beta$ -pancréatiques pour la sécrétion d'insuline chez le sujet diabétique. Son dosage permet de déterminer l'insulinorequérance du patient (94) (97) (98).

Ce test se réalise à jeun, par prélèvement de sang veineux au pli du coude. Le dosage se fait par chromatographie liquide haute performance, couplée à une méthode immunologique, à l'aide d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux (99).

La déficience en insuline, caractéristique du patient DT1 se traduit par une concentration en peptide-c inférieure à 0,2 nmol/L soit 0,6 ng/mL à jeun (100), les valeurs normales du peptide-C plasmatique étant entre 0.5 et 2.0 ng/mL (2).

Cependant, certains facteurs sont à prendre en compte lors du dosage du peptide-c, en particulier la fonction rénale et l'âge. Le peptide-c est métabolisé par le rein jusqu'à 85% (101). Lorsqu'il y a présence d'une insuffisance rénale, la concentration du peptide-c augmente, rendant le dosage de celui-ci inapproprié pour l'estimation de la fonction résiduelle des cellules  $\beta$ -pancréatiques (102).

Par ailleurs, on remarque que les taux de peptide C sont inégaux en fonction de l'âge. Au moment du diagnostic, les enfants de moins de 2 ans ont un taux de peptide-c plus faible par rapport aux enfants plus âgés. Cela s'explique par une destruction des cellules  $\beta$  plus agressive à cet âge, contribuant à une capacité de sécrétion endogène d'insuline diminuée (103).

#### IV.3.4. Auto-anticorps

Dans le cadre du diagnostic du DT1, les cliniciens peuvent effectuer une recherche d'auto-anticorps spécifiques : anti-îlot de Langerhans du pancréas (ICA), anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA2), anti-insuline (IAA).

Cette recherche d'auto-anticorps peut être utile au diagnostic pour prouver le caractère auto-immun du diabète c'est-à-dire faire un diagnostic différentiel entre le DT1 et le DT2. En effet lorsque le diabète est diagnostiqué, son origine auto-immune est affirmée s'il existe des ICA, des anticorps anti-GAD, anti-IA2 et/ou des IAA avant le début de l'insulinothérapie. En leur absence, l'origine auto-immune est probable s'il existe des antécédents familiaux de diabète insulino-dépendant.

Ces autoanticorps disparaissent progressivement en fonction de l'âge du diabète.

Les ICA sont mesurés en immunofluorescence indirecte par incubation du sérum en présence de coupes de pancréas humain congelé du groupe O. Cependant, cette technique de dosage des ICA est délicate, donc difficile à standardiser. Elle est le plus souvent remplacée par la mesure combinée des autres auto-anticorps. La valeur prédictive positive combinée des anti-GAD et des anti-IA2 (risque de diabète à 5 ans) est proche de celle des ICA (79).

Les anticorps anti-IAA sont mesurés par technique radioimmunologique (104).

Enfin, les GAD sont détectés par radio-immunodosage (RIA) et les IA2 sont dosés par immunoprécipitation. Ces techniques sont utilisées sur prélèvement du sérum du patient (105).

➤ **Anticorps anti-îlot** (ICA)

Les ICA sont détectés chez environ 60 à 80% des patients atteints de DT1 au moment du diagnostic (106). Ce sont des auto-anticorps polyclonaux qui réagissent avec toutes les cellules de l'îlot pancréatique ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) (107). La spécificité des ICA pour le DT1 est d'environ 96 à 98% (Tableau 4), seuls 2 à 4% des sujets sains possèdent ces auto-anticorps (108). La sensibilité est de 81% (17).

➤ **Anticorps anti-insuline** (IAA)

La prévalence de ces auto-anticorps est plus élevée chez les enfants que chez les adultes : Ils sont détectés chez 15 à 20% des adultes DT1, contre 50 à 70% des enfants DT1 (109). Cette différence n'est pas encore réellement expliquée. Toutefois, il semblerait que les IAA soit un marqueur de destruction rapide des cellules  $\beta$  et donc plus fréquemment retrouvés chez les sujets ayant une progression rapide de l'insulite destructrice. Cette hypothèse est étayée par une étude montrant une corrélation directe entre la concentration sérique d'IAA et le degré de perte des cellules  $\beta$  (110).

La spécificité diagnostic des IAA pour le DT1 est d'environ 99% mais leur valeur prédictive n'est élevée qu'en association avec une recherche d'ICA ou d'autres auto-anticorps.

D'autre part, l'analyse des IAA n'a de sens que lorsqu'elle est effectuée avant ou au moment du diagnostic du DT1, et, au plus tard, deux semaines après le début du traitement. En effet, lorsqu'un patient est sous insulino-thérapie, il risque de développer des anticorps anti-insuline suite au contact avec l'insuline exogène, bien qu'elle soit basée sur l'utilisation de protéine humaine recombinante (111).

➤ **Anticorps anti-glutamate décarboxylase** (GAD)

Il existe deux isoformes majeures de la glutamate décarboxylase : GAD65 et GAD67. Cette enzyme catalyse la formation de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur majeur du système nerveux central. Les deux isoformes sont exprimées dans les tissus humains mais GAD65 est plus particulièrement présente dans les cellules  $\beta$  pancréatiques. GAD65 est retrouvée chez 70 à 75% des patients DT1, tandis que GAD 67 n'est retrouvée que chez 15 à 25% des patients DT1 (112) (113). Ainsi, en pratique, on ne dose que l'anticorps anti-GAD65.

Contrairement aux autres auto-anticorps, celui-ci n'est pas influencé par l'âge et c'est d'ailleurs le marqueur le plus sensible à l'âge adulte notamment pour la détection du diabète

latent auto-immun chez l'adulte (LADA) (109). La spécificité des anticorps anti-glutamate décarboxylase GAD65 est de 90% (17).

Pour un sujet ayant deux auto-anticorps présent parmi ICA, IAA et GAD, le risque de DT1 à 3 ans est estimé à 39% [IC95%]=[27 ; 52]. Celui à 5 ans est estimé à 68% [IC95%]=[52 ; 84]. Ce risque à 5 ans augmente à 100% chez les sujets positifs pour les 3 auto-anticorps (114). La recherche d'un seul type d'autoanticorps n'est pas suffisante et dans la plupart des situations cliniques, il faut avoir recours à la détection de deux ou trois types d'autoanticorps différents (115).

➤ **Anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA-2)**

IA-2 est un membre de la protéine tyrosine phosphatase (PTP) qui se trouve dans les tissus nerveux et endocriniens. Les PTP contrôlent l'activité du récepteur de l'insuline (107). Ces anticorps sont plus présents chez les enfants que chez les adultes, tout comme les IAA (116). La spécificité et la sensibilité sont respectivement de 99 et 60% (117).

ANTICORPS	SPECIFICITE (%)	SENSIBILITE (%)
ICA	96 à 98	81
IAA	99	15 à 20 chez les adultes 50 à 70 chez les enfants
GAD	90	70 à 75
IA2	99	60

**Tableau 4** : Spécificité, sensibilité des autoanticorps dans le diabète de type 1

*Spécificité = probabilité que l'autoanticorps soit absent si le sujet n'est pas atteint de DT1*

*Sensibilité = probabilité que l'autoanticorps soit présent si le sujet est atteint de DT1*

## **IV.4. Examens complémentaires**

### **IV.4.1. Bilan rénal**

Le bilan initial après un diagnostic de DT1 vise à s'assurer de l'absence d'anomalies au niveau d'organes cibles, notamment le rein.

Pour cela, on recherche une microalbuminurie qui signerait une complication rénale du diabète, et on évalue la fonction rénale en dosant la créatininémie, et le débit de filtration glomérulaire (DFG) (118).

#### ➤ **microalbuminurie**

La microalbuminurie, désigne une élévation supra-physiologique de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage de la protéinurie (ex : bandelette) (119).

L'augmentation de l'EUA au cours du temps, est un marqueur de risque cardiovasculaire et rénal chez le DT1.

Les méthodes de dosage validées pour mesurer l'EUA sont l'immunoturbidimétrie, l'immunonéphélométrie, RIA (radioimmunoassay), et Elisa.

Le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) peut se faire sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h), sur un prélèvement urinaire minuté (résultat en µg/min) ou encore sur un échantillon urinaire des premières urines du matin, exprimé en rapport de concentration albuminurie/créatininurie (ACR) en mg/ml, en mg/g, ou en mg/mmol de créatinine urinaire (Tableau 5) (118).

Recueil	Normo-albuminurie	Micro-albuminurie	Macro-albuminurie
<b>Urines des 24 H (mg/24H)</b>	<30	30-300	>300
<b>Recueil minuté (µg/min)</b>	<20	20-200	>200
<b>Echantillon (mg/ml)</b>	<20	20-200	>200
<b>Echantillon : rapport albumine/créatinine (mg/g)</b>	Homme : <20 Femme : <30	Homme : 20-200 Femme : 30-300	Homme : >200 Femme : >300
<b>Echantillon : rapport albumine/créatinine (mg/mmol)</b>	Homme : <2,5 Femme : <3,5	Homme : 2,5-25 Femme : 3,5-35	Homme : >25 Femme : >35

**Tableau 5** : Normes de l'albuminurie en fonction du mode de prélèvement des urines.  
D'après (118) (120)

Il existe une variabilité de la mesure de l'EUA due aux conditions de prélèvements : un exercice physique, une fièvre, une insuffisance cardiaque, entre autre, peuvent modifier sensiblement les résultats. Il existe également une variabilité intra-individuelle.

Chez tout patient présentant une micro albuminurie, il faut tout d'abord envisager une réduction pondérale, une limitation de l'apport sodé (< 6g/jour), un arrêt du tabagisme, un contrôle strict de la tension artérielle, et surtout une amélioration du contrôle

glycémique. Chez le diabétique de type 1, en cas de micro albuminurie persistante, le clinicien peut envisager la prescription d'un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) (118).

➤ Débit de filtration glomérulaire (DFG) et créatinine

En pratique, pour mesurer le DFG, on détermine la clairance à la créatinine. La clairance rénale d'une substance est le volume de sérum totalement épuré de cette substance lors de son passage à travers le tubule rénal. C'est la somme des clairances par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Elle est exprimée en millilitres par minute. La clairance de cette substance est égale au DFG si cette substance n'est pas sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est alors égal au débit excrété (119) (121).

Différentes méthodes de dosages de la créatinine sérique existent mais globalement, deux techniques sont utilisées : les méthodes colorimétriques avec la réaction de Jaffé (80%) et les méthodes enzymatiques (20%) (122).

La créatinine est un produit de la dégradation de la créatine du muscle squelettique. Elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire (10 à 20% chez un sujet normal) ce qui en fait un marqueur imparfait (119).

L'estimation du DFG est donc basée sur la clairance endogène de la créatinine, mesurée par la formule UV/P (U : concentration urinaire de la créatinine ; P : concentration plasmatique de la créatinine ; V : débit urinaire sur 24 H) (123).

Cette mesure implique donc la récolte contraignante des urines de 24 H.

De nombreuses limites apparaissent :

-La concentration sérique de créatinine est dépendante de la masse musculaire du patient. Le DFG est surestimé si la masse musculaire est basse, il est au contraire sous-estimé si la masse musculaire est importante (124).

-La créatininémie peut être modifiée en fonction du sexe, de l'âge, de l'ethnie, du poids, de l'existence d'une pathologie entraînant un déficit musculaire, du régime alimentaire végétarien, végétalien ou riche en viande (bodybuilders).

-Son dosage peut subir des interférences, notamment du fait de la prise de certains médicaments (le Fénofibrate augmente l'excrétion urinaire de la créatinine en affectant la production de créatinine par le muscle) (125).

-D'autres interférences sont également à prendre en compte selon la technique de mesure, la dégradation des bactéries par le tube digestif en cas d'insuffisance rénale avancée (124), la prise de repas (126) par exemple.

Afin de mieux appréhender l'influence de ces paramètres et pour pallier aux difficultés de recueil urinaire, des formules permettant d'estimer le DFG à partir de la concentration sérique de créatinine ont été établies. Elles permettent d'avoir une estimation du DFG plus rapide (123).

Les deux formules les plus utilisées sont la formule de *Cockcroft et Gault* (CG) (Figure 9) et la formule simplifiée de *Modification of Diet in Renal Disease* (MRDR) (Figure 10). La première estime la clairance de la créatinine en ml/min tandis que la seconde calcule le DFG en ml/min pour une surface corporelle de 1.73 m<sup>2</sup> (123).

<b>Formule de Cockroft et Gault</b>	$\text{Clairance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) * \text{poids (kg)}}{\text{Pcr } (\mu\text{mol/L})} * K$ <p>Avec :</p> <p>K=1.23 pour les hommes K=1.04 pour les femmes Age exprimé en années Pcr : créatinine sérique</p>
-------------------------------------	--

**Figure 9** : Formule de Cockroft et Gault (127)

<b>Formule MDRD simplifiée</b>	$\text{DFG (mL/min/1.73m}^2) = [ 175 * \text{créatininémie (mg/dL)}^{-1.154} * \text{âge}^{-0.203} ] * 0.742 (F) * K$ <p>Avec :</p> <p>F : facteur de correction pour le sexe féminin K : facteur dépendant de l'origine du patient : il est égal à 1 pour tous les sujets sauf les sujets de races noires où il est égal à 1.212</p>
--------------------------------	---

**Figure 10** : Formule MDRD simplifiée (119) (124)

La formule MDRD est aujourd’hui reconnue comme supérieure par la majorité des experts (128) (129). Cependant, il existe un déficit de précision particulièrement dans les valeurs hautes de DFG (130) (131).

En 2009, l’équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) (Figure 11) a été proposée pour remplacer la formule MDRD afin d’estimer le DFG. Cette formule est sensée moins sous-estimer le DFG, principalement dans les valeurs les plus hautes, c’est-à-dire au-dessus de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (132).

<b>Formule CKD-EPI</b>	<p><i>Femmes</i></p> <p>si créatinine &lt; 0.7 mg/dL:  <math display="block">\text{DFG} = 144 * \text{créatininémie}/0.7^{-0.329} * 0.993^{\text{âge}}</math> </p> <p>si créatininémie &gt; 0.7 mg/dL:  <math display="block">\text{DFG} = 144 * \text{créatininémie}/0.7^{-1.209} * 0.993^{\text{âge}}</math> </p> <p><i>Hommes</i></p> <p>si créatinine &lt; 0.9 mg/dL:  <math display="block">\text{DFG} = 141 * \text{créatininémie}/0.9^{-0.411} * 0.993^{\text{âge}}</math> </p> <p>si créatininémie &gt; 0.9 mg/dL:  <math display="block">\text{DFG} = 141 * \text{créatininémie}/0.9^{-1.209} * 0.993^{\text{âge}}</math> </p> <p>Avec :</p> <p>DFG = Débit de filtration glomérulaire en mL/min/1.73 m<sup>2</sup> Créatininémie en mg/dL</p>
------------------------	---

**Figure 11** : Formule CKD-EPI (132)

Un DFG normal est de l'ordre de 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Un DFG inférieur ou égal à 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> et une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24H peuvent évoquer le diagnostic d'insuffisance rénale (133).

Voici dans ce tableau, les normes de la clairance à la créatinine :

Clairance rénale mesurée de la créatinine relative à la surface corporelle de référence (1,73 m <sup>2</sup> ) (homme et femme)	1,50-2,30 mL/s	90-140 mL/min
Se ou PI créatinine (homme)	60-115 µmol/L	7-13 mg/L
Se ou PI créatinine (femme)	45-105 µmol/L	05-12 mg/L

**Tableau 6** : Normes de la clairance à la créatinine et de la créatininémie (134).

#### ➤ La cystatine C

Du fait de l'importante variabilité de la mesure de la créatininémie, la recherche de nouveaux marqueurs plasmatiques a fait l'objet de plusieurs études. Certaines ont mis en évidence l'utilisation d'un nouveau marqueur : la cystatine C. En pratique, le dosage de la cystatine C n'est pas préconisé, les formules de Cockcroft et Gault et MDRD donnant des résultats similaires.

La cystatine C est produite à une vitesse constante par les cellules nucléées. Le poids moléculaire et la charge positive de la molécule, lui permettent d'être librement filtrée par les cellules tubulaires proximales rénales. Contrairement à la créatinine, elle n'est pas sécrétée ce qui lui confère un avantage. Elle est ensuite quasiment entièrement réabsorbée et catabolisée au niveau du tube contourné proximal. La concentration de cystatine C dans les urines est très faible (135) (136). Il semble donc qu'elle soit un bon marqueur pour la détermination du DFG d'autant plus que la cystatine C n'est pas corrélée à la masse musculaire (137) ni à l'état nutritionnel (138).

Cependant, quelques limites sont à prendre en compte : le taux de cystatine C tend à être plus élevé chez les hommes et augmente avec l'âge, le poids et la consommation tabagique (139).

Les techniques de mesure reposent sur la méthode PETIA (Particule enhanced turbidimetric immuno assay), ou PENIA (Particule enhanced nephelometric immuno assay).

Les valeurs de référence sont de 0,74 ± 0,10 mg/L et de 0,65 ± 0,09 mg/L, respectivement chez les hommes et les femmes de 20 à 59 ans. Elles sont identiques chez les enfants et adolescents mais par contre, elles augmentent après 60 ans, parallèlement à la diminution du DFG, avec des taux de l'ordre de 0,83 ± 0,10 mg/L (140).

#### IV.4.2. Recherche d'autres maladies auto-immunes

L'association du DT1 à une ou plusieurs autre(s) maladie(s) auto-immune(s) spécifique(s) d'organe(s) est plus fréquente que dans l'ensemble de la population (141) (142). C'est notamment le cas pour la maladie cœliaque et la thyroïdite auto-immune.

Dans la littérature, la prévalence de ces maladies chez les sujets DT1 est variable : de 10 à 22% pour la thyroïdite (143) qui touche plus les filles que les garçons et augmente avec l'âge (144) ; contre 1 à 16% pour la maladie cœliaque (145).

C'est la raison pour laquelle, on dose systématiquement la TSH (Thyroïd Stimulating Hormone) et les auto-anticorps anti thyroglobuline pour explorer la fonction thyroïdienne. Pour la maladie cœliaque, on dose les auto-anticorps anti-gliadine, mais moins systématiquement (143).

#### IV.4.3. Bilan lipidique, examen cardio-vasculaire et autres

Le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire. Lors de l'examen clinique, il convient donc de rechercher d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies. Pour cela, un bilan lipidique dosant le HDL-cholesterol (*high-density lipoprotein*), le LDL-cholesterol (*low-density lipoprotein*), les triglycérides, ainsi qu'un électrocardiogramme sont effectués. Le clinicien s'assure qu'il n'y ait pas de signes de complications ainsi que d'éventuelles atteintes d'organes cibles (œil, cœur, vaisseaux, système nerveux). En général ces examens se révèlent tout à fait normaux au stade du diagnostic de la maladie (146).

## **V. Complications**

### **V.1. Complications aiguës**

#### V.1.1. Hyperglycémie

##### ➤ Définition

L'hyperglycémie correspond à une glycémie plasmatique supérieure à 140 mg/dl (7.8 mmol/L) (147). Si elle s'accompagne d'une cétose importante, l'hyperglycémie peut conduire au coma acido-cétosique qui est une autre complication aiguë, détaillée plus loin.

##### ➤ Symptômes

Certains signes doivent être repérés : envie récurrente d'uriner, soif intense, fatigue inhabituelle. Dans ce cas, il est nécessaire d'effectuer une glycémie capillaire et de rechercher les corps cétoniques dans les urines ou le sang capillaire (148).

##### ➤ Etiologie et traitement

On distingue deux types d'hyperglycémie :

-L'hyperglycémie après un repas trop riche ou, si l'insuline n'a pas été bien résorbée, ou encore, si la dose n'était pas adaptée : il s'agit d'une hyperglycémie passagère et il suffit de faire un bolus d'insuline rapide.

-L'hyperglycémie qui dure dans le temps, avec la présence d'acétone dans les urines. Dans ce cas, il convient d'augmenter les doses d'insuline pour voir disparaître la cétonurie et la glycosurie (148).

#### V.1.2. Hypoglycémie

##### ➤ Définition

Le seuil de glycémie retenu pour étayer le diagnostic d'hypoglycémie est compris entre 50 et 60 mg/dl (soit 2,8-3,3 mmol/L) (149).

L'hypoglycémie est ressentie à des niveaux différents selon les patients : les patients DT1 ayant une HbA1c plus élevée peuvent ressentir l'hypoglycémie à un niveau de glucose plasmatique plus élevé que ceux ayant un contrôle glycémique plus intensif, et donc une HbA1c meilleure. Ces patients peuvent générer des symptômes d'hypoglycémie même lorsque leur glycémie est supérieure à la normale. Ceci s'appelle « l'hypoglycémie relative » et est associé à la libération d'hormones de contre régulation (150).

L'inverse est vrai chez les personnes atteintes de diabète intensivement contrôlé. Ils peuvent ne pas reconnaître une hypoglycémie jusqu'à ce que leur glycémie soit considérablement plus basse que les seuils glycémiques normaux physiologiques (149).

Il faut noter le caractère anxiogène de l'hypoglycémie. L'hypoglycémie a des conséquences dramatiques touchant à la fois la psychologie du patient diabétique, mais également son équilibre glycémique. En effet, une étude faite aux Etats-Unis a montré, qu'après un épisode d'hypoglycémie d'intensité légère à modérée, 74% des patients DT1 déclarent modifier leur dose d'insuline ; 78% déclarent la modifier après un épisode

hypoglycémique grave. L'enquête a aussi révélé que la plupart des patients consomment de la nourriture supplémentaire pour éviter l'épisode hypoglycémique (151).

### ➤ Symptômes

L'hypoglycémie est un phénomène fréquent chez les patients atteints de DT1. Il existe deux catégories de symptômes :

-Les **symptômes neurogènes** résultant de la stimulation du système nerveux autonome (adrénergique) et déclenchés par un taux de glucose sanguin en chute. Ces symptômes sont médiés par la libération de catécholamines sympathomimétiques (noradrénaline et adrénaline) et d'acétylcholine : tachycardie, palpitations, sudation, tremblements, nausées, sensation de faim, faiblesse, céphalées.

-Les **symptômes neuroglycopéniques** résultant d'une souffrance du système nerveux central suite à la privation du glucose par le cerveau : irritabilité, anxiété, diminution du jugement, démarche chancelante, comportement inadapté, confusion mentale, ataxie, paresthésies, troubles de la vision (diplopie), troubles de la concentration, obnubilation, aphasie, stupeur, coma (148) (149).

La détection des symptômes de l'hypoglycémie par le patient peut être difficile, les épisodes d'hypoglycémie pouvant se produire pendant le sommeil (152).

De plus, ces symptômes ne sont pas forcément tous présents en même temps. C'est pourquoi, si la personne n'est pas certaine d'être en hypoglycémie, il faut qu'elle le confirme en effectuant une glycémie capillaire (148).

### ➤ Etiologie

En premier lieu, lorsque survient une hypoglycémie, on pense à l'administration d'une trop forte dose d'insuline. Mais l'hypoglycémie peut aussi survenir suite à une erreur hygiéno-diététique (prise d'alcool, stress, diminution de consommation de glucose par absence de repas, ou vomissement par exemple). Certains médicaments potentialisent l'hypoglycémie (salicylates, sulfamides notamment), ou masquent les signes d'hypoglycémie (beta bloquant).

La grossesse (surtout au premier trimestre) est un facteur de risque d'hypoglycémie. Il en est de même pour certaines maladies ou insuffisances organiques (rénale, hépatique, surrénalienne, hypophysaire, thyroïdienne) (148).

L'hypoglycémie survient régulièrement suite à une utilisation accrue du glucose lors d'une activité physique par exemple (153). En effet, elle peut se produire 1 à 2 H après un exercice physique voir, jusqu'à 17h après (154).

## ➤ Traitement

La peur de l'hypoglycémie est la principale préoccupation des DT1 recevant une insulinothérapie intensive. Le but est de traiter rapidement et efficacement l'hypoglycémie. Les hypoglycémies peuvent être plus ou moins sévères. Non résolue, l'hypoglycémie peut entraîner des dégâts cérébraux permanents et la mort (155).

- Cas d'une hypoglycémie légère à modérée définie par une glycémie entre 40 et 60 mg/dl (2,2-3,3 mmol/L) :

Les patients doivent toujours avoir une source de glucose rapidement disponible avec eux pour traiter une hypoglycémie dès les premiers signes. Typiquement, ils appliquent la « règle des 15 » : L'ingestion de 15 g de glucides doit augmenter la glycémie de 50 mg/dl en environ 15 minutes (156).

15 g de glucose correspondent, par exemple, à 3 morceaux de sucre, 2 cuillères à soupe de miel ou de confiture, ou encore un verre de 15 cl de soda ou de jus de fruits, 1 pâte de fruit (30g).

30 minutes après le resucrage, le patient refait une glycémie capillaire. Si celle-ci demeure inférieure à 60 mg/dl, le patient se resucré de nouveau (148).

- Cas d'une hypoglycémie sévère définie par une glycémie inférieure à 40 mg/dl (2,2 mmol/L) (157).

En 2005, l'association américaine des diabétiques définit une hypoglycémie grave comme « un événement nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour administrer activement des glucides ou du glucagon » (158).

Dans ce cas, le diabétique est inconscient et absolument incapable de réagir seul. Le glucagon provoque la glycogénolyse et ainsi la libération de glucose par le foie. Il est primordial pour les DT1 d'avoir chez eux, dans leur frigo un kit de glucagon. De même il est important que les proches soient formés à l'administration de glucagon et connaissent un des effets indésirables courants de l'injection que sont les nausées et vomissements, de manière à ce que la tierce personne ne soit pas surprise si ces effets se manifestent. Il faut bien conseiller au DT1 de vérifier régulièrement qu'il possède bien ce kit dans son frigo, et de vérifier sa date de péremption afin de palier à un éventuel accident. Ce kit peut être fourni en pharmacie sur présentation d'une ordonnance effectuée par le médecin généraliste ou le diabétologue (156).

L'hypoglycémie peut s'avérer très grave, d'ailleurs, on estime que 2 à 4% des décès des personnes DT1 sont attribués à une hypoglycémie sévère (159).

D'après l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), il y a une multiplication par trois des hypoglycémies sévères et de coma chez les patients traités intensivement, par rapport aux patients traités conventionnellement (160).

Le traitement intensif se définit par trois injections quotidiennes au minimum, ou par une pompe insulinaire externe, associés à un ajustement des doses par mesures de la glycémie capillaire au moins 4 fois par jour, et des objectifs glycémiques stricts. Celui-ci s'oppose au traitement conventionnel, composé d'une ou deux injections d'insuline quotidiennes et un objectif glycémique plus large (161).

### V.1.3. Acidocétose diabétique et coma acidocétosique

#### ➤ Définition

L'acidocétose se définit biologiquement par une hyperglycémie majeure (>250mg/dl), une glycosurie massive, une cétonurie ou cétonémie positive, un pH artériel inférieur à 7,30, des bicarbonates inférieurs à 15 mEq/L (79).

L'acidocétose diabétique peut survenir chez les personnes à tout âge : 14% des cas surviennent chez des personnes de plus de 70 ans, 23% sont âgées de 51 à 70 ans, 27% des personnes ont entre 30 et 50 ans, et 36% ont moins de 30 ans. Le taux de létalité est de 1 à 5% (162).

#### ➤ Symptômes

Cliniquement, certains signes sont évocateurs de cette complication : le syndrome cardinal est aggravé et s'accompagne de somnolence, d'une haleine de pomme rainette, de nausées, vomissements, de douleurs abdominales, d'une torpeur, d'hypothermie, d'hypotension, d'arythmie cardiaque, de tachycardie, d'une dyspnée de Kussmaul (respiration profonde et rapide), de troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma et d'une déshydratation (148) (163).

#### ➤ Etiologie

L'acidocétose provient de l'accumulation de corps cétoniques, induite par une carence en insuline, associée à une augmentation d'activité des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, GH, cortisol). Ceci provoque une augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse (voir partie III.2). Si l'acidocétose n'est pas traitée, on peut évoluer vers un coma acidocétosique qui est la résultante d'une hyperglycémie prolongée (148), ou même un œdème cérébral, principale cause de décès du diabète dans le monde chez l'enfant (164).

Les causes d'une carence absolue en insuline sont diverses : arrêt de l'insulinothérapie, mauvais fonctionnement d'un stylo ou de la pompe à insuline, découverte d'un DT1. La carence relative en insuline peut être due à une infection, un stress, une hyperthyroïdie, un hypercorticisme, une corticothérapie sans augmentation compensatoire des doses d'insuline (165).

#### ➤ Traitement

L'acidocétose diabétique est l'urgence hyperglycémique la plus grave chez le diabétique. Le patient est en carence insulinaire, le traitement vise à lui fournir de l'insuline exogène. La perfusion continue par voie intra-veineuse (IV) de faibles doses d'insuline est la norme actuelle de soins de l'acidocétose diabétique, d'après l'American Diabete Association (ADA), la Fédération Internationale du Diabète (FID) et la Société Internationale pour le Diabète Pédiatrique et Adolescent (ISPAD) (166) (167).

L'objectif du traitement est de corriger la déshydratation, l'acidose, de restaurer une glycémie proche de la normale, d'éviter les complications (hypoglycémie, hypokaliémie, réhydratation inadéquate, œdème cérébral...), et enfin d'identifier et de traiter tout évènement déclencheur (167).

La dose d'insuline requise est de 0,1 UI/kg/heure. Si le patient présente une sensibilité marquée à l'insuline (jeunes enfants par exemple), on peut diminuer la dose à 0,05 UI/kg/heure dans la mesure où la correction de l'acidose s'effectue correctement (167).

Dans le cas où l'administration d'insuline en IV n'est pas possible, on peut administrer en IM un analogue de l'insuline à action rapide (insuline lispro ou asparte) avec pour dose initiale : 0,3 UI/kg suivi d'une injection une heure plus tard, et toutes les heures de 0,1 UI/kg ou de 0,15 à 0,20 UI/kg toutes les deux heures (168).

#### V.1.4. Syndrome de Mauriac

Il s'agit d'une complication peu connue car exceptionnelle, qui se caractérise par une hépatomégalie, un syndrome cushingoïde, un retard de croissance. Ces signes sont réversibles après un retour à la normale du contrôle glycémique (169). La cause réelle de ce syndrome est inconnue mais est probablement liée à une série de facteurs dont l'un d'entre eux est le mauvais contrôle glycémique (170). L'un de ces facteurs est l'accumulation du glycogène hépatocytaire, due à une augmentation des besoins en insuline (171).

## **V.2. Complications chroniques**

### V.2.1. Complications macro-angiopathiques

La macro-angiopathie diabétique correspond à une athérosclérose atteignant les artères de gros et moyens calibres. Les artères les plus concernées par ces complications sont celles du cœur, du cou et des jambes.

Les complications de l'athérosclérose sont :

- l'accident vasculaire cérébral (AVC)
- l'ischémie myocardique provoquant angor ou infarctus du myocarde (IDM)
- l'artérite des membres inférieurs

Les patients atteints d'un DT1 ont un risque plus élevé de développer des complications cardio-vasculaires indépendamment de l'âge : le taux de mortalité dû à une maladie cardiaque ischémique est plus important que chez les sujets sains (172).

Une étude, publiée en 2001, incluant des enfants DT1 ayant une moyenne d'âge de 11 ans et une durée moyenne du diabète de 4 ans, a montré que l'épaisseur intima-média de l'aorte et de la carotide, qui reflète le degré d'athérosclérose, est significativement plus élevée chez ces enfants par rapport à des sujets témoins du même âge et en bonne santé (173). En 2005, l'étude Oslo va dans le même sens et montre que cette épaisseur est augmentée chez les sujets diabétiques de type 1 et correspond à l'épaisseur de sujets sains ayant 20 à 30 ans de plus (174).

Au diabète de type 1 s'ajoute des facteurs de risque supplémentaires de complications macro-angiopathiques :

La résistance à l'insuline est un facteur de risque important qui reflète des signes précoces d'athérosclérose, comme le montre une étude réalisée en 2012 chez des jeunes adultes atteints de DT1 versus des témoins sains (175). Dans cette étude, l'épaisseur intima-media de l'artère carotide est augmentée chez les sujets DT1 non obèses. Cela est associé à une résistance à l'insuline.

Le contrôle glycémique est important pour limiter le risque cardio-vasculaire. L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a été l'une des études les plus importantes conçue pour déterminer si le contrôle glycémique intensif modifierait le développement et la progression des complications dans le DT1. Cette étude compare 698 sujets ayant un traitement insulinaire intensif à 723 sujets ayant un traitement conventionnel. Cette étude a montré qu'après une période de suivi de 17 ans de ces deux groupes de patients, le risque de souffrir d'un premier IDM non fatal, d'un AVC, ou de décéder a diminué de 57% ([IC95%]=[0,12 ; 0,79] ; p=0,02) pour les sujets ayant un contrôle glycémique intensif (161).

Par ailleurs, il apparaît que l'hypoglycémie, notamment nocturne, serait un facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire. Elle est associée à un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (electro-cardiogramme), connu pour déclencher une tachycardie ventriculaire (176).

#### V.2.2. Complications micro-angiopathiques

La micro-angiopathie correspond à l'atteinte des artérioles et des capillaires, avec pour lésion fondamentale, l'épaississement de la membrane basale. Outre le diabète, cette lésion peut cependant se retrouver chez toute personne, au cours du vieillissement physiologique.

Trois tissus sont particulièrement le siège de cette micro-angiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique d'où les complications du diabète que sont : la rétinopathie, la glomérulopathie et la neuropathie diabétique. Il existe aussi une myocardiopathie diabétique par microangiopathie, mais celle-ci est beaucoup moins étudiée (177).

Il existe une relation directe entre le mauvais contrôle glycémique à long terme et le risque de complications tardives rénales, rétinienne et neurologiques (92). Cette corrélation a été documentée dans des études épidémiologiques et des essais cliniques (178).

#### ➤ **Rétinopathie diabétique (RD)**

En France, après 15 ans d'évolution, presque 100% des sujets DT1 présentent une rétinopathie diabétique. Après 20 ans, 60% ont une rétinopathie diabétique proliférante.

La RD est caractérisée par une atteinte de la micro-vascularisation rétinienne qui se manifeste, au niveau clinique, par une baisse de l'acuité visuelle et des perceptions visuelles anormales (brouillard, fumée, tâches rouges dans le champ visuel) (81).

Le mécanisme de ces lésions n'est, à ce jour, pas exactement élucidé. Cependant, il est évident que l'hyperglycémie chronique joue un rôle pivot (179). La preuve en est, dans l'étude DCCT, une insulinothérapie intensive a permis de diminuer de 76% le risque de RD [IC95%]=[0,62 ; 0,85] (180).

Il existe différents stades de la RD, en fonction de l'atteinte et de la réversibilité. L'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques) propose une classification de la RD (Tableau 7).

Au niveau physiologique, l'hyperglycémie chronique provoque, tout d'abord, un épaissement de la membrane basale des cellules endothéliales rétiniennes ainsi que la perte des péricytes (cellules fortement impliquées dans la microcirculation), ce qui induit une augmentation de la perméabilité capillaire. Ceci a pour conséquence, une altération et donc une fermeture des capillaires, ainsi qu'une diminution de la perfusion rétinienne, donc une ischémie (181).

Pour compenser, on observe une dilatation des autres capillaires ce qui conduit à des micro-anévrismes, des nodules cotonneux, correspondant au premier niveau de complication rétinienne : la **RD non proliférante** (Figure 12).

L'ischémie, consécutive à l'altération des capillaires rétiniens, entraîne la libération de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*), acteur clé de la néo-vascularisation qui mène à la **RD proliférante** (Figure 13). Il existe parallèlement une cascade inflammatoire qui favorise la perte neuronale et aggrave la perméabilité capillaire.

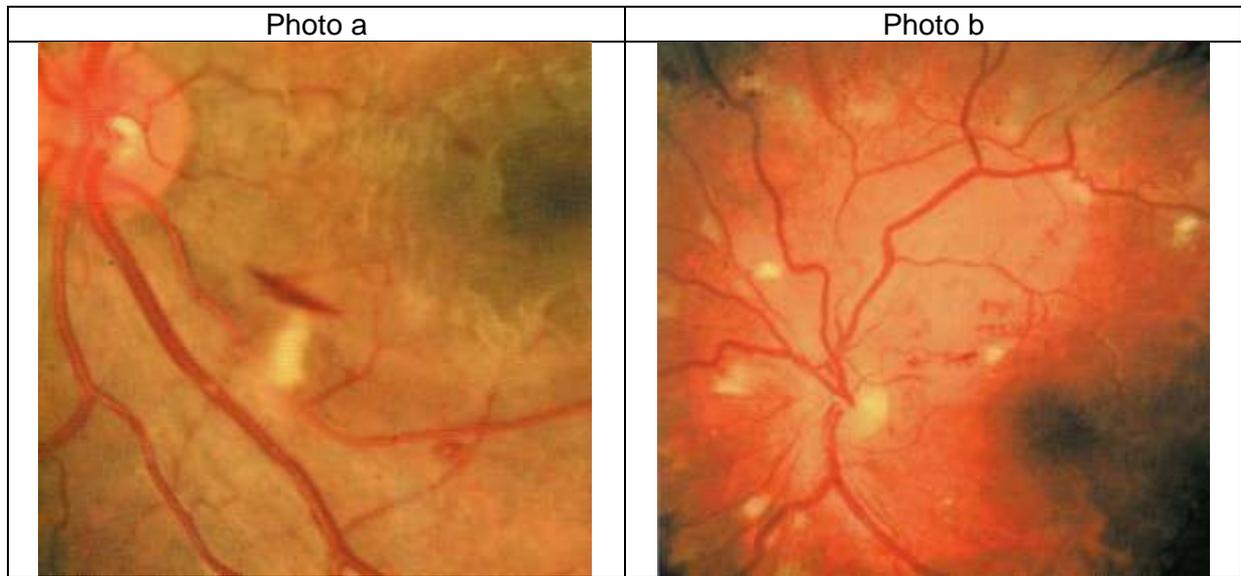
Différentes complications peuvent alors survenir :

- hémorragie intra-vitréenne (saignement des néo-vaisseaux pré-rétiniens) ;
- détachement de la rétine par traction du tissu fibreux de soutien des néo-vaisseaux.

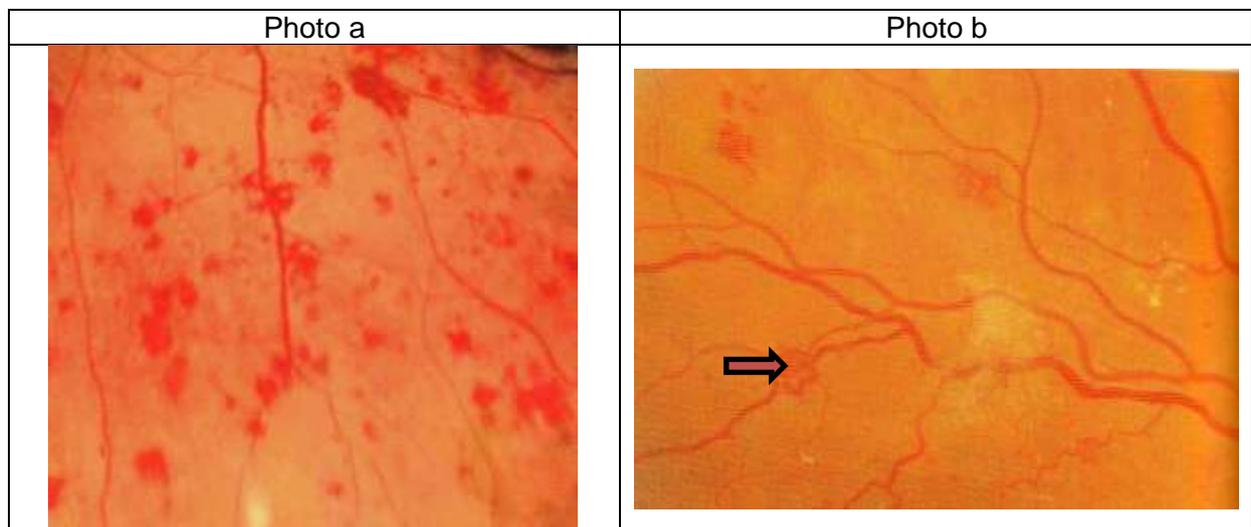
Il se peut qu'un œdème maculaire diabétique (OMD), causé par la rupture de la barrière hémato-rétinienne, se développe et ce, aussi bien lors du stade de RD proliférante ou non. De même, une ischémie maculaire peut apparaître secondairement à l'occlusion des capillaires dans la région maculaire. L'OMD constitue la première cause de malvoyance chez les sujets diabétiques tandis que l'ischémie maculaire est beaucoup plus rare (179) (182).

<b>RD non proliférante mineure</b>	microanévrismes isolés hémorragies rétiniennes peu nombreuses	± maculopathie diabétique OMD Ischémie maculaire
<b>RD non proliférante modérée</b>	nombreux microanévrismes nombreuses hémorragies rétiniennes nodules cotonneux quelques signes d'ischémie rétinienne	
<b>RD non proliférante sévère</b>	ischémie rétinienne sévère hémorragies intra-rétiniennes étendues en tâche anomalies veineuses anomalies micro vasculaires intra rétiniennes (AMIRs)	
<b>RD proliférante non compliquée</b>	néo-vaisseaux	
<b>RD proliférante compliquée</b>	hémorragie vitrée détachement rétine glaucome néo-vasculaire	

**Tableau 7** : Classification de la rétinopathie diabétique (184)



**Figure 12 :** Photo a : Nodule cotonneux associé à une hémorragie en « flammèches »  
Photo b : Présence de nombreux nodules cotonneux (183)



**Figure 13 :** Photo a : Hémorragies rétiniennes en tâches témoignant d'une ischémie rétinienne sévère. Photo b : Néovaisseaux pré-rétiniens, RD proliférante (183)

#### Traitement :

Il n'y a à ce jour aucun traitement médical spécifique de la RD (185).

Une photocoagulation pan-rétinienne peut être réalisée. Elle vise à détruire la zone rétinienne ischémique en souffrance, afin de limiter la sécrétion de VEGF et ainsi la néovascularisation.

Des traitements intra-vitréens peuvent être utilisés, en plus de la photocoagulation pan-rétinienne (182) :

- Le bécavizumab AVASTIN®
- Le ranibizumab LUCENTIS®

➤ **Néphropathie diabétique**

En France, la prévalence de la néphropathie diabétique est de l'ordre de 30% après 35 ans d'évolution de la maladie (186). En 2008, en France, 3,5% des patients DT1 étaient en dialyse. De plus, il y avait en 2008, 3,5% de patients DT1 porteurs d'un greffon rénal (187).

La néphropathie diabétique se caractérise, tout d'abord, par une hyperperfusion et une hyperfiltration glomérulaire. S'en suivent d'autres anomalies silencieuses, comme un épaissement de la membrane basale glomérulaire, une augmentation du nombre de cellules mésangiales, une accumulation de matrice extracellulaire dans le glomérule. A ces signes histologiques, s'associent des signes fonctionnels avec l'apparition d'une micro-albuminurie et d'une macroalbuminurie (>300mg par jour) au dernier stade, ainsi qu'une diminution significative du DFG et une élévation de la pression artérielle (Tableau 8) (120).

			<b>DFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>albuminurie</b>
<b>stade 1</b>	hypertrophie/ hyperfonction	hypertrophie glomérulaire	>60	normale
<b>stade 2</b>	néphropathie silencieuse	membrane basale glomérulaire épaissie	>60	normale
<b>stade 3</b>	néphropathie débutante	expansion du mésangium, épaississement de la membrane basale glomérulaire + HTA	entre 15 et 59	microalbuminurie
<b>stade 4</b>	néphropathie diabétique patente	glomérulosclérose nodulaire+ HTA+ hématurie microscopique	entre 15 et 60	microalbuminurie
<b>stade 5</b>	insuffisance rénale terminale	sclérose globale de nombreux glomérules fibrose interstitielle	<15	macroalbuminurie

**Tableau 8** : Les différents stades de la néphropathie diabétique (189) (119)

Les deux principaux facteurs de risque de développement d'une néphropathie diabétique sont l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie (120).

**Traitements** :

L'objectif prioritaire est d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 7 ou 7,5% ce qui prévient l'apparition d'une albuminurie patente (>300 mg/24H) chez les DT1.

On préconise également une restriction protéique modérée (0,8 à 1 gramme par kilogramme de poids corporel par jour).

En outre, on met en place des règles hygiéno-diététiques, qui commencent par la perte de poids, l'exercice physique, une restriction sodée et si cela ne suffit pas, on a recours à l'utilisation de moyens pharmacologiques, avec, en premier lieu, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes calciques (81).

## ➤ Neuropathie

Le DT1 joue un rôle important dans l'apparition de neuropathies.

La fréquence de la neuropathie diabétique est de 11,4% chez les patients diabétiques de type 1 (189).

On constate que le contrôle intensif, c'est à dire, une autosurveillance glycémique adaptée, réduirait le risque global de développer une neuropathie diabétique de 60% [IC95%]=[0,38 ; 0,74] (180).

Il existe trois grands types de neuropathies diabétiques :

- La polyneuropathie diabétique
- Les atteintes focales et multifocales : mononévrites, multinévrites.
- la dysautonomie diabétique

La **polyneuropathie diabétique** est une maladie dépendante de la longueur des fibres nerveuses périphériques, caractérisée par une perte distale à proximale des axones nerveux périphériques, ce qui atteint la fonction nerveuse (190). Cliniquement, tous les types de douleurs sont possibles : de simples paresthésies (fourmillements, picotements, sensations de chaud et froid) touchant initialement les membres inférieurs (pieds), mais gagnant progressivement les membres supérieurs ; jusqu'aux douleurs importantes avec sensation de broiement, d'écrasement, de pied en feu (81).

**Les atteintes focales et multifocales : mononévrites, multinévrites.**

Ces atteintes se manifestent par l'association de trois types de symptômes : moteurs (il y a atteinte avec un degré variable de la force musculaire, avec possibilité d'amyotrophie) ; sensitifs (avec des douleurs parfois très vives s'aggravant la nuit) ; réflexes (avec une atteinte des réflexes dans le territoire concerné) (81).

La **dysautonomie diabétique** correspond à une atteinte du système nerveux autonome. Elle peut avoir diverses expressions :

- génitale : impuissance, surtout chez l'homme, la dysfonction érectile concernait environ 32% des patients DT1 en 2004 aux Etats-Unis (191).
- urinaire : troubles mictionnels
- digestive : gastroparésie présent chez 10% des sujets DT1 avec des symptômes de type nausées, sensation de satiété précoce, ballonnements, douleurs abdominales (192).
- vasculaire : hypotension orthostatique
- sudorale : hypersudation au niveau du haut du thorax et du dos
- cutanéosseuse : pied diabétique (81) (193).

Traitement :

En premier lieu, il est essentiel de maintenir un bon équilibre du diabète avec une HbA1c en dessous de 7,5% (81).

Et en deuxième lieu, il existe des médicaments qui vont traiter les neuropathies diabétiques, ou au moins diminuer les symptômes :

- Les antalgiques de niveau 1 (paracétamol, salicylés, AINS) sont faiblement efficaces voir inefficaces pour soulager la douleur neuropathique (194).

- Les antidépresseurs tricycliques : amitriptyline LAROXYL®, imipramine TOFRANIL® ou clomipramine ANAFRANIL®.
- Les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) : duloxétine CYMBALTA®
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) : paroxétine DEROXAT®, citalopram SEROPRAM® ont une efficacité inférieure aux imipraminiques mais exposent à moins de risques d'effets indésirables.
- Les antiépileptiques : gabapentine NEURONTIN®, Prégabaline LYRICA®, Carbamazépine TEGRETOL®
- En dernière intention peuvent être utilisés les opioïdes : oxycodone OXYCONTIN® OXYNORM® (195).

### V.2.3. Autres complications

#### ➤ Dentaires

Le DT1 est un facteur de risque important des maladies parodontales. Ces maladies constituent un groupe de troubles inflammatoires qui affectent la gencive, le ligament parodontal et l'os alvéolaire (196). Elles se caractérisent par la présence d'une gingivite, et d'une parodontite, qui non traitées peuvent entraîner la perte de dents, ainsi qu'une xérostomie qui contribue à la survenue de caries, et une altération du goût (197).

Une étude cas-témoins, réalisée chez 700 enfants âgés de 6 à 18 ans, a montré une augmentation significative de l'inflammation gingivale et de la dégradation des tissus parodontaux chez les enfants DT1 par rapport aux enfants indemnes de la maladie (198).

#### ➤ Cutanées

Cinquante-quatre pour cent des patients DT1 ont des manifestations cutanées, en dehors du pied diabétique. Ces manifestations sont classiquement réparties en trois groupes :

#### **-Les dermatoses associées à la présence d'un diabète**

Le prurit est très fréquent au cours de diabète avec hyperglycémies importantes. La localisation génitale du prurit est la plus fréquente. L'intensité du prurit est variable, mais souvent très mal supportée. Il s'accompagne souvent d'une mycose génitale qui ne cède pas au traitement. Seul le contrôle correct des glycémies fait disparaître le prurit (81).

La nécrobiose lipoïde ou maladie d'Oppenheim-Urbach (Figure 14) est une dermatose rare qui affecte 0,3% des personnes diabétiques.

Les lésions surviennent principalement au niveau des jambes, de façon bilatérale et symétrique, plus rarement au niveau de l'abdomen, du cuir chevelu ou des membres supérieurs. Les lésions débutent par des papules, des nodules. Le centre devient jaune orangé en raison d'une surcharge graisseuse. Ces lésions ont tendance à disparaître lorsque le contrôle glycémique s'améliore, mais peuvent s'aggraver en ulcération (Figure 15) (199)(200)(201).



**Figure 14** : Nécrobiose lipoïde localisée au niveau des tibias chez une femme diabétique âgée de 59 ans (199)



**Figure 15** : Nécrobiose lipoïde aggravée en ulcération, localisée sur la jambe droite d'une femme DT1 obèse âgée de 37 ans (200)

Le granulome annulaire correspond à des lésions de couleur de peau, jaunâtres ou érythémateuses, de disposition fréquemment arciforme, d'extension centrifuge. L'évolution est chronique, toujours bénigne. Les lésions siègent principalement sur les faces d'extension des membres, particulièrement sur le dos des pieds ou des mains (Figure 16). La forme typique guérit spontanément en quelques mois (201).



**Figure 16** : Granulome annulaire localisé au niveau du dos des mains (202)

Le vitiligo est une pathologie dermatologique bénigne, constituée de larges plaques maculeuses de dépigmentation cutanée. Elle est fréquemment localisée autour des orifices ou sur les faces d'extension des membres. Le vitiligo est considéré comme une pathologie auto-immune liée à une destruction des mélanocytes de l'épiderme (201).

#### **-Les dermatoses liées aux complications du diabète**

##### Les complications aiguës :

-Les infections bactériennes semblent survenir d'autant plus que le diabète est déséquilibré : l'équilibre du diabète semble être un facteur déterminant du traitement.

-Les infections mycosiques comme les candidoses cutanéomuqueuses ou oropharyngées, ainsi que les onychomycoses, peuvent également survenir.

-La xanthomatose éruptive survient en cas de carence insulinique dans un diabète non contrôlé : la carence est responsable d'un déficit en lipoprotéine lipase, il y a élévation des triglycérides circulants qui provoquent cette pathologie. A l'examen, il y a présence de multiples papules jaunâtres, fermes, entourées d'un halo érythémateux quelquefois prurigineux, et même douloureux.

### Les complications chroniques :

-La bullose des diabétiques correspond à l'apparition spontanée de bulles tendues, souvent multiples et de taille variable sur la peau saine. Le liquide à l'intérieur est stérile. L'évolution se fait vers la formation d'une croûte et une guérison spontanée a lieu en quelques semaines.

-La dermopathie diabétique est l'une des manifestations cutanées les plus fréquentes des diabétiques, bien qu'elle ne soit pas spécifique : lésions atrophiques, arrondies, hyperpigmentées, bilatérales, localisées sur la face tibiale des membres inférieurs survenant chez les patients diabétiques de longue date.

### **-Les dermatoses liées aux traitements du diabète**

Cette partie concerne les réactions allergiques ou locales aux insulines. Les réactions locales peuvent être retardées, elles disparaissent ensuite en quelques semaines. Il s'agit de nodules ou papules prurigineux survenant dans les 24 à 48 H après l'injection. Le traitement par l'insuline est maintenu.

Les réactions immédiates urticariennes nécessitent un changement du type d'insuline.

Les réactions allergiques systémiques sont rares.

### ➤ **Le pied diabétique :**

Le pied diabétique est défini comme un pied qui présente des lésions de diverses gravités : simples phlyctènes, petites plaies ou ulcérations avec risque d'infections, jusqu'à des lésions détruisant les tissus profonds. Dans les cas les plus graves, on peut aller jusqu'à l'amputation.

La neuropathie entraîne une hypoesthésie thermo-algique : cela signifie que la douleur, symptôme d'alerte qui assure habituellement la protection du pied contre diverses agressions, est supprimée. De ce fait, les agressions (chaussures, durillons, ongles mal taillés, brûlures...) deviennent des causes potentielles de plaies chroniques.

La neuropathie favorise les déformations caractéristiques du pied diabétique : pieds creux, orteils en griffe ou en marteau. Elle est aussi à l'origine de points d'appuis anormaux du pied, favorisant l'apparition de durillons, de callosités, d'hyperkératose, amenant à la complication la plus fréquente de la polyneuropathie diabétique, à savoir le mal perforant plantaire (Figure 17) (203) (204).



**Figure 17** : Mal perforant plantaire (203)

## Traitements :

Même au stade initial, la décharge est indispensable pour prévenir l'hyperkératose, dès qu'il existe une pression chronique répétée. Ceci est possible grâce à des semelles orthopédiques qu'on réévalue fréquemment selon l'évolution.

Au stade de l'ulcération, on utilise des chaussures de décharge de type Barouk® ou Sanital®. Cependant, le choix de la décharge doit prendre en compte les capacités du patient à se déplacer. Il est parfois nécessaire d'utiliser un fauteuil roulant quand le patient ne sait pas marcher.

Le but premier du traitement est d'éviter l'amputation. En effet, le taux de mortalité post-opératoire est très élevé et les conséquences psychologiques sont importantes.

Le traitement local passe par la détersion, c'est-à-dire le retrait des tissus nécrotiques et fibrineux, afin de permettre une meilleure cicatrisation. Le drainage est indispensable dès qu'il existe une infection et des suintements, elle nécessite l'utilisation de mèches. De plus, la présence d'une infection nécessite la mise en place d'une antibiothérapie.

Pour prévenir la perforation plantaire, il convient de donner les conseils nécessaires aux patients diabétiques afin d'éviter les causes déclenchantes : troubles statiques, port de chaussures et/ou de chaussettes inadéquates, mycoses, mauvaise hygiène des pieds (205).

## **VI. Suivi du patient diabétique**

### **VI.1. Suivi clinique**

Le suivi du diabète est généralement réalisé par le médecin traitant ou l'endocrinologue spécialisé en diabétologie.

L'objectif du suivi clinique des patients diabétiques de type 1 consiste, tout d'abord, à vérifier l'éducation des patients ; vérifier que les zones et techniques d'injections sont bien adaptées ; vérifier que le patient est autonome dans sa prise en charge, et qu'il effectue une bonne autosurveillance glycémique. Pour cela, on effectue une glycémie veineuse à jeun une fois par an. Elle est notamment utile pour vérifier la fonctionnalité de l'appareil d'autosurveillance glycémique (206).

On regarde aussi si la tolérance au traitement est bonne, et si l'observance est optimale, tant au niveau des mesures hygiéno-diététiques, qu'au niveau du traitement en lui-même.

On regarde l'éventuelle apparition de facteurs de risque en effectuant :

- un bilan lipidique une fois par an avec dosage du cholestérol total (CT), du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol et des triglycérides (TG),
- une mesure de la tension artérielle,
- une surveillance du poids,
- une surveillance cardiaque par un électrocardiogramme et on adapte le traitement du patient diabétique en fonction des résultats obtenus.

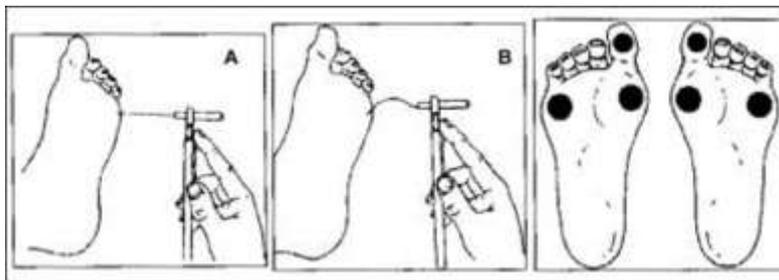
Enfin, on s'assure que des complications ne sont pas apparues (reins, yeux, pieds, systèmes nerveux et cardio-vasculaire). Une surveillance ophtalmologique annuelle, par réalisation d'un fond d'œil, est systématique à partir de trois ans après la découverte du diabète, ceci pour dépister une éventuelle rétinopathie diabétique.

Un examen annuel dentaire est également recommandé : le rôle de l'odontologiste dans le diagnostic et le traitement des complications est crucial. Il contribue au dépistage et à l'amélioration de la prise en charge globale du patient diabétique. La cavité buccale doit être entretenue rigoureusement (207).

D'autre part, le recours à des avis spécialisés peut être utile notamment en cas de complications (cardiologue, néphrologue entre autres) (119).

Il est également indispensable d'avoir un suivi des pieds pour prévenir le mal perforant plantaire qui peut engendrer une amputation. Ceci d'autant plus si le patient présente une déformation podologique (hallux valgus, orteil en marteau par exemple). Ceci passe par un examen systématique des pieds par les soignants, le patient et son entourage. Il faut lutter contre l'hyperkératose par un « meulage » régulier effectué avec un bistouri par le podologue (205).

Le test du monofilament permet de vérifier la sensibilité à la pression et donc de dépister les pieds à risque de complications : le clinicien applique le monofilament sur les zones décrites sur la figure 18 en le faisant bomber durant 2 secondes sans que le patient ne le voit. Le patient doit alors dire si il a des sensations et à quel niveau (203).



**Figure 18** : Utilisation du monofilament (203)

## **VI.2. Suivi biologique**

### VI.2.1. Autosurveillance

#### ➤ glycémique :

A l'heure actuelle, il est recommandé pour les patients atteints de DT1 d'effectuer une autosurveillance glycémique (ASG) accrue. Les tests par bandelettes urinaires, quant à eux, ne sont pas recommandés systématiquement pour diverses raisons (206) :

-Le seuil de sécrétion de glucose urinaire est atteint lorsque la concentration plasmatique de glucose atteint environ 180 mg/dL. Cependant, il existe une large variation individuelle. Les adultes ayant un diabète de longue date peuvent avoir une augmentation de ce seuil, ce qui peut entraîner une sous-estimation de la glycémie. Au contraire, les jeunes enfants peuvent être victimes d'une sur-estimation de la glycémie par diminution de ce seuil.

-La consommation de liquide peut affecter les résultats en diminuant les concentrations de glucose.

-Un test urinaire qui ne révèle pas de glucose ne fait pas la différence entre une hypoglycémie, une euglycémie ou une hyperglycémie légère à modérée. On ne peut donc pas prévenir une hypo ou une hyperglycémie par un test urinaire.

-Les tests urinaires se basent généralement sur l'appréciation de la couleur de la bandelette, ce qui est très subjectif par rapport à la glycémie capillaire.

-Certains médicaments peuvent interférer (206).

Toutes ces raisons, ainsi que le fait que la concentration de glucose dans les urines ne reflète pas exactement celle du plasma, font que la surveillance semi-quantitative du glucose dans les urines ne doit être recommandée que pour les patients qui sont incapables ou refusent d'effectuer une autosurveillance glycémique capillaire (208).

Les objectifs glycémiques sont différents en fonction du moment de la journée, ils sont résumés dans le tableau 9.

<b>Moment de la journée</b>	<b>Glycémie en mg/dl</b>
Le matin à jeun	100-120 mg/dl
Avant les repas	80-120 mg/dl
2 heures après les repas	120-180 mg/dl
Au coucher	~120 mg/dl
à 3 heures du matin	>80 mg/dl

**Tableau 9** : Objectifs glycémiques idéaux chez le DT1 (on tolère des niveaux de glycémie plus élevés chez les sujets âgés) *d'après* (81)

Ces objectifs glycémiques doivent être respectés le plus possible, pour éviter l'apparition de complications.

Les résultats de l'ASG consignés dans un carnet, sont utilisés par le diabétologue ou le médecin traitant pour évaluer l'efficacité de la thérapie et pour faire des ajustements dans le régime alimentaire, l'exercice et les médicaments afin d'obtenir le meilleur taux de glucose sanguin possible (208).

➤ les corps cétoniques :

Le dosage des corps cétoniques dans les urines est un élément important dans la surveillance du patient DT1 (209). En effet, la présence de corps cétoniques dans les urines peut indiquer l'imminence, ou même la présence d'une acidocétose, ce qui nécessite une intervention.

Les patients ayant une glycémie supérieure à 240 mg/dl ou ayant des symptômes de l'acidocétose (nausées, vomissements, douleurs abdominales) doivent contrôler leur cétonurie (206).

Les corps cétoniques, dont nous avons évoqué le mécanisme de synthèse précédemment (partie IV.2.4), sont de trois types :

- l'acide  $\beta$  hydroxy-butyrique
- l'acide acéto-acétique
- l'acétone

L'acide  $\beta$  hydroxy butyrique est le corps cétonique présent en plus grande proportion (75%).

La recherche de corps cétoniques peut s'effectuer à partir d'un prélèvement urinaire ou sanguin. Les valeurs usuelles sont présentées dans le tableau 10.

---

**Valeurs usuelles**

Dans le sang (dosage sérique)

Corps cétoniques totaux (acétone, acide acétoacétique acide  $\beta$ -hydroxybutyrique)

< 0,05 g/L (exprimée en acide acétique), soit 0,5 mmol/L.

Dans les urines (recherche au moyen de comprimés ou de bandelettes sensibles, Acetest, Ketodiastix, Kétodiabur)

Résultats exprimés en acide acétoacétique :

- réaction positive (+) : 0,10 à 0,30 g/L (1 à 3 mmol) ;
- réaction positive (+ +) : 0,30 à 0,80 g/L (3 à 8 mmol) ;
- réaction positive (+ + +) > 0,80 g/L (8 mmol).

---

**Tableau 10** : Valeurs usuelles des corps cétoniques dans le sang et les urines (210)

Dans les urines, les corps cétoniques peuvent être recherchés grâce à une bandelette urinaire, par réaction chimique avec le nitroprussiate de sodium produisant une couleur pourpre en leur présence (206).

Néanmoins, cette méthode peut poser plusieurs problèmes :

- Les mesures ne reflètent pas fidèlement la vraie situation, pour peu que les urines aient stagnée dans la vessie pendant plusieurs heures (la nuit par exemple).
- D'autre part, les résultats peuvent être affectés par la prise de médicaments, ce qui donne souvent des résultats faussement positifs (exemple avec la prise de Captopril (211)) ou faussement négatifs (exemple avec la prise d'acide ascorbique).
- Le fait de laisser le flacon de bandelettes à l'air trop longtemps peut donner des faux positifs. Il est donc conseillé de bien refermer le flacon et de le jeter une fois que les dates de péremption sont dépassées (212).
- Les concentrations sont, en général, en dessous de la limite de détectabilité. Il faut également prendre en compte le fait que la cétonurie est positive chez les sujets normaux en état de jeûne (206).

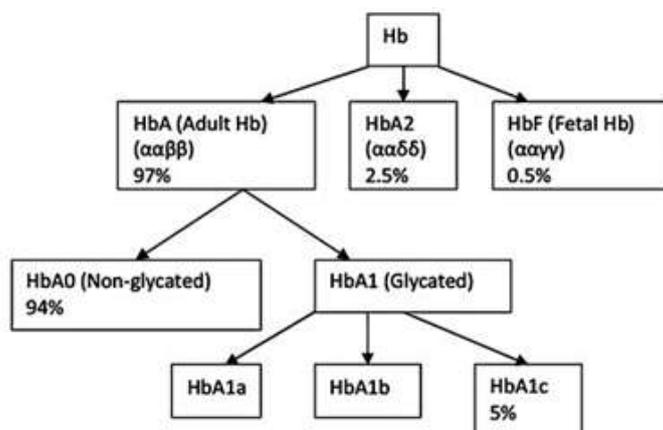
Dans ce contexte, la mesure des corps cétoniques dans le sang paraît beaucoup plus rapide et plus efficace (213). Il existe une bonne corrélation entre la mesure par capillarité sanguine et celle par bandelette urinaire, au moins pour les valeurs faibles. Cette corrélation devient plus faible pour les valeurs élevées. Les deux tests peuvent donc être utilisés pour exclure une cétose, mais le test sanguin est plus adapté et précis pour confirmer une acido-cétose diabétique (214). Certains lecteurs permettent la mesure de l'acétonémie.

#### VI.2.2. L'Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'autosurveillance glycémique, le dosage de la cétonurie ou la glycosurie fournissent des informations utiles sur la pathologie extemporanément. Cependant ces tests n'informent pas sur le long terme (206).

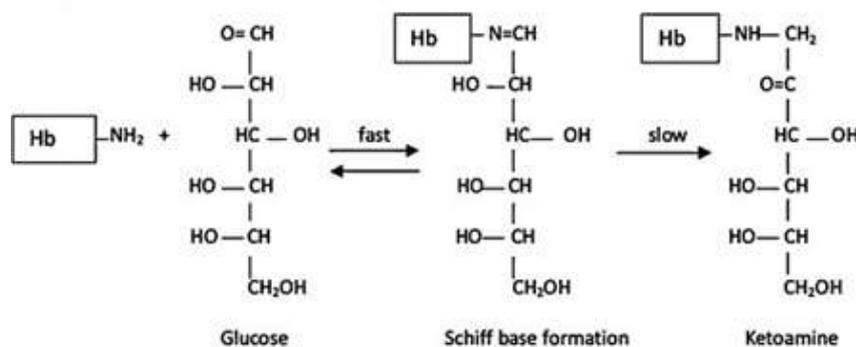
L'hémoglobine est une protéine contenue dans les érythrocytes humains ayant pour rôle de transporter l'oxygène (2).

Chez l'adulte sain, on trouve normalement 3 types d'hémoglobines : environ 97% d'hémoglobine adulte (HbA), 2,5% d'HbA2 et 0,5% d'hémoglobine fœtale (HbF) (Figure19). Chez une personne en bonne santé, environ 94% de l'HbA est non glycosylée, tandis que 6% est glyquée. L'hémoglobine glyquée se compose d'HbA1a et HbA1b (composants mineurs confondus : ~ 1%) et d' HbA1c (composant principal: ~ 5%) (215).



**Figure 19** : Composition qualitative et quantitative des différentes hémoglobines chez un adulte sain (216)

D'un point de vue chimique, l'HbA1c se forme lorsque le glucose se lie inextricablement à l'extrémité N-terminale (valine) de la chaîne  $\beta$  de la molécule (Figure 20). Au départ, la réaction entre le glucose et l'hémoglobine est réversible, il y a formation d'une base de Schiff. Puis, un réarrangement d'Amadori donne une cétoamine de manière irréversible et stable, correspondant à l'hémoglobine glyquée (215).



**Figure 20** : Processus de glycosylation de l'hémoglobine A (216)

Le premier dosage de l'HbA1c a été mis à disposition par les laboratoires cliniques de routine dans les années 1970. En effet, au milieu des années 1970, il est devenu clair que l'HbA1c était le résultat d'une modification post-traductionnelle de l'HbA en relation avec la présence de glucose plasmatique (206). La vitesse de formation de l'HbA1c étant directement proportionnelle à la concentration du glucose ambiant (208).

La durée de vie moyenne d'un érythrocyte est de 120 jours (213). Le dosage de l'HbA1c tous les 3-4 mois fournit donc un historique glycémique des 120 jours précédant la mesure.

Cette mesure est utilisée dans le suivi des patients DT1, comme un indice de la glycémie moyenne des trois derniers mois (208).

Les différentes méthodes de dosage de l'HbA1c sont basées soit sur le principe de modification de la charge (chromatographie échangeuse d'ions, chromatographie liquide haute performance, électrophorèse) ou sur le principe de modification de la structure (chromatographie d'affinité, immunoturbidimétrie) à partir d'un prélèvement sanguin veineux (217).

Chez un sujet sain, les valeurs de l'HbA1c oscillent entre 4% et 5,9%. Pour les personnes atteintes de DT1, les valeurs cibles sont individualisées et oscillent entre 7 et 7,5% selon les cas, pour réduire le risque de développer des complications micro et macro vasculaire du diabète (Tableau 11) (119) (218).

Les objectifs glycémiques sont en réalité personnalisés en fonction de différents facteurs (218). Les recommandations sont notamment plus sévères chez la femme enceinte.

Dans ce tableau, voici résumés les objectifs de l'HbA1c en fonction de l'âge :

Age	HbA1C (%)	Justifications
les tout-petits et enfants d'âge pré-scolaire (0-6 ans)	< 8,5	vulnérabilité à l'hypoglycémie sensibilité à l'insuline imprévisibilité de l'apport alimentaire et de l'activité physique un objectif plus faible (<8%) peut être envisagé si il n'y a pas d'hypoglycémie excessive
enfants d'âge scolaire (6 - 12 ans)	< 8	vulnérabilité à l'hypoglycémie un objectif plus faible (<7,5%) peut être envisagé si il n'y a pas d'hypoglycémie excessive
adolescents et jeunes adultes (13-19 ans)	< 7,5	un objectif plus faible (<7%) peut être envisagé si il n'y a pas d'hypoglycémie excessive
adultes (>19 ans)	< 7	un objectif plus faible (<6,5%) peut être envisagé si il n'y a pas d'hypoglycémie excessive

**Tableau 11** : Objectifs glycémiqes en terme d'HbA1c en fonction de l'âge (218)

La surveillance de l'état glycémiqes est donc considérée comme la pierre angulaire du suivi du diabète. Beaucoup d'études ont montré qu'il existe une relation étroite entre la glycémiqes moyenne et le développement et la progression de complications. Ainsi l'HbA1c permet, d'une certaine manière, de quantifier le risque de développer des complications (208) (219). En 2007, d'après l'étude ENTRED, l'HbA1c médiane se situait à 7,8% pour les diabétiques de type1 (1).

Pour mieux comprendre à quoi correspond l'HbA1c et pour situer les patients dans le suivi et les complications, voici un tableau de corrélation entre l'HbA1c et le taux de glucose plasmatique :

HbA1c (%)	glucose plasmatique	
	mg/dl	mmol/l
4	65	3,5
5	100	5,5
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

**Tableau 12** : Corrélation entre HbA1c (en %) et taux de glucose plasmatique (en mg/dl et en mmol/l) (217)

### Quelques limites au dosage de l'HbA1c :

Il existe des interférences de mesure de l'HbA1c : l'anémie hémolytique et de saignement actif peut entraîner une diminution de l'âge des érythrocytes, ce qui diminue l'HbA1c. En revanche, l'anémie ferriprive, une splénectomie, ou une anémie aplasique peuvent conduire à des niveaux plus élevés d'HbA1c (220). Donc les cliniciens doivent s'assurer de l'absence de ces situations particulières pour pouvoir bien interpréter le taux d'HbA1c.

### VI.2.3. Surveillance rénale

Dans le cadre du suivi, il est recommandé d'effectuer la recherche annuelle de microalbuminurie toujours dans les mêmes conditions (conditions de prélèvement, méthode de dosage, laboratoire). De même, une fois par an, on recherche la créatininémie et on estime le DFG (118).

# Deuxième partie : Traitements et matériel

## I. Mesures hygiéno-diététiques

Comme pour d'autres pathologies (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémies...), la prise en charge du diabète passe, en premier lieu, par des conseils hygiéno-diététiques.

Chez le sujet non diabétique, la prise alimentaire peut se faire à l'heure décidée, en quantité et en nature dépendant de l'envie de la personne. En effet, l'insulinosécrétion se fera spontanément en réponse à l'apport alimentaire. Chez le sujet diabétique de type 1, la situation est inversée. Il doit réfléchir et décider à l'avance de ce qu'il doit consommer et la dose d'insuline qu'il doit s'injecter en conséquence. C'est de la justesse de la prévision que naîtra le bon équilibre glycémique : diététique et schéma insulinique sont indissociables pour maintenir un équilibre satisfaisant (221).

C'est pourquoi le conseil diététique aux diabétiques est particulièrement important. Il a beaucoup évolué ces vingt dernières années.

Auparavant, il constituait une succession de restrictions. On pouvait même parler de « régime ». En effet, la prise en charge diététique classique du DT1 comportait trois repas par jour avec une quantité fixe de glucides pour des injections de doses d'insuline identiques. Pour éviter les pics hyperglycémiques, on conseillait au patient DT1 :

- d'éviter la consommation de sucres rapides, privilégier les sucres à faible index glycémique (IG), c'est à dire les aliments qui ne vont pas provoquer une trop forte excursion glycémique (pâtes, riz, pain complet).
- de bien répartir l'apport glucidique sur les trois repas principaux de la journée.
- d'éviter le grignotage et les sauts de repas.
- et de pratiquer une activité physique régulière (222).

Actuellement, le conseil diététique au patient diabétique est globalement identique à celui d'un sujet non diabétique soucieux de se garder en bonne santé. L'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) propose une liberté dans le choix des horaires et dans la composition des repas (223).

Dans la majorité des cas, le sujet DT1 est un sujet de poids normal. Il peut donc manger en quantité variable selon son appétit, tout en consommant des repas équilibrés. Il est évident que le patient DT1 doit, comme toute personne, diabétique ou non, minimiser l'accumulation de facteurs de risque cardio-vasculaires grâce à la diététique. L'alimentation doit être globalement pauvre en graisses saturées, riches en fibres, évitant les apports glucidiques massifs au cours d'un même repas (221).

Le sujet acquiert donc une certaine liberté. En échange, il doit contrer l'apport glucidique par une dose d'insuline adaptée à chaque fois et donc avoir une bonne connaissance diététique.

## **II. L'insulinothérapie**

### **II.1. Historique et structure de l'insuline**

#### **II.1.1. Découverte de l'insuline et première injection**

L'insuline exogène a été la révolution du traitement du DT1 en 1921 suite à la découverte de Frederick G. Banting (1891–1941) et de Charles H. Best (1899–1978). Le 11 janvier 1922, la première injection d'insuline faite à Leonard Thomson, jeune homme de 14 ans DT1 diagnostiqué depuis deux ans, lui sauve la vie (224). L'insuline a permis aux patients DT1 de vivre une vie presque normale (225) (226).

Les insulines porcines et bovines ont été purifiées dans les années 1970. Il faudra attendre 1980 pour que les insulines humaines soient produites par hémisynthèse ou biosynthèse. L'hémisynthèse consiste à modifier la structure de l'insuline bovine pour qu'elle devienne identique à l'insuline humaine. La biosynthèse utilise une bactérie ou une levure pour produire de l'insuline humaine, appelée insuline recombinante, ayant pour avantage d'induire beaucoup moins d'anticorps anti-insuline (227).

En 1990, on trouve de nouveaux analogues par remplacement d'un acide aminé par un autre, ou par l'ajout de radicaux aux insulines recombinantes. Ces derniers ont alors une vitesse d'action modifiée (228).

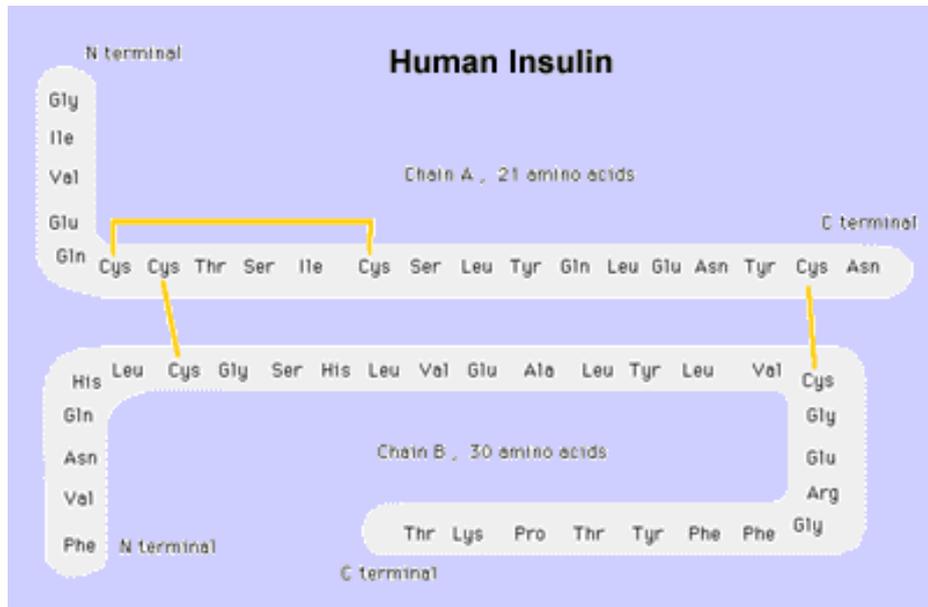
Les insulines actuellement utilisées en France ne sont plus que d'une seule origine : l'insuline humaine obtenue par génie génétique. Cette technique consiste à isoler le gène codant pour l'insuline, l'intégrer à un vecteur d'expression qu'on appelle plasmide, et le faire se multiplier, en l'incorporant dans une cellule hôte (81).

#### **II.1.2. Structure de l'insuline**

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger (229).

L'insuline est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas.

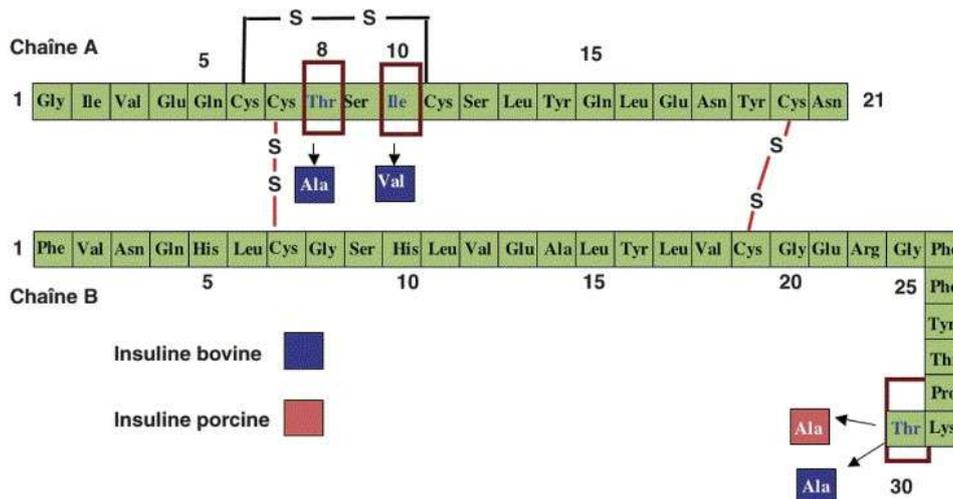
C'est un polypeptide de poids moléculaire avoisinant les 6000 Daltons. Il s'agit d'un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques A et B (Figure 21). Dans l'espèce humaine, la chaîne A comporte 21 acides aminés, la B en comporte 30. Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A (3). Deux ponts disulfures inter-chaînes sont engagés entre les résidus de cystéine A7 et B7 et A20 et B19 des chaînes A et B respectivement (81).



**Figure 21** : Structure de l'insuline humaine (3)

Par rapport à l'insuline porcine, la structure de l'insuline humaine ne diffère que par un seul acide aminé : la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine (Figure 22).

En comparaison avec l'insuline bovine, la structure diffère de trois acides aminés : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. De plus, l'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine (3).



**Figure 22**: Comparaison de structure de l'insuline humaine par rapport à l'insuline bovine et porcine (25)

## **II.2. Biosynthèse de l'insuline**

En premier lieu, l'insuline est synthétisée sous la forme d'un précurseur, la pré-pro-insuline, dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (Figure 8, partie IV.3.3) (20).

La pré-pro-insuline comporte 4 peptides : un peptide signal en N-terminal permettant son adressage au réticulum endoplasmique, la chaîne B, le peptide C et la chaîne A. Une fois dans le réticulum endoplasmique, la pré-pro-insuline va subir le clivage de son peptide signal et la formation de ponts disulfure entre les chaînes A et B, formant ainsi la pro-insuline. Cette dernière est ensuite adressée à l'appareil de Golgi où elle sera dirigée dans des vésicules. Une fois dans ces vésicules, la pro-insuline va subir le clivage de son peptide C, libérant ainsi l'insuline mature stockée sous forme d'hexamères contenant du zinc jusqu'à ce qu'elle soit sécrétée (20) (25).

Lorsque l'organisme reçoit un apport en glucose, ce dernier pénètre dans les cellules  $\beta$  via le transporteur GLUT1. Le glucose est ensuite phosphorylé par la glucokinase lors de la glycolyse, résultant en la formation de pyruvate. Le pyruvate rejoint le cycle de Krebs au niveau de la mitochondrie, entraînant la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate). Cette synthèse entraîne une élévation de la concentration relative de l'ATP par rapport à l'ADP (adénosine diphosphate) dans le cytoplasme. Les canaux potassiques ATP-dépendants vont alors se fermer, provoquant la dépolarisation de la membrane plasmique et l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Cette ouverture va permettre l'influx du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire entraînant l'exocytose des granules de sécrétion contenant l'insuline. L'insuline et le peptide C sont alors sécrétés en quantité équimoléculaire dans la veine pancréatico-duodénale qui les conduit directement au foie, où l'insuline subit un effet de premier passage hépatique. Environ 50% de l'insuline est ainsi détruite, le reste se distribuant dans l'ensemble de l'organisme (230).

## **II.3. Rôle de l'insuline**

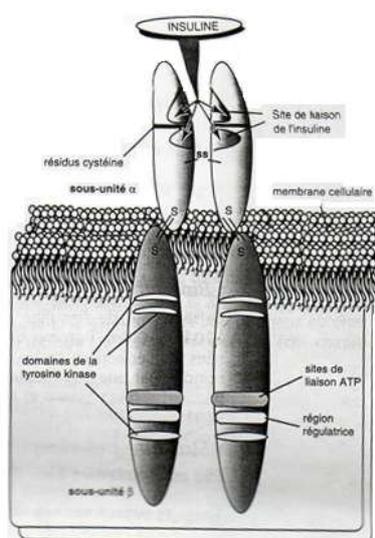
Il est frappant de constater que l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante dont nous disposons, alors que les facteurs hyperglycémisants, d'origine nerveuse ou hormonale, sont très nombreux.

L'insuline joue un rôle prépondérant dans l'homéostasie énergétique au niveau glucidique, lipidique et protéique. Elle oriente ces trois grands métabolismes dans le sens de l'anabolisme et s'oppose aux effets cataboliques de nombreux autres facteurs (231).

Pour cela, l'insuline va se fixer sur ses récepteurs (les IR, Insulin receptors) présents au niveau des membranes des cellules hépatiques, adipeuses et musculaires.

### **II.3.1. Récepteurs à l'insuline**

Le récepteur à l'insuline est une protéine hétérotétramérique composée de deux sous-unités  $\alpha$  extramembranaires et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires (Figure 23). Les chaînes  $\alpha$ , reliées entre elles par des ponts disulfures, contiennent le site de liaison à l'insuline. La fixation de l'insuline entraîne une dimérisation du récepteur ainsi que l'activation de la tyrosine-kinase intrinsèque des deux sous-unités  $\beta$ . L'autophosphorylation du récepteur stabilise la forme active et déclenche la transduction du signal dans la cellule, c'est à dire la phosphorylation de certaines protéines intracytoplasmiques qualifiées d'IRS (Insulin Receptor Substrate) (231).



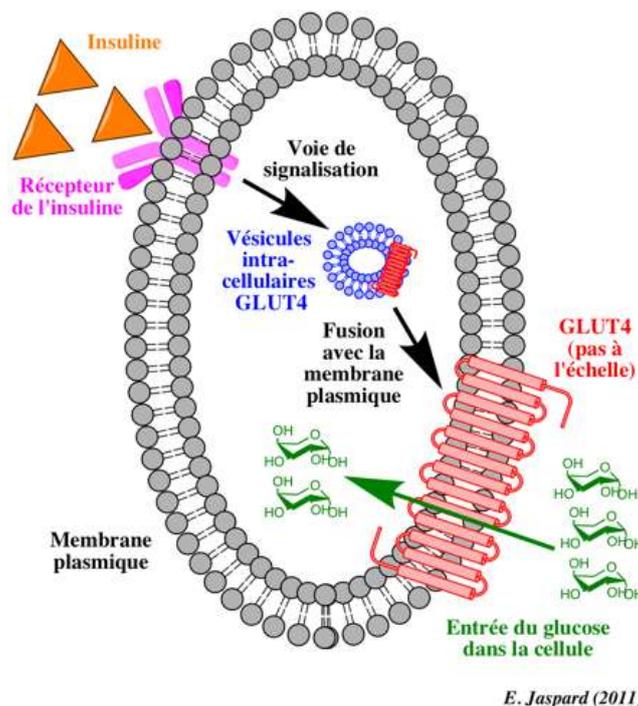
**Figure 23** : Représentation schématique du récepteur de l'insuline (81)

Lorsque l'insuline a joué son rôle, il y a dissociation du complexe insuline/récepteur, par acidification du milieu. L'insuline est ensuite dégradée par les lysosomes. Quant aux récepteurs IR, une partie sera dégradée et une autre partie recyclée, pour prendre en charge de nouvelles molécules d'insuline (81).

### II.3.2. Effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique

Un des rôles majeurs de l'insuline est de stimuler le transport du glucose, du sang vers les différents organes de stockage que sont, le foie, le tissu adipeux et le muscle.

Sur le plan moléculaire (Figure 24), l'activation d'IR par l'insuline entraîne la phosphorylation d'IRS-1, et ainsi l'activation de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) qui, via une cascade d'activation, va permettre la translocation des transporteurs de glucose GLUT des vésicules de stockage, jusqu'à la membrane plasmique. Ceci a pour conséquence l'augmentation de la perméabilité au glucose des cellules cibles.



**Figure 24** : Mécanisme de stimulation du transport du glucose par l'insuline : exemple du transporteur GLUT4 (232)

Les transporteurs GLUT sont des chaînes glycoprotéiques de séquences voisines, mais codées par des gènes distincts (233), et exprimées de façon spécifique par certains tissus (Tableau 13).

Transporteurs	présence dans les tissus	Coefficient d'affinité (km) en mmol/l
<b>GLUT-1</b>	Vaisseaux cérébraux, globules rouges, tous tissus	1 (affinité élevée)
<b>GLUT-2</b>	Foie, rein, cellules $\beta$	15/20
<b>GLUT-3</b>	Tissus nerveux (neurones)	<1 (affinité très élevée)
<b>GLUT-4</b>	Tissus cardiaque, musculaire, et adipeux	2,5-5 (affinité moyenne)
<b>GLUT-5</b>	Intestin grêle	6 (affinité moyenne)

**Tableau 13** : Localisation des principaux transporteurs du glucose et affinité pour le glucose(81)

Le transporteur GLUT4 est celui dont la concentration est la plus importante dans les tissus sensibles à l'insuline (muscle squelettique, muscle cardiaque, tissu adipeux) (81) (231). Chaque GLUT est défini par un coefficient d'affinité pour le glucose (km). Un km faible correspond à une forte affinité pour le glucose. Prenons l'exemple de GLUT-3, qui a un km très faible et donc une affinité très élevée pour le glucose. Cela signifie que même si la glycémie est basse, ce transporteur est capable de faire rentrer du glucose dans la cellule. Le cerveau, qui en est doté, est un gros consommateur de glucose, il sera toujours desservi en glucose, même en cas de glycémie basse (233).

GLUT-2, quant à lui, a un km d'environ 20 mmol/l. L'entrée du glucose dans la cellule est donc proportionnelle à sa concentration extracellulaire. Les cellules exprimant ce récepteur ont un métabolisme glucidique proportionnel à la glycémie (234).

L'insuline permet donc l'entrée intracellulaire de glucose et son utilisation par les tissus insulinosensibles. Elle favorise, en outre, la mise en réserve du glucose *via* un effet sur la glycogénogenèse.

Le glycogène est un polysaccharide qui constitue la principale forme de stockage du glucose dans l'organisme, en particulier dans le foie et les muscles (2). Au niveau des cellules hépatiques, l'insuline favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène dont elle inhibe la dégradation par stimulation de l'activité glycogène synthétase. L'insuline stimule l'utilisation du glucose par la glycolyse, ou son oxydation par la voie des pentoses-phosphates. Elle s'oppose à la fabrication de glucose à partir d'acides aminés glucoformateurs (néoglucogenèse) et à la sortie du glucose du foie. Cette hormone inhibe la production du glucose en diminuant la glycogénolyse par inhibition de la glycogène phosphorylase. Dans les cellules musculaires, l'insuline favorise le transport membranaire et la conversion du glucose en glycogène, par activation de la glucose 1 phosphate uridylyltransférase, de la voie des pentoses et du cycle de Krebs (3) (81) (231).

En résumé, la plupart des activités de l'insuline contribue à provoquer directement une hypoglycémie. L'insuline favorise le transport du glucose vers les tissus insulino-dépendants. Elle stimule son utilisation par la glycolyse (foie, muscle, tissu adipeux) et son stockage *via* la glycogénogenèse (foie, muscle). Enfin, elle inhibe la glycogénolyse hépatique et périphérique ainsi que la néoglucogenèse au niveau du foie (3) (81).

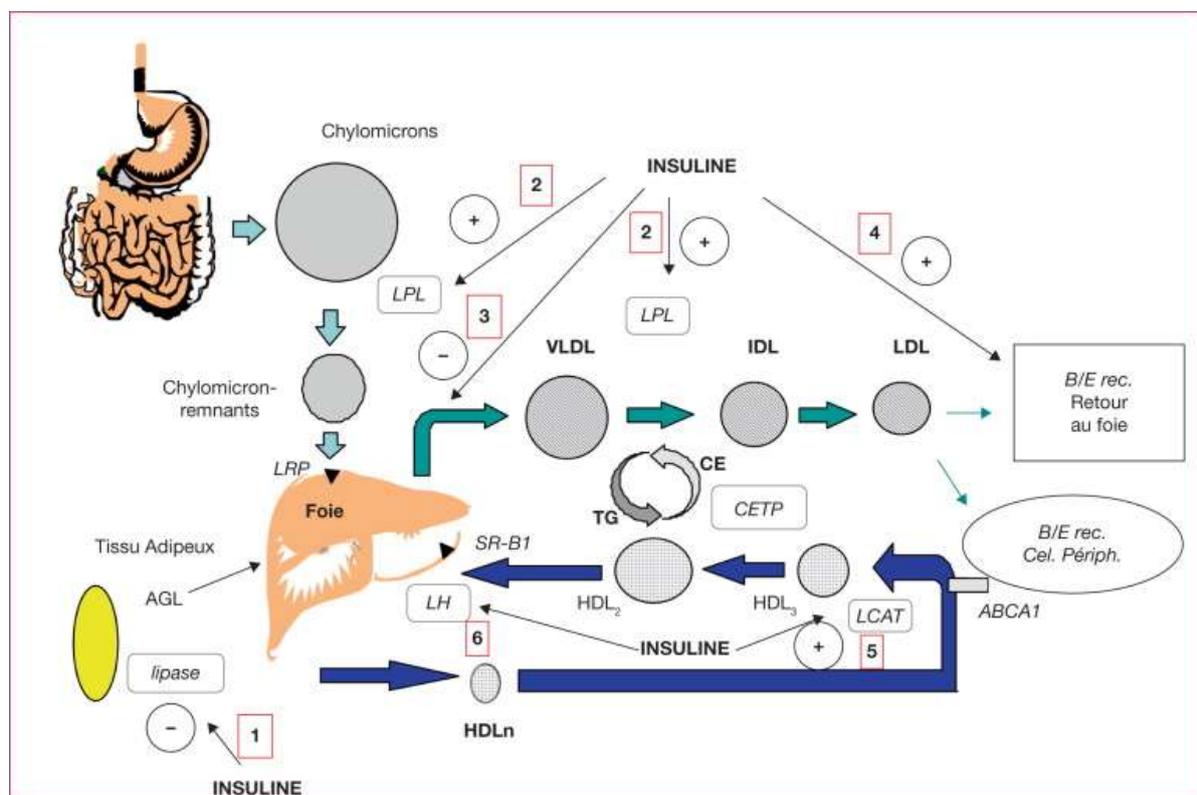
### II.3.3. Effets de l'insuline sur le métabolisme lipidique

Outre son rôle central dans la régulation de l'homéostasie glucidique, l'insuline joue également un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides (Figure 25), intervenant ici encore, à plusieurs niveaux.

Dans le tissu adipeux, l'insuline stimule la mise en réserve des triglycérides en favorisant à la fois, le transport du glucose *via* GLUT4, la glycolyse et la lipogenèse. Etant un puissant activateur de la lipoprotéine lipase, elle favorise le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (Chylomicrons, VLDL) et donc la captation des triglycérides par les adipocytes. L'insuline exerce également une action anti-lipolytique en inhibant l'action de la lipase hormono-sensible, ce qui favorise le stockage des triglycérides dans les adipocytes et réduit le déversement d'acides gras libres dans la circulation. Enfin, elle stimule la réestérification des acides gras, issus de la lipolyse, dans le tissu adipeux.

Au niveau hépatique, l'insuline stimule la lipogenèse en favorisant la synthèse des acides gras libres et l'estérification des triglycérides. L'insuline induit aussi la synthèse du cholestérol en activant des phosphatases impliquées dans l'activation de la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA réductase. Par ailleurs, l'insuline freine, par un effet direct, la production hépatique de VLDL tandis qu'elle facilite le catabolisme des LDL, par une action directe sur les récepteurs des LDL. L'insuline intervient aussi dans le métabolisme des HDL en activant la LCAT (Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase), en réduisant l'activité de la PLTP (phospholipid transfer protein) et en modulant l'action de la lipase hépatique.

Enfin, elle agit comme régulateur de la concentration des corps cétoniques circulants en diminuant d'une part, leur libération par le tissu adipeux et l'oxydation des acides gras libres et de l'acétyl CoA, et en augmentant d'autre part, la consommation des corps cétoniques au niveau musculaire (3) (81).



**Figure 25** : Sites d'action de l'insuline chez l'homme (235)

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; IDL : Intermediate Density Lipoprotein ; LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; HDLn : HDL naissante ; LPL : LipoProtéine Lipase ; LH Lipase hépatique ; CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein ; LCAT : Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase ; AGL : Acides gras libres ; LRP : LDL-receptor Related Protein ; B/E rec.: récepteur B/E (LDL récepteur) ; ABCA1 : ATP Binding Cassette transporteur A1 ; SR-B1 : Scavenger Receptor Class B type 1 (récepteur des HDL) ; TG : Triglycérides ; CE : Cholestérol estérifié.

- 1 : l'insuline inhibe la lipase hormone-sensible.
- 2 : l'insuline active la LPL.
- 3 : l'insuline inhibe la production hépatique de VLDL.
- 4 : l'insuline augmente l'expression des récepteurs LDL (B/E rec.).
- 5 : l'insuline active la LCAT.
- 6 : l'insuline module l'activité de la lipase hépatique (LH).

### II.3.4. Effets de l'insuline sur le métabolisme protéique

Au niveau protéique, l'insuline est responsable du maintien de la balance azotée. Elle exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique selon deux voies:

- stimulation de la synthèse protéique à partir d'acides aminés plasmatiques (effets dépendant de l'AMP cyclique) (3).
- inhibition du catabolisme protéique (diminution de la synthèse d'urée) et de la néoglucogénèse à partir d'acides aminés glucoformateurs (81).

L'insuline engendre donc différents processus, que ce soit au niveau du métabolisme glucidique, lipidique ou protéique. Les insulines retrouvées dans le commerce possèdent divers avantages et inconvénients, et surtout on distingue deux types d'insuline : l'insuline basale et l'insuline rapide ou ultra-rapide.

## II.4. L'insuline pour vivre : Insuline basale

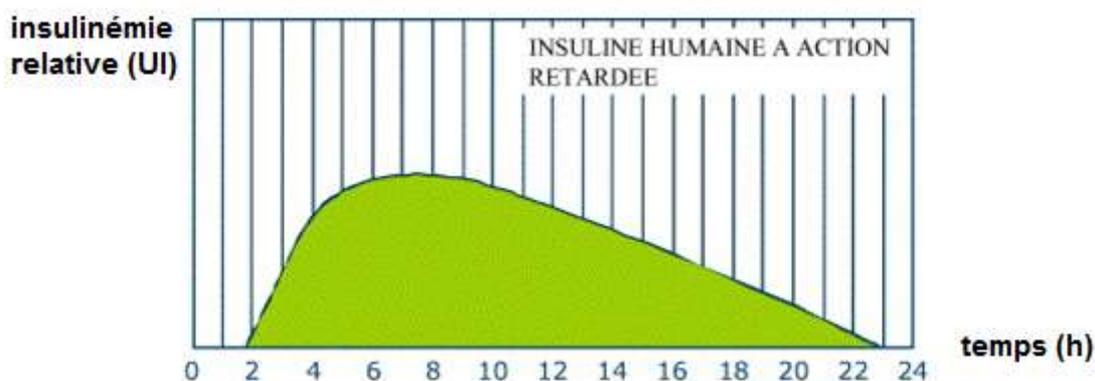
L'insuline basale idéale est une insuline dépourvue de pic d'action couvrant l'ensemble du nyctémère (236). Elle a donc un profil plat et ne nécessite pas d'injections multiples dans la journée (237)(238).

### II.4.1. Insuline humaine à action retardée

Les insulines de durée d'action intermédiaire ou retardée sont des insulines ayant leur action retardée par l'incorporation de protamine, ce sont des insulines NPH (*Neutre Protamine Hagedorn*). Elles ont une action à partir de 2-4 H, un pic à 4-12 h et une durée d'action de 12 à 24 H (Figure 26). Elles existent sous différentes formes : cartouches pour stylos, stylos pré-remplis jetables, flacons. Leur concentration est de 100 UI/mL.

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

INSULATARD 100 UI/ml suspension injectable en flacon  
INSULATARD FLEXPEN 100 UI/ml suspension injectable en stylo pré-rempli  
INSULATARD INNOLET 100 UI/ml suspension injectable en stylo pré-rempli  
INSULATARD PENFILL 100 UI/ml suspension injectable en cartouche  
UMULINE NPH 100 UI/ml suspension injectable en cartouche  
UMULINE NPH 100 UI/ml suspension injectable en flacon (239)



**Figure 26** : Cinétique d'action de l'insuline humaine à action retardée (227)

*Il s'agit de durées moyennes qui peuvent subir de larges variations d'un individu à l'autre et chez la même personne en fonction du lieu d'injection, de la température, etc.*

L'insuline humaine NPH présente certains inconvénients : la variabilité de l'action de cette insuline chez un même individu atteint 50% (notamment du fait de la variabilité de la résorption cutanée), le pic d'action est source d'hypoglycémies en fin de matinée ou en milieu de nuit, selon l'heure de l'injection. Enfin, leur durée d'action variable explique la prescription de deux ou trois injections quotidiennes (236).

Ces inconvénients ont été, en partie, corrigés par la mise sur le marché des analogues lents.

#### II.4.2. Analogues de l'insuline à action retardée

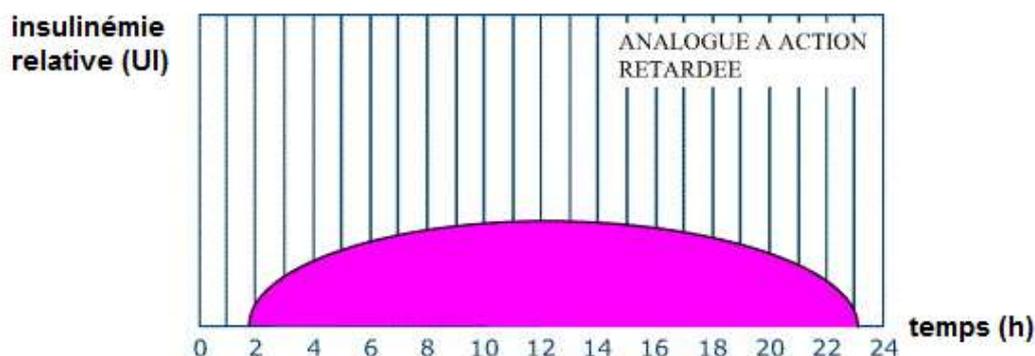
Les analogues lents sont obtenus par mutation d'un ou plusieurs acides aminés au niveau de la séquence de l'insuline grâce à deux techniques (240).

La première technique est celle de l'ADN recombinant. Elle consiste à isoler des plasmides de souches sélectionnées d'*Escherichia Coli*. Ces derniers sont ensuite clivés, et recombinés avec une séquence d'ADN codant pour la chaîne A ou B de l'insuline. Puis ces plasmides sont réintroduits dans les bactéries, dans le but de leur faire produire l'insuline.

Concernant la deuxième technique, l'hémisynthèse génétique, on intègre le gène de la pro-insuline dans les plasmides et on procède de la même manière pour la suite, c'est-à-dire qu'on réintroduit les plasmides dans les bactéries (241).

Ces analogues ont permis une réduction de la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique inter et intra-individuelle, une stabilité dans la vitesse de résorption cutanée, pour une durée d'action permettant une ou deux injection(s) quotidienne(s) (236).

Les analogues lents ont une action faible et régulière au bout de 2 à 4 heures et sur 18 à 24 heures (Figure 27), sans pic d'action comme les insulines rapides. Leur effet varie beaucoup moins d'un jour à l'autre par rapport à l'utilisation des insulines humaines lentes. Les glycémies, notamment au réveil, sont moins variables et moins élevées en moyenne, sans risque d'hypoglycémie (242).



**Figure 27 :** Cinétique d'action d'un analogue de l'insuline à action retardée (227)

*Il s'agit de durées moyennes qui peuvent subir de larges variations d'un individu à l'autre et chez la même personne en fonction du lieu d'injection, de la température, etc.*

Plusieurs types d'analogues lents sont utilisés en thérapeutique, les insulines détémir et glargine :

### -Insulines détémir :

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

LEVEMIR PENFILL 100 U/ml solution injectable en cartouche  
 LEVEMIR FLEXPEN 100 U/ml solution injectable en stylo pré-rempli  
 LEVEMIR INNOLET 100 U/ml solution injectable en stylo pré-rempli

La structure de l'insuline détémir diffère de celle de l'insuline humaine par élimination de la thréonine en position 30 de la chaîne B. De plus, la lysine en position 29 de la chaîne B est acylée par un acide gras à quatorze atomes de carbone (Figure 28) (243).

L'action est prolongée pour deux raisons : une forte liaison à l'albumine retarde son élimination hépatique, et la chaîne latérale de l'acide gras ralentit la vitesse de résorption (244).

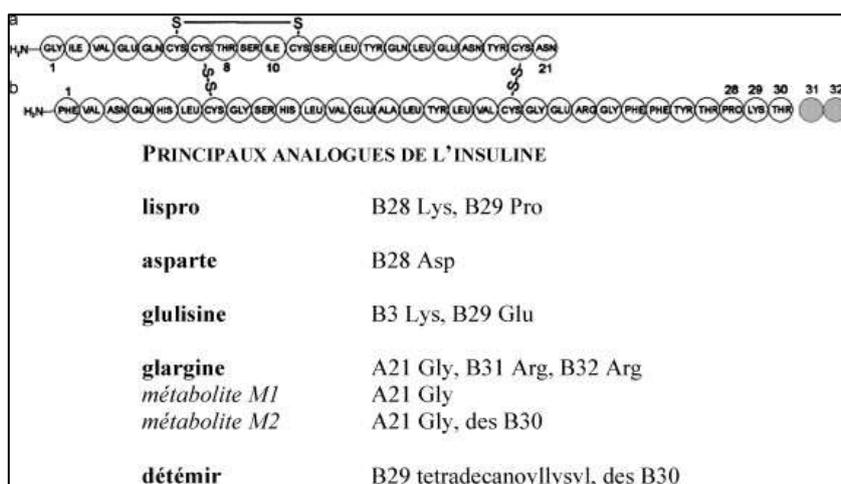
La durée d'action de l'insuline détémir varie selon la dose administrée, allant de 12 à 24 heures. Il faut donc réaliser une à deux injections par jour (236) (237).

### -Insulines glargine :

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

LANTUS 100 U/ml solution injectable en cartouche  
 LANTUS 100 U/ml solution injectable en flacon  
 LANTUS SOLOSTAR 100 U/ml solution injectable en stylo pré-rempli (239)

Cette insuline résulte de l'élongation de la partie C-terminale de la chaîne B de l'insuline par deux arginines, et de la substitution de l'asparagine par une glycine en position 21 de la chaîne A (Figure 28). Son absorption est retardée par l'addition de zinc (246).



**Figure 28** : Structure des analogues de l'insuline commercialisés en 2010 (240)

L'insuline glargine agit une à deux heures après administration et a une durée d'action de 24 heures. Le profil pharmacocinétique est quasiment dénué de pic d'action (246) (247). Une injection par jour est généralement suffisante. Cependant, quand elle est utilisée à faible dose, comme en pédiatrie par exemple, deux injections peuvent être nécessaires pour couvrir les 24 heures (248).

Selon les préférences personnelles des patients et des médecins, l'injection est proposée le soir, avant le dîner ou, plus souvent, avant le coucher ou le matin (236).

Les deux insulines (détémir et glargine) ne doivent pas être remises en suspension avant injection comme c'était le cas pour l'insuline humaine. La variabilité d'action liée à cette manipulation disparaît donc, ce qui confère aux analogues de l'insuline à action retardée, un avantage supplémentaire (247) (249).

## **II.5. L'insuline pour manger : Insuline rapide**

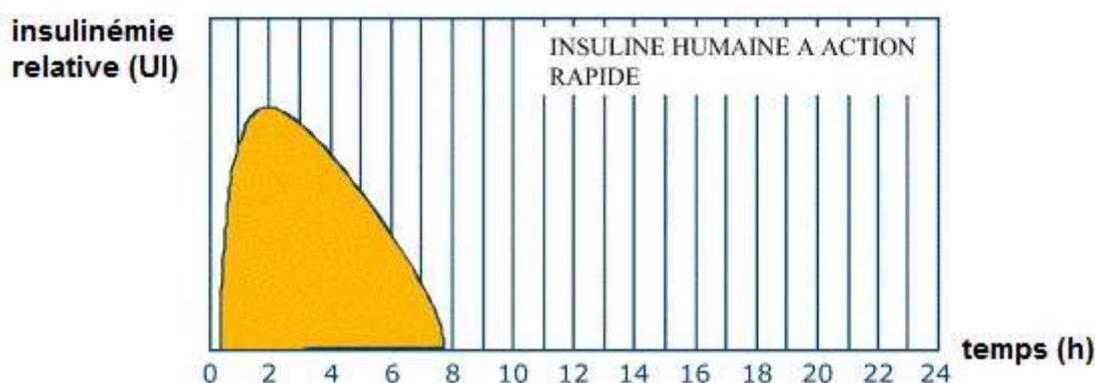
L'insuline prandiale assure les besoins insuliniques au moment des repas. Sa dose dépend de la quantité de glucides ingérée, et de la glycémie instantanée en cas de pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle (236).

Cette insuline a un début d'action ultra-rapide pour réduire la glycémie postprandiale, ainsi qu'une élimination rapide, afin d'éviter les hypoglycémies entre les repas (237).

### **II.5.1. Insulines rapides**

Les **insulines rapides** agissent en 35 à 60 minutes après l'injection. On observe un pic à 2-4 heures et elles ont une durée d'action de 5 à 8 heures (Figure 29). Elles existent sous différentes formes : cartouches pour stylos, stylos pré-remplis jetables, flacons. Leur concentration est de 100 UI/mL :

ACTRAPID 100 UI/ml solution injectable en flacon  
ACTRAPID PENFILL 100 UI/ml solution injectable en cartouche  
INSUMAN INFUSAT 100 UI/ml solution injectable en cartouche  
UMULINE RAPIDE 100 UI/ml solution injectable en cartouche  
UMULINE RAPIDE 100 UI/ml solution injectable en flacon



**Figure 29** : Cinétique d'action de l'insuline humaine à action rapide (227)

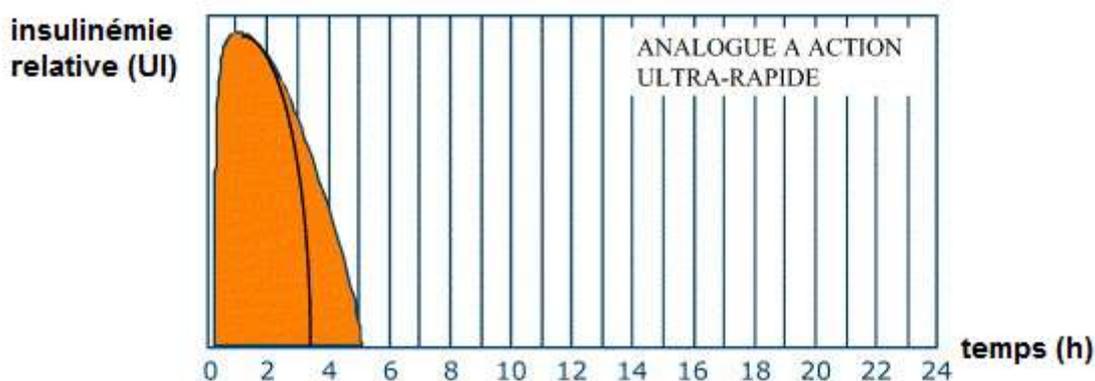
*Il s'agit de durées moyennes qui peuvent subir de larges variations d'un individu à l'autre et chez la même personne en fonction du lieu d'injection, de la température, etc.*

### II.5.2. Analogues rapides de l'insuline : Insuline « ultrarapide »

Les analogues de l'insuline ont une action plus rapide et plus courte que l'insuline humaine : ils agissent en 15 à 35 minutes, ont un pic à 1-3 heures, et une durée d'action de 3 à 5 heures (Figure 30) (242).

L'injection des analogues rapides peut être réalisée juste avant le repas, soit 15 minutes avant (plus si la glycémie est élevée), voire en fin de repas si la composition en glucides du repas n'est pas connue au préalable. En cas d'hypoglycémie au moment du repas, l'injection sera différée en milieu ou en fin de repas (236).

Elles ont les mêmes formes de présentation et la même concentration que les insulines humaines rapides.



**Figure 30** : Cinétique d'action d'analogue de l'insuline à action ultra-rapide (227)

*Il s'agit de durées moyennes qui peuvent subir de larges variations d'un individu à l'autre et chez la même personne en fonction du lieu d'injection, de la température, etc.*

Il existe trois types d'analogues rapides :

#### **- Les insulines lispro**

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

HUMALOG 100 UI/ml solution injectable

HUMALOG 100 UI/ml solution injectable en flacon

HUMALOG KWIKPEN 100 UI/ml solution injectable (239)

La différence par rapport à l'insuline humaine résulte en l'inversion de la proline et de la lysine en position 28 et 29 de la chaîne B (Figure 28) (243). Il s'agit du premier analogue commercialisé en 1996. L'injection sous-cutanée permet l'obtention d'un pic plasmatique deux fois plus élevé et en deux fois moins de temps par rapport à l'insuline humaine (240).

Elle agit dans les 15 minutes après l'injection, le pic est atteint en une heure environ et elle est éliminée dans les 2 à 4 heures suivant l'injection (250) (251).

### **-Insulines asparte**

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

NOVORAPID 100 U/ml solution injectable en flacon  
NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml solution injectable en stylo pré-rempli  
NOVORAPID PENFILL 100 U/ml solution injectable en cartouche

Cette insuline résulte de la substitution du résidu proline en 28 de la chaîne B par un acide aspartique (Figure 28) (249). Cette insuline a des propriétés pharmacodynamiques similaires à celles de l'insuline lispro : elle agit 10 à 20 minutes après l'injection. Son effet atteint un maximum entre 1 à 3 heures après l'injection et il dure de 3 à 5 heures (252).

### **-Insulines glulisine**

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

APIDRA 100 U/ml solution injectable en cartouche  
APIDRA 100 U/ml solution injectable en flacon  
APIDRA SOLOSTAR 100 U/ml solution injectable en stylo pré-rempli

Il s'agit d'un analogue rapide modifié sur deux résidus d'acides aminés avec remplacement de l'asparagine par une lysine en position 3 de la chaîne B et substitution de la lysine en 29 de la chaîne B par un acide glutamique (248) (Figure 28). Les propriétés pharmacocinétiques des insulines glulisine sont comparables à celles des insulines lispro et asparte (238) (253).

## **II.6. Les insulines biphasiques**

Ces insulines sont très peu utilisées chez les patients DT1. Elles sont constituées d'un mélange en proportion variable entre une insuline d'action rapide et une insuline isophane, c'est-à-dire une insuline contenant de la protamine ou du zinc, qui en font une insuline intermédiaire. Ces insulines ne sont généralement pas données en première intention car la capacité d'adaptation est limitée. Cependant, elles peuvent être utilisées dans le cas où le rapport insuline rapide/insuline isophane est bien défini et stable, ou si le patient ne peut psychologiquement pas prétendre à une adaptation fine des doses (245).

Les insulines biphasiques permettent de réduire le nombre d'injections quotidiennes (243). Pour optimiser l'efficacité post-prandiale de ce type d'insuline, l'injection doit être faite environ 30 minutes avant les repas. Des pré-mélanges avec des analogues rapides de l'insuline (asparte, lispro) ont été développés. Ils contiennent l'analogue rapide dans une certaine proportion (30, 50 ou 70%) (254).

Les différentes insulines biphasiques sont développées ci-dessous :

### **-Insulines NPH**

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

MIXTARD 30, 100 UI/ml suspension injectable en flacon  
UMULINE PROFIL 30, 100 UI/ml suspension injectable en cartouche  
UMULINE PROFIL 30, 100 UI/ml suspension injectable en flacon  
UMULINE PROFIL 30 KWIKPEN 100 UI/ml suspension injectable (239)

### **-Insulines asparte**

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ml suspension injectable en stylo pré-rempli  
NOVOMIX 30 PENFILL 100 U/ml suspension injectable en cartouche  
NOVOMIX 50 FLEXPEN 100 U/ml suspension injectable en stylo pré-rempli  
NOVOMIX 70 FLEXPEN 100 U/ml suspension injectable en stylo pré-rempli (239)

NOVOMIX associe deux principes actifs : l'insuline asparte soluble, d'action rapide, et l'insuline asparte protamine cristallisée, d'action prolongée. Cette association permet aussi bien de couvrir les besoins en insuline basale que prandiale. L'association a pour avantage de minimiser le nombre d'injections comparativement à un schéma classique basal-bolus.

Son utilisation est particulièrement adaptée aux patients pour lesquels la simplicité du traitement doit être privilégiée. L'injection peut se faire à plus ou moins 10 minutes des repas (255).

### **-Insulines lispro**

Les différentes présentations et noms commerciaux sont :

HUMALOG MIX 25, 100 UI/ml suspension injectable en cartouche  
HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 100 UI/ml suspension injectable  
HUMALOG MIX 50, 100 UI/ml suspension injectable en cartouche  
HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 100 UI/ml suspension injectable (239)

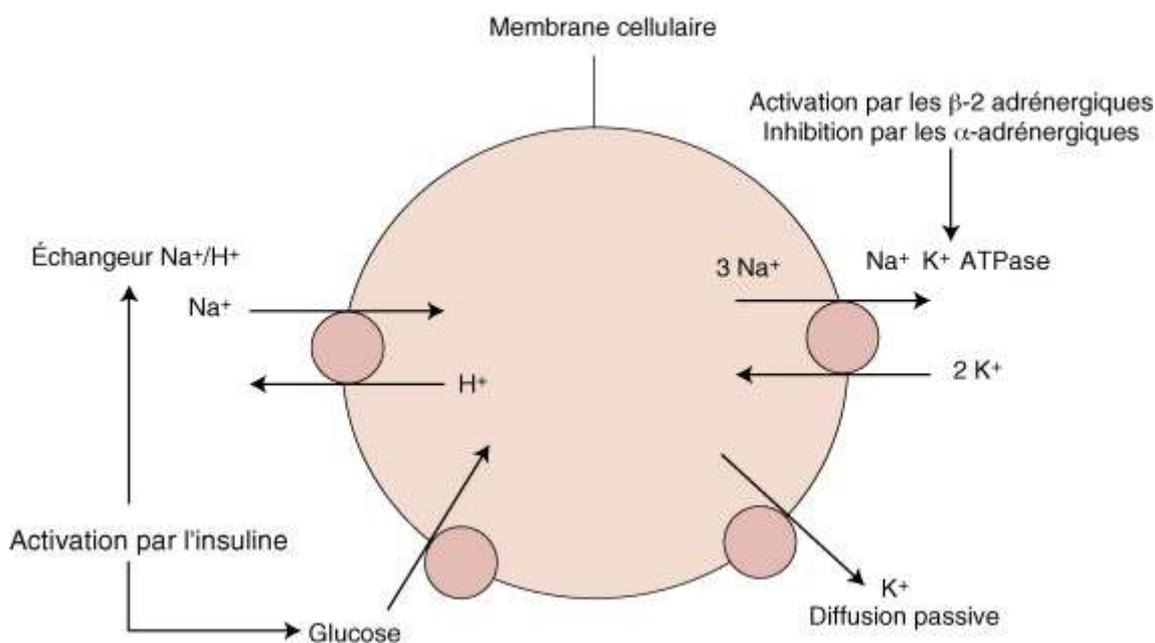
## **II.7. Effets indésirables de l'insuline**

### **II.7.1. Effets indésirables généraux de l'insuline**

Les réactions locales au site d'injection sont de plus en plus rares. Elles sont de type érythèmes, rougeurs, tuméfactions, démangeaisons, douleurs et hématomes. Il peut y avoir également des lipo-atrophies ou lipo-hypertrophies. Ce sont des réactions transitoires qui disparaissent lors de la poursuite du traitement.

Les réactions allergiques locales ou générales sont également rares. Elles sont principalement dues au métacrésol, à la protamine ou plus rarement au parahydroxybenzoate de méthyle.

Il y a une possibilité d'hypokaliémie avec l'injection d'insuline. Le mécanisme à l'origine de cet effet indésirable est connu (Figure 31) : l'insuline a un rôle permissif sur l'entrée du potassium ( $K^+$ ) dans les cellules. En effet, elle stimule l'échangeur  $Na^+/H^+$  membranaire qui provoque une entrée de  $Na^+$  dans les cellules, stimulant secondairement une activation de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase, ce qui engendre une entrée de  $K^+$  dans les cellules responsable d'une hypokaliémie (256).



**Figure 31** : Effets de l'insuline sur les mouvements du potassium à travers les cellules (256)

D'autre part, en cas de surdosage, il est logique de constater une hypoglycémie avec les signes cliniques classiques (asthénie, sensation de faim, sueurs, tremblements, confusion, troubles visuels notamment). L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions, et causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès.

Le patient doit alors effectuer un resucrage ou une injection de glucagon (239) (245).

Le resucrage consiste à ingérer 15 grammes de glucides ce qui équivaut à 3 sucres en morceau ou un verre de jus de fruits par exemple. Si l'injection de glucagon s'impose, elle est effectuée par une tierce personne puisque, dans ce cas, le patient est inconscient. L'injection de glucagon s'effectue en intramusculaire. La posologie est d'une demie ampoule de glucagon 1 mg pour les patients de moins de 6 ans, une ampoule pour les patients de plus de 6 ans (239).

Enfin, quelques études suggèrent que l'utilisation d'insuline glargine augmente le risque de cancer chez les patients atteints de diabète. Mais ceci est très controversé (257). Une méta-analyse d'études observationnelles, publiée en 2012, a conclu au risque plus accru de développer un cancer du pancréas ( $RR=3,18$ ,  $[IC95\%]=[3,27 ; 3,71]$ ) et de la prostate ( $RR= 2,68$ ,  $[IC95\%]=[1,50 ; 4,79]$ ). Il faut cependant interpréter ces résultats avec prudence en raison des limites des études incluses dans cette méta-analyse (258).

### II.7.2. Inconvénients de l'insuline humaine.

Comme évoqué précédemment, des analogues de l'insuline humaine ont été développés pour pallier aux effets indésirables de celle-ci :

- Manque de stabilité affectant la molécule pendant la manipulation, le stockage et l'utilisation (259)(260).
- Absorption trop lente des insulines humaines à action brève, obligeant l'injection de ces préparations 30 minutes avant le repas, pour limiter l'hyperglycémie postprandiale.
- Élimination trop lente des insulines humaines à action brève, ayant pour conséquence une insulinémie élevée jusqu'à huit heures après l'injection, augmentant le risque d'hypoglycémie et nécessitant un apport alimentaire trois à quatre heures après le repas et donc une prise de poids (243).
- Durée d'action trop brève des insulines intermédiaires et prolongées, conduisant à des injections multiples (247) (261).
- Présence d'un pic plasmatique d'insuline prononcé entre 4 et 8 heures après injection des insulines intermédiaires et prolongées, d'où un risque important d'hypoglycémie, notamment nocturne si l'insuline est administrée le soir (247) (262).
- Importante variabilité inter- mais surtout intra-individuelle de l'absorption sous-cutanée (262) (263).

## **II.8. Interactions médicamenteuses**

Tout d'abord, l'association à l'alcool est déconseillée. En effet, l'alcool peut réduire les besoins en insuline, intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Il convient de demander au patient s'il prend d'autres médicaments. En effet, un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose :

- Certaines substances peuvent réduire les besoins en insuline : les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les bêtabloquants non sélectifs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les salicylés, les stéroïdes anabolisants et les sulfamides.
- Certaines substances, au contraire, peuvent augmenter les besoins en insuline : les contraceptifs oraux (notamment les progestatifs à forte dose), les thiazidiques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les bêta-sympathomimétiques, les hormones de croissance et le danazol.

De même, il faut faire attention avec les médicaments hypokaliémiants (amphotéricine B IV, corticoïdes, diurétiques, laxatifs stimulants) et avec l'octréotide qui a tendance à modifier les besoins en insuline.

Il faut également signaler que les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'une hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

Il ne s'agit là que de précautions d'emploi. Dans le cas de ces associations, il faut renforcer la surveillance du diabète et surtout rééquilibrer les doses d'insuline (239) (245).

## **II.9. Précautions d'emploi**

Avant l'ouverture d'un stylo à insuline, la conservation doit se faire à 2-8°C, c'est-à-dire au réfrigérateur. Ensuite, le produit entamé peut se conserver 1 mois à température ambiante (jusqu'à 25°C) s'il est protégé de la lumière (245).

Avant l'injection, les stylos, cartouches et flacons doivent être préalablement placés à température ambiante pendant une à deux heures. Il faut éviter les chocs thermiques : en deçà de 0°C, l'insuline est détruite et au-dessus de 25°C, elle perd progressivement son activité. Il est donc primordial de ne pas placer l'insuline en contact direct avec un pain de glace, lors du transport par exemple. Si l'insuline subit de tels chocs thermiques, il est préférable de la jeter (264).

Les insulines humaines retardées nécessitent une agitation vigoureuse pour la remise en suspension, juste avant l'injection.

L'injection se fait par voie sous-cutanée profonde, perpendiculairement à la peau. Il faut changer le site d'injection de quelques centimètres à chaque fois mais en essayant de garder le même site à la même heure pour tel type d'insuline (245).

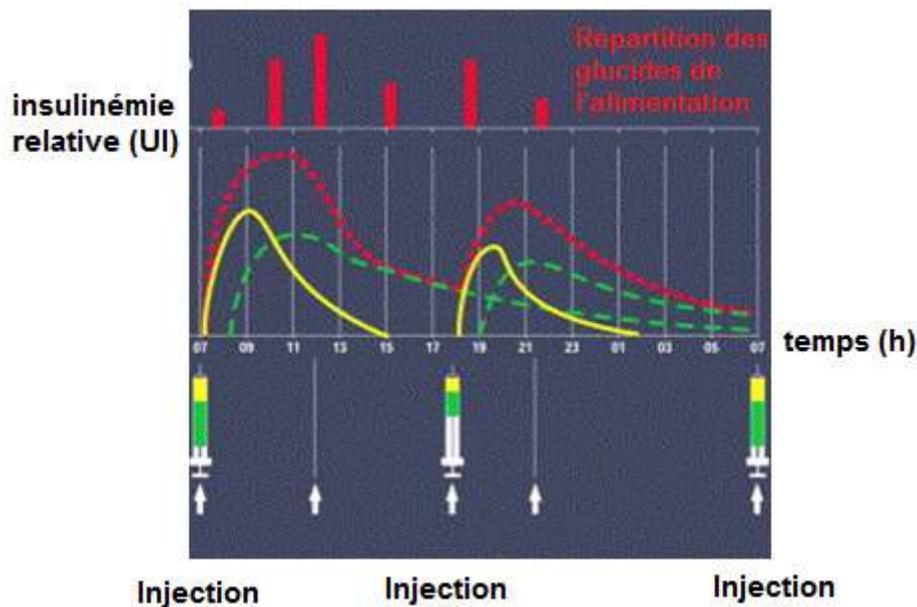
## **II.10. Schémas d'injections**

Depuis la publication de l'étude DCCT, effectuée sur une cohorte de patients entre 1983 et 1993 (180), les schémas à deux injections quotidiennes ont presque disparu de l'arsenal thérapeutique. Cependant, ils sont encore parfois utiles chez certains patients (par exemple les enfants), pour le côté pratique, pour faciliter l'acceptation du traitement (moins d'injection par rapport à un schéma plus classique à 4 injections).

Par ailleurs, un schéma à deux injections peut permettre d'obtenir de bons résultats quand l'insulinosécrétion endogène n'est pas épuisée. C'est souvent le cas pour les patients qui viennent d'être dépistés (265).

### **II.10.1. Schéma à 2 injections par jour**

Il est possible de ne faire que deux injections avec un mélange d'insuline : une insuline à action rapide et une insuline à action lente. Ce mélange peut être préparé extemporanément et administré *via* une seringue, permettant ainsi d'ajuster les doses au profil glycémique. L'injection peut aussi être composée d'un mélange prêt à l'emploi administré *via* un stylo. Ce schéma est plus souvent utilisé chez les enfants avant l'âge de 10 ans. Cela leur permet de manger six fois par jour comme le démontre la figure 32 (227).



**Figure 32** : Schéma à deux injections et répartition des glucides alimentaires chez un enfant qui reçoit six repas par jour. D'après (227)

*Il s'agit d'injection d'un mélange d'insuline : une insuline d'action rapide et une d'action retardée.*

*Les pointillés rouges correspondent à l'action cumulée des deux types d'insuline, tandis que l'action séparée est représentée par les traits verts (insuline retard) et jaunes (insuline rapide). La collation du milieu de la matinée doit être plus riche en glucides que le petit déjeuner.*

Les injections sont réalisées avant les repas du matin et du soir. Environ deux tiers de la dose quotidienne sont administrés le matin.

Dans ce schéma, on constate qu'en fin de matinée, la concentration d'insuline (résultant de la somme des insulines rapide et intermédiaire) est élevée. Ceci impose la prise d'une collation vers 10 heures, pour éviter l'hypoglycémie, ainsi que la consommation au déjeuner entre 12 heures et 12 heures 30, d'une ration glucidique suffisante (266).

### II.10.2. Schéma à 3 injections par jour

Ce type de schéma est généralement proposé aux enfants, assez mûrs, pour gérer leur traitement. Cela concerne donc les filles à partir de l'âge de 10 ans, et les garçons à partir de 12 ans. Il s'agit en général d'un relais du schéma à deux injections. Ceci leur est proposé pour obtenir un meilleur contrôle, moins de risque d'hypoglycémie en fin de matinée, ainsi qu'une plus grande flexibilité dans les horaires et la composition des repas.

Chez l'adulte, ce schéma est rarement utilisé car il est plus contraignant, dans le sens où il faut effectuer un mélange d'insuline (rapide et lente) pour l'injection à la seringue du soir. Actuellement, les stylos pré-remplis confèrent aux patients plus de simplicité dans les gestes. Néanmoins, le schéma à trois injections peut être utilisé en relais du schéma à deux injections.

Les injections sont composées d'insuline rapide ou très rapide et d'insuline lente selon ce schéma :

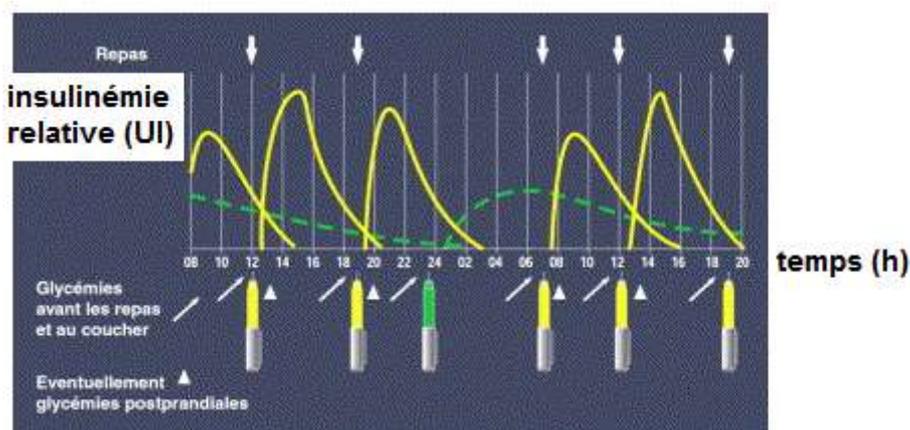
- insuline rapide injectée au stylo au petit-déjeuner et déjeuner
- insuline rapide et lente injectées à la seringue au dîner

Grâce à ce type de schéma, l'horaire des repas est plus libre : l'injection peut être décalée en fonction de ces horaires. La vie familiale est ainsi libérée d'une réelle contrainte. Cependant, il reste un inconvénient majeur : la nécessité d'effectuer un mélange extemporané d'insuline lente et rapide pour l'injection du soir. Pour pallier à cet inconfort, le schéma à 4 injections peut être proposé (266).

### II.10.3. Schéma à 4 injections par jour

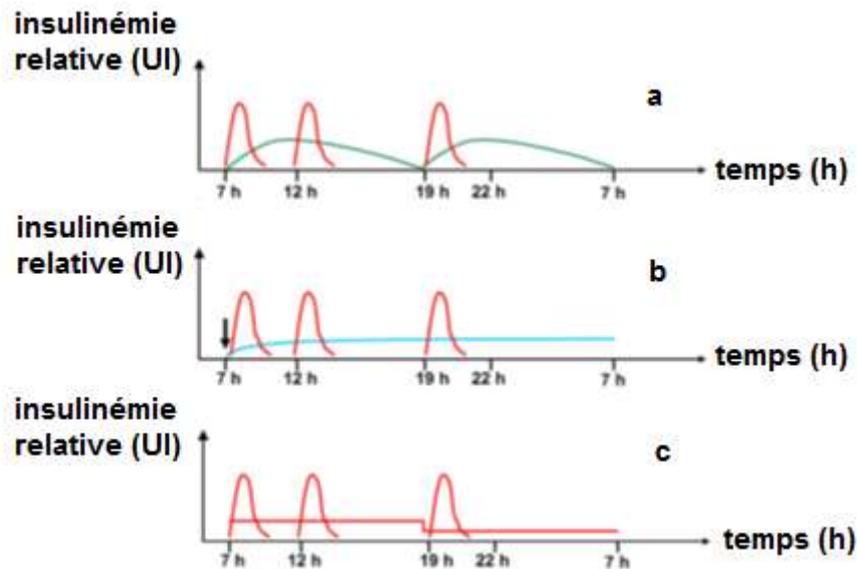
Les schémas modernes dits « basal-bolus » s'adaptent à la physiologie de la sécrétion insulinaire normale, c'est à dire une sécrétion permanente accompagnée de pics prandiaux. Ceci justifie l'utilisation d'au moins deux types d'insuline : une injection d'insuline basale et trois injections d'insuline rapide pour pallier à l'hyperglycémie due à la consommation de glucides lors des repas (Figure 33).

Ce type de schéma présente l'avantage de rendre libres les horaires des repas et la quantité de glucose consommée, en injectant, au bon moment (dans l'idéal, juste avant les repas), une dose adéquate d'insuline ultrarapide. Il permet aussi de sauter des repas, dans ce cas, l'injection d'ultrarapide est inutile. Le jeûne total est également possible. Ce schéma peut être appliqué par injections d'insuline grâce aux stylos ou grâce à une pompe à insuline externe.



**Figure 33** : Cinétique de l'insulinothérapie basal-bolus en 4 injections pour 3 repas : insuline rapide (en jaune) injectée une demi-heure avant les repas et insuline retard (en vert) au coucher. D'après (227)

La figure 34 présente les différentes possibilités d'injections d'insuline dans le schéma basal-bolus moderne. L'insuline de base est constituée d'une ou deux injections selon qu'il s'agisse d'insuline glargine ou détémir.



**Figure 34** : Différents schémas d'insulinothérapie basal-bolus sur 24 heures. D'après (236)

Les schémas intensifiés actuels associent une insuline basale [nécessitant une (bleu) ou deux (vert) injections selon l'insuline utilisée-détémir (a) ou glargine (b)] et un analogue rapide (rouge) pour couvrir les besoins prandiaux. L'horaire des injections des analogues lents importe peu, pourvu qu'il soit respecté chaque jour. La figure c représente l'injection via une pompe avec un débit de base sur le nyctémère et les bolus au moment des repas.

Il est important pour chaque patient de trouver le schéma qui lui convient le mieux. Pour obtenir une injection optimale et donc un meilleur équilibre glycémique, il faut cependant prendre en compte certains facteurs influençant le traitement.

### III. Facteurs influençant le traitement

Une mauvaise technique d'injection peut conduire à une injection intramusculaire d'insuline, entraînant un risque d'hypoglycémie accru ainsi que certains effets indésirables localisés au point d'injection tels que douleurs, saignements, et lipodystrophies. Une bonne technique d'injection est donc un élément clé pour obtenir et maintenir un contrôle glycémique conforme aux objectifs (267).

Parmi les facteurs affectant la diffusion de l'insuline injectée en sous-cutané, le site et la profondeur de l'injection influent sur la résorption et la diffusion tissulaire de l'insuline (268) (269).

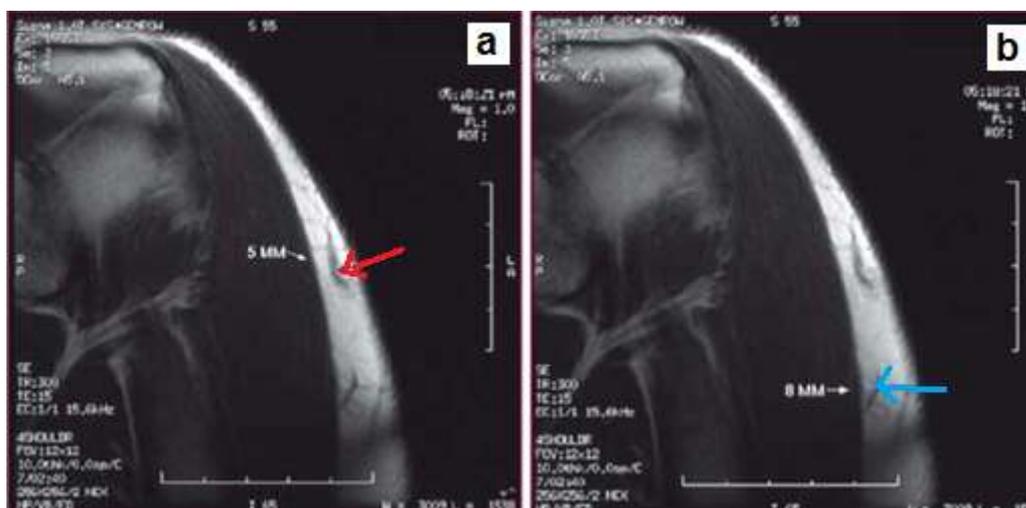
Il faut donc expliquer au patient que la résorption est plus ou moins rapide selon le site choisi. Il convient donc de choisir un site pour un type d'insuline (lente, rapide, intermédiaire), chaque moment de la journée correspondant à l'injection d'un certain type (266). Les insulines lentes s'injectent préférentiellement dans la cuisse ou la fesse, endroit où la résorption est plus lente. Au contraire, l'injection d'insuline rapide se fait plutôt dans le ventre où la résorption est plus rapide (264).

Une étude française réalisée en 2009, incluant 113 patients diabétiques, recense les sites d'injections pratiqués. L'abdomen est la zone d'injection préférée (environ 42%). L'injection au niveau des cuisses ne se fait que pour environ 26% des patients, et celle au niveau des bras pour 18%. Seuls 9% des patients effectuent l'injection au niveau des fesses tandis que 4% la font dans des zones non spécifiques (270).

### **III.1. Influence du site d'injection et de la taille de l'aiguille utilisée**

Pour garantir une bonne résorption de l'insuline, celle-ci doit être injectée en sous-cutané. La profondeur d'injection sera conditionnée par la longueur des aiguilles utilisées, elle-même choisie en fonction de divers paramètres patients-dépendants : corpulence, sexe, âge, lieu de l'injection, technique (avec ou sans pli cutané) et quantité d'insuline à injecter. Si la quantité est importante, il est recommandé d'utiliser des aiguilles avec un grand diamètre intérieur (264).

#### **III.1.1. Le bras**



**Figure 35** : image IRM chez un patient DT1 de corpulence normale (IMC : 21.7 kg/m<sup>2</sup>) : en **a**, le patient a utilisé une aiguille de 5 mm, tandis qu'en **b** une de 8 mm

*Ce cliché montre que l'utilisation des aiguilles de 5 mm permet d'avoir une zone d'injection possible plus étendue qu'avec une aiguille de 8 mm.*

Le cliché ci-dessus (Figure 35) montre que l'injection dans le deltoïde peut être réalisée sans pli cutané, que ce soit avec des aiguilles de 5 ou 8 mm. Par contre lorsqu'on remonte le haut de l'épaule, le tissu s'amincit. Ainsi le sujet qui utilise des aiguilles de 8 mm, a intérêt d'effectuer l'injection dans la partie inférieure du bras, pour éviter l'intra-musculaire. L'utilisation d'une aiguille de 5mm permet d'avoir une zone d'injection possible plus importante (267).

Cependant, il faut noter que les injections dans le bras sont difficiles à effectuer pour le patient. Elles engendrent de nombreuses lipodystrophies car l'insuline est souvent injectée au même endroit. Elles doivent donc être évitées, car peuvent être à l'origine d'une instabilité glycémique (266).

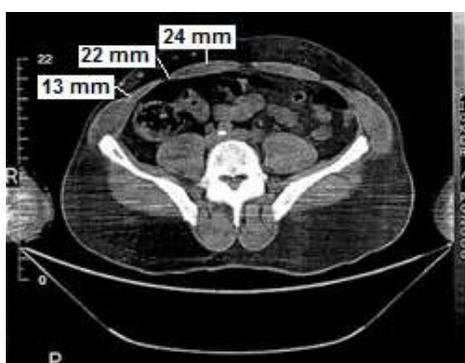
### III.1.2. La cuisse

L'épaisseur du tissu sous-cutané au niveau de la cuisse est très fine. Avec une aiguille de 8 mm, il est préférable d'injecter l'insuline dans la partie supéro-externe de la cuisse, là où l'épaisseur est la plus importante. L'utilisation d'une aiguille de 5 mm permet, encore une fois, une plus grande flexibilité dans la zone d'injection (267).

### III.1.3. L'abdomen

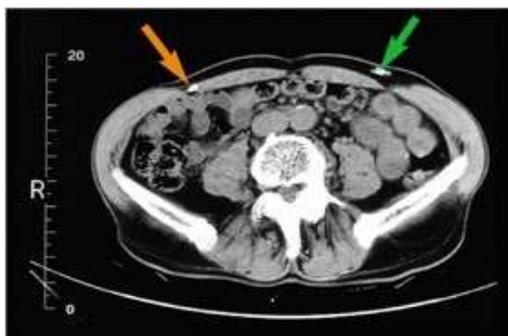
L'injection au niveau de l'abdomen est un site préférentiel (271).

La longueur de l'aiguille utilisée est choisie en fonction de la morphologie du patient. Sur le cliché ci-dessous, est représenté l'abdomen d'un patient de poids normal, c'est-à-dire ayant un IMC compris entre 18 et 25 kg/m<sup>2</sup>. On remarque que l'épaisseur du tissu sous-cutané varie de gauche à droite : 13, 22 et 24 mm (Figure 36).



**Figure 36** : Cliché de scanner représentant l'abdomen d'un patient de poids normal (IMC compris entre 18 et 25 kg/m<sup>2</sup>)

Si le patient est maigre, on conseillera d'utiliser des aiguilles de 4 ou 5 mm pour éviter l'injection dans la cavité abdominale (Figure 37). L'utilisation d'aiguilles de 8 mm est également possible mais avec pli cutané.



**Figure 37** : Cliché de scanner représentant l'abdomen d'un patient maigre (IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>)

La flèche orange correspond à l'injection d'insuline avec une aiguille de 8 mm sans pli cutané, tandis que la flèche verte correspond à l'injection avec pli cutané

Chez les patientes, en général, le tissu sous-cutané autour de l'abdomen est plus épais (Figure 38), donc il y a moins de risque d'injection dans la cavité abdominale, et les aiguilles de 4, 5 ou 8 mm peuvent être utilisées sans pli cutané.



**Figure 38** : Cliché de scanner représentant l'abdomen d'une patiente. Le tissu sous-cutané est plus épais

Globalement, chez le patient DT1, il y a généralement assez de tissu sous-cutané au niveau abdominal pour effectuer l'injection d'insuline (sauf patient maigre...). Cependant, il est conseillé de respecter une distance d'au moins la longueur d'une main de part et d'autre de l'ombilic. Sur les côtés, l'injection est moins conseillée car le tissu sous-cutané se rétrécit. Si toutefois l'injection se fait à ce niveau, il est conseillé de faire un pli cutané pour s'affranchir de ce problème (271).

#### III.1.4. Les fesses

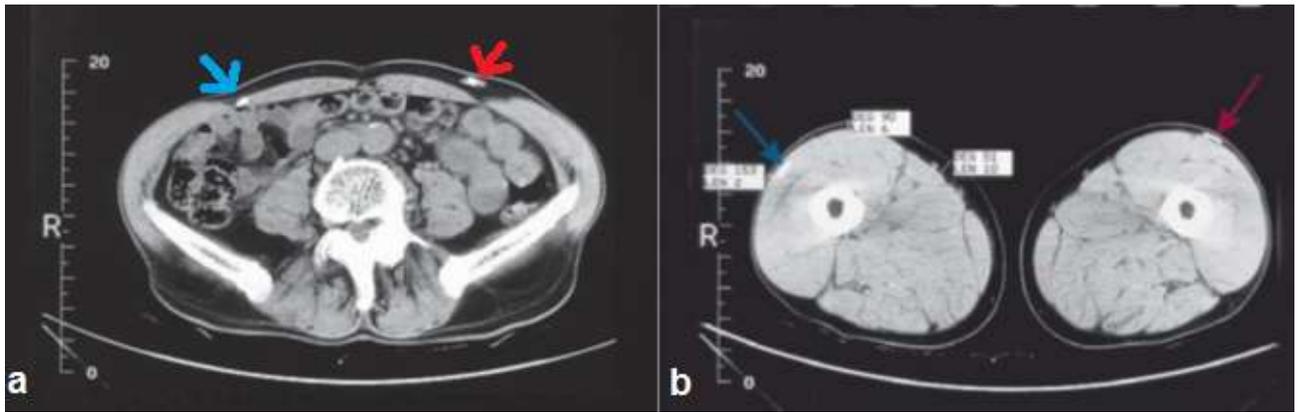
L'injection dans les fesses doit être évitée car il y a un fort risque d'injection intramusculaire.

En résumé, les sites préférentiels d'injection de l'insuline sont donc l'abdomen et les cuisses (266). Cependant, une modification insuffisante des sites d'injection conduit à des lipo-hypertrophies ou lipo-atrophies. Dans cette condition, la diffusion de l'insuline et son action risquent d'être modifiées. Il faut donc varier les sites d'injection et le lieu de l'injection sur un même site, quel que soit le mode d'injection (seringues, stylos) (272).

### **III.2. Influence de la technique d'injection avec ou sans pli cutané**

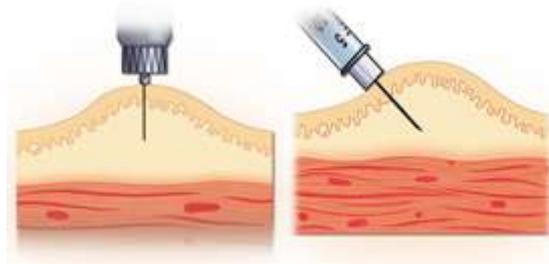
Il existe plusieurs techniques d'injection. La technique avec pli cutané nécessite que le patient effectue un pli cutané avec deux doigts (le pouce et l'index) pour ne soulever que la peau et non le muscle (264).

Chez un patient DT1 de corpulence normale, l'injection avec une aiguille de 8 mm, sans pratiquer de pli cutané, conduit à un risque de dépôt dans la cavité intrapéritonéale quand l'injection se fait au niveau de l'abdomen (Figure 39a). Elle conduit à un dépôt intramusculaire lors de l'injection dans la cuisse (Figure 39b).

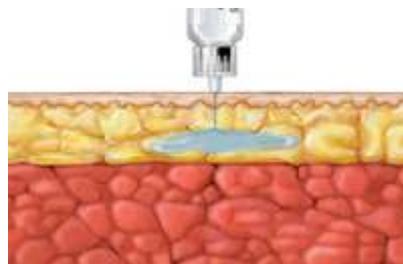


**Figure 39** : Tomodensitométrie chez un patient DT1 de corpulence normale. Cette image montre la localisation du dépôt sous-cutané d'insuline, avec une aiguille de 8 mm, avec (flèche rouge) ou sans (flèche bleu) pli cutané.  
 a. Injection au niveau de l'abdomen ; b. Injection au niveau de la cuisse

Ainsi, selon la morphologie du patient et dans les zones où le tissu sous-cutané est particulièrement fin (bras, cuisse), il est souvent recommandé d'effectuer un pli cutané lorsqu'on utilise des aiguilles de 8 mm (Figure 40) ou d'utiliser des aiguilles plus courtes (4 ; 5 mm) sans effectuer de pli cutané (Figure 41) (267).



**Figure 40** : Injection d'insuline avec pli cutané a 90 ou 45 degrés pour des aiguilles longues (8mm et plus) (271)



**Figure 41**: Injection d'insuline sans pli cutané pour des aiguilles courtes (271)

## **IV. Matériel utilisé pour les injections**

### **IV.1. Les seringues**

Aujourd'hui en France, une minorité de patients ont recours à l'injection d'insuline via des seringues.

Les seringues à insuline (Figure 42) actuellement disponibles en France, existent en trois formats : 0,3mL, 0,5mL et 1mL. Le choix de la seringue se fait en fonction de la dose à injecter : dans le cas d'une petite dose, la mesure sera plus précise avec une seringue de petit volume (271) (273).

Les seringues à insuline sont munies d'aiguilles et sont exclusivement réservées à l'injection d'insuline. Elles sont d'ailleurs directement graduées en unité d'insuline : toutes sont dosées à 100UI/ml (264).

Les seringues de 0,3mL sont graduées à intervalle d'une demi-unité. Elles conviennent aux doses de moins de 30 UI d'insuline.

Les seringues de 0,5mL sont graduées à intervalle d'une unité et conviennent aux doses d'insuline de 30 à 50 UI.

Enfin, les seringues de 1mL sont graduées à intervalle de deux unités et conviennent aux doses d'insuline de 50 UI et plus (271) (273).



**Figure 42** : Photo d'une seringue à insuline

L'avantage de l'utilisation des seringues est de pouvoir réaliser des mélanges d'insuline adaptés aux patients. Ce matériel est tout de même de moins en moins utilisé, ceci, en raison du risque d'erreurs dans la dose délivrée, notamment en cas de formation de bulles d'air ou de mauvais prélèvement dans le flacon. De plus, la lecture des graduations est quelquefois difficile, notamment en cas d'acuité visuelle limitée (264).

Avant toute injection *via* une seringue à insuline, il faut en premier lieu, remettre l'insuline en suspension si celle-ci le nécessite. Puis, le patient retire le capuchon blanc du piston, il tourne doucement le capuchon orange de l'aiguille et le retire sans toucher à l'aiguille. La prochaine étape consiste à aspirer de l'air dans la seringue en quantité égale au nombre d'unités d'insuline dont il a besoin. Le patient doit ensuite tenir la fiole contenant l'insuline bien droite, insérer l'aiguille en plein centre du capuchon de caoutchouc de celle-ci, et pousser sur le piston. Ce geste permet de propulser de l'air dans la fiole, ce qui aide ensuite à aspirer l'insuline. Il faut tourner la seringue et la fiole à l'envers et vérifier que la pointe de l'aiguille à l'intérieur de la fiole est bien sous le niveau d'insuline. Puis, le patient tire doucement le piston pour aspirer dans la seringue, le nombre d'unités d'insuline voulu (un peu plus en cas de bulle d'air). Enfin, avant de retirer l'aiguille de la fiole et d'effectuer l'injection, il convient de bien tapoter la seringue, pour chasser les éventuelles bulles d'air, et de retirer l'excédent d'insuline (271).

Toutefois, un nouveau type de seringue est apparu récemment, la *Daily Dose* des laboratoires *Dinno Santé* (Figure 43). Il s'agit de très petites seringues, à usage unique dont l'encombrement est très inférieur à celui d'un stylo à insuline ou d'une seringue à insuline classique (Figure 44). Ces seringues sont graduées et dotées d'un volume de 0.3 mL soit 30 unités d'insuline au maximum.

Chaque seringue est munie d'une aiguille ultra-fine de 6 mm et peut contenir toutes les formulations d'insuline.

Le patient ou le soignant prélève la dose d'insuline nécessaire. Le piston de la seringue peut être bloqué une fois cette dose prélevée. Un capuchon de couleur différente est ensuite mis en place (rose, noir, ou translucide), permettant de distinguer la dose pour une injection donnée. Le tout est placé dans un étui de transport pour trois seringues (Figure 45), qui empêche de modifier accidentellement la dose et peut être conservé sur soi un à deux jours à température ambiante (selon les recommandations du fabricant d'insuline), voire, jusqu'à 7 jours au réfrigérateur. L'encombrement total de l'étui est très restreint, et celui-ci tient très bien dans une poche ou dans un sac.

Le patient a donc la possibilité de pré-remplir ses seringues pour une ou plusieurs journées (274).



**Figure 43** : Mini seringue à insuline Daily Dose



**Figure 44** : Mini seringue Daily Dose comparée à une seringue à insuline classique



**Figure 45** : Mini seringue Daily Dose et étui de rangement

Lorsque le patient ne prépare pas lui-même ses injections (patient âgé, perte d'acuité visuelle, ...), il est alors avantageux d'avoir ce système de Daily Dose préparé par l'infirmier, à l'avance. Cependant, pour les patients DT1 qui adaptent leur dose d'insuline en fonction du repas, cela n'est pas toujours adapté.

Cette seringue peut également rendre service à certaines personnes en charge d'enfants DT1 non autonomes pour simplifier le geste de l'injection. Cependant, la Daily Dose ne permet pas des ajustements de doses de plus de 2 UI.

Enfin, certains patients apprécient la discrétion de ce dispositif par rapport aux stylos (274).

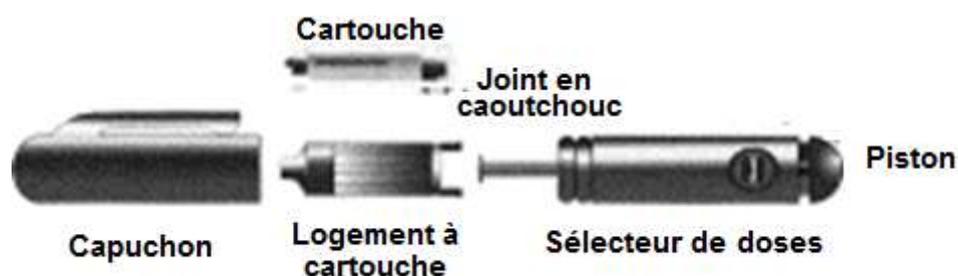
## **IV.2. Les stylos**

Au cours des deux dernières décennies, l'utilisation de stylos injecteurs d'insuline est devenue très populaire. C'est pourquoi, aujourd'hui, l'insuline n'est classiquement plus administrée à l'aide d'une seringue. Différents types de stylos injecteurs ont été mis sur le marché. Ces stylos sont soit pré-remplis, donc jetables, soit réutilisables, utilisant une cartouche à recharger (275).

Les différents stylos se différencient par le principe de fonctionnement, le volume maximal programmable et le pas de réglage (1 ou 2 unités). L'avantage est une adaptation plus fine des doses.

Ces stylos ont en commun leur forme et leur composant puisqu'ils contiennent tous :

- un embout sur lequel on adapte une aiguille à usage unique ;
- un réservoir contenant 3 ml soit 300 UI d'insuline, ou un porte-cartouche dans le cas d'un stylo réutilisable (Figure 46) ;
- un système permettant de régler la dose d'insuline à injecter ;
- un piston pour injecter la dose et un capuchon pour refermer le stylo (264).



**Figure 46** : Stylo injecteur d'insuline réutilisable (276)

L'avantage par rapport aux seringues résulte dans le fait que les stylos offrent une répétabilité dans la précision du dosage. Ainsi, les utilisateurs ayant une acuité visuelle réduite, utilisent les stylos avec plus de facilité et moins d'erreur dans le dosage de l'insuline (277).

Ces stylos sont légers et faciles à transporter et on peut les adapter à toutes sortes d'aiguilles très fines, choisies pour chaque patient en fonction de la corpulence entre autres (243).

Les stylos jetables sont les plus dispensés de par leur simplicité d'utilisation et leur format pratique.

Les stylos réutilisables, sont, quant à eux, plus robustes et plus lourds, mais leur utilisation nécessite une manipulation supplémentaire, l'insertion de la cartouche de recharge. Par contre, ils présentent une facilité d'injection du fait de leur poids et de la souplesse du piston. Ils sont notamment utilisés pour minimiser le risque de confusion entre deux stylos d'un même laboratoire commercialisant deux insulines, utilisées par un même patient (264).

Récemment un nouveau dispositif de stylo à insuline avec une mémoire a été mis sur le marché par les laboratoires Lilly (« HumaPen Mémoire »). Il s'agit d'un stylo à insuline numérique qui se souvient de la dernière dose injectée, du délai depuis la dernière injection, et même des 16 dernières doses injectées (nombre d'UI, date...). Ainsi ce stylo répond aux besoins quotidiens essentiels des diabétiques, de tenir des registres de leurs doses d'insuline, à présenter aux médecins lors des consultations (277).

### **IV.3. Les aiguilles**

Le but de l'injection est de délivrer le médicament dans l'espace sous-cutané sans relargage ni inconfort. C'est pourquoi, il est indispensable de choisir une longueur d'aiguille adaptée. Le choix est à la fois individuel mais se fait également selon l'avis du médecin. Il est basé sur des facteurs physiques, pharmacologiques et psychologiques (278).

Les longues aiguilles (8, 12.7 mm) autrefois recommandées pour les injections sous-cutanées, sont maintenant considérées trop longues pour beaucoup d'adultes et pour la majorité des enfants. Ils augmentent le risque d'injection IM. Les aiguilles plus courtes (4, 5, 6 mm), pour une efficacité égale, s'avèrent plus sûres et mieux tolérées (279) (280) (281). Leur usage, même chez les patients obèses, n'augmenterait pas le risque de fuite d'insuline, de lipodystrophies, de douleurs, de mauvaise gestion du diabète ou d'autres complications par rapport à l'utilisation d'aiguilles longues. Les aiguilles très fines et très courtes ont, en plus, l'avantage de minimiser l'inconfort de l'injection (277).

Actuellement, plusieurs laboratoires partagent le marché des aiguilles à insuline :

- le laboratoire BD avec BD Micro-Fine®
- le laboratoire Ypsomed avec Penfine®
- le laboratoire Owen Mumford avec Unifine Pentips®
- le laboratoire Novo Nordisk avec NovoFine®
- le laboratoire Braun avec Omnican® (264)

### **IV.4. Les différentes étapes lors d'une injection d'insuline**

Pour que l'injection d'insuline s'effectue en bonne et due forme, il convient de respecter certaines étapes :

- Vérifier la glycémie capillaire pour ne pas faire l'injection en cas d'hypoglycémie.
- Remettre en suspension selon l'insuline utilisée, ou vérifier l'homogénéité de la suspension.
- Fixer une aiguille à l'extrémité du stylo.
- Vérifier l'absence de bulles d'air et purger le stylo. Pour les stylos ou cartouches non entamés, il faut retirer 2 UI d'insuline tandis que s'ils sont entamés, il suffit juste de faire perler l'insuline au bout de l'aiguille (268).  
Cette étape est très importante, la présence de bulles d'air dans les stylos est très fréquente et sous-estimée. Or, ce phénomène modifie significativement la dose délivrée lors de l'injection. Une étude a montré que 42 des 50 stylos achetés en pharmacie contiennent des bulles d'air, d'un volume moyen de 50 µl, avant tout usage par le patient (272).
- Sélectionner la dose à injecter, piquer à l'endroit où l'injection doit se faire et délivrer la dose en appuyant sur le piston jusqu'à l'enfoncer à fond. Veillez à ne pas injecter trop rapidement car il peut y avoir une perte d'insuline du fait de gouttes qui s'écoulent après une injection trop rapide (274).
- Attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille pour éviter le reflux, et donc pour que la quantité totale d'insuline soit bien injectée. Si cela n'est pas respecté, cela peut conduire à plus de 10% de variabilité dans la dose injectée (268).
- Après l'injection, retirer l'aiguille à usage unique et la mettre dans le récipient DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) prévu à cet effet (264).

## V. Les pompes à insuline

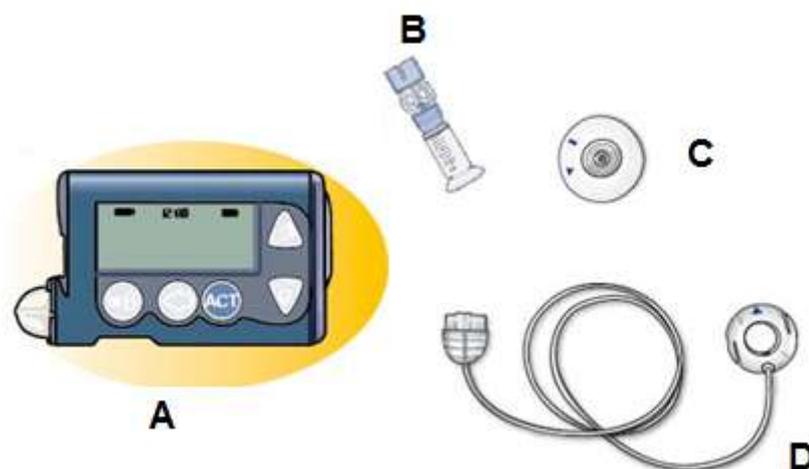
Il existe des pompes à insuline externes (PIE) et des pompes à insuline implantables (PII) (282).

### V.1. Pompe à insuline externe (PIE)

#### V.1.1. Définition

Il s'agit d'un système portable de perfusion d'insuline en sous-cutanée, qui reproduit au mieux les schémas de sécrétion physiologique d'insuline. Le dispositif livre en continu une faible quantité d'insuline en sous-cutanée par l'intermédiaire d'un cathéter, il s'agit du débit de base. Celui-ci correspond à l'insuline nécessaire pour supprimer la néoglucogénèse et la cétogénèse, sans induire d'hypoglycémie. A cela s'ajoutent les bolus, pour compenser les repas, calculés grâce à des algorithmes qui tiennent compte de la composition glucidique du repas, de la glycémie capillaire avant le repas, et du niveau d'activité physique attendu. Il s'agit donc d'un système en circuit ouvert, qui oblige l'utilisateur à effectuer des contrôles réguliers et à établir la quantité d'insuline à perfuser. Les schémas sont généralement programmés par le patient ou le médecin (243) (282).

Le dispositif (Figure 47) comporte une interface de contrôle automatisée (A), un réservoir-pompe externe (B), un cathéter constitué d'une canule (C) et d'une tubulure (D) (243).



**Figure 47** : Eléments composants une pompe à insuline externe (283)

### V.1.2. Indications

Le traitement par PIE est maintenant largement répandu en France.

Il existe plusieurs indications dans le DT1 : objectifs de l'HbA1c non atteints, hypoglycémies sévères ou fréquentes, instabilité glycémique, diabète de l'enfant (282), désir de grossesse. Globalement, l'usage de la PIE s'adresse aux patients qui ne peuvent pas parvenir à un équilibre satisfaisant, malgré la bonne utilisation des autres moyens de traitement : c'est-à-dire une autosurveillance glycémique pluriquotidienne et son utilisation pour adapter au mieux le traitement, ainsi qu'une bonne maîtrise de l'alimentation et de l'activité physique (3).

La phobie des aiguilles peut aussi être une indication au traitement par PIE. Il peut aussi s'agir, tout simplement, d'un choix du patient (284).

### V.1.3. Avantages

Les sujets traités par PIE ont une HbA1c significativement plus basse et une réduction du nombre d'hospitalisations liées au diabète par rapport aux sujets traités par schéma multi-injections (SMI). Le traitement par PIE permet donc un meilleur équilibre glycémique à long terme notamment chez les enfants traités pour un DT1 (285). Ceci s'explique notamment par le fait que la PIE prodigue une insulinsation plus précise et modulable (282).

Pour illustrer l'amélioration en terme d'HbA1c, une méta-analyse incluant 600 DT1 a conclu à un bénéfice de -0.44% ([IC95%]=[0,20 ; 0,63]) avec la pompe à insuline par rapport au SMI (286) (287).

On observe également une diminution de la consommation en insuline. Ceci est probablement lié au fait que la perfusion continue d'insuline et l'utilisation de différents débits de base, permettent de reproduire des variations de l'insulinémie plus proches de celles physiologiques, contrairement aux insulines analogues lentes et intermédiaires des SMI, dont la biodisponibilité est difficile à étalonner (288).

Un autre avantage de la PIE résulte en la diminution du risque d'hypoglycémie (289). Une méta-analyse publiées en 2008 incluant 11 études chez l'adulte et 11 études chez l'enfant, avaient conclu en une réduction significative du risque d'hypoglycémies sévères (rapport des taux = 4,2 ([IC95]=[2,86 ; 6,13])) chez les patients sous PIE par rapport à ceux sous SMI (290).

La PIE apporte également une plus grande flexibilité dans les repas et l'activité quotidienne (291), moins de variabilité d'absorption de l'insuline, une administration d'insuline mieux adaptée à la prise alimentaire (277). Pour cela, il existe des calculateurs de bolus intégrés dans toutes les pompes à insuline. Ils apportent une aide au calcul de la dose souhaitable pour les bolus repas, et augmentent la sécurité des bolus de correction en prenant en compte la durée d'action de l'insuline. Une étude portant sur 88 patients DT1 utilisant cette fonction d'aide au calcul de la dose a montré une baisse de l'HbA1c de -0.6% ( $p=0,008$ ) (292).

#### V.1.4. Inconvénients

Malgré les avantages indéniables de la PIE, il existe de nombreux inconvénients à prendre en considération. En premier lieu, la mise sous pompe nécessite une éducation thérapeutique spécifique. La manipulation de la pompe demande des capacités cognitives, et des compétences techniques. Il faut proposer un entraînement à l'utilisation et une évaluation continue du rapport bénéfice/risque (282). Le soutien de l'environnement, et un suivi attentif par le prestataire de soins sont également indispensables pour le bon déroulement du traitement (277).

Le traitement par PIE peut s'avérer contraignant : il faut changer le cathéter et le site d'injection au bout de 3 jours pour éviter une obstruction de celui-ci (293) ; une auto-surveillance glycémique stricte est, par ailleurs, indispensable car la PIE augmente la susceptibilité à l'acidocétose diabétique. Par son caractère invasif, la PIE présente un risque d'infection au niveau du site de perfusion. Il n'est pas rare d'observer des réactions allergiques locales aux composants du système de perfusion (277).

Un autre inconvénient tient au fait que l'omission des bolus d'insuline est fréquente et sous-estimée. Elle s'accompagne d'une augmentation de l'HbA1c : +0.8% dans une étude faite sur des adolescents DT1 porteurs d'une PIE (294).

La PIE permet, certes, plus de souplesse dans l'adaptation de l'insulinothérapie et limite les contraintes alimentaires, mais il y a un risque de multiplication des collations et donc de prise pondérale rapide (285).

Comme tout matériel, la PIE peut être sujette à un blocage ou une panne mécanique susceptible d'entraîner une acidocétose ou une hypoglycémie. Ces systèmes requièrent donc un contrôle strict.

Enfin, il ne faut pas négliger l'aspect onéreux de ce système (243).

## **V.2. Pompe à insuline implantable (PII)**

### V.2.1. Définition

La PII est une autre alternative pour l'administration d'insuline. Elle est constituée d'un boîtier en titane en forme de disque. Le boîtier contient une antenne de télémetrie pour communiquer avec le programmeur, une batterie ayant une durée de vie de 7 ans, les circuits électroniques, le piston qui pousse l'insuline vers le cathéter et le réservoir d'insuline (3).

La PII délivre l'insuline à un taux basal constant entre les repas et pendant la nuit, et des bolus au moment des repas. Elle est implantée sous la peau et est connectée à un cathéter qui livre l'insuline par voie intra-péritonéale (277).

La programmation de l'appareil est assurée par le biais d'un appareil de télémessure. La pompe est remplie de façon transcutanée toutes les 4 à 12 semaines, en fonction de la dose journalière d'insuline. Il s'agit aussi d'une délivrance d'insuline en circuit ouvert, c'est-à-dire que le patient commande la dose d'insuline à injecter (243).

### V.2.2. Indications

La PII est limitée à un nombre réduit de patients. En 2008, on compte environ 400 patients porteurs d'une PII dans le monde, les trois quarts d'entre eux sont en France (3).

La PII peut être utilisée lorsque le patient présente des troubles de la résorption sous-cutanée de l'insuline (295) (296), ou si le diabète est très instable.

Le groupe EVADIAC (Evaluation dans le Diabète du traitement par Implants Actifs) énonce que les pompes implantables peuvent être indiquées avec sécurité. Elles peuvent procurer des améliorations métaboliques chez les diabétiques de type 1 qui restent loin de l'HbA1c cible (7%) et/ou présentent de grandes fluctuations glycémiques incluant des hypoglycémies sévères récurrentes, malgré un suivi et une éducation intensifiée sous traitement par insuline sous-cutanée (297).

### V.2.3. Avantages

Le principal intérêt du traitement par PII tient à la voie d'administration intra-péritonéale de l'insuline, qui apporte un progrès supplémentaire. Celle-ci permet une administration plus rapide et plus reproductible de l'insuline par rapport à la voie sous-cutanée (298). Par conséquent, on constate une moindre élévation des glycémies post-prandiales ; un retour plus précoce des glycémies à la normale, une moindre variabilité des résultats (282).

Un autre avantage des PII réside en la disparition de certains gestes techniques quotidiens chez les patients DT1 sous PIE ou sous SMI, à savoir les injections, la mise en place de cathéters ou le remplissage de réservoir de la PIE ainsi que la manipulation d'insuline (282).

L'absence de matériel externe permet une certaine discrétion, un certain confort et affecte moins les activités quotidiennes (277).

### V.2.4. Inconvénients

La mise en place de la PII se déroule en milieu chirurgical sous anesthésie générale ou locale et sous couverture antibiotique. Il s'agit d'un acte invasif à risque infectieux.

Le remplissage de la PII est renouvelé toutes les 4 à 12 semaines, en milieu stérile en 15 à 20 minutes.

Les inconvénients techniques sont à prendre en compte : obstruction ou encapsulation de l'extrémité du cathéter par du tissu péritonéal, ou panne de la pompe par épuisement de la batterie interne par exemple.

De plus, il se produit fréquemment une cristallisation de l'insuline dans le système mécanique de la pompe ce qui conduit à une sous délivrance de l'insuline (282).

L'occlusion du cathéter, la précipitation de l'insuline dans la pompe, les infections locales sont également possibles et font que la PII n'est pas encore une pratique courante (277).

## **VI. Les traitements d'avenir : les greffes d'îlots de Langerhans**

Si le traitement par insuline accroît la survie des patients et est compatible avec une bonne qualité de vie, il ne prévient toutefois pas complètement des complications secondaires dues à l'hyperglycémie chronique (299).

Les pistes de recherche se sont alors penchées sur les greffes de pancréas ou d'îlots de Langerhans, pour remplacer les cellules productrices d'insuline. Cette technique est la seule qui peut conduire à une restitution d'une sécrétion d'insuline physiologique (300) (301).

L'intérêt de la greffe d'îlots, comparée à la greffe du pancréas entier, est que c'est une technique qui ne nécessite qu'un geste technique minimalement invasif (299).

Ici, nous allons plus particulièrement évoquer la greffe d'îlots.

### **VI.1. Indications**

La greffe d'îlots peut être indiquée pour les DT1 déjà sous traitement immunosuppresseur pour une autre transplantation (rénale le plus souvent). Les patients ayant des hypoglycémies et des épisodes d'acidocétose trop récurrents et sévères, altérant le pronostic vital et la qualité de vie, sont aussi des patients potentiels pour la greffe (302).

### **VI.2. Procédure**

Tout commence par une étape essentielle de prélèvement de pancréas. Puis s'en suit une étape d'isolement des îlots, qui passe par la digestion enzymatique du pancréas. Ensuite, on effectue une centrifugation pour purifier les îlots. Ces derniers sont maintenus en survie dans des milieux de culture appropriés de quelques heures à quelques jours (302).

Les îlots isolés sont transplantés dans le foie du receveur par la veine porte avec un cathétérisme percutané trans-hépatique, sous contrôle échographique et fluoroscopique. Cette étape est cruciale, plusieurs complications peuvent survenir : la thrombose veineuse portale, l'hypertension portale, des saignements (303) (304).

Par la suite, le patient a quand même besoin d'un apport d'insuline exogène, qui décroît dans un délai de quelques jours à quelques semaines après la greffe. Une immunosuppression forte sans corticostéroïdes est nécessaire après la transplantation (302). Le patient bénéficie également d'un traitement anticoagulant post-transplantation (305).

### **VI.3. Avantages**

L'activité clinique de transplantation d'îlots a considérablement augmenté à partir de l'année 2000 depuis le protocole Edmomton.

L'avantage principal est l'obtention d'une indépendance insulinique : dans les centres ayant le plus d'expérience, 80% des patients l'ont obtenu dans l'année suivant la transplantation (306).

Dans une étude publiée en 2009, une greffe d'îlots a été réalisée chez 14 patients affectés d'un DT1 sévère. Les résultats à long terme sont encourageant puisque sur ces 14 patients, 8 sont totalement insulino-indépendants (avec une HbA1c inférieure ou égale à 6,5%) et 3 autres le sont partiellement (307).

### **VI.4. Inconvénients**

Cette technique est moins invasive que la greffe de pancréas entier mais les patients encourent tout de même des risques infectieux.

Après la greffe, le patient est mis sous immunosuppression au long cours par Tacrolimus® et Sirolimus®, ce qui favorise la toxicité. De plus, dans les premiers jours qui suivent la greffe, on constate une déperdition considérable de la masse d'îlots.

Le plus grand obstacle est d'améliorer la survie à 5 ans de la greffe qui est actuellement de 10%. Un autre inconvénient tient au fait que pour être un succès, la greffe exige des îlots de plusieurs pancréas (donc plusieurs donneurs). C'est une grande difficulté puisque l'offre est limitée, on a une pénurie de greffons (308). Le coût peut également s'avérer être un obstacle (302).

La transplantation d'îlots, loin d'être parfaite, est confrontée à des défis majeurs : la perte de cellules au cours du processus d'isolement des îlots, les pertes liées au site de la greffe, l'apoptose, l'allo-rejection, l'auto-immunité, et l'immunodépression (305). Finalement, la perte d'efficacité au bout d'un certain temps (1,5 à 5 ans) fait que les malades doivent revenir aux injections d'insuline.

Dans l'avenir, on espère pouvoir pratiquer de nouvelles greffes avec de nouvelles techniques dans le but de prolonger leur durée de vie (224).

## **VII. Autosurveillance capillaire**

### **VII.1. Généralités**

#### **VII.1.1. Définition**

L'autosurveillance glycémique (ASG) permet au patient diabétique de contrôler sa glycémie quand il le souhaite et à des moments stratégiques de la journée :

- avant et/ou après les repas, la glycémie post prandiale devant être inférieure à 160 mg/dl tandis que la pré-prandiale devrait être comprise entre 70 et 120 mg/dl.
- avant un exercice physique, pour anticiper une hypoglycémie et effectuer un éventuel ressucrage.
- après un repas riche en glucides, pour ajuster les doses d'insuline.

L'ASG se compose de trois étapes : la piqûre au bout du doigt, en évitant les doigts de la pince (pouce, index) ; le prélèvement du sang ; la lecture du résultat (222).

Pour les DT1, on recommande une surveillance au moins 4 à 6 fois par jour en moyenne, sans limite supérieure (119).

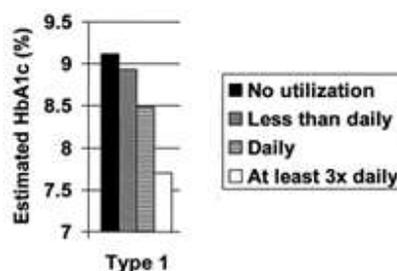
#### **VII.1.2. Objectifs**

L'ASG présentent plusieurs objectifs :

- Evaluer la glycémie avec exactitude et précision.
- Adapter le traitement pour atteindre l'euglycémie.
- Diminuer le risque de survenue de complications à long terme : une bonne ASG permet une meilleure adaptation des doses d'insuline et donc un équilibre glycémique optimal.
- Dépister et prévenir les complications aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie, acidocétose) (222).

L'ASG a une importance capitale dans l'équilibre du DT1. En effet, elle est associée à un meilleur contrôle glycémique.

D'après une étude effectuée aux EU en 1996-1997, on a remarqué que l'ASG ( $\geq 3$  fois par jour) est associée à une réduction du taux d'HbA1c de 1% par rapport à une ASG quotidienne ([IC95%]=[0,8 ; 1,3],  $p=0,0001$ ) (Figure 48) (309).



**Figure 48** : Influence de la fréquence de l'autosurveillance glycémique sur l'HbA1c (309)

Ce graphique montre que sans ASG, l'HbA1c des patients DT1 est supérieure à 9%. Elle est à environ 9% quand l'ASG n'est pas quotidienne et à 8,5% quand elle l'est. Elle diminue à 7,5% quand le patient pratique une ASG au moins trois fois par jour.

Plus récemment, une étude réalisée en Autriche et en Allemagne, s'est intéressée à l'impact de l'ASG sur l'équilibre glycémique. Chez près de 20 000 diabétiques de type 1 pratiquant l'ASG en moyenne 4,4 fois/jour, chaque contrôle quotidien supplémentaire s'accompagnait d'une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 0,32% chez les patients sous insulinothérapie intensifiée (au moins quatre injections d'insuline par jour ou une pompe à insuline) et de 0,16% pour ceux en traitement conventionnel (une à trois injections par jour) ( $p < 0,0001$ ) (310).

Une étude plus récente publiée en 2011 a montré qu'une mesure supplémentaire de la glycémie par jour améliore le niveau d'HbA<sub>1c</sub> de 0.20% ( $p < 0,001$ ). L'augmentation de l'ASG, au-delà de 5 fois par jour, n'aboutit cependant pas à une nouvelle amélioration de l'HbA<sub>1c</sub> (311).

Cela montre donc que l'ASG est essentielle mais ne suffit pas pour avoir un bon équilibre glycémique. Elle doit s'accompagner d'une démarche éducative afin d'interpréter au mieux les résultats de l'ASG et de les répercuter avec pertinence sur les doses d'insuline.

### VII.1.3. Limites

L'ASG présentent cependant certaines limites :

- Le patient doit recevoir une éducation thérapeutique pour l'initier à cette pratique.
- L'ASG peut s'avérer contraignante puisque le patient doit être assidu dans sa surveillance afin de ne pas passer à côté de désagréments (hypoglycémie pendant la nuit par exemple).
- Il existe des interférences médicamenteuses avec certains appareils.
- Il existe également des interférences selon l'état physiologique du patient (déshydratation...)
- On constate un manque de parallélisme entre le taux de glucose interstitiel et la glycémie, ce qui peut conduire à des décisions inadaptées (222).

## **VII.2. Matériel indispensable pour l'ASG**

Le kit d'ASG est au cœur de la prise en charge thérapeutique du patient. Il est composé d'un stylo auto-piqueur muni d'une lancette et d'un lecteur de glycémie muni d'une bandelette (222).

### VII.2.1. Stylo autopiqueur et lancettes

La réalisation d'une mesure de glycémie capillaire est indissociable du prélèvement d'une goutte de sang. Ce geste est réalisé à l'aide de stylos auto-piqueurs ou d'auto-piqueurs à usage unique.

De nombreux stylos auto-piqueurs existent sur le marché. Ils sont inclus dans les kits d'initiation ou sont vendus séparément. Les kits d'initiation comprennent : le lecteur de glycémie, le stylo auto-piqueur ainsi que quelques lancettes et bandelettes pour pouvoir utiliser les appareils. Les stylos auto-piqueurs s'utilisent avec des lancettes à usage unique ou des barillets (Figure 49) qui permettent de faire plusieurs tests sans changer la lancette (222). Les stylos avec barillet ont l'avantage d'être sans risque de piqûre ou de contamination car le système est sécurisé. Certains sont munis d'une série de huit picots sur

l'embase du stylo, améliorant le prélèvement sanguin en masquant la perception de la douleur. Cette technique utilise les sensations de contact, de texture et de pression qui stimulent des fibres nerveuses de large diamètre innervant les doigts, permettant ainsi d'empêcher le ressenti de la piqûre qui chemine par les fibres nerveuses de diamètre plus fin. C'est notamment le cas du stylo Glucoject Dual® des laboratoires Menarini (Figure 50) (312).



**Figure 49** : Stylo auto-piqueur FastClix des laboratoires Accu-Chek (313)



**Figure 50** : Stylo auto-piqueur Glucoject Dual® des laboratoires Menarini (314).

Il existe des auto-piqueurs à usage unique. Ces dispositifs sont munis d'une lancette à usage unique, d'un capuchon de sécurité et d'un système de ressort permettant la pénétration de la lancette. L'avantage est qu'ils sont prêts à l'emploi, et rapides à utiliser. Ils conviennent donc parfaitement au personnel soignant. Il s'agit par exemple des lancettes BD Microtainer® Contact (Figure 51) (312).



**Figure 51** : Lancettes à usage unique BD Microtainer® Contact des laboratoires BD (271).

La liste des stylos auto-piqueurs disponible sur le marché est ici non exhaustive.

### VII.2.2. Lecteurs de glycémie et bandelettes

Il existe un grand nombre de lecteurs de glycémie sur le marché. Ici, nous n'évoquerons que certains lecteurs. Le choix s'est porté sur les lecteurs classiques sans logiciel intégré, sur d'autres plus sophistiqués avec logiciel intégré, ainsi que sur les nouveaux lecteurs mis sur le marché (accu-chek mobile). Il s'agit là des lecteurs les plus délivrés à l'officine.

Parmi les nombreux lecteurs disponibles, certains sont plus innovants que d'autres de par l'intégration d'un logiciel permettant de tracer des courbes de variation de la glycémie (iBG STAR, FreeStyle papillon Insulinx...). D'autres sont beaucoup plus basiques et vont à l'essentiel, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas de logiciels intégrés et sont simples d'utilisation pour tout type de patient (One touch Vita). Quasiment tous bénéficient du pré réglage de l'heure et de la date ainsi que du calcul des glycémies moyennes sur 7, 14 et 30 jours (222).

Le lecteur de glycémie nécessite parfois une étape de calibration. Selon l'ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques), cette étape est reconnue par les professionnels de santé comme étant l'une des principales sources d'erreurs de mesure de la glycémie.

Beaucoup d'appareils sont maintenant dépourvus de cette première étape d'encodage, le lecteur Visio® du laboratoire Abbott en fait partie ainsi que le BG STAR des laboratoires Sanofi Aventis par exemple.

Les bandelettes doivent être conservées dans leur flacon à l'abri de la lumière et de l'humidité, leur conservation après ouverture est de trois mois (312).

En 2013, un nouveau lecteur de glycémie conforme aux normes ISO 15197 (315) a vu le jour (316). Il s'agit de l'Accu-chek Mobile (Figure 52). C'est un lecteur de glycémie « tout-en-un » ne nécessitant pas de bandelette. Il est destiné à améliorer le contrôle glycémique. Il se présente sous la forme d'un lecteur de glycémie muni d'une cassette, permettant d'effectuer 50 tests glycémiques. Un auto-piqueur FastClix est directement intégré au système. Il se recharge grâce à des barillets permettant 6 utilisations (317).

L'avantage de ce dispositif est la réduction du volume du matériel jusqu'alors nécessaire aux DT1 pour l'ASG (bandelettes à transporter dans le flacon d'emballage, auto-piqueur, lancettes, lecteur de glycémie, collecteur d'aiguilles et lancettes usagées, carnet de notes des résultats). Il offre au patient un gain de temps appréciable et limite la manipulation de déchets de soins. Il permet en outre, grâce à l'enregistrement des mesures, un transfert des données sur un ordinateur, et même le transfert des résultats au médecin. Ceci facilite le suivi du patient (318).

Ce lecteur ne nécessite qu'une petite quantité de sang pour la mesure (0,3 µl). Il ne nécessite pas de calibration. Il y a possibilité d'intégrer des rappels pour ne pas oublier une injection par exemple (313).



**Figure 52** : Lecteurs de glycémie Accu-chek mobile (313)

Un autre appareil est sorti en 2013 commercialisé par le laboratoire MENARINI, il mesure la glycémie et la cétonémie. Il s'agit du Glucofix Premium, un lecteur de glycémie destiné aux patients DT1. Il mesure la glycémie grâce aux bandelettes Glucofix Sensor et la cétonémie avec les bandelettes Glucofix  $\beta$ -Ketone Sensor. Il a plusieurs avantages : la mesure de la glycémie s'effectue rapidement en 4 secondes avec une très petite goutte de sang (0,3  $\mu$ l) et ne nécessite pas de calibrage ; celle de la cétonémie s'effectue en 10 secondes avec 0,8  $\mu$ l de sang. D'autre part, le lecteur peut stocker 400 résultats en mémoire et possède une autonomie d'énergie de 1000 mesures (314).



**Figure 53** : Lecteur de glycémie Glucofix Premium (314)

Un autre lecteur mesure la cétonémie : le lecteur FreeStyle Optium. Le patient insère une bandelette dans le lecteur pour prendre sa glycémie. Si celle-ci est supérieure à 250 mg/dL, le lecteur indique au patient qu'il doit faire la mesure de la cétonémie. Le patient enlève la bandelette et insère une bandelette  $\beta$ -cétone et effectue le test. Ce lecteur est indiqué pour les patients les plus exposés au risque d'acido-cétose, c'est à dire les patients DT1 sous pompe et les enfants (319).

Les lecteurs mis sur le marché en France et délivrés en officine subissent des évaluations pour attester de leur fiabilité. Ils doivent répondre à la norme internationale ISO 15197 réévaluée en 2013 (variation de 15% acceptée entre le résultat affiché et la valeur réelle, au lieu de 20% auparavant). Si la norme est respectée, les lecteurs obtiennent le marquage CE et leur commercialisation est possible (315).

### VII.2.3. Remboursement

Les dispositifs médicaux utilisés dans l'ASG sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Les lecteurs de glycémie sont remboursés par la sécurité sociale selon certaines modalités : un lecteur tous les quatre ans chez les adultes, et un tous les deux ans chez les enfants et adolescents (moins de 18 ans). Le remboursement s'effectue sur prescription médicale mentionnant le nombre d'ASG quotidienne ainsi que l'unité de mesure choisie car seuls les lecteurs affichant une unique unité de mesure (mmol/l ou mg/dl) sont remboursés (222).

Les stylos auto-piqueurs sont remboursés à hauteur d'un tous les ans pour les patients DT1 et deux par an pour les patients de moins de 18 ans (312).

Concernant les bandelettes et les lancettes, elles sont remboursées intégralement par la sécurité sociale (222).

## **VII.3. Choix du matériel**

Le choix du matériel est une étape primordiale pour espérer avoir une bonne observance de l'ASG et, par conséquent, un meilleur équilibre du diabète. Il se fait donc au cas par cas selon les caractéristiques du patient.

Le test de mesure de la glycémie capillaire est un geste rébarbatif pour le patient DT1, il faut donc alléger cette contrainte en proposant au patient un matériel adapté à ses besoins.

### VII.3.1. Choix du lecteur

Le meilleur des lecteurs est celui que le patient a essayé et choisi. Plusieurs critères sont à prendre en considération :

- Les aptitudes du patient à la manipulation et à la compréhension du mécanisme
- Le mode de vie du patient (un patient jeune privilégiera un lecteur moderne comme l'iBGstar qui peut se connecter à un iPhone...) (320).
- L'apparence générale du lecteur : certains laboratoires proposent des lecteurs de taille réduite pour plus de discrétion, ou encore des lecteurs ayant l'apparence de téléphone portable.
- Les caractéristiques techniques du lecteur : la durée du test, le volume de sang nécessaire à la mesure, le système de recueil de la goutte de sang (dépôt ou aspiration), les alarmes, ou encore la mémoire disponible.

Certains lecteurs ont des caractéristiques particulières qui peuvent être adaptées à un type de patient donné. Par exemple, le lecteur Optium®Xceed (Abbott) permet la mesure de la cétonémie, et le lecteur Sensocard Plus® (Aximed) transcrit les résultats en langage parlé (312).

### VII.3.2.      *Choix du stylo auto-piqueur*

Le choix du stylo se fait sur différents critères :

- Stylo qui permet le prélèvement du sang sur des sites alternatifs : la paume de la main reste un site de prélèvement sûr, à tout moment de la journée. En période préprandiale uniquement, le bras et la cuisse peuvent être utilisés. Le choix du doigt reste préférable dans tous les cas.
- La possibilité d'utiliser des lancettes à usage unique ou des barillets.
- Certains stylos auto-piqueurs génèrent moins de vibrations et de rebonds (OneTouch® Ultra-Soft®).
- L'ergonomie du stylo et la simplicité d'utilisation rentrent aussi en jeu dans le choix du patient (320).

## **VII.4.      Conseils de bon usage pour effectuer une glycémie capillaire**

Avant la piqûre au bout du doigt, il faut se laver les mains à l'eau chaude et les sécher soigneusement (Figure 54). Il ne faut pas utiliser d'antiseptique et surtout pas d'alcool.

Il faut ensuite insérer une bandelette dans le lecteur de glycémie afin de le préparer à recevoir une goutte de sang.

Puis, le patient insère la lancette dans le stylo auto-piqueur, et règle la profondeur. Il est conseillé de sélectionner une profondeur de pénétration la plus faible possible, et de l'augmenter progressivement, afin de trouver un compromis entre une taille de goutte suffisante et une douleur insignifiante (320).

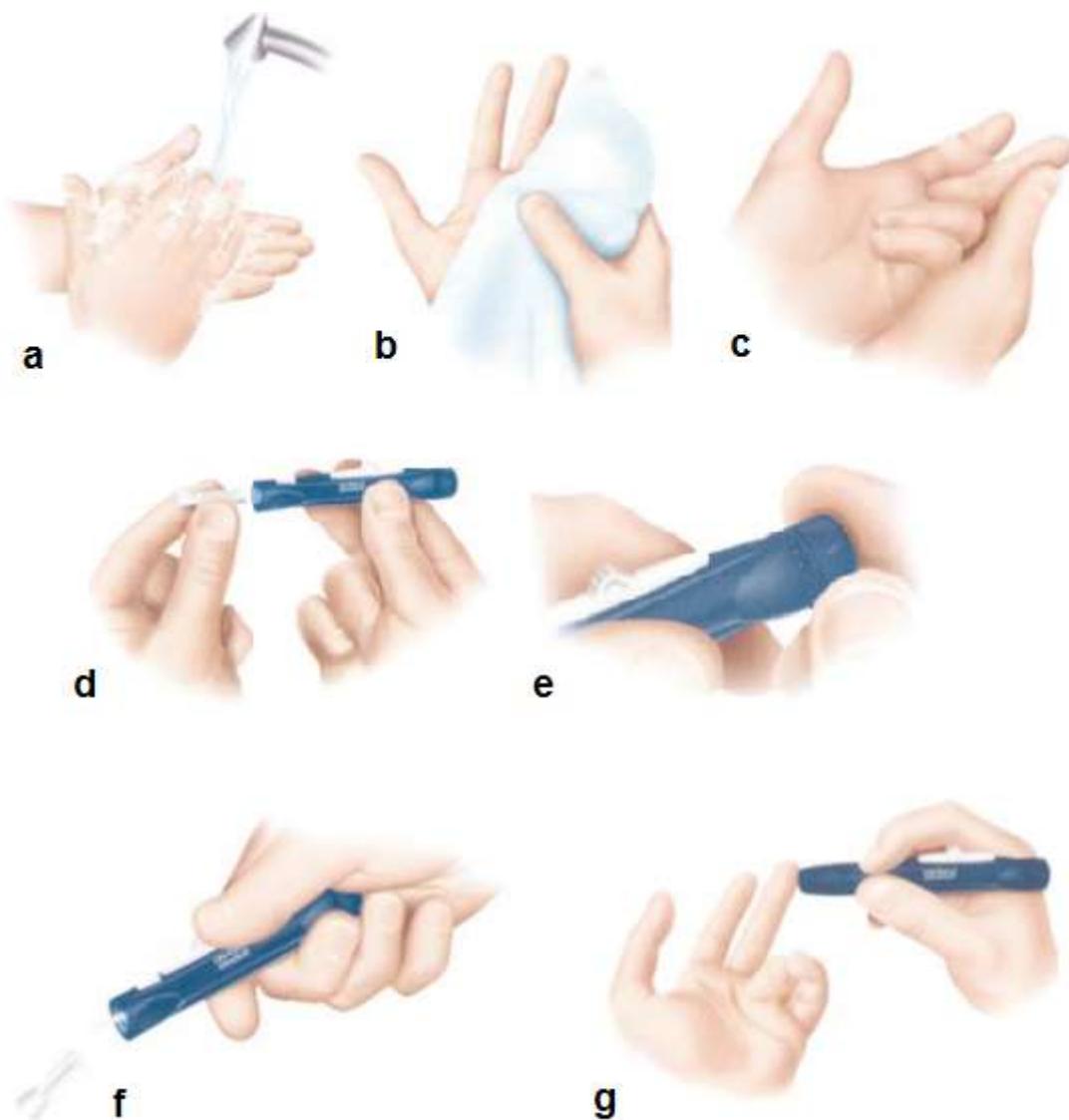
Puis, il faut armer le stylo avant d'effectuer la piqûre au bout du doigt sur les bords externes, en évitant les doigts de la pince qui doivent garder toute leur sensibilité (index et pouce) (222).

Il faut piquer ni trop près de l'ongle, ni trop près de la pulpe du doigt car c'est à ces endroits que sont concentrés les récepteurs sensoriels.

Il est essentiel de changer la lancette à chaque fois. En effet, lors de la première utilisation, la lancette est stérile et biseautée. Dès la deuxième utilisation, la lancette est souillée et émoussée, elle peut donc abîmer le doigt (312).

Il ne reste plus qu'à déposer une goutte de sang sur la bandelette et lire le résultat sur l'écran.

Enfin, il faut jeter la bandelette et la lancette dans un collecteur DASRI prévu à cet effet (222).



**Figure 54** : Les différentes étapes de la mesure de la glycémie capillaire (312)

*a-Lavage des mains ; b-Séchage des mains ; c-Massage du doigt ; d- Insertion d'une nouvelle lancette ; e- Réglage de la profondeur de la piqûre ; f-Piqûre ; g-Ejection de la lancette et application de la goutte de sang sur la bandelette du lecteur suivi de la lecture du résultat.*

## VII.5. Carnet d'auto-surveillance glycémique

Un carnet d'ASG (Figure 55) doit être fourni au patient par le pharmacien systématiquement lors de la délivrance d'un kit d'ASG et quand le patient le souhaite. Ce carnet est indispensable au bon suivi de la maladie puisque le patient y réfère l'historique glycémique, c'est-à-dire les valeurs obtenues lors des différents tests capillaires. Le patient note les doses d'insuline effectuées ainsi que la composition des repas, dans le meilleur des cas. Il peut aussi préciser s'il fait une activité physique (222).

La tenue du carnet est indispensable pour que l'équipe médicale puisse intervenir et analyser les erreurs commises, et indiquer les éventuelles adaptations de doses à effectuer.

Semaine du \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ au \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Type(s) d'insuline utilisée \_\_\_\_\_  
Poids (kg) \_\_\_\_\_

	MATIN				APRÈS-MIDI			SOIR ET NUIT				OBSERVATIONS*		
	Glycémie au réveil	Insuline avant le petit déjeuner	Glycémie pendant la matinée	Glycémie avant le déjeuner	Insuline avant le déjeuner	Glycémie de l'après-midi	Glycémie avant le repas du soir	Insuline avant le dîner	Glycémie au coucher	Insuline au coucher	Glycémie de la nuit		Glycémie lendemain matin au réveil	Insuline Bolus**
LUNDI														
MARDI														
MERCREDI														
JEUDI														
VENDREDI														
SAMEDI														
DIMANCHE														

\* Pourriez-vous apporter votre carnet et votre lecteur de glycémie à chaque consultation.  
\*\* Voir les notices des bolus d'insuline avant utilisation.

**Figure 55** : Exemple de carnet d'auto-surveillance glycémique (One touch) (321)

## **VII.6. Elimination des déchets**

Les patients DT1 sont producteurs de déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) perforants. On entend par ce terme, « les matériels et matériaux piquant ou coupant destinés à l'abandon, qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique, et issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif dans les domaines de la médecine humaine. »

Plus particulièrement, les déchets liés au traitement du DT1 rentrent dans la filière des DASRI-PAT, c'est-à-dire les déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement. Les DASRI-PAT des patients DT1 seront donc principalement constitués d'aiguilles de guides de cathéter pour pompe à insuline, de lancettes, de seringues, de bandelettes et de stylos.

L'éco-organisme en charge de la collecte a pour devoir de mettre en place un point de collecte tous les 15 kilomètres, et au moins un point pour 50 000 habitants avec la présence d'un minimum de 5 000 points sur le territoire national.

Les officines peuvent se porter volontaires pour être un point de collecte. Elles doivent en faire la demande auprès de l'éco-organisme. Cependant, en fonction de la quantité de DASRI-PAT collectée par mois, les conditions de stockage diffèrent : allant du simple stockage en dehors de toute source de chaleur dans des contenants étanches définitivement fermés, au stockage dans des locaux dédiés (322). L'arrêté du 14 octobre 2011 détaille les règles d'entreposage des DASRI-PAT (323).

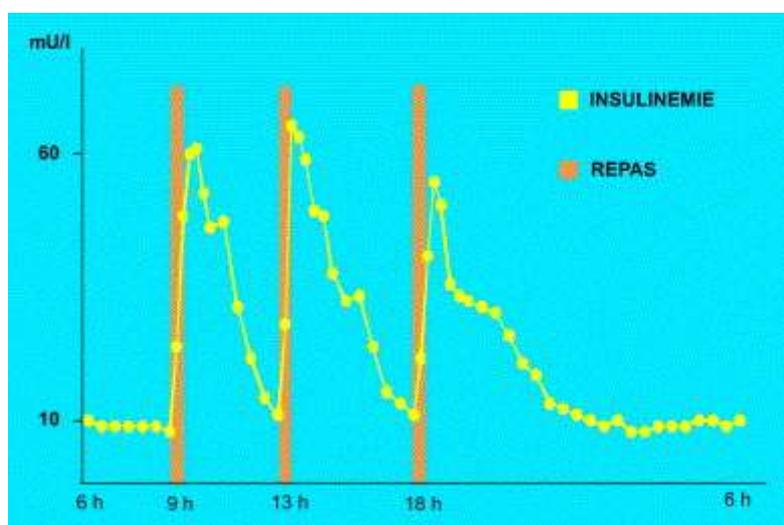
# Troisième partie : L'insulinothérapie fonctionnelle

## I. Généralités sur l'insulinothérapie fonctionnelle

### I.1. Définition

L'éducation thérapeutique est devenue une clé de voûte dans la prise en charge de toute maladie chronique. Il en ressort quelques points importants de la définition de l'OMS (324) : il s'agit d'un processus intégré aux soins, centré sur le patient et son entourage, pour acquérir et conserver la capacité et les compétences, afin de vivre le mieux possible avec la maladie et son traitement (325).

L'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) fait partie de l'éducation thérapeutique. C'est une méthode éducative qui permet au patient diabétique de type 1, d'apprendre l'insulinothérapie basale-prandiale en calculant les doses d'insuline à s'injecter, selon des algorithmes précis. Il s'agit de reproduire le plus précisément possible une insulinosécrétion « physiologique », c'est-à-dire, celle d'un sujet non diabétique (Figure 56) (326).



**Figure 56** : Variation de l'insulinémie chez un sujet non diabétique qui consomme trois repas par jour. Les pics d'insuline induits par les repas sont rapidement élevés et de courte durée pour descendre vers une insulinémie basale basse (227).

Bien sûr, cette forme d'éducation thérapeutique est possible grâce à l'amélioration des insulines et notamment grâce à l'apparition des analogues de l'insuline (rapide et lente) (327). Ainsi les recommandations diététiques des patients DT1 se sont libéralisées comme nous allons le voir dans cette partie.

L'ITF permet d'apprendre au patient à adapter le traitement de son diabète à sa vie et non sa vie au diabète. Le patient est donc responsable de la gestion de sa maladie mais, en contrepartie, il est libre de faire l'activité physique qu'il veut, d'avoir l'alimentation et le rythme de vie qu'il souhaite. Il devient possible d'adapter l'insuline à l'alimentation et non l'inverse (328).

Le mot « fonctionnel » n'est pas forcément adapté selon certains. On pourrait le remplacer par insulinothérapie flexible (329) ou encore insulinothérapie centrée sur le patient (330).

Les grands principes de l'ITF reposent sur la prise en compte séparée de l'insuline basale, assurant la normoglycémie en dehors des repas, et de l'insuline prandiale, permettant d'assimiler les apports glucidiques. Le traitement par pompe est idéal pour la réalisation de l'ITF car mime le débit de base et ses fluctuations sans contrainte supplémentaire, cependant le traitement classique basal-bolus convient aussi très bien à la technique de l'ITF.

L'ITF demande aussi une adaptation des doses d'insuline aux situations de la vie (sport, stress, maladie, repas exceptionnels...), et un recours à des doses de correction, permettant de ramener toute glycémie trop haute à la normale. En effet, les calculs de l'ITF sont loin d'être parfaits et nécessitent des adaptations (328).

L'insulinothérapie idéale permettrait d'obtenir une normoglycémie identique à celle assurée par la sécrétion endogène d'insuline chez le sujet sain.

Les analogues rapides (lispro, asparte et glulisine) ont une pharmacocinétique accélérée pour couvrir les besoins insuliniques au moment des repas. Les analogues lents (glargine et détémir) présentent un profil pharmacocinétique sans pic, couvrant les besoins basaux en insuline tout au long du nyctémère (240).

Pour résumer, il existe différentes composantes à l'ITF:

Les situations auxquelles un patient est confronté (par exemple : dîner au restaurant, retard imprévu d'un repas), les actions du patient (par exemple : choisir un plat conventionnel, prendre une collation), ses connaissances (par exemple : la quantité de glucides dans un aliment), ses attitudes vis-à-vis de la situation (par exemple : apathie, vigilance, curiosité), et les ressources externes dont il dispose (par exemple : stylo injecteur d'insuline, glucomètre, tableau de la composition des aliments, soignant). Toutes ces composantes sont propres à chaque patient (325).

## **I.2. Patients concernés**

En théorie, l'ITF s'adresse à tout patient DT1. Ce devrait être l'approche éducative de base, dès la découverte du diabète. Tous les patients DT1 devraient être au minimum, informés de cette possibilité (328) (331).

Il ne s'agit pas de bouleverser les habitudes de vie et alimentaires du patient : si le patient est habitué à consommer toujours les mêmes quantités d'aliments et qu'il ne souhaite pas en changer, son choix est respecté. Cette technique permet toutefois de participer aux repas « exceptionnels » en utilisant un algorithme de calcul.

En pratique, c'est une perte de temps et d'énergie de proposer l'ITF à des gens non motivés. De même, un patient ayant une bonne stabilité du diabète et une qualité de vie qu'il juge satisfaisante, avec peu ou pas d'hypoglycémie sévère, peut ne pas adhérer à cette pratique.

L'ITF s'adresse donc surtout aux patients particulièrement motivés et aptes à la compréhension, désireux d'acquérir une plus grande liberté dans la vie de tous les jours et dans la gestion de la maladie : par exemple, les patients souhaitant consommer des quantités variables de glucides, pour un même repas, d'une journée sur l'autre.

## **I.3. Objectifs**

Toute éducation thérapeutique se fonde sur l'expérience globale du patient. La formation à l'ITF vise à élargir ses connaissances et à enrichir cette expérience, pour lui permettre de faire face à n'importe quelle situation (325).

La méthode de l'ITF a pour objectif d'assurer une qualité de vie meilleure, une amélioration du contrôle glycémique (328) en évitant les complications aiguës (hypoglycémies) et chroniques, ceci, pour favoriser un meilleur équilibre glycémique. Le but est ainsi d'obtenir une HbA1c aussi proche de la normale ( $\leq 7,5\%$ ) que possible (148).

L'ITF vise à donner au patient DT1 diverses « clés », lui permettant de prendre son traitement en main:

- clé de l'insuline basale
- clé de l'insuline corrective
- clé du resucrage adapté
- clé de l'insuline prandiale
- et d'autres clés (stress, activité physique...)

Par contre, acquérir ces compétences et maîtriser l'utilisation à bon escient de ces « clés », nécessite un apprentissage des équivalences glucidiques, des principales teneurs en glucides des aliments, l'estimation des quantités et du poids des aliments (331).

## **I.4. Avantages**

Beaucoup d'études ont mis en avant la pratique de l'ITF chez les DT1. Celle-ci apporte aux patients une plus grande liberté individuelle et sociale, une meilleure qualité de vie, moins d'anxiété, de dépression (328).

Par ailleurs, de nombreuses études montrent une diminution des épisodes d'hypoglycémies sévères chez les patients y étant sujets (332) (333).

L'ITF offre une liberté alimentaire, que ce soit sur la quantité, ou l'horaire des repas. Les diabétiques ont la possibilité de sauter un repas, ou encore de faire une grasse matinée (334).

## **I.5. Inconvénients**

Les inconvénients propres à la semaine ITF sont tout d'abord à prendre en compte. En effet, durant ce temps passé à l'hôpital avec les soignants et les autres DT1, il est indispensable pour le patient de comprendre l'inter-relation entre l'insuline, la glycémie, les repas et l'activité physique.

Par ailleurs, le patient doit être prêt à réaliser des expériences, telles que le jeûne glucidique pour le calcul de l'insuline basale, des repas tests pour le calcul de l'insuline prandiale et des essais pour l'insuline de correction.

En outre, le patient participera à l'ensemble des séances individuelles ou de groupe sauf cas particuliers (335) (336) (337).

Par ailleurs, les inconvénients de l'ITF au long cours sont non négligeables. Bien qu'ayant de nombreux aspects positifs, la pratique de l'ITF n'a pas que des vertus. Le patient peut être affecté psychologiquement par l'ITF. En effet, avec cette pratique, il acquiert plus de responsabilités dans la prise en charge de sa maladie ce qui peut engendrer une certaine anxiété.

L'ITF engendre des contraintes supplémentaires : il y a nécessité de multiplier le nombre d'autocontrôles glycémiques et d'injections, notamment pour les rattrapages.

Les équipes soignantes externes (infirmières libérales, médecins généralistes notamment) ne sont pas forcément formées à l'ITF. Il est parfois difficile, pour le patient DT1, de faire comprendre à son médecin traitant la manière de prendre sa maladie en charge. Cela peut être source de frustration pour certains patients (328).

D'autre part, il est essentiel de souligner que cette méthode nécessite l'apprentissage de notions essentielles sur les glucides (calcul des parts dans l'assiette, des doses d'insuline...) durant la semaine ITF, mais cette apprentissage continu par la suite à la maison. Cela peut, au long cours, paraître contraignant (331).

## **II. Organisation d'une semaine d'insulinothérapie fonctionnelle à l'hôpital Claude Huriez du CHRU de LILLE**

Le programme ITF comprend quatre étapes, quels que soit l'endroit et l'équipe concernée. Il s'agit de compétences à atteindre pour les patients :

- la compétence pour déterminer les besoins de base
- la compétence pour déterminer les besoins prandiaux
- la compétence pour déterminer les besoins en cas de rattrapage
- la compétence pour déterminer les adaptations à effectuer en cas d'activité physique.

A l'issue de la semaine, les patients déterminent plusieurs valeurs individuelles qu'ils devront bien sûr valider, en les confrontant à la réalité quotidienne (328).

### **II.1. Convocations des patients**

Les patients convoqués pour la semaine ITF sont des patients suivis par les endocrinologues de l'hôpital Claude Huriez. Ces derniers effectuent un questionnaire rapide et donnent une appréciation sur le patient et sa capacité à participer à l'ITF. S'ils jugent le patient apte et motivé pour l'ITF, une convocation lui est envoyée, accompagnée du programme de la semaine (Figure 57).

L'insulinothérapie fonctionnelle est réalisée au cours d'une semaine d'éducation thérapeutique spécifique. Elle démarre le lundi à 8 heures, et se termine vers 14 heures le vendredi. Elle concerne généralement un groupe de 6 à 10 patients DT1.

Dans une année, environ six à huit semaines ITF sont organisées au sein de l'hôpital Claude Huriez à Lille.

lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi
<b>A PARTI DE 8h30</b> Accueil Visite de l'interna Bilan éducatif avec une infirmière puis une diététicienne	<b>Bilan sanguin</b> Epreuve de jeûne 8h00 Petit déjeuner dans la chambre Café-thé/Nature /Eau	<b>Fin de l'épreuve de jeûne</b> 8h00 Petit déjeuner/ Buffet 5 <sup>ème</sup> étage	8h00 Petit déjeuner/ Buffet 5 <sup>ème</sup> étage 9h15-12h ATELIER Gyrs/ relaxation (Gymnase hôpital – cardio)	8h00 Petit déjeuner/ Buffet 5 <sup>ème</sup> étage 9h30-10h30 ATELIER DIETETIQUE Situations Particuliers
11h45- 12h15 Présentation de l'équipe et du programme de la semaine	10h ATELIER : Auto surveillance Auto contrôle ; carnet	10h-12h ATELIER DIETETIQUE Les groupes d'aliments	10h-12h ATELIER Diabète et dents	11h-12h Entretien diététique individuel
12h15 Déjeuner plateau dans la chambre	12h Déjeuner plateau si jeûne glucidique dans la chambre	12h Déjeuner Buffet 5 <sup>ème</sup> étage	12h Déjeuner Buffet 5 <sup>ème</sup> étage	12h Déjeuner au sel de l'hôpital
14h Visite du Pr Fontaine ou du Pr Vanbergue	14h-15h30 ATELIER : Groupe de parole Psychologue/infirmière Le vécu du diabète	14h-15h30 ATELIER : Rôle de l'insuline : bouger (Sortie avec visite du CHRU)	14h-15h ATELIER : Composition	14h : Sortie
Enquête diététique individuelle	16h- 17h30 ATELIER : Un peu de physiologie 5 <sup>ème</sup> étage	16h00-17h00 ATELIER : Rôle de l'insuline : Manger	15h Temps libre pour achat événementiel Famille	I T F = Insulinothérapie fonctionnelle
Visite de l'équipe I T F	16h00-17h00 ATELIER : Rôle de l'insuline : le jeûne	16h00-17h00 ATELIER : Rôle de l'insuline : Manger	15h Temps libre pour achat événementiel Famille	LEGENDE : Entretien individuel
19h Dîner plateau : (dans la chambre)	19h Visite de l'équipe I T F 19h Dîner plateau si jeûne glucidique : (dans la chambre)	19h Visite de l'équipe I T F 19h Dîner buffet Pâtisserie 5 <sup>ème</sup> étage	19h Visite de l'équipe I T F 19h Dîner : menu libre Repas libre 5 <sup>ème</sup> étage	Atelier en groupe : 5 <sup>ème</sup> étage Repas Temps libre

**Figure 57:** Planning de la semaine ITF à l'hôpital Huriez de Lille (338)

## **II.2. Bilan d'entrée et présentation de la semaine et du personnel soignant aux patients**

L'équipe d'éducation thérapeutique se compose de nombreuses personnes : un médecin praticien hospitalier, le chef de clinique, des internes en médecine, une diététicienne, des infirmières ainsi qu'une infirmière spécialisée en ITF, un chirurgien dentaire, un éducateur sportif, un psychologue, des aides-soignants.

Un premier bilan éducatif est effectué individuellement avec une infirmière, d'une part, et une diététicienne, d'autre part. Cela permet de situer les besoins et attentes du patient, de cerner les profils individuels.

Cette approche permet aux soignants de faire un premier bilan sur le patient, de connaître sa vision de la maladie, les difficultés rencontrées, et ainsi pouvoir remédier à certains problèmes durant la semaine ITF.

L'enquête diététique est aussi réalisée. Elle est importante pour connaître les habitudes alimentaires des patients.

Puis, la session continue avec une table ronde au cours de laquelle les patients et les soignants font connaissance. Chaque soignant explique le rôle qu'il aura durant la semaine. Chaque patient peut s'exprimer sur ses attentes concernant le programme d'éducation énoncé.

On évoque alors les objectifs et actions de la semaine. Les aides-soignants expliquent où se dérouleront les repas, ils remettent un exemplaire du planning, qui leur a également été envoyé par courrier joint à la convocation (Figure 57). Le principe pédagogique de cette semaine ITF repose sur une participation active des patients lors des ateliers.

Cette première journée est aussi dédiée aux bilans médicaux standards habituels : prise de sang et analyse d'urine pour doser divers paramètres notamment : la glycémie, l'HbA1c, les TG, le HDL et LDL cholestérol, la créatinémie, la glycosurie, la protéinurie, l'albuminurie. Par ailleurs, les patients n'ayant pas fait de fond d'œil depuis plus d'un an sont conviés à en effectuer un. On leur fait également systématiquement un électrocardiogramme, un test au monofilament.

Ces dosages et examens cliniques sont effectués pour contrôler l'état du patient, son équilibre glycémique, pour voir s'il y a présence d'éventuelles complications à son stade de diabète.

Le lecteur de glycémie des patients est vérifié à l'aide d'une solution de contrôle. On demande ensuite au patient de réaliser une surveillance glycémique toutes les deux heures environ.

Au cours de la semaine, les patients ont le jeudi après-midi libre pour effectuer des achats en vue d'un repas le soir. L'objectif étant de leur permettre de savoir calculer les parts de glucides dans les aliments lors d'un repas festif. A l'extérieur, l'apprentissage continuera tous les jours.

## **II.3. Enquête diététique**

L'enquête diététique s'effectue dans la journée du lundi. La première étape de la prise en charge diététique est d'évaluer les besoins du patient.

La thérapie nutritionnelle fait partie intégrante du traitement du diabète de type 1 et est une composante essentielle à l'atteinte d'un contrôle glycémique adéquat. Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, les patients devaient suivre une diète stricte restreignant la prise alimentaire de glucides à moins de 100g par jour (339). De nos jours, l'apport énergétique du patient DT1 est comparable à celui d'un patient non DT1. Il faut se référer aux apports normaux conseillés, en fonction de l'âge, du sexe, du poids, de l'IMC et de l'activité physique.

### ➤ Glucides

Les glucides doivent représenter 50% de l'apport énergétique total

### ➤ Lipides

Une ration lipidique inférieure à 35% des apports énergétiques totaux est suffisante, avec une diminution des lipides saturés et une augmentation des lipides mono- et polyinsaturés.

### ➤ Protides

Ils représentent environ 15% des apports énergétiques totaux.

### ➤ Fibres

Seules les fibres solubles (pectines) ont une action modeste sur la glycémie en diminuant la glycémie postprandiale. C'est pourquoi, il est conseillé de consommer des légumes et fruits, qui contiennent naturellement ces fibres, à chaque repas. Les DT1 sont encouragés à consommer encore davantage de fibres alimentaires (25 à 50g/jour) par rapport aux autres (25g/jour) (266).

Bien que les recommandations alimentaires soient les mêmes que pour la population générale, peu d'adultes avec un DT1 les suivent. Une étude récente a montré que ce sont moins de 50% des adultes DT1 qui respectent les recommandations pour les apports en lipides et en glucides, et que moins de 20% d'entre eux respectent celles plus spécifiques pour les acides gras saturés et les fibres alimentaires (340). On y voit ici l'intérêt des ateliers diététiques de la semaine ITF.

## II.4. Les différents ateliers

Les différents ateliers comprennent des séances pratiques et théoriques qui visent à favoriser l'autonomie du patient (223).

### II.4.1. Atelier : un peu de physiologie

Pour pouvoir gérer la maladie, les patients DT1 doivent connaître certaines données indispensables en insulinothérapie fonctionnelle. D'où ce premier atelier « un peu de physiologie », qui leur apporte les bases physiologiques de l'insulino-sécrétion.

En règle générale, que ce soit les sujets sains ou atteints d'un DT1, rares sont les personnes qui se posent des questions du type : « pourquoi synthétise-t-on de l'insuline ? D'où vient-elle ?... ».

Le premier objectif de cet atelier est donc d'apporter une réflexion sur l'insuline et faire prendre conscience qu'elle est indispensable pour vivre.

Le fonctionnement du pancréas est expliqué aux patients à l'aide de schémas basiques (Figure 58-59) et en utilisant des termes compréhensibles pour tous. Le but étant de faire assimiler les informations plus facilement et durablement.

On décrit le parcours des aliments chez un sujet normal. Les aliments sont digérés, le glucose passe dans le sang. En réponse, le pancréas synthétise immédiatement de l'insuline pour permettre l'utilisation de ce glucose et éviter que celui-ci ne reste trop longtemps dans le sang et ne crée une hyperglycémie. En réalité, le pancréas sécrète de l'insuline en permanence, à un débit plus ou moins important en fonction du moment de la journée. Cette sécrétion est indispensable au bon fonctionnement des cellules et permet le transport des glucides et leur utilisation. En quelque sorte, l'insuline permet d'utiliser l'« énergie » apportée par l'alimentation.

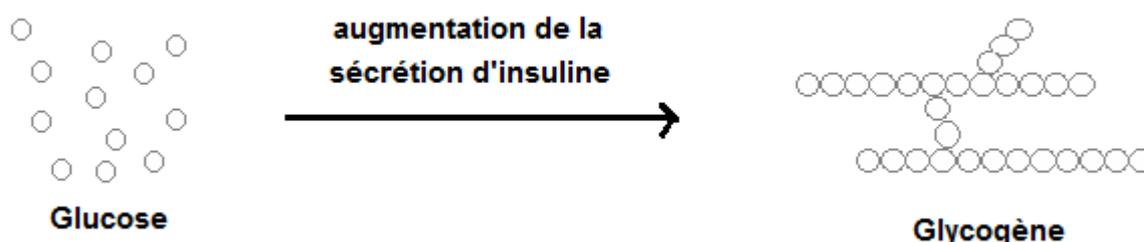


**Figure 58** : Exemple de schéma dessiné au tableau devant les patients : l'insuline est schématisée comme une « clé » ayant pour rôle de faire rentrer le glucose dans les cellules pour permettre son utilisation.

En dehors des repas, le pancréas continue de synthétiser de l'insuline mais de façon beaucoup moins importante. La sécrétion n'est donc pas constante. Au cours de la matinée, les besoins insuliniques diminuent. Entre 12h et 16h, ils sont faibles puis ils augmentent progressivement dans l'après-midi. A partir de 20 h, ils diminuent progressivement pour atteindre un minimum entre 0h et 4h. Par contre, en fin de nuit ou durant les premières heures du matin (4 à 8h), les besoins augmentent, on assiste au « phénomène de l'aube ».

Il s'agit d'un terme utilisé pour décrire une hyperglycémie ou une augmentation de la quantité nécessaire d'insuline pour maintenir un niveau glycémique normal. Le mécanisme à l'origine de ce phénomène serait probablement dû à la libération d'hormone hyperglycémisante, notamment le cortisol ou l'hormone de croissance, qui agissent dans le but de préparer le corps au réveil. Ainsi, les décisions thérapeutiques visant à corriger l'hyperglycémie à jeun doit tenir compte de la variabilité et de l'ampleur de ce phénomène chez chaque patient (341).

Lors de cet atelier, les soignants abordent également le thème de la mise en réserve des glucides sous forme de glycogène. En dehors des repas, le glycogène permet un apport de glucose aux cellules de l'organisme en ayant besoin. La diminution de la sécrétion insulinique permet la mise à disposition du glucose.



**Figure 59** : Synthèse du glycogène, mise en réserve du glucose suite à la sécrétion d'insuline. L'insuline stimule le foie à absorber le glucose en excès dans le sang et à le stocker sous forme de glycogène. Le glycogène est reconverti en glucose lorsque la glycémie baisse.

En résumé, chez un sujet atteint d'un diabète de type 1, le pancréas ne synthétise plus assez d'insuline, ainsi, le glucose n'entre plus normalement dans les cellules. On constate donc une élévation de la glycémie. Ces schémas sont fait pour faire prendre conscience aux patients DT1 du caractère indispensable de l'insuline car les cellules fonctionnent 24h/24h. Elles ont donc toujours besoin de l'insuline pour utiliser leur principal substrat, qu'est le glucose. De plus, en cas de déficit en insuline, la mise en réserve sous forme de glycogène est déficiente, ce qui provoque et aggrave l'hyperglycémie. Il est donc indispensable chez le sujet DT1 d'apporter de l'insuline exogène pour palier à ce manque.

#### II.4.2. Atelier : auto-surveillance/Autocontrôle/Carnet

Cet atelier vise à ouvrir le débat sur « l'utilité de l'auto surveillance glycémique ». Le but final est de faire prendre conscience aux patients de son importance.

Il faut placer l'ASG dans le contexte de l'ITF et montrer qu'elle peut apporter un meilleur équilibre, une certaine autonomie, une indépendance. On insiste sur le fait que l'ASG n'est pas là pour espionner le patient mais, au contraire, pour l'aider à gérer sa maladie au mieux, pour adapter son traitement à la glycémie.

Plusieurs thèmes sont abordés durant cet atelier :

##### ➤ La technique d'ASG

Lors de cet atelier, les différentes étapes de l'ASG sont revues. Un patient volontaire fait une démonstration devant tout le monde. Les autres patients commentent et les soignants rectifient les erreurs s'il y en a.

La technique est la suivante :

- laver les mains avec de l'eau et du savon ou de l'eau seule, et les sécher
- sortir une bandelette du flacon et fermer le flacon
- insérer la bandelette dans le lecteur
- préparer l'auto-piqueur
- se piquer de préférence sur la face latérale du 3ème, 4ème ou 5ème doigt
- déposer la goutte sur la bandelette
- lire la glycémie
- jeter la bandelette et la lancette dans un collecteur spécifique

Il faut surtout insister sur l'importance de piquer au bord du doigt et non pas au centre. En effet, une étude a montré que seulement 51% des patients piquent au bord du doigt, comme recommandé. De même, il est rappelé au patient la nécessité de changer de lancette à chaque test. En effet, cette même étude montre que seulement 10% des patients changent la lancette à chaque fois. Or, cela est indispensable puisque l'aiguille de la lancette s'érode, ce qui est plus douloureux et plus invasif pour le patient (342).

##### ➤ Les sites alternatifs possibles

Les patients doivent être informés des sites alternatifs possibles pour l'ASG : lobe de l'oreille et base de la paume de main où les glycémies capillaires sont identiques à celles trouvées au bout des doigts. Les bras, avant-bras et jambes sont d'autres sites alternatifs mais, à ne pas privilégier car les variations glycémiques sont plus importantes. Ces sites sont à privilégier lorsque le lecteur de glycémie permet de les utiliser (se référer à la notice), et dans les cas d'hyperkératose (343).

➤ Les interférences éventuelles dans la prise de mesure

Lors de cet atelier, on rappelle aussi les facteurs pouvant interférer avec la prise de mesure:

- forte humidité de l'air
- flacon de bandelettes laissé ouvert
- présence d'eau, d'alcool, de désinfectant, de crème grasse, de résidus alimentaires sur les doigts
- bandelettes périmées (les bandelettes doivent être utilisées dans les trois mois suivant l'ouverture du flacon)
- souillure sur la tête de lecture optique du lecteur de glycémie. Nettoyer à l'aide d'un coton tige humide.

Dans tous les cas, il faut vérifier régulièrement la précision du lecteur avec une solution de contrôle.

➤ La fréquence idéale de l'ASG

Il faut fixer la fréquence idéale de l'ASG : un minimum de 4 tests est indispensable pour espérer un bon contrôle glycémique. Il y a des moments stratégiques pour effectuer l'ASG. Si on pose la question aux patients « Quand faites-vous vos glycémies capillaires dans la journée ? », voici les réponses :

- avant les principaux repas
- au coucher
- 1h30 à 2h après les repas
- avant une activité physique
- avant une collation
- la nuit vers 2 ou 3h
- lors d'une suspicion d'hypoglycémie

➤ Le carnet d'autosurveillance

Il faut montrer au patient l'importance de tenir un carnet d'autosurveillance ou une base informatique (logiciel intégré dans les lecteurs). Le but de ce carnet est d'aider à une meilleure gestion du diabète par le médecin, mais surtout par le patient lui-même. Le carnet permet une meilleure vue d'ensemble. Le patient peut analyser lui-même ses glycémies et agir en conséquence.

Si cela paraît contraignant pour un patient, il est conseillé d'opter pour un lecteur de glycémie avec logiciel intégré.

Cet atelier est l'occasion pour les soignants de définir le terme d'hémoglobine glyquée, de donner les normes et les correspondances : par exemple, 6% d'hémoglobine glyquée correspond à une moyenne glycémique de 120 mg/dl sur 3 mois.

Pour l'ITF, il est nécessaire de connaître les objectifs glycémiques. Ceux-ci sont personnalisés de façon à obtenir le meilleur résultat possible en termes d'efficacité (prévention des complications) et de sécurité (limitation des hypoglycémies).

Objectifs standards :

-Glycémie à jeun et avant les repas : 70 à 110 mg/dl

-Glycémie 1h30 à 2h après les repas : 120 à 160 mg/dl

Les objectifs sont différents en fonction des risques particuliers, notamment chez la femme enceinte ou la personne âgée par exemple ; mais aussi en fonction du moment de la journée et de l'âge (1<sup>ère</sup> partie, tableau 9 et 11, VI.2.1 et VI.2.2 respectivement).

#### ➤ La technique d'injection de l'insuline

Enfin, on parle de la technique d'injection de l'insuline. Les mains doivent être propres. Il faut avoir le réflexe d'observer et de palper les zones d'injections à la recherche de bosses, creux ou d'indurations (lipodystrophies), d'hématomes, de douleurs (signes d'injection intramusculaire).

Un échantillon est passé entre les mains des patients. Il s'agit d'un coussin destiné à être palpé par les patients afin de repérer les lipodystrophies existantes. Pour éviter ces dernières, il convient de garder le même site pour un même horaire tout en respectant l'espacement de deux doigts entre chaque point d'injection.

Lorsqu'une activité physique est programmée, il faut éviter de piquer au niveau de la zone en regard du muscle sollicité.

La technique d'injection est primordiale car des erreurs peuvent être à l'origine d'une instabilité glycémique. Il est important d'attendre 10 secondes après avoir injecté l'insuline, avant de retirer l'aiguille de la peau.

#### II.4.3. Atelier : Groupe de parole/Le vécu du diabète

Le but de cet atelier, organisé par un psychologue, est de faire s'exprimer les patients diabétiques sur la manière dont ils vivent leur maladie.

Chacun exprime son point de vue sur la maladie, les difficultés rencontrées au travail, dans la vie quotidienne ou avec la famille.

Cela permet aux patients de se sentir moins seul car bien souvent, on constate qu'ils n'ont jamais eu l'occasion d'évoquer ce sujet avec qui que ce soit. De ce fait, cet atelier leur permet de se livrer à des gens qui ressentent les mêmes choses.

#### II.4.4. Atelier : Rôle de l'insuline - le jeûne et détermination de la dose basale

La journée du mardi est consacrée au jeûne glucidique. Au début de cet atelier, où l'objectif général est de mettre en évidence le rôle de l'insuline pour vivre, quelques questions sont posées aux patients, on les laisse s'exprimer :

« Comment vivez-vous la journée de jeûne ? »

« Pensez-vous que vous pouvez rester sans manger toute une journée tout en faisant votre injection d'insuline basale ? ».

Les soignants expliquent comment l'insuline de base agit tout au long de la journée. Elle joue un rôle essentiel dans la transformation et l'utilisation du glucose par l'organisme. L'insuline en circulation dans le sang participe au transport du glucose jusqu'aux cellules. De plus, l'insuline parvient à maintenir la glycémie dans des valeurs normales tout au long de la journée.

La sécrétion de l'insuline basale est souvent un peu plus importante le matin (phénomène de l'aube) et parfois en fin d'après-midi (phénomène de crépuscule).

Pour mettre en évidence le rôle de l'insuline basale, le jeûne glucidique total ou partiel est imposé aux patients. Dans le cas du jeûne total, le sujet ne mange rien de la journée, sauf en cas d'hypoglycémie, où il se resucré. Lors du jeûne glucidique partiel, le sujet a des apports lipidiques et protidiques restreints : un café ou du thé non sucré au petit-déjeuner ; une salade et 100 grammes de viande au déjeuner et au dîner. Dans ce cadre, il convient d'injecter 1 UI d'analogue rapide de l'insuline pour la portion protéique du déjeuner et du dîner, ceci pour éviter un pic hyperglycémique post-prandial (331).

Généralement, cette épreuve du jeûne génère de l'inquiétude auprès des patients car on leur demande de faire leur injection d'insuline basale (souvent la veille au soir), mais il ne mange pas de la journée. Ainsi, la plupart des patients craignent une hypoglycémie. Il convient de les rassurer. Il est possible d'effectuer des resucrages en cas d'hypoglycémie ou au contraire des doses de rattrapage en cas d'hyperglycémie (Tableau 14).

<b>Glycémie (mg/dl)</b>	<b>Correction</b>
< 50	1 briquette de jus de raisin
≥ 50 à 70	½ briquette de jus de raisin
≥ 70 à 120	Rien
≥ 120 à 160	+ 1 à 2 unités de rapide (ou bolus pompe)
≥ 160 à 200	+ 2 à 3 unités de rapide (ou bolus pompe)
≥ 200 à 300	+ 3 à 4 unités de rapide (ou bolus pompe)
≥ 300	+ 4 à 7 unités de rapide (ou bolus pompe)

**Tableau 14** : Adaptation de l'insuline en fonction des situations lors du jeûne glucidique

Si la glycémie est supérieure à 120-160 mg/dl, il convient de faire un bolus de 1 à 2 unités d'insuline rapide. Par contre, si celle-ci est inférieure à 50 mg/dl, il faut alors donner une briquette de jus de raisin au patient.

Lors du jeûne, la glycémie doit rester à peu près stable au cours des 24h.

Cette épreuve permet de faire comprendre au patient que sauter un repas est autorisé ; que l'insuline de base sert à vivre. Elle permet également de tester la durée d'action de l'insuline basale.

La détermination des besoins de base s'effectue donc lors cette épreuve du jeûne total ou glucidique durant laquelle un relevé des glycémies capillaires est effectué à 8h, 10h, 12h, 14h, 16h, 19h, 22h, 00h, 2h, 4h, 6h, 8h (328). Le jeûne total est, dans tous les cas, préférable. Il permet de s'affranchir de l'effet des bolus préprandiaux d'insuline et des excursions glycémiques postprandiales, et ainsi de mieux évaluer l'efficacité et les besoins en insuline basale (344).

Le but de la journée de jeûne est de répondre à une question fondamentale :

La dose d'insuline lente nécessaire :

- Se rapproche-t-elle des besoins physiologiques ? En d'autres termes, est-elle capable de prendre en charge le glucose produit par le foie, c'est-à-dire de maintenir la normoglycémie en dehors des repas ?
- Si la dose est trop forte, les glycémies vont chuter et l'on observera des hypoglycémies à distance des repas.
- Si la dose est trop faible, les glycémies s'élèveront et l'on observera des hyperglycémies à distance des repas.

L'épreuve de jeûne présente un intérêt chez les patients qui résistent à diminuer leur besoin en insuline basale car ils sont habitués à compenser les besoins sous-estimés en analogues rapides, par un surdosage en insuline basale (331).

C'est pourquoi, les soignants recalculent la bonne dose d'insuline basale pour chaque patient en se basant, en premier lieu, sur la théorie : il faut 0,30 à 0,40 UI/kg/jour. Cependant la dose varie selon la sensibilité individuelle. Le but ici est de définir la bonne dose d'insuline basale pour chaque patient.

Cette épreuve permet aussi de démontrer aux patients qu'un diabétique insulinotraité peut rester à jeun sans risquer d'hypoglycémie, si la dose basale injectée est bien adaptée et si le patient surveille ses glycémies (236).

L'épreuve du jeûne glucidique est également nécessaire pour déterminer, de manière individuelle, quel est l'impact d'un resucrage sur la glycémie. Dans 80% des cas, 15 grammes de glucides font augmenter la glycémie de 50 mg/dl dans les 15 minutes (328).

Dans une étude faite sur 40 patients DT1, la dose d'insuline basale estimée lors de l'épreuve de jeûne du programme ITF reste stable à 1 an, avec des valeurs proches de 0,3 UI/kg/jour (345).

#### II.4.5. Atelier : diabète et dents

Cet atelier fait intervenir des chirurgiens-dentistes du CHR, qui viennent expliquer aux patients DT1 qu'il ne faut pas négliger l'hygiène buccale.

En effet, le diabète est une maladie systémique qui touche l'ensemble de l'organisme mais aussi la cavité buccale.

Les intervenants font un tour de table pour savoir si les patients ont observé des modifications, au niveau de leur cavité buccale, depuis qu'ils sont diabétiques.

Le diabète conduit à une diminution du fluide salivaire, la salive est plus visqueuse, plus sucrée, la bouche est plus sèche et plus acide. Tous ces faits font du patient DT1, un patient à risques, les caries et maladies parodontales évoluant plus rapidement.

La solution réside dans la prévention, le traitement précoce en cas de souci et surtout un suivi très régulier. Il faut donc une hygiène bucco-dentaire régulière (minimum 2 fois par jour), apprendre à bien se brosser les dents, soigner au plus vite les lésions carieuses, les problèmes gingivaux. Il faut un contrôle au moins tous les six mois, soit 2 fois par an.

Il faut aussi insister sur le ressucrage lors d'hypoglycémies. Celui-ci doit être « intelligent », le mieux étant d'utiliser une paille.

De même, attention au coca light qui est, certes sans sucre, mais très acide.

Après consommation de tel produit, il faut penser à se rincer la bouche à l'eau claire.

#### II.4.6. Ateliers diététiques : les groupes d'aliments, le calcul des parts de glucides et les situations particulières

Ces ateliers sont d'une importance capitale lors de la semaine ITF.

##### ➤ Les groupes d'aliments

En tout premier lieu, on revient sur des éléments de base. Les aliments sont constitués de 3 grandes classes de nutriments : les glucides, les lipides, les protéines.

La répartition des nutriments s'exprime en pourcentage de la ration calorique quotidienne (%RCQ). Les apports quotidiens devraient être de 40 à 60% de glucides ; 25 à 30% de lipides ; 15% de protéines.

A cela s'ajoute les fibres, vitamines, sels minéraux et oligo-éléments également indispensables à une bonne nutrition et un bon fonctionnement du corps humain.

Concernant les rôles de chaque nutriment, et de façon très schématique, les glucides apportent l'énergie. Les lipides permettent le stockage de l'énergie et sont des constituants des parois cellulaires. Quant aux protéines, elles apportent les acides aminés nécessaires à la construction et au maintien des muscles. Enfin les vitamines, minéraux et oligo-éléments participent à l'assimilation et donc l'utilisation par l'organisme de ces trois types de nutriments (346).

On distingue 7 groupes d'aliments :

**-viandes, poissons, œufs :**

Les viandes sont principalement constituées de protéines et de lipides. Elles en renferment respectivement, en moyenne, 20% et 2 à 30%. Le taux de lipides est variable en fonction du type de viande (Tableau 15) et des morceaux choisis par exemple. Parmi les viandes les plus maigres, on distingue le lapin, le cheval, le veau, le poulet et la dinde (<10%). Au contraire, les viandes grasses contenant 10 à 30% de lipides sont le bœuf, le porc, l'agneau, l'oie et le canard (347).

Les lipides entrant dans la composition des viandes sont principalement constitués d'acides gras saturés et monoinsaturés.

Les viandes sont également riches en vitamines du groupe B et sont sources de fer et de phosphore.

Aliments	lipides totaux (g/100 g)	Acides gras (% des AG totaux)		
		Saturés	Monoinsaturés	Polyinsaturés
Agneau*	15	53	41,9	5,1
Bœuf*	8,5	45,7	50	4,3
Porc*	12	41,2	48,9	9,9
Cheval	4,6	39,5	34,9	25,6
Œuf	10,5	36	48,8	15,1
Oie	17,5	43,7	41,3	15
Poulet	4	35,1	48,6	16,2
Dinde	2,9	36,7	35,5	27,8
Thon au naturel	1,6	37,8	28	34,1
Sardine	9	34,2	31,6	34,2
Saumon	10,1	21,1	40	38,9
Hareng	14,6	23,1	32,1	44,8

**Tableau 15** : Composition lipidique de quelques aliments du groupe des viandes, poissons, œufs (\*moyennes) (348)

Les poissons apportent en majorité des protéines (en moyenne 20%, 7 à 10% pour les huitres et les moules) et des lipides (teneur variable). Les poissons sont en majorité moins gras que les viandes. C'est pourquoi, il est dans l'intérêt général de les privilégier par rapport aux viandes. Cependant, la teneur en lipides des poissons est variable (de 0,5 à 15%), ce qui permet de les classer en 3 groupes :

-les poissons maigres (0,5 à 5% de lipides) : merlan, sole, dorade, morue, truite, colin, mollusques et crustacées.

-les poissons demi-gras (5 à 10% de lipides) : maquereau, sardine, thon, saumon.

-les poissons gras (>10% de lipides) : anguilles, harengs.

Par ailleurs, les poissons contiennent des vitamines B, E, A et D, du phosphore, du sélénium et de l'iode pour les poissons de mer. Par contre, leur composition en fer est moindre que celle des viandes.

Un œuf entier contient 14% de protéines et 12% de lipides. Ces lipides sont uniquement contenus dans le jaune d'œuf. Ce dernier est également riche en fer et en phosphore. Enfin, l'œuf contient de la vitamine B, A et D.

### **-produits laitiers :**

- Le lait

Un litre de lait de vache entier apporte 3,5% de protéines et 3,6% de lipides. Le lactose est le glucide essentiel contenu dans le lait. Un litre de lait apporte 5% de lactose. Par ailleurs, le lait est une source essentielle de calcium (1,2%), ainsi que de vitamines A, D et B. Cependant, les vitamines A et D sont absentes du lait écrémé (347).

- Les fromages

On retrouve dans les fromages l'essentiel des composants du lait. La teneur en protéines varie de 8 à 30% selon que le fromage soit frais, à pâte molle ou à pâte pressée. De même, la teneur en lipides des fromages dépend du type. Les teneurs en matières grasses indiquées à la vente du produit sont toujours exprimées en pourcentage de matière sèche. Par exemple, un camembert contenant 45% de matière grasse contient en fait 22 grammes de lipides pour 100 grammes de fromage prêt à consommer. Les fromages les plus riches en lipides sont ceux à pâte cuite, type gruyère. Les lipides contenus dans les fromages sont majoritairement composés d'acides gras saturés (60 à 65%) et monoinsaturés (30%).

Ils n'apportent pas de glucide mais ils apportent des minéraux type calcium et phosphore, ainsi que de la vitamine A dont la teneur est proportionnelle à celle des lipides. Les fromages bleus sont de très bonnes sources de vitamines du groupe B.

### **-matières grasses :**

- La crème et le beurre

La crème comporte environ 30 à 35% de lipides, le beurre en contient 82 à 84%. Les acides gras saturés représentent plus de 60% des acides gras totaux. Ces produits sont pauvres en acides gras polyinsaturés (2%) et apportent du cholestérol (250 mg/100 g de beurre) (347).

Ce sont d'excellentes sources de vitamine A.

- Les huiles

Elles se distinguent entre elles par leur composition en acides gras. L'huile d'olive, par exemple, est une source importante d'acides gras monoinsaturés (70 à 75% des acides gras totaux). L'huile de colza en contient 60 à 65%.

- Les margarines

La margarine est constituée par l'émulsion d'une phase aqueuse dans une phase huileuse qui représente 82% du produit final. Elle comprend, selon les cas, des huiles ou des graisses végétales et animales. Les margarines classiques vendues en emballage papier et qui sont solides à température ambiante, sont en partie composées de graisses animales. Elles comportent surtout des acides gras saturés et mono insaturés et sont riches en cholestérol.

Les margarines d'origine exclusivement végétales sont composées d'un mélange d'huiles diverses.

Les margarines allégées ont une teneur en matières grasses totale de 60, 41 ou 27%. Elles sont en général enrichies en vitamine A et parfois en vitamine E.

### **-légumes et fruits :**

Les légumes frais se caractérisent par une teneur en eau très importante (90% en moyenne). L'apport en glucides est modéré et fonction de la provenance : 1 à 6% pour les parties aériennes des plantes (salade, épinard, courgette, tomate...), 9% pour les racines (carotte, céleri...) (347).

Les légumes représentent un apport important de potassium, calcium, magnésium, fer, cuivre, soufre et de nombreuses autres matières minérales. Les légumes sont riches en vitamines hydrosolubles : A, B, C.

Quant aux fruits, leur composition est semblable à celle des légumes mais ils apportent plus de glucides. Un fruit apporte généralement 15 à 20 grammes de glucides (Tableau 16). L'intérêt majeur des fruits réside dans leur richesse en vitamines.

## LES FRUITS

**Le poids des fruits correspond à 20 g de glucides soit 2 parts :**

- 1 petite banane de 150 g ou ½ grosse banane
- 1 petite grappe de raisin de 120 g (15-20 grains moyens)
  - 1 poire de 200 g
  - 1 belle pêche de 200 g
  - 1 pomme de 200 g
  - 1 orange de 200 g
- 1 pamplemousse de 250 g
- 3 mandarines ou clémentines, soit 200 g
  - 4 abricots moyens, soit 200 g
    - 15 cerises, soit 150 g
    - 12 mirabelles, soit 150 g
  - 1 barquette de myrtilles, soit 150 g
- 5 à 6 prunes, quetsches, reines-claude, soit 200 g

**Tableau 16** : Equivalence glucidique de quelques fruits (349)

### -céréales et dérivés, légumineuses :

Les céréales sont largement utilisées en France et ce, sous différentes formes (Tableau 17) (347).

<b>Blé</b>	Farines : pain, biscottes, pâtisseries Semoule : potages, entremets, couscous et pâtes alimentaires Céréales pour petit déjeuner
<b>Riz</b>	Riz blanc, riz brun, riz complet Farines : amidon de riz Céréales pour petit déjeuner
<b>Maïs</b>	Farine : (maïzena) Céréales pour petit déjeuner
<b>Manioc</b>	Tapioca
<b>Avoine</b>	Flocons
<b>Seigle</b>	Farine : pain
<b>Sarrasin</b>	Farine

**Tableau 17** : Utilisation des différentes céréales sous des formes variées

Cette catégorie d'aliments est principalement source de glucides. En effet, l'amidon est un des composants les plus présents (ex : 74% dans les farines).

L'apport protéique est non négligeable : les farines apportent en moyenne 10% de protéines, le pain 7 à 8%, le riz et pâtes alimentaires 10%. Les céréales sont, d'autre part, pauvres en calcium mais riches en phosphore, fer, magnésium et vitamines du groupe B.

La catégorie des légumineuses comprend les légumes secs (lentilles, haricots, pois et pois chiches...), le soja et l'arachide. Ces aliments se rapprochent de ceux de la catégorie « viande, poisson, œuf » de par leur richesse en protéines, éléments minéraux (phosphore, fer) et vitamines du groupe B. Les légumes secs sont riches en fibres (12 à 25% du poids sec), ce qui rend leur digestibilité parfois difficile.

### **-sucres et produits sucrés :**

Ce groupe contient essentiellement des glucides. Il s'agit du sucre de canne ou de betterave. Ils sont composés de 100% de saccharose assimilé rapidement par l'organisme. Il s'agit là d'une source d'énergie rapidement mobilisable et intéressante en cas d'exercice physique important (347).

### **-boissons :**

Dans les boissons, on distingue, en premier lieu, l'eau. Celle-ci est d'une composition en minéraux variable en fonction de la source (347).

Ensuite, il existe les boissons sucrées qui, comme leur nom l'indique, contiennent des glucides (soda, limonade, sirop...). Un litre de ces boissons apporte 9 à 12% de glucides.

Les jus de fruits contiennent les éléments nutritifs des fruits dont ils sont issus. La teneur en glucides est variable : le jus de raisin apporte 20% de glucides ; le jus d'orange 9 à 10%.

Enfin, les boissons alcoolisées constituent une catégorie non négligeable en termes d'apports caloriques. Au contraire, elles apportent peu d'éléments nutritifs.

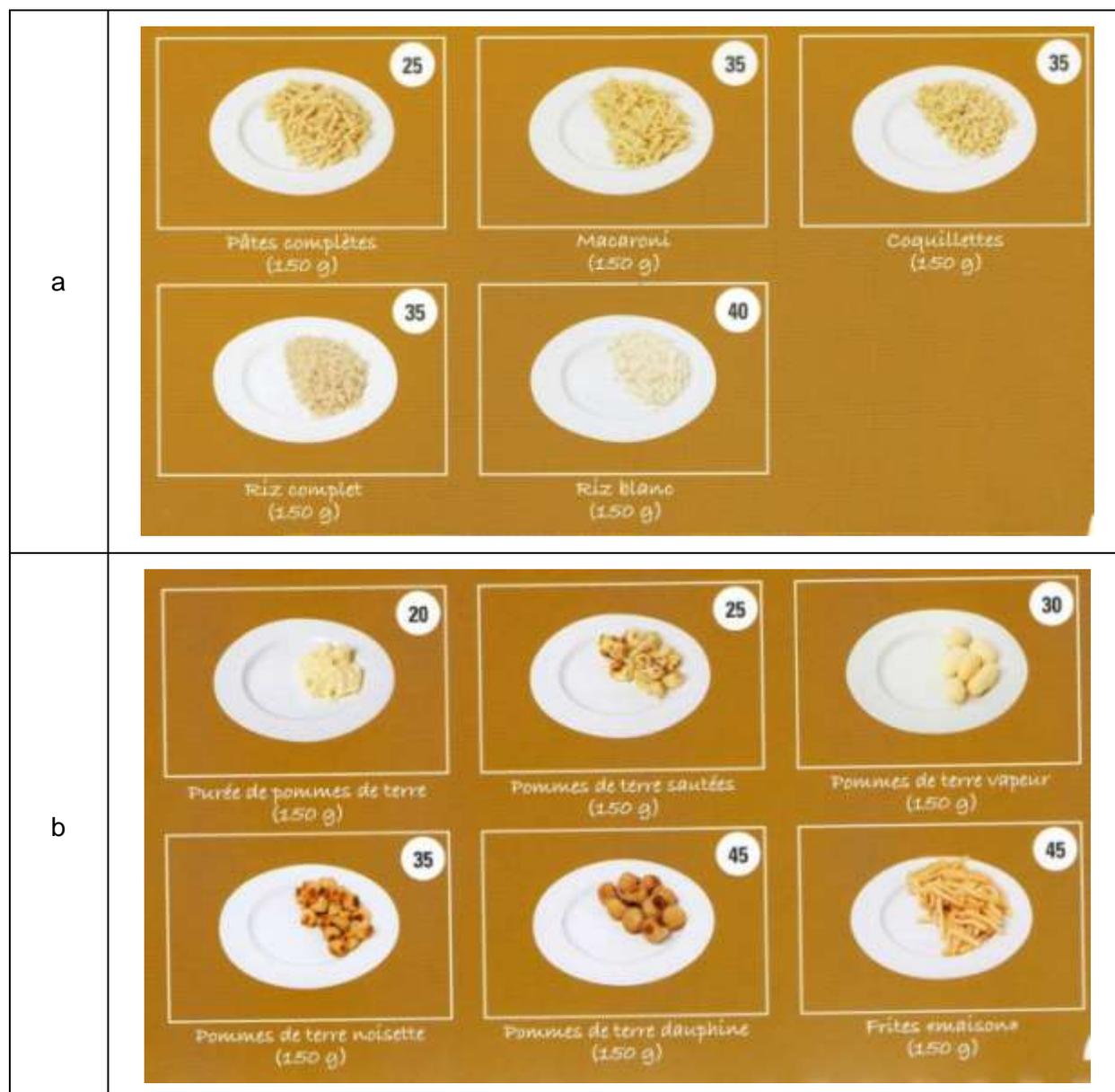
#### ➤ **Calcul des parts de glucides**

L'éducation au calcul des glucides varie selon les établissements. Certains milieux enseignent cette technique au gramme près. Dans le service endocrinologie de l'Hôpital Claude Huriez, les éducateurs considèrent qu'une part de glucides correspond à une portion de 10 grammes de glucides. Plusieurs diététiciens interviennent et proposent des exercices aux patients.

- En premier lieu, le patient devra apprendre à repérer visuellement les poids de différents féculents cuits, et d'en déduire la teneur en glucides. Il sera alors capable par la suite d'évaluer les quantités de glucides dans différents menus proposés.

On installe des assiettes avec une certaine quantité d'aliments cuits (riz, semoule, pomme-de-terre, pâtes...). On leur propose d'évaluer la quantité de glucides ou plus exactement le nombre de parts de glucides contenues dans celle-ci, grâce à des aides matérielles (cuillère, louche...) ou visuelles (repères en fonction de la taille des doigts ou de l'assiette par exemple). Le « Répertoire en image des glucides » constitue une aide précieuse pour ce type d'exercice. Il se présente sous forme d'un livret, conçu à partir de photographies d'aliments courants, qui répertorie près de 400 aliments à l'état naturel ou préparés. D'un coup d'œil et sans calcul, le patient diabétique peut ainsi évaluer la quantité de glucides contenue dans l'assiette (Figure 60a et 60b) (350).

Cet exercice constitue un entraînement pour prendre un certain nombre de repères et éviter de sortir la balance à chaque repas par la suite.



**Figure 60a et 60b** : exemple de photos du « répertoire en image des glucides ». Ici, il s'agit de divers féculents. Sur la *figure 60b*, nous voyons par exemple que 150 grammes de pommes de terre dauphine représentent 45 grammes de glucides. Ces photos permettent surtout aux patients de prendre conscience visuellement des quantités (350).

-Le patient devra ensuite créer son propre menu à l'aide d'aliments factices (Tableau 18). Il en évaluera la teneur en glucides grâce à ses connaissances et à diverses aides. Parmi celles-ci, on retrouve le « Répertoire en image des glucides », le « Petit livre de la minceur » des éditions First (Figure 61a et 61b) ainsi que diverses fiches distribuées lors des ateliers diététiques, représentant également une aide précieuse pour les patients.

Voici ci-dessous un exemple de calcul pour un repas.

<b>Repas</b>	<b>Glucides (grammes)</b>	<b>Part</b>
Carottes râpées, vinaigrette	10	1
Filet de poisson	0	0
Pomme vapeur (200g)	40	4
Yaourt aux fruits	20	2
Pomme	20	2
Pain (60g)	30	3
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>12</b>

**Tableau 18:** Exemple du calcul du nombre de part de glucides dans un repas : ici le repas est composé de 120 grammes de glucides soit 12 parts (223).

Aliments	quantité	Energie kcal	protides g	lipides g	glucides g
<b>A</b>					
Abricot - en conserve au sirop	portion = 140 g	90	0,7	0,1	22,4
Abricot - frais	unité = 30 g	14	0,3	0	3
Abricot - jus (nectar pasteurisé)	verre = 15 cl	89	0,8	0,2	20,7
Abricot - sec	unité = 8 g	16	0,3	0	3,1
Acras de morue	100 g	206	10,9	9,3	19,7
Actimel Danone - fraise	bouteille = 100 g	72	2,7	1,2	11,8
Actimel Danone - multifruits	bouteille = 100 g	73	2,7	1,2	12
Actimel Danone - nature sucré	bouteille = 100 g	72	3	1,6	10,5
Actimel Danone - pêche gelée royale	bouteille = 100 g	72	2,7	1,2	11,8
Actimel Danone - vanille	bouteille = 100 g	75	2,7	1,2	12,5
Actimel Danone 0 % - fraise	bouteille = 100 g	28	2,7	0	3,7
Actimel Danone 0 % - nature	bouteille = 100 g	28	2,8	0	3,3
Actisucré	dosette = 6 g	22	0	0	5
Activia Danone - 0% aux fruits	pot = 125 g	65	6,1	0,1	9,8
Activia Danone - aromatisé	pot = 125 g	120	4,6	3,9	16,5
Activia Danone - céréales fruits rouges	pot = 125 g	142	4,7	4,4	20,9
Activia Danone - figue	pot = 125 g	124	4,4	4	17,5
Activia Danone - kiwi	pot = 125 g	128	4,6	4	18,4
Activia Danone - mangue	pot = 125 g	138	4,4	4	21,1
Activia Danone - muesli	pot = 125 g	142	4,7	4,4	20,9
<b>B</b>					
Activia Danone - nature	pot = 125 g	91	5,6	4,2	7,5
Afif eight	unité = 7 g	30	0,1	0,9	5,2
Agneau - cervelle pochée	unité	156	12	12	0
Agneau - cervelle poêlée au beurre	unité	191	11,8	16	0
Agneau - côte filet grillée	2 unités = 90 g	197	18,9	13,2	0
Agneau - côte pressée	unité = 110 g	274	25,3	19	0
Agneau - épaule rôtie	100 g	194	22	12	0
Agneau - gigot rôti	tranche = 120 g	209	27,6	10,7	0
Agneau - navarin (ou collier)	2 morceaux = 100 g	250	25	16,4	0
Agneau - souris rôtie au thym	unité = 370 g	662	71	39,6	5,6
Aiguillettes de canard marinées forestières - Picard	portion = 120 g	136	23,8	3,1	3,2
Aiguillettes de poulet épicées Tandoori - Picard	portion = 120 g	172	31	3,8	3,6
Aiguillettes de poulet marinées Père Dodu	portion = 120g	179	25,5	6,3	2,4
Ail	gousse = 3 g	4	0,2	0	0,8
Aioli (sauce seule)	100 g	762	3	82	3
Airelles	100 g	25	0,2	0	5
All-Bran Kellogg's Chocolat	portion = 50 g	199	5	4,5	32
All-Bran Kellogg's Fibre Plus	portion = 50 g	140	7	1,8	24
All-Bran Kellogg's Fruit 'n Fibre®	portion = 50 g	190	4	3	34,5
All-Bran Kellogg's Pétales	portion = 50 g	163	5	1	32,5
Allumettes Belin - chèvre	portion = 20 g	100	2,4	5	11,4
Allumettes Belin - émenthal	portion = 20 g	100	2,6	5	11,2
Allumettes Belin - sésame	portion = 20 g	100	1,8	4,8	12,4
Allumettes de blanc de poulet Fleury Michon	portion = 75 g	91	14,3	3	1,1
Allumettes de jambon Fleury Michon	portion = 75 g	87	13,1	3	1,9
Amande	poignée = 20 g	115	4	10	0,9
Amande	unité	10	0,3	0,9	0,3
Amandes de Californie séchées	100 g	576	21	53,5	4,5
Amandes-poudre d'	c. à soupe = 20 g	115	3,8	10,7	0,9
Amandine (boulangerie)	unité = 85 g	349	6,3	20,3	35,1
Americano	verre = 6 cl	128	0	0	11,2
Ananas - jus d'	verre = 15 cl	81	0	0	20,2
Ananas à croquer Mc Donald's	portion = 75 g	35	0	0	8
Ananas au sirop (conserve)	portion = 140 g	92	0,2	0	22,8
Ananas au sirop a/sucre ajouté Monoprix	portion = 140 g	66	1,1	0	15,4
Ananas frais	tranche = 40 g	19	0,2	0	4,5
Anchois à l'huile (filets)	4 unités = 10 g	16	2,2	0,8	0
Anchois frais	portion = 150 g	240	30	13,5	0
Andouille	3 tranches = 30 g	72	5,4	5,4	0
Andouillette AAAAA	unité = 190 g	401	34,4	28,1	2,7
Andouillette braisée sauce moutarde Marie	plat individuel = 320 g	554	25,2	35,2	24
Andouillette de Troyes	unité = 150 g	351	34,5	27	0
Anguille - fraîche	portion = 150 g	375	25,5	30	0
Anguille - fumée	portion = 70 g	214	14	17,5	0
Anis (sirop à l'eau)	dose = 10 g = 1 verre	33	0	0	8,2
Anisette	verre = 4 cl	69	0	0	0

**Figure 61a et 61b** : Exemple de quelques pages du « Petit livre de la minceur » (351)

C'est un livre de poche, donc facile à transporter et à emporter partout. Ce guide répertorie par ordre alphabétique tous les aliments et toutes les marques de consommation courante. Il présente également les plats prêts à être consommés. Il apporte des informations sur l'apport calorique des aliments (protides, lipides, glucides). Par exemple, un yaourt Activia de Danone à la figue apporte 17,5 grammes de glucides.

-Un autre exercice est proposé. Il a été demandé aux patients en début de semaine ITF de ramener une ou plusieurs recettes de leur choix (par exemple, des recettes qu'ils font souvent à la maison).

Les diététiciens donnent, en premier lieu, une base pour le calcul des recettes sucrées (Figure 62). Ils apprennent aux patients à calculer le nombre de parts contenu dans la farine, le lait ou le chocolat par exemple, qui sont des éléments souvent présents dans les pâtisseries. On donne un tableau dans lequel est indiqué l'apport en glucides des différentes pâtes du commerce, souvent utilisées pour les recettes à la maison (Figure 63). Grâce à toutes les aides existantes et aux connaissances, on calcule le nombre de part de glucides contenu dans ces recettes.



### Comment calculer les recettes

**Farine** : 75 g de glucides pour 100 g de produit  
**Ou féculé de pommes de terre ou Maïzena**

**Fruits** (en général) : 15 g de glucides pour 100 g de produit  
Pomme = 12 g de glucides pour 100 g de produit

**Lait** : 5 g de glucides pour 100 g de produit  
50 g de glucides pour 1 litre de produit

**Sucre** : 100 g de glucides pour 100 g de produit  
*Apport identique pour les cassonades, sucre glace, miel, sucre vanillé...*

**Chocolat** : 50 g de glucides pour 100 g de produit

**Le reste des ingrédients n'apporte pas de glucides à la recette :**

- Matières grasses (beurre, huile, crème fraîche...)
- Cacao amer, amandes, noisettes ...
- Levure chimique ou levure de boulanger
- Œufs, jambon, lard fumé...
- Tomate, oignons, poireaux...

**Figure 62** : Éléments de base pour le calcul des parts de glucides (338)

Apport en glucides des pâtes prêtes du commerce	
(A vérifier au besoin, la composition est notée sur certains emballages de pâtes, selon la marque)	
Pâte brisée :	100 g de pâte = 45 à 50 g de glucides
Pâte feuilletée :	100 g de pâtes = 40 g de glucides
Pâte à pizza :	100 g de pâte = 50 g de glucides
Pâte sablée :	100 g de pâte = 55 g de glucides
<b>Exemple :</b> pâte feuilletée pour réaliser une quiche lorraine 100 g de pâte = 38 g de glucides (indication notée sur l'emballage)	
La pâte prête à dérouler pèse 230 g (38x 230)/100 = 87,4 g de glucides pour l'ensemble de la tourtière soit environ 9 parts (= 90 g de glucides)	
L'ensemble de la tourtière soit environ 9 parts (= 90 g de glucides)	
Les autres ingrédients ajoutés n'apportent pas de glucides jambon, lardons, œufs, crème fraîche, sel poivre, légumes éventuels : champignons, poireaux .....	

**Figure 63** : Apport en glucides des différentes pâtes prêtes à l'emploi du commerce (338)

➤ Les situations particulières

Lors de l'enseignement du calcul des glucides, des indications additionnelles sont transmises aux patients afin d'offrir un calcul qui serait encore plus précis pour établir le besoin en insuline.

-En cas de repas très riche en glucides (au-delà de 120 à 150 grammes de glucides), il est souvent nécessaire d'ajouter 2 unités d'insuline rapide à la dose calculée. Il s'agit là de la notion de charge glucidique.

-Les graisses induisent une résistance à l'insuline. Ainsi, lors de consommation d'un repas gras (au-delà de 40 grammes de lipides), il faut ajouter 1 unité d'insuline. L'exemple souvent donné aux patients est celui de la raclette ou de la fondue qui constituent tous deux, des repas très riches en lipides et qui nécessitent l'injection d'une ou deux UI d'insuline rapide supplémentaires.

-En cas d'activité physique modérée à intense dans les 4 heures qui suivent le repas, on diminue la dose d'insuline calculée (le pourcentage de diminution est individuel et calculé lors de cette semaine, il correspond en général à 30 à 50%).

-La consommation de boissons alcoolisées peut favoriser la survenue d'hypoglycémie et on peut observer une hyperglycémie tardive. Il faut donc être vigilant et faire des contrôles glycémiques plus fréquents.

Il s'agit là de situations particulières à prendre en compte dans la vie quotidienne pour le calcul des bolus d'insuline rapide.

➤ Notion d'index glycémique (IG)

Par ailleurs, chez le patient DT1, il faut essayer de tenir compte de l'IG en plus du nombre de glucides ou de lipides.

L'index glycémique est une valeur numérique comprise entre 0 et 100 indiquant le pouvoir hyperglycémiant de l'aliment. L'évaluation de l'IG d'un aliment se fait en comparaison au glucose ou au pain blanc qui ont un IG de 100. Pour le calculer, il faut administrer deux quantités identiques de glucides : l'une sous forme d'un aliment test (glucose, pain blanc), l'autre aliment est celui étudié. On constitue alors une courbe d'évolution de la glycémie sur trois heures pour les deux types d'aliments. Le calcul de la surface de la courbe au-dessus de la valeur de départ permet de calculer un rapport de surface, qui, exprimé en pourcentage, constitue l'index glycémique (221). Un IG élevé correspond à une valeur supérieure ou égale à 70, un IG moyen à une valeur comprise entre 50 et 70 et un IG bas est inférieur à 50 (Tableau 19) (352).

L'usage d'aliments à faible IG a pour but principal de réduire les excursions glycémiques postprandiales.

La notion d'index glycémique permet de classer les aliments glucidiques selon leur effet sur les glycémies postprandiales en plus de leur contenu glucidique, et, secondairement, sur les besoins en insuline chez le DT1 (353) (354).

IG faible (<50)	IG moyen, 50-70	IG élevé, >70
pain complet	pain de seigle	pain blanc
céréales riches en son	soupes	biscottes
pâtes	pizza	pain d'épices
fruits (pomme)	bananes	riz brun
légumes non amylicés	saccharose	potomme de terre bouillie
lait	jus d'orange	carottes
fructose	maïs	biscuits
yaourt		semoule
lentilles, haricots secs, pois chiche		croissants
soja		sodas

**Tableau 19** : Classification de certains aliments en fonction de leur index glycémique (355)

Limites de l'IG :

Il existe d'importante variabilité chez un même sujet et entres individus pour le même aliment, jusqu'à 23 et 54% respectivement. L'IG varie selon la cuisson, selon l'accompagnement et l'apport lipidique.

Par exemple, le fait de manger une pomme fait augmenter la glycémie mais d'une manière différente en fonction de la façon dont on mange la pomme. Une pomme cuite fera augmenter la glycémie plus rapidement qu'une pomme crue. De même, si on mange une pomme en compote ou en jus, la glycémie augmentera encore plus vite. En fait, lorsque l'on cuit l'aliment, on le débarrasse de ses fibres, ce qui engendre une augmentation de son index glycémique.

Un autre exemple : le pain est un sucre rapide lorsqu'il est mangé isolément, il devient un sucre lent lorsqu'il est inclus dans un repas complet.

L'heure du repas joue également, l'IG semble plus élevée au petit déjeuner qu'au dîner (355).

Ainsi, il est réellement difficile de tenir compte de cette notion d'index glycémique dans le calcul des doses d'insuline. Il faut essayer de prendre en compte cet IG s'il s'agit d'un aliment isolé, mais si ce dernier est compris dans un repas complet, cela à moins d'importance. Dans un repas composé, c'est la charge glucidique qui est essentielle pour l'ITF.

#### II.4.7. Atelier : Rôle de l'insuline : manger et détermination des différents ratios

Le but de l'atelier est d'apprendre à évaluer les besoins prandiaux en insuline : quels sont les éléments à prendre en compte, les bonnes questions à se poser pour une prise de décision pertinente.

Le principe de la semaine d'insulinothérapie fonctionnelle est de calculer la dose d'insuline à effectuer avant chaque repas.

Il faut être alors capable de se poser les bonnes questions pour choisir une dose d'insuline rapide pertinente :

- Combien de glucides dans le repas ?
  - Le repas est-il gras ?
- Quelle sera l'activité physique dans les 4 heures ?
  - Le repas est-il chargé en glucides ?
- Y aura-t-il des boissons alcoolisées lors du repas ?
  - Quels sont les objectifs glycémiques ?
  - A combien est la glycémie avant le repas ?
    - Faut-il corriger la glycémie ?
- Quelle est la durée du repas ? Dans le cas d'un repas festif qui s'éternise, il faut fractionner les injections d'insuline en 2 ou 3 fois.

Le calcul de la dose d'insuline pour manger nécessite donc d'excellentes connaissances diététiques sur la teneur en glucides des aliments, l'évaluation des portions, la quantité de glucides contenue dans une part.

La détermination des besoins prandiaux est individuelle. C'est pourquoi, lors de la semaine ITF, les quantités de glucides ingérées à chaque repas « test » sont calculées méticuleusement. La plus grande difficulté pour l'équipe soignante, est d'estimer la dose

d'insuline correspondant aux quantités de glucides ingérées. Il s'agit, en premier lieu, d'une estimation : on leur donne des ratios estimatifs correspondant au nombre d'UI d'insuline sur le nombre de parts de glucides. Le but est ensuite d'adapter ceux-ci tout au long de la semaine, en fonction des résultats des nombreuses glycémies capillaires (328).

Les ratios estimatifs se basent avant tout sur l'expérience du patient. En effet, par exemple, lors du premier « repas test » du midi, on demande au patient de calculer le nombre de parts de glucides contenu dans son assiette, et quelle dose d'insuline rapide il aurait choisit de faire en temps normal. Par exemple, pour un repas contenant 10 parts de glucides, le patient aurait fait 9 UI. Ceci correspond à un ratio de 9/10 soit 0,9. Ainsi, les soignants se basent sur un ratio de 0,9 pour le midi. Ce dernier sera testé tout au long de la semaine et ajusté en fonction des résultats des glycémies capillaires.

Il faut par ailleurs, tester plusieurs types de repas : repas très riches en glucides, en lipides ou en protides, ou toute situation susceptible de modifier les besoins en analogues rapides de l'insuline (331).

Concrètement, lors de la semaine ITF, l'ensemble des repas est pris librement. Les patients se servent de la quantité désirée et calculent les parts de glucides à l'aide des soignants, et d'éventuels supports (livre de la minceur). Ils calculent ensuite leur dose d'insuline (voir paragraphe suivant) en fonction des ratios estimatifs propres à chacun, de la quantité de glucides contenus dans le repas, de leur glycémie instantanée. Ils retranscrivent ces données sur un relevé alimentaire, qu'ils conservent (Tableau 20). La glycémie est mesurée après le repas avec, si besoin, un correctif et surtout on analyse la situation.

2h après le repas, la glycémie doit être inférieure à 160 mg/dl, pour revenir à 70-110 mg/dl 4h après. On peut donc juger :

- De la dose du matin en regardant la glycémie avant le repas de midi (ou dans la matinée).
- De la dose du midi en regardant la glycémie en début d'après-midi.
- De la dose du soir en regardant la glycémie au coucher.

Nom :		Prénom :			Date :	
	<b>Aliments poids</b>	<b>Quantités de glucides</b>	<b>Quantités de lipides</b>	<b>Glycémie avant le repas</b>	<b>Dose d'insuline rapide</b>	<b>Glycémie après le repas</b>
<b>Petit déjeuner RATIO</b>						
<b>Déjeuner RATIO</b>						
<b>Dîner RATIO</b>						

**Tableau 20** : Relevé alimentaire distribué chaque jour aux patients DT1 dans lequel ils retranscrivent toutes les données nécessaires pour une bonne analyse des ratios (338)

Ces repas « tests », les nombreuses glycémies capillaires et l'analyse des situations permettent de déterminer, à la fin de la semaine, pour chaque patient, trois ratios : un ratio pour le petit-déjeuner, un pour le déjeuner et un pour le dîner (223).

Donnons un exemple, les ratios de madame X sont : 1-1-0,9

Cela signifie que pour le petit-déjeuner et le déjeuner, il faut 1 UI d'insuline rapide pour 10 grammes de glucides ingérés. De même, il lui faut s'injecter un bolus de 0,9 UI d'insuline rapide pour 10 grammes de glucides ingérés au repas du soir.

#### II.4.8. Atelier : Rôle de l'insuline - bouger et adaptation en cas d'activité physique.

Cette étape vise tout d'abord à faire comprendre aux patients la physiologie de l'activité physique, c'est-à-dire, quelles sont les mécanismes physiologiques mis en place en cas d'activité physique. Le but est aussi de sensibiliser le patient pour une bonne prise de décision vis-à-vis des injections d'insuline en vue d'une activité physique. Cet apprentissage se fait au cours d'expériences pratiques personnelles où les patients se testent.

Les soignants laissent les patients s'exprimer sur ce qu'évoque pour eux l'activité physique. Plusieurs notions sont abordées.

En premier lieu, il faut savoir que l'activité physique ne se réduit pas à l'activité sportive, le simple fait de passer l'aspirateur ou jardiner par exemple, constitue une activité physique qui peut entraîner une hypoglycémie.

Le muscle utilise le glucose qui est la source énergétique majeure de l'organisme. Les principaux carburants sont représentés par les glucides et les lipides. Ceux-ci sont utilisés de manière différente en fonction de la durée et de l'intensité des efforts. A l'effort, le glucose utilisé provient des réserves de glycogène musculaire et/ou hépatique, ainsi que du glucose plasmatique. Le délai d'épuisement des stocks de glycogène sera d'autant plus court que l'exercice est intense. Le captage du glucose plasmatique au niveau du muscle augmente avec l'intensité de l'activité physique effectuée. Ainsi, plus un exercice physique est intense, plus la part de l'énergie produite grâce aux glucides est importante.

L'entraînement physique augmente le stockage du glycogène dans les muscles, il privilégie l'utilisation des acides gras et augmente l'utilisation du glucose ingéré pendant l'effort, ce qui permet d'épargner le glycogène musculaire et d'augmenter l'endurance à l'effort.

Ainsi, plusieurs facteurs influencent la contribution des différents substrats énergétiques (notamment les glucides) : l'intensité de l'exercice, la durée de l'exercice, l'état nutritionnel, l'entraînement physique (356).

Chez le sujet DT1, l'insuline circulante, permettant l'utilisation du glucose, est uniquement constituée de l'insuline exogène injectée. Elle ne s'adapte donc pas spontanément à l'activité physique du sujet. C'est au sujet d'adapter ses doses d'insuline et ses apports glucidiques en fonction de l'activité physique.

Il faut que les patients comprennent l'enjeu : pratiquer un sport est totalement compatible avec la maladie, cela participe même à la bonne condition physique, à la diminution des risques cardio-vasculaires, ainsi qu'au contrôle du poids. Cependant, il faut prendre certaines précautions et surtout être capable d'adapter la thérapeutique et l'alimentation à cette activité en préservant la sécurité du patient.

L'un des objectifs pour les patients, durant la semaine ITF, est donc d'évaluer l'effet de l'activité physique sur leur profil glycémique, les moyens de prévenir les hypoglycémies et d'adapter ses doses d'insuline.

### Promenade et éléments de base

Durant cette semaine, un premier test est effectué le mercredi en début d'après-midi, à l'occasion d'une promenade dans l'enceinte du CHR.

C'est une première approche où les soignants observent le comportement des patients DT1 : est-ce que le patient a emporté son matériel d'autosurveillance glycémique ? Est-ce qu'il a emporté de quoi se resucrer en cas d'hypoglycémie ? A-t-il fait un contrôle glycémique avant la promenade ?

Cette sortie est l'occasion pour les soignants et les patients d'aborder la notion d'activité physique.

Lors de cette promenade, les patients observent comment réagit la glycémie face à la pratique d'une activité physique faible à modérée. On rappelle qu'il est indispensable d'effectuer une glycémie capillaire avant et après la promenade. Si la glycémie avant la promenade est trop basse, il faut prendre une collation avant l'activité.

Le patient doit repérer les apports de glucides qui font remonter rapidement la glycémie : il s'agit des apports liquides. Enfin, il ne faut pas faire d'activité physique en présence d'acétone.

Les résultats sont ensuite analysés. L'équipe médicale et le patient observent s'il y a eu des hypoglycémies par exemple. Puis les doses d'insuline pour le repas du soir seront proposées par le patient au médecin en fonction de ce que ce dernier ressent.

### Gymnastique

La deuxième étape consiste à analyser le profil glycémique après une activité modérée à intense.

Les patients sont invités à suivre un atelier d'activité physique de 4H animé par un éducateur sportif. Le but est ici, d'adopter une méthodologie d'adaptation des doses d'insuline et de resucrage en analysant ce qu'il se passe lors de l'effort. La gymnastique est suivie d'une séance de relaxation, on aborde la gestion du stress qui peut aussi faire varier le profil glycémique.

Chez un sujet non diabétique de type 1, on sait que la sécrétion d'insuline peut diminuer de 30 à 50% selon la durée et l'intensité du sport pratiqué, et qu'elle reste diminuée pendant le temps nécessaire à la reconstitution des stocks de glucose au niveau des muscles. En effet, il y a deux périodes de baisse significative de la glycémie durant une activité physique : 120-420 min et 19-21 h après l'exercice (357).

C'est pourquoi, le patient DT1 doit observer, par plusieurs expériences, comment la glycémie réagit après et pendant une activité physique.

Idéalement, le patient devrait avoir un carnet dans lequel il noterait ses propres expériences (Tableau 21).

	Date : Sport :	Date : Sport :	Date : Sport :
Glycémie avant			
Collation avant			
Collation pendant			
Durée du sport			
Intensité du sport pratiqué			
Horaire du sport			
Glycémie avant le repas suivant			
Hypoglycémie			
Horaire des hypoglycémies			

**Tableau 21** : Exemple de tableau utile pour l'analyse du profil glycémique face à une activité sportive (338)

Théoriquement, chez le sujet DT1, si l'activité a lieu après un repas :

- Il faut diminuer de 50% la dose d'insuline rapide avant le repas et de 20% la dose d'insuline rapide avant le repas suivant.
- Si l'activité dure plus de 30 minutes, il faut effectuer des glycémies capillaires toutes les 30 à 45 minutes durant l'exercice. Une collation de 20 à 30g de glucides est nécessaire si la glycémie est inférieure à 150 mg/dl.
- De même, il est conseillé de prendre une collation après l'effort si la glycémie est inférieure à 150 mg/dl car la glycémie diminue encore après l'effort. Il ne faut pas corriger tout de suite les éventuelles hyperglycémies après une activité physique car il s'agit souvent d'hyperglycémies réactionnelles et une hypoglycémie peut survenir à distance de l'effort (358).

Si l'activité a lieu à distance d'un repas :

- Si la glycémie est inférieure à 70 mg/dl, il faut effectuer un resucrage et prendre une collation jusqu'à atteindre une glycémie supérieure à 100 mg/dl.
- Il faut prendre une collation de 20 à 40g de glucides si la glycémie est comprise entre 70 et 130 mg/dl, puis se contrôler toutes les 30 min.
- Là encore, il faut prendre une collation après l'effort si la glycémie est inférieure à 150 mg/dl
- Il convient de diminuer de 20% la dose d'insuline rapide avant le repas suivant.
- Si la glycémie est supérieure à 250 mg/dl avant l'effort, il faut se poser la question de la présence d'acétone. Si il y a plus de 0,6 mmol/l d'acétone, l'activité physique est interdite, il faut faire un bolus d'insuline et bien hydrater le patient. S'il n'y a pas d'acétone, il faut effectuer un bolus de correction avant l'activité physique.

Dans le cas particulier où l'activité est intense et se prolonge sur plusieurs jours (ex : semaine de ski), il est conseillé de diminuer toutes les doses d'insuline de 50% (basale et rapide) dès le premier jour (358).

Une étude publiée en 2009 a élaboré un algorithme visant à réduire la dose d'insuline du repas le plus proche de l'activité physique, suivant l'intensité de l'activité envisagée : -30% en cas d'activité modérée, -50% en cas d'activité intense et -50% avec resucrage horaire en cas d'activité intense et prolongée. L'objectif de cette étude était de valider cet algorithme (-30/-50) en pratique courante.

En conclusion de cette étude, l'algorithme (-30/-50), d'utilisation très simple a permis le maintien d'un bon contrôle glycémique pendant la pratique sportive tout en limitant le risque hypoglycémique. Cet algorithme, basé sur l'auto-évaluation par le patient de l'intensité de son activité physique, répond au concept de l'insulinothérapie fonctionnelle et fournit au patient un outil supplémentaire pour une meilleure maîtrise de son traitement (359).

En pratique, les adaptations se font au cas par cas. C'est pourquoi, il faut faire le maximum de tests et évaluer ses propres besoins en matière de diminution des doses d'insuline et de resucrage.

L'équilibre entre l'apport énergétique, la dépense énergétique et les doses d'insuline, est la pierre angulaire du contrôle optimal de la glycémie chez les sujets DT1 (360).

#### II.4.9. Atelier : complications

Le but de cet atelier est de rappeler aux patients les risques de complications du DT1, sans pour autant dramatiser la situation.

Les patients doivent comprendre certaines choses :

- comment dépister les complications (dépistage, surveillance)
- comment les prévenir (abord de la notion d'objectifs glycémiques et d'hémoglobine glyquée)

Les différentes complications, qu'elles soient aiguës ou chroniques, sont passées en revue. Les patients réagissent à propos de leur propre cas (ont-ils des complications ? comment y remédier ? comment ne pas aggraver la situation ?...)

Il est important d'apporter des éléments scientifiques pour prouver que le traitement intensif réduit l'apparition ou l'aggravation des complications de façon importante (160).

La définition de l'HbA1c est redonnée ainsi que les objectifs pour limiter les complications.

## **II.5. Détermination de la dose de rattrapage**

Comme elle agit vite, l'insuline rapide peut aussi servir à corriger une hyperglycémie. Or, toute glycémie en dehors des objectifs doit être corrigée. Si le contrôle est effectué 2 heures après le début du repas, on attend une glycémie en dessous de 160 mg/dl. Si le contrôle est effectué 4 heures après le repas, c'est-à-dire quand l'action de l'insuline rapide est terminée, on peut attendre un retour des glycémies au niveau préprandial, c'est-à-dire proches de 100 mg/dl (361).

Habituellement, 1 UI d'analogue rapide fait baisser la glycémie de 30 à 40 mg/dl. Cependant, il existe d'importantes variabilités inter-individuelles. Il s'agit donc d'adapter les doses au cas par cas. C'est un des objectifs de la semaine ITF : trouver le bon ratio « UI/baisse de glycémie » individuel (328).

On se base en premier lieu sur la théorie qui dit que pour connaître la dose d'insuline de correction, il faut faire le calcul suivant : 1 UI d'insuline rapide fait descendre la glycémie de  $(1700/\text{dose totale d'insuline basale et prandiale})$ .

### Donnons un exemple :

Un patient s'administre 22 UI d'insuline lente le soir. La journée, il s'injecte respectivement 14, 20, 18 UI d'insuline rapide, le matin, le midi et le soir. Au total, il s'administre 74 UI d'insuline tout confondu.

Pour lui, théoriquement, 1 UI d'insuline rapide fait descendre sa glycémie de 23 mg/dl  $(1700/74)$ .

Cette valeur théorique est vérifiée par l'expérience du patient au cours de la semaine ITF mais également après, dans la vie de tous les jours.

## II.6. Calcul des doses de bolus d'insuline rapide

Durant la semaine ITF, les patients ont du temps libre le jeudi après-midi afin de prévoir un repas pour le soir. Ils n'ont pas de limites dans les choix, ils ont droit à tous types d'aliments (pizza, raclette, gâteau...). Le but étant de mettre en application les apprentissages du début de semaine, à savoir : calculer les parts de glucides, calculer la dose d'insuline rapide à injecter pour contrer le repas, en fonction de leur ratio. Cet exercice est un bon moyen de se mettre dans les conditions de la vie de tous les jours (repas particuliers, entre amis par exemple, repas qui s'éternisent...) (223).

Des outils sont donnés aux patients pour leur simplifier la tâche des calculs (annexe 2). Les soignants accompagnent les patients tout au long de la semaine, afin de les aider à faire des liens entre leurs connaissances et la mise en pratique, et de consolider leur apprentissage et leur savoir-faire.

Voici un exemple de calcul de dose d'insuline rapide (Tableau 22).

Madame X dîne dans un fast food. Voici la manière dont elle procède pour calculer la dose d'insuline rapide à s'injecter.

### Ses algorithmes :

A l'issue des expériences réalisées lors des séances d'ITF, madame X a tiré ces conclusions :

-1U d'analogue rapide de l'insuline fait baisser sa glycémie, en moyenne de **40 mg/dl** ;  
-10g de glucides nécessitent la réalisation d'un bolus de **0,9U** à l'heure du dîner

### Son repas :

Elle décide d'aller au fast food pour le dîner. Voici le menu :

-1 hamburger = 30g de glucides ;

-1 frite moyenne = 40g ;

-1 grand soda light = 0g ;

-1 milk shake banane = 50g.

Au total : 120g de glucides

### *Calcul de la dose d'insuline*

	Algorithmes	Calculs	Dose d'insuline
<b>Glycémie avant le repas = 210 mg/dl</b>	1U=baisse de 40 mg/dl	210 - 90mg/dl (objectif idéal pré-prandial) = 120 mg/dl $120/40 = 3U$	Pour soigner la glycémie = <b>3U</b>
<b>Glucides consommés durant le repas = 120g soit 12 parts</b>	0,9U pour 10 grammes de glucides	$0,9 * 12 = 10,8U$	Pour manger = <b>10,8U</b>

Total de la dose d'insuline prandiale : **10,8 + 3 = 13,8 U**

**Tableau 22** : Application de l'ITF dans une situation de la vie quotidienne, lors d'un dîner chez une patiente traitée par pompe à insuline (331)

### **III. Bilan après une semaine ITF**

A la fin de leur séjour, une synthèse globale est effectuée, le médecin et le patient s'accordent sur les paramètres thérapeutiques à tester après la sortie. Un document de synthèse leur est remis où sont proposés des exercices pour poursuivre les expériences en « vie réelle ».

*En aval de la semaine de formation :*

Une consultation est organisée trois à six mois après la sortie d'hospitalisation. Lors de la consultation, sont évaluées ce que les patients ont mis en place et les difficultés rencontrées à court terme. Cette consultation permet de répondre aux questions soulevées par l'application de cette méthode dans le contexte de vie réelle des patients. Nous évaluons avec les patients ce qu'ils ont mis en pratique, leurs freins et leurs difficultés. Certains patients ne pratiquent déjà plus l'ITF dans la vie de tous les jours. Dans le cas contraire, les différents paramètres d'ITF sont revus, ceux-ci ayant été susceptibles d'évoluer depuis l'hospitalisation. Si les patients ont réalisé les expériences en « vie réelle », leurs résultats sont alors discutés. L'objectif est d'accompagner les patients lorsqu'ils sont confrontés à leur propre environnement.



# **Quatrième partie : Etude de l'impact d'un stage d'insulinothérapie fonctionnelle à l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille sur l'équilibre glycémique des patients DT1**

---

## **I. Introduction**

Le DT1 est une maladie auto-immune qui se caractérise par une insulinopénie profonde. De ce fait, les patients DT1 ont besoin d'injections d'insuline pour vivre et d'adopter un mode de vie sain, notamment du point de vue alimentaire, dans l'espoir de garder un bon équilibre glycémique.

Comme nous l'avons vu précédemment (3<sup>ème</sup> partie), l'ITF est une méthode éducative permettant aux patients DT1 d'acquérir l'expertise nécessaire au maniement du matériel indispensable au contrôle glycémique, et de développer des compétences permettant d'évaluer les quantités de glucides contenues dans l'alimentation et surtout, l'effet des repas sur la glycémie. Cet apprentissage débute lors d'une semaine éducative d'ITF à l'hôpital, et se poursuit ensuite au retour à la maison, puisque la pratique de l'ITF s'acquiert au quotidien par les propres expériences du patient.

*A priori*, le calcul de la dose d'insuline à injecter en fonction de la glycémie pré-prandiale et de la quantité de glucides contenue dans le repas, peut constituer une démarche fastidieuse pour le patient DT1. Dans ce contexte, une formation à l'ITF durant 5 jours consécutifs pourrait présenter un intérêt, en vue d'améliorer la qualité de vie des patients DT1, tout en maintenant un équilibre glycémique optimal. En théorie, cette éducation thérapeutique doit permettre aux patients DT1 d'acquérir une liberté alimentaire qu'ils n'avaient pas auparavant, quand les soignants fixaient l'apport glucidique ainsi que les rythmes de la prise alimentaire. L'ITF permettrait l'adaptation du traitement insulinique au mode de vie et non l'inverse, conférant une autonomie accrue au patient DT1.

Certaines études ont évalué les bénéfices de l'ITF pour le patient DT1. Certaines d'entre elles ont été réalisées dans le but d'évaluer le retentissement psychologique sur les patients. La plupart de ces études montre qu'après l'ITF, le patient ressent une amélioration de sa qualité de vie, notamment liée à une moindre anxiété vis-à-vis de sa maladie (362) (363) (364), et à des choix alimentaires orientés par le plaisir plutôt que les contraintes liées à la maladie (365). D'autres études se sont plus spécifiquement concentrées sur la stabilité des doses d'insuline utilisées après l'ITF (366) (367) (368), montrant globalement une diminution des besoins en insuline basale après l'ITF. Se pose alors la question du bénéfice, en termes de contrôle glycémique, de la formation à l'ITF chez le patient DT1.

Plusieurs études européennes ont été publiées à ce sujet, en particulier en Angleterre (369) (370), en Suisse (371) et en Allemagne (372) (373) (374). En France, des études d'effectifs relativement restreints ( $n \leq 110$ ) ont été réalisées, à Paris ou à Grenoble par exemple (375) (376). A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée dans la région Nord-pas-de-Calais où la prévalence des maladies métaboliques, telle que l'obésité par exemple, est très élevée (21,8% en 2012 (377)). Dans ce contexte, l'objectif de cette étude

visé à estimer l'impact de l'ITF sur le contrôle glycémique, objectivé par les taux d'HbA1c mesurés à 6 mois et 1 an, chez 79 patients DT1 recrutés au CHRU de Lille.

## **II. Population et méthodes :**

### **Population étudiée**

Cette étude porte sur 150 patients suivis par le service d'Endocrinologie - Diabétologie à l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille entre janvier 2011 et juin 2012. Sur ces 150 patients, 74 ont été initiés à l'ITF pendant une semaine, 76 ne l'ont pas été et sont considérés comme des sujets témoins.

Les patients assistant à la semaine ITF sont sélectionnés par les diabétologues du CHR en fonction de leur motivation, et de leur capacité à comprendre les modalités d'application de l'ITF. Quant aux patients témoins, ils sont venus à l'hôpital pour un bilan, pour une prise en charge de leur diabète déséquilibré ou pour une simple visite de contrôle annuel.

A l'inclusion, les patients subissent une prise de sang et une analyse d'urine pour doser divers paramètres biologiques comme la glycémie à jeun, l'HbA1c, les concentrations plasmatiques de TG, cholestérol-HDL et LDL, ainsi que la créatininémie, l'albuminurie, la protéinurie, et la glycosurie. Par ailleurs, un fond d'œil est réalisé chez les patients n'ayant pas subi d'examen ophtalmologique depuis plus d'un an. Ils subissent également un électrocardiogramme pour évaluer leur fonction cardiaque, et un test au monofilament afin de détecter d'éventuels troubles de la sensibilité, une des premières complications du DT1.

Ces dosages biologiques et examens cliniques sont effectués pour contrôler l'état général du patient, son équilibre glycémique, et pour mettre en évidence d'éventuelles complications liées au DT1.

Un suivi est réalisé à 6 mois et 1 an, incluant notamment une mesure des taux d'HbA1c, soit par l'intermédiaire de l'hôpital, par convocation des patients pour un bilan, soit *via* des courriers relais de médecins traitants ayant effectué eux-mêmes le suivi du patient et transmettant ces informations aux diabétologues. A 6 mois et 1 an, les taux d'Hb1Ac étaient disponibles pour 108 (57 ITF vs 51 témoins) et 95 patients (46 ITF vs 49 témoins), respectivement. Seuls 40 patients formés à l'ITF et 39 témoins ont subi une mesure d'Hb1Ac à la fois à 6 mois et 1 an. Les analyses ont été réalisées chez ces 79 patients.

La perte de vue des patients à 6 mois et 1 an (n=71) peut avoir plusieurs explications. Beaucoup ne donnent plus de nouvelles et ne répondent pas aux courriers de convocation du CHR. Certains habitent loin du CHR et les médecins traitants ne sont pas en contact avec les diabétologues.

### Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été comparées entre les sujets ayant suivi l'ITF et les sujets témoins par un test de Student. Les variables qualitatives ont été comparées entre les deux groupes de sujets par le test du  $\chi^2$ . Les analyses ont été ajustées sur l'âge des patients à l'inclusion, le genre, l'âge du diabète à l'inclusion, le taux d'HbA1c à l'inclusion, et l'utilisation d'une pompe à insuline. Une valeur de  $p < 0.05$  a été retenue comme statistiquement significative.

### III. Résultats

Les caractéristiques des sujets à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Les individus ayant pratiqué l'ITF sont en moyenne du même âge ( $37,0 \pm 12,8$  ans) que ceux ne l'ayant pas pratiqué ( $39,0 \pm 14,7$  ans,  $p = 0,51$ ). Bien que non statistiquement significative, la proportion de sujets masculins tend à être supérieure dans le groupe ITF (55%) par rapport au groupe témoin (33,3%,  $p = 0,05$ ). En revanche, la durée moyenne du diabète est équivalente entre les sujets ayant pratiqué l'ITF ( $15,2 \pm 11,6$  ans) et les patients ne l'ayant pas pratiqué ( $16,9 \pm 12,5$  ans,  $p = 0,53$ ). De la même manière, la proportion de sujets utilisant une pompe à insuline ne diffère pas significativement entre patients ITF et témoins (40% vs 59%, respectivement,  $p = 0,09$ ). Les niveaux d'Hb1Ac à l'inclusion sont significativement plus faibles chez les patients ITF ( $8,17 \pm 1,24\%$ ) que chez les patients ne suivant pas la formation à l'ITF ( $9,32 \pm 1,92\%$ ).

**Tableau 1. Caractéristiques des sujets à l'inclusion**

Variable	Patients témoins (n=39)	Patients ITF (n=40)	<i>p</i>
Age, moyenne (écart-type), années	39,0 (14,7)	37,0 (12,8)	0,51
sexe, % hommes	33,3	55,0	0,05
durée du diabète, moyenne (écart-type), années	16,9 (12,5)	15,2 (11,6)	0,53
Pompe à insuline, %	59	40	0,09
HbA1c à l'inclusion (J0), moyenne (écart-type), %	9,32 (1,92)	8,17 (1,24)	0,002

HbA1c=Hémoglobine glyquée

Nous avons ensuite cherché à évaluer l'impact de l'ITF sur l'évolution des taux d'HbA1c, 6 mois et un an après l'inclusion des patients dans l'étude (Tableau 2). Pour cela nous avons comparé la moyenne des différences d'HbA1c à 6 mois par rapport à l'HbA1c à l'inclusion entre patients ITF et témoins. Nous avons procédé de la même manière pour l'HbA1c à 12 mois. Nous avons observé qu'à 6 mois, les patients non ITF ont une diminution de  $0,27 \pm 1,13\%$  de leur HbA1c tandis que pour les patients ITF, la diminution est de  $0,39 \pm 0,72\%$ , mais cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,10$ ). A 12 mois, la diminution est de  $0,37 \pm 1,03\%$  pour les patients n'ayant pas pratiqué l'ITF alors qu'elle est de  $0,44 \pm 0,82\%$  pour les patients ITF ( $p=0,009$ ).

**Tableau 2. Comparaison de l'évolution des taux d'HbA1c à 6 mois et 1 an entre patients éduqués à l'ITF et patients témoins**

	Patients témoins (n=39)	Patients ITF (n=40)	<i>p</i>
Différence (HbA1c 6 mois-HbA1c J0), moyenne (écart-type), %	-0,27 (1,13)	-0,39 (0,72)	0,10
Différence (HbA1c 12 mois-HbA1c J0), moyenne (écart-type), %	-0,37 (1,03)	-0,44 (0,82)	0,009
HbA1c <7,5% à 6 mois, N (%)	6 (15,40)	13 (32,50)	0,07
HbA1c <7,5% à 12 mois, N (%)	7 (17,95)	18 (45,00)	0,01

*HbA1c=Hémoglobine glyquée Les analyses sont ajustées sur l'âge, le genre, l'âge du diabète, l'utilisation d'une pompe à insuline, et les niveaux d'HbA1c à l'inclusion.*

Enfin, nous avons comparé la proportion de patients dont l'HbA1c s'est normalisée (<7,5%) à 6 mois et à 1 an entre les deux groupes de patients (ITF vs témoins). A 6 mois, 32,5% des patients ITF et 15,4% des patients non-ITF présentent des taux d'HbA1c inférieurs à 7,5% ( $p=0,07$ ). A 12 mois, on observe respectivement 45% et 32,5% de patients avec des taux d'HbA1c ( $p=0,01$ ) dans la norme.

## **IV. Discussion**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'une semaine de formation à l'ITF sur l'HbA1c des patients DT1. Dans notre étude, nous observons une diminution significative des taux d'HbA1c à 1 an chez les sujets ITF par rapport aux sujets n'ayant pas suivi de formation à l'ITF ( $p=0,009$ ). De même, 45,0% des sujets ayant suivi l'ITF présentent des taux d'HbA1c à 1 an dans la norme contre 17,9% des sujets témoins ( $p=0,01$ ). Une tendance similaire est également observée dès 6 mois après la formation à l'ITF mais de façon non statistiquement significative. L'ensemble de ces résultats suggère que l'ITF aurait bien un impact positif sur l'équilibre glycémique du patient DT1, au moins à 12 mois.

Comme suggéré précédemment, d'autres études ont cherché à évaluer l'impact de l'ITF sur l'équilibre glycémique des patients DT1. Ces études montrent toutes une diminution de l'HbA1c un an après une formation à l'ITF. En effet, l'étude DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) au Royaume-Uni, portant sur 639 sujets DT1 formés à l'ITF, montre une diminution de 0,3% de l'HbA1c à un an ( $8,2 \pm 1,3\%$ ) chez ces patients par rapport à l'inclusion ( $8,5 \pm 1,4\%$ ) (369). De même, une étude allemande ( $n=1592$ ) a mis en évidence une diminution moyenne de 0,7% sur un an ( $8,1 \pm 2,0\%$  vs  $8,8 \pm 2,3\%$ , respectivement à 12 mois et à l'inclusion,  $p<0,001$ ) (372). Une étude multicentrique allemande regroupant 9583 sujets DT1 (373) évalue à 0,8% la diminution du taux moyen d'HbA1c à 12 mois ( $7,3 \pm 1,5\%$ ) par rapport à l'inclusion ( $8,1 \pm 2,0\%$ ). A notre connaissance, seules deux études d'effectifs relativement restreints ont été réalisées en France, avec un suivi de l'équilibre glycémique des patients ITF à un an. La première menée à Grenoble, ( $n=48$ ) montre une diminution de l'HbA1c de 0,3% à 1 an ( $8,2 \pm 1,2\%$  vs  $7,9 \pm 1,5\%$ ) (366). Une étude parisienne a montré sur un effectif de 110 patients DT1 une diminution de 0,7% de l'HbA1c à 1 an (378). La diminution du taux moyen d'HbA1c à un an chez les patients ITF de notre échantillon est de  $0,4 \pm 0,8\%$ , c'est à dire du même ordre de grandeur que celle observée dans les autres études publiées à ce jour. L'ensemble de ces données tend à confirmer l'impact bénéfique de l'ITF sur l'équilibre glycémique des patients DT1 à moyen terme, encourageant les patients DT1 à poursuivre leur apprentissage et leur pratique de l'ITF au long cours.

Un an après la formation à l'ITF, près d'un patient sur deux (45%) présente des valeurs d'HbA1c dans les normes. Néanmoins, 50% d'entre eux avaient déjà des valeurs d'HbA1c  $<7,5\%$  à l'inclusion, ce qui accroît la probabilité d'observer un équilibre glycémique à 1 an chez ces mêmes patients. D'ailleurs, les niveaux d'HbA1c à l'inclusion sont significativement plus faibles chez les patients ITF ( $8,17 \pm 1,24\%$ ) que chez les patients ne suivant pas la formation à l'ITF ( $9,32 \pm 1,92\%$ ). Sans pouvoir exclure un biais d'échantillonnage ou une différence liée au hasard, les patients ITF pourraient être plus motivés à s'impliquer dans la prise en charge de leur maladie, puisqu'ils sont volontaires pour suivre un stage nécessitant une hospitalisation de 5 jours. Ces patients seraient potentiellement, avant même la formation à l'ITF, mieux informés sur les moyens de contrôler leur équilibre glycémique. Seuls 9 patients qui présentaient une HbA1c trop élevée à l'inclusion ont vu leur équilibre glycémique s'améliorer ( $HbA1c < 7,5\%$ ), un an après la semaine de formation à l'ITF. De plus, il est à noter que la majorité des patients ITF ne retrouvent pas une HbA1c dans les normes, que ce soit à 6 mois (67,5%) ou à 1 an (55,0%).

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces résultats. Le déni de la maladie chez certains patients formés à l'ITF, notamment ceux pour lesquels il n'y a pas de réels symptômes ou de complications, constitue une première explication potentielle. Les stages peuvent s'avérer trop courts pour avoir un réel impact, d'autant plus que les patients y reçoivent beaucoup d'informations théoriques. Pour certains, la mise en pratique peut être insuffisante, d'où la difficulté de poursuivre l'ITF à domicile. Par ailleurs, l'absence d'équilibre glycémique à un an chez certains patients ITF pourrait être liée à une plus grande liberté alimentaire acquise suite à cette pratique, ou encore à une lassitude du patient à décompter les glucides. Par ailleurs, certains patients pourraient rencontrer des difficultés avec le médecin traitant qui, ne connaissant pas forcément la méthode ITF, peut formuler des indications contraires à celles données lors de la formation. D'autres sujets peuvent tout simplement rencontrer des difficultés pour s'habituer à cette méthode telles que les personnes plus âgées, qui éprouvent peut-être d'avantage de difficultés pour bouleverser leurs habitudes. Afin d'optimiser l'impact de l'ITF sur la vie des patients DT1, il pourrait être intéressant d'organiser des consultations plus fréquentes avec le diabétologue ou d'envisager des stages de remise à niveau.

Les taux d'HbA1c à 12 mois ne diminuent pas seulement chez les patients ayant suivi la formation à l'ITF. Les patients témoins, venus à l'hôpital pour un bilan, une prise en charge de leur diabète déséquilibré ou pour une simple visite de contrôle, présentent également une diminution de  $0,37 \pm 1,03\%$  en moyenne de leurs taux d'Hb1Ac sur un an ( $9,32 \pm 1,92\%$  à l'inclusion vs  $8,80 \pm 1,43\%$  à 12 mois,  $p=0,02$ ). Vingt pourcents de ces patients, qui présentaient des taux d'HbA1c  $>7,5\%$  à l'inclusion, retrouvent des valeurs normales à 1 an. Cette observation pourrait en partie s'expliquer par une meilleure prise en charge de la pathologie, suite à la découverte de complications par le médecin traitant, ou le diabétologue du CHRU. Cette meilleure prise en charge inclut probablement un meilleur contrôle glycémique par le patient lui-même, qui a reçu dans le cadre des consultations à l'hôpital, des informations supplémentaires sur sa maladie. Il pourrait être intéressant de vérifier par ailleurs que cette amélioration ne s'explique pas par une modification des posologies après la mise en évidence de complications liées au DT1 chez ces patients.

Notre étude présente quelques limites qu'il convient de prendre en considération dans l'interprétation des résultats. La première réside en l'effectif restreint de notre échantillon ( $n=79$ ), limitant la puissance statistique pour détecter certains effets de l'ITF, notamment sur les niveaux d'HbA1c à 6 mois. La taille limitée de l'effectif rend également impossible l'utilisation de modèles mixtes, adaptés à l'analyse longitudinale de mesures répétées. De plus, nous n'avons pas pu récupérer toutes les données des patients, en particulier celles concernant certains facteurs confondants susceptibles de modifier les taux d'HbA1c, tels que les doses d'insuline utilisées à domicile, ou les caractères anthropomorphiques des patients (taille, poids, IMC). Toutefois, la cohérence des résultats de notre étude avec ceux de la littérature incite à poursuivre le recueil des données afin de pouvoir analyser plus finement les conséquences de la formation à l'ITF sur l'équilibre glycémique, et plus largement la qualité de vie des patients DT1.

En conclusion, la présente étude suggère que les patients DT1 ayant suivi une semaine de formation à l'ITF au CHRU de Lille voient leur équilibre glycémique s'améliorer à un an. Cette étude contribue à illustrer la place de l'ITF dans la prise en charge du DT1 malgré les difficultés rencontrées et les limites de celle-ci. Les résultats observés encouragent les équipes soignantes à poursuivre l'enseignement de l'ITF au patient DT1 et les patients déjà éduqués, à poursuivre cette pratique au quotidien. Toutefois, d'autres études portant sur des effectifs importants sont à réaliser afin d'envisager une méta-analyse permettant d'évaluer avec plus de précision les bénéfices potentiels de l'ITF pour le patient DT1.



# CONCLUSION

---

Le DT1 est une pathologie qui touche un grand nombre de patients. Beaucoup de progrès sont encore à réaliser concernant la prise en charge de cette pathologie car on ne guérit pas du diabète.

Jusqu'à présent, l'obtention d'une glycémie correcte était possible en acceptant des contraintes très strictes en termes d'horaire et de contenu des repas. Le patient devait également adapter son activité physique et, bien souvent, son métier et ses loisirs aux exigences de son traitement par l'insuline. Le patient devait donc être totalement attentif à son traitement, ainsi qu'au risque d'hypoglycémies ou de complications. Devant ces constatations, dans les années 80, une équipe de diabétologues allemands a élaboré une nouvelle conception du traitement insulinaire, appelée ITF.

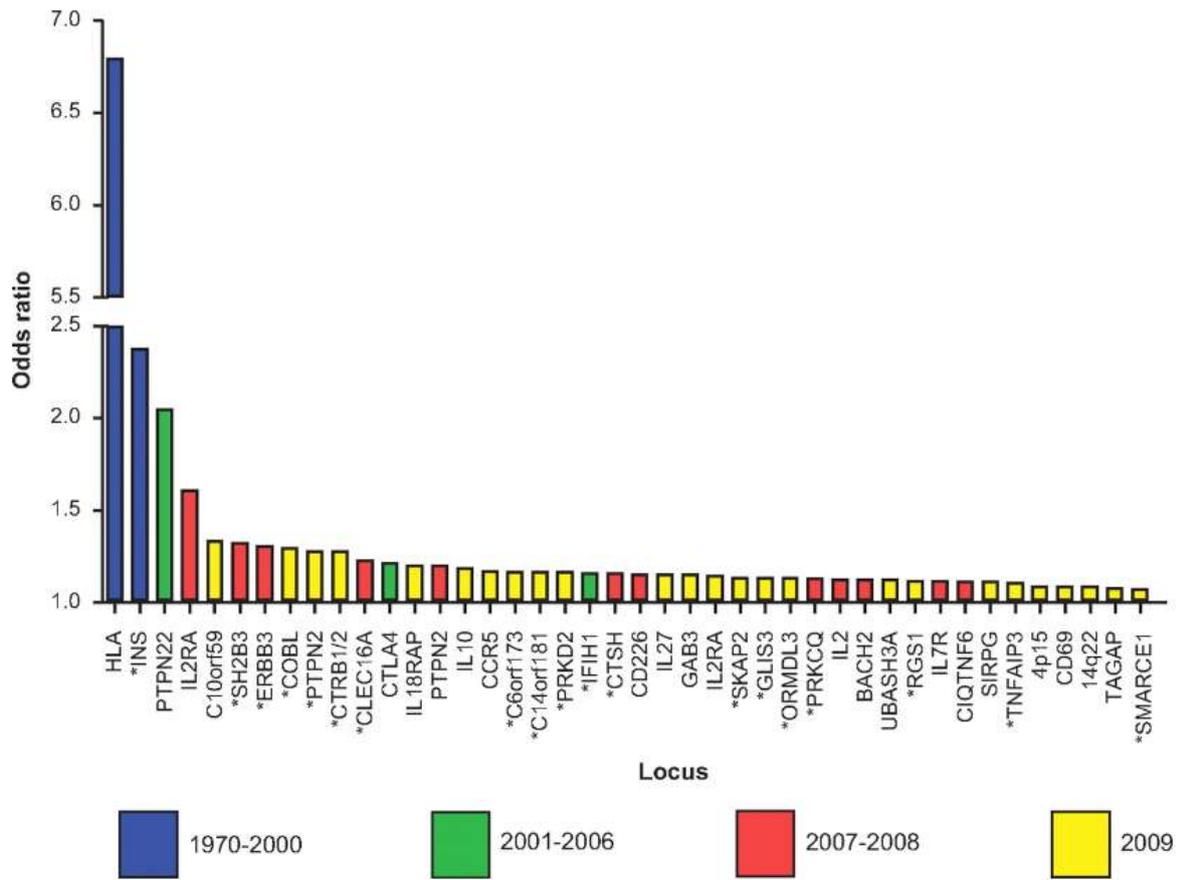
Cette méthode vise à procurer au malade les outils qui lui permettront d'assurer par lui-même la gestion de son insulinothérapie ; ceci en accord avec les différents actes de sa vie quotidienne, notamment l'alimentation, l'activité physique ou encore les loisirs. Ainsi, l'insulinothérapie va s'adapter à la vie du patient et non l'inverse.

Dans l'étude réalisée ici, nous avons pu constater que l'ITF a un impact bénéfique sur l'équilibre glycémique du patient DT1. En effet, on constate une diminution significative des taux d'HbA1c un an après que les patients aient suivi une formation à l'ITF, au sein du CHRU de Lille. Même si un suivi ultérieur pourrait s'avérer utile après cette formation, les résultats de notre étude encouragent le patient DT1 à adopter l'ITF dans son quotidien.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Découverte de nombreux loci potentiellement associés au DT1 (38)



**Annexe 2** : exemple d' « outil papier » distribué aux patients pour simplifier le calcul de la dose d'insuline rapide pour un repas, selon la quantité de glucides (331)

Glucides														
10g	20g	30g	40g	50g	60g	70g	80g	90g	100g	110g	120g	130g	140g	150g
0,1 U	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5
0,2 U	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8	2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
0,3 U	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3	3,3	3,6	3,9	4,2	4,5
0,4 U	0,8	1,2	1,6	2	2,4	2,8	3,2	3,6	4	4,4	4,8	5,2	5,6	6
0,5 U	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5
0,6 U	1,2	1,8	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6	6,6	7,2	7,8	8,4	9
0,7 U	1,4	2,1	2,8	3,5	4,2	4,9	5,6	6,3	7	7,7	8,4	9,1	9,8	10,5
0,8 U	1,6	2,4	3,2	4	4,8	5,6	6,4	7,2	8	8,8	9,6	10,4	11,2	12
0,9 U	1,8	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9	9,9	10,8	11,7	12,6	13,5
1 U	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1,1 U	2,2	3,3	4,4	5,5	6,6	7,7	8,8	9,9	11	12,1	13,2	14,3	15,4	16,5
1,2 U	2,4	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12	13,2	14,4	15,6	16,8	18
1,3 U	2,6	3,9	5,2	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	13	14,3	15,6	16,9	18,2	19,5
1,4 U	2,8	4,2	5,6	7	8,4	9,8	11,2	12,6	14	15,4	16,8	18,2	19,6	21
1,5 U	3	4,5	6	7,5	9	10,5	12	13,5	15	16,5	18	19,5	21	22,5
1,6 U	3,2	4,8	6,4	8	9,6	11,2	12,8	14,4	16	17,6	19,2	20,8	22,4	24
1,7 U	3,4	5,1	6,8	8,5	10,2	11,9	13,6	15,3	17	18,7	20,4	22,1	23,8	25,5
1,8 U	3,6	5,4	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18	19,8	21,6	23,4	25,2	27
1,9 U	3,8	5,7	7,6	9,5	11,4	13,3	15,2	17,1	19	20,9	22,8	24,7	26,6	28,5
2 U	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
2,1 U	4,2	6,3	8,4	10,5	12,6	14,7	16,8	18,9	21	23,1	25,2	27,3	29,4	31,5
2,2 U	4,4	6,6	8,8	11	13,2	15,4	17,6	19,8	22	24,2	26,4	28,6	30,8	33
2,3 U	4,6	6,9	9,2	11,5	13,8	16,1	18,4	20,7	23	25,3	27,6	29,9	32,2	34,5
2,4 U	4,8	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24	26,4	28,8	31,2	33,6	36
2,5 U	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	22,5	25	27,5	30	32,5	35	37,5
2,6 U	5,2	7,8	10,4	13	15,6	18,2	20,8	23,4	26	28,6	31,2	33,8	36,4	39
2,7 U	5,4	8,1	10,8	13,5	16,2	18,9	21,6	24,3	27	29,7	32,4	35,1	37,8	40,5
2,8 U	5,6	8,4	11,2	14	16,8	19,6	22,4	25,2	28	30,8	33,6	36,4	39,2	42
2,9 U	5,8	8,7	11,6	14,5	17,4	20,3	23,2	26,1	29	31,9	34,8	37,7	40,6	43,5
3 U	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
3,1 U	6,2	9,3	12,4	15,5	18,6	21,7	24,8	27,9	31	34,1	37,2	40,3	43,4	46,5
3,2 U	6,4	9,6	12,8	16	19,2	22,4	25,6	28,8	32	35,2	38,4	41,6	44,8	48
3,3 U	6,6	9,9	13,2	16,5	19,8	23,1	26,4	29,7	33	36,3	39,6	42,9	46,2	49,5
3,4 U	6,8	10,2	13,6	17	20,4	23,8	27,2	30,6	34	37,4	40,8	44,2	47,6	51
3,5 U	7	10,5	14	17,5	21	24,5	28	31,5	35	38,5	42	45,5	49	52,5
3,6 U	7,2	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36	39,6	43,2	46,8	50,4	54
3,7 U	7,4	11,1	14,8	18,5	22,2	25,9	29,6	33,3	37	40,7	44,4	48,1	51,8	55,5
3,8 U	7,6	11,4	15,2	19	22,8	26,6	30,4	34,2	38	41,8	45,6	49,4	53,2	57
3,9 U	7,8	11,7	15,6	19,5	23,4	27,3	31,2	35,1	39	42,9	46,8	50,7	54,6	58,5
4 U	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
4,1 U	8,2	12,3	16,4	20,5	24,6	28,7	32,8	36,9	41	45,1	49,2	53,3	57,4	61,5
4,2 U	8,4	12,6	16,8	21	25,2	29,4	33,6	37,8	42	46,2	50,4	54,6	58,8	63
4,3 U	8,6	12,9	17,2	21,5	25,8	30,1	34,4	38,7	43	47,3	51,6	55,9	60,2	64,5
4,4 U	8,8	13,2	17,6	22	26,4	30,8	35,2	39,6	44	48,4	52,8	57,2	61,6	66
4,5 U	9	13,5	18	22,5	27	31,5	36	40,5	45	49,5	54	58,5	63	67,5
4,6 U	9,2	13,8	18,4	23	27,6	32,2	36,8	41,4	46	50,6	55,2	59,8	64,4	69
4,7 U	9,4	14,1	18,8	23,5	28,2	32,9	37,6	42,3	47	51,7	56,4	61,1	65,8	70,5
4,8 U	9,6	14,4	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48	52,8	57,6	62,4	67,2	72
4,9 U	9,8	14,7	19,6	24,5	29,4	34,3	39,2	44,1	49	53,9	58,8	63,7	68,6	73,5
5 U	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75

**Comment utiliser cet outil ?**

Reprenons l'exemple du repas de madame X vu précédemment.

Elle a un ratio de 0,9 pour le repas du soir, c'est-à-dire que 0,9 UI suffisent pour compenser 10 grammes de glucides consommés. Durant ce repas, elle consomme 120 grammes de glucides. Si on se réfère à la première colonne du tableau, en regardant dans la ligne 0,9 UI et la colonne 120 grammes, on tombe sur le nombre d'unités d'insuline rapide à s'injecter : 10,8 UI.

# Bibliographie

- (1) [Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010 — Institut de veille sanitaire / p. 1]
- (2) Medlineplus encyclopedie
- (3) D. SIMON, A. FAGOT-CAMPAGNA, E. ESCHWEGE et B. BALKAU – diabète : définition, dépistage et épidémiologie – Traité de diabétologie coordonné par A. Grimaldi – Paris : Flammarion Médecine – Sciences 2ème édition, 2009 – page 3
- (4) Redondo, Maria J. « LADA: Time for a New Definition ». *Diabetes* 62, no 2 (février 2013): 339-340. doi:10.2337/db12-1171.
- (5) [<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/mody/#1>]
- (6) *Diabetes Atlas*, 5ème édition de Bruxelles– IDF (International diabetes federation), 2011
- (7) Patterson, Christopher C., Gisela G. Dahlquist, Eva Gyürüs, Anders Green, Gyula Soltész, et EURODIAB Study Group. « Incidence Trends for Childhood Type 1 Diabetes in Europe during 1989-2003 and Predicted New Cases 2005-20: A Multicentre Prospective Registration Study ». *Lancet* 373, no 9680 (13 juin 2009): 2027-2033. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
- (8) C.Levy-Marchal, A. Fagot-Campagna, M. Daniel - Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant – Rapport INSERM et InVs, novembre 2007
- (9) [article 499 : G. Soltész-Le diabète chez les enfants : tendances évolutives d'une épidémie émergente-DiabètesVoice, vol 52, mai 2007]
- (10) Karvonen, M., M. Pitkaniemi, J. Pitkaniemi, K. Kohtamäki, N. Tajima, et J. Tuomilehto. « Sex Difference in the Incidence of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: An Analysis of the Recent Epidemiological Data. World Health Organization DIAMOND Project Group ». *Diabetes/Metabolism Reviews* 13, no 4 (décembre 1997): 275-291.
- (11) C.Levy-Marchal- Que nous a appris la mesure de l'incidence du diabète de l'enfant ? – bulletin épidémiologique hebdomadaire du 13 novembre 2007 (n°44-45), numéro thématique : journée mondiale du diabète 2007 : les diabètes de l'enfant – InVS
- (12) Weisell, Robert C. « Body Mass Index as an Indicator of Obesity ». *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 11 Suppl 8 (décembre 2002): S681-684.
- (13) Harjutsalo, Valma, Lena Sjöberg, et Jaakko Tuomilehto. « Time Trends in the Incidence of Type 1 Diabetes in Finnish Children: A Cohort Study ». *Lancet* 371, no 9626 (24 mai 2008): 1777-1782. doi:10.1016/S0140-6736(08)60765-5.
- (14) Casu, Anna, Cristiana Pascutto, Luisa Bernardinelli, et Marco Songini. « Type 1 Diabetes among Sardinian Children Is Increasing: The Sardinian Diabetes Register for Children Aged 0-14 Years (1989-1999) ». *Diabetes Care* 27, no 7 (juillet 2004): 1623-1629.
- (15) DIAMOND Project Group. « Incidence and Trends of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide 1990-1999 ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 23, no 8 (août 2006): 857-866. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
- (16) Ionescu-Tîrgoviște, C., C. Guja, A. Călin, et M. Moța. « An Increasing Trend in the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Aged 0-14 Years in Romania--Ten Years (1988-1997) EURODIAB Study Experience ». *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 17, no 7 (juillet 2004): 983-991.
- (17) D. Dubois-Laforgue – Progrès physiopathologique dans le diabète de type 1 –La revue du praticien – volume 60 – 20 février 2010 – p166
- (18) Von Herrath, Matthias, Srinath Sanda, et Kevan Herold. « Type 1 Diabetes as a Relapsing-Remitting Disease? » *Nature Reviews. Immunology* 7, no 12 (décembre 2007): 988-994. doi:10.1038/nri2192.
- (19) Chase, H. Peter, Todd A. MacKenzie, Jonathan Burdick, Rosanna Fiallo-Scharer, Philippe Walravens, Georgeanna Klingensmith, et Marian Rewers. « Redefining the Clinical Remission Period in Children with Type 1 Diabetes ». *Pediatric Diabetes* 5, no 1 (mars 2004): 16-19. doi:10.1111/j.1399-543X.2004.00034.x.
- (20) Hassan, Gamal Abdulrhman, Hamdy Ahmad Sliem, Abousree Taha Ellethy, et Mahmoud El-Sawy Salama. « Role of Immune System Modulation in Prevention of Type 1 Diabetes Mellitus ». *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16, n° 6 (novembre 2012): 904-909. doi:10.4103/2230-8210.102989.
- (21) Gerozissis, Kyriaki, et Gerozissis Kyriaki. « Brain Insulin: Regulation, Mechanisms of Action and Functions ». *Cellular and Molecular Neurobiology* 23, n° 1 (février 2003): 1-25.
- (22) Chin, Chur. « Identification of Novel Metabolic Proteins Released by Insulin Signaling of

- the Rat Hypothalamus Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) ». *Journal of Korean Neurosurgical Society* 42, n° 6 (décembre 2007): 470 - 474. doi:10.3340/jkns.2007.42.6.470.
- (23)Drucker, D. J., J. Philippe, S. Mojsov, W. L. Chick, et J. F. Habener. « Glucagon-like Peptide I Stimulates Insulin Gene Expression and Increases Cyclic AMP Levels in a Rat Islet Cell Line ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84, n° 10 (mai 1987): 3434-3438.
- (24)Melloul, D., S. Marshak, et E. Cerasi. « Regulation of Insulin Gene Transcription ». *Diabetologia* 45, n° 3 (mars 2002): 309-326. doi:10.1007/s00125-001-0728-y.
- (25)Magnan, C., et A. Ktorza. « Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique ». *EMC - Endocrinologie* 2, n° 4 (décembre 2005): 241 - 264. doi:10.1016/j.emcend.2005.07.001.
- (26)Achenbach, Peter, Ezio Bonifacio, Kerstin Koczwara, et Anette-G. Ziegler. « Natural History of Type 1 Diabetes ». *Diabetes* 54 Suppl 2 (décembre 2005): S25-31.
- (27)Knip, Mikael, Riitta Veijola, Suvi M. Virtanen, Heikki Hyöty, Outi Vaarala, et Hans K. Akerblom. « Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes ». *Diabetes* 54 Suppl 2 (décembre 2005): S125-136.
- (28)Thrower, S. L., et P. J. Bingley. « Strategies to Prevent Type 1 Diabetes ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 11, n° 10 (octobre 2009): 931 - 938. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01064.x.
- (29)Mathis, Diane, et Christophe Benoist. « Back to Central Tolerance ». *Immunity* 20, n° 5 (mai 2004): 509-516.
- (30)Winkler, K., I. Kienle, M. Burgert, J. C. Wagner, et H. Holzer. « Metabolic Regulation of the Trehalose Content of Vegetative Yeast ». *FEBS Letters* 291, n° 2 (21 octobre 1991): 269-272.
- (31)D. Dubois-Laforgue-Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1-EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie – Nutrition -10-366-C-10, 2007
- (32)Bending, David, Paola Zaccane, et Anne Cooke. « Inflammation and Type One Diabetes ». *International Immunology* 24, n° 6 (juin 2012): 339 - 346. doi:10.1093/intimm/dxs049.
- (33)Saï, P., et E. Gouin. « [Spontaneous animal models for insulin-dependent diabetes (type 1 diabetes)] ». *Veterinary Research* 28, n° 3 (juin 1997): 223-229.
- (34)Graham, Kate L., Balasubramanian Krishnamurthy, Stacey Fynch, Rochelle Ayala-Perez, Robyn M. Slattery, Pere Santamaria, Helen E. Thomas, et Thomas W. H. Kay. « Intra-Islet Proliferation of Cytotoxic T Lymphocytes Contributes to Insulinitis Progression ». *European Journal of Immunology* 42, n° 7 (juillet 2012): 1717-1722. doi:10.1002/eji.201242435.
- (35)Foulis, A. K., et J. A. Stewart. « The Pancreas in Recent-Onset Type 1 (insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Insulin Content of Islets, Insulinitis and Associated Changes in the Exocrine Acinar Tissue ». *Diabetologia* 26, no 6 (juin 1984): 456-461.
- (36)“Génération Du Diabète: Intérêt Dans La Pratique Biologique.” *Revue Française Des Laboratoires* 2001, no. 331 (March 2001): 10–11. doi:10.1016/S0338-9898(01)80031-7.
- (37)Hyttinen, Valma, Jaakko Kaprio, Leena Kinnunen, Markku Koskenvuo, et Jaakko Tuomilehto. « Genetic Liability of Type 1 Diabetes and the Onset Age among 22,650 Young Finnish Twin Pairs: A Nationwide Follow-up Study ». *Diabetes* 52, no 4 (avril 2003): 1052-1055.
- (38)Pociot, Flemming, Beena Akolkar, Patrick Concannon, Henry A. Erlich, Cécile Julier, Grant Morahan, Concepcion R. Nierras, John A. Todd, Stephen S. Rich, et Jørn Nerup. « Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? » *Diabetes* 59, n° 7 (juillet 2010): 1561-1571. doi:10.2337/db10-0076.
- (39)Concannon, Patrick, Stephen S. Rich, et Gerald T. Nepom. « Genetics of Type 1A Diabetes ». *The New England Journal of Medicine* 360, n° 16 (16 avril 2009): 1646-1654. doi:10.1056/NEJMra0808284.
- (40)Barrett, Jeffrey C., David G. Clayton, Patrick Concannon, Beena Akolkar, Jason D. Cooper, Henry A. Erlich, Cécile Julier, et al. « Genome-Wide Association Study and Meta-Analysis Find That over 40 Loci Affect Risk of Type 1 Diabetes ». *Nature Genetics* 41, n° 6 (juin 2009): 703-707. doi:10.1038/ng.381.
- (41)Ilonen, Jorma, Minna Sjöroos, Mikael Knip, Riitta Veijola, Olli Simell, Hans K. Akerblom, Peri Paschou, et al. « Estimation of Genetic Risk for Type 1 Diabetes ». *American Journal of Medical Genetics* 115, n° 1 (30 mai 2002): 30-36. doi:10.1002/ajmg.10341.

- (42) Redondo, M. J., et G. S. Eisenbarth. « Genetic Control of Autoimmunity in Type I Diabetes and Associated Disorders ». *Diabetologia* 45, n° 5 (mai 2002): 605 - 622. doi:10.1007/s00125-002-0781-1.
- (43) Hermann, Robert, A. P. Laine, R. Veijola, T. Vahlberg, S. Simell, J. Lähde, O. Simell, M. Knip, et J. Ilonen. « The Effect of HLA Class II, Insulin and CTLA4 Gene Regions on the Development of Humoral Beta Cell Autoimmunity ». *Diabetologia* 48, n° 9 (septembre 2005): 1766-1775. doi:10.1007/s00125-005-1844-x.
- (44) Graves, null, et null Eisenbarth. « Pathogenesis, Prediction and Trials for the Prevention of Insulin-Dependent (type 1) Diabetes Mellitus ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 35, n° 2-3 (1 février 1999): 143-156.
- (45) Steck, Andrea K., Teodorica L. Bugawan, Ana Maria Valdes, Lisa M. Emery, Alan Blair, Jill M. Norris, Maria J. Redondo, et al. « Association of Non-HLA Genes with Type 1 Diabetes Autoimmunity ». *Diabetes* 54, n° 8 (août 2005): 2482-2486.
- (46) Mehers, Kay L., et Kathleen M. Gillespie. « The Genetic Basis for Type 1 Diabetes ». *British Medical Bulletin* 88, n° 1 (2008): 115-129. doi:10.1093/bmb/ldn045.
- (47) Ueda, Hironori, Joanna M. M. Howson, Laura Esposito, Joanne Heward, Hywel Snook, Giselle Chamberlain, Daniel B. Rainbow, et al. « Association of the T-Cell Regulatory Gene CTLA4 with Susceptibility to Autoimmune Disease ». *Nature* 423, n° 6939 (29 mai 2003): 506-511. doi:10.1038/nature01621.
- (48) Chen, Zixian, Min Fei, Da Fu, Liang Zhang, Yushui Ma, Yichao Wang, Feng Zhang, Qing Xia, et Xiaofeng Wang. « Association between Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Polymorphism and Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis ». *Gene* 516, n° 2 (10 mars 2013): 263-270. doi:10.1016/j.gene.2012.12.030.
- (49) Ongagna, Jean Claude, Remi Sapin, Michel Pinget, et Alain Belcourt. « Markers for Risk of Type 1 Diabetes in Relatives of Alsacian Patients with Type 1 Diabetes ». *International Journal of Experimental Diabetes Research* 3, n° 1 (2002): 1-9.
- (50) Kavvoura, Fotini K., et John P. A. Ioannidis. « CTLA-4 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis ». *American Journal of Epidemiology* 162, n° 1 (1 juillet 2005): 3-16. doi:10.1093/aje/kwi165.
- (51) Peng, Hui, Mo Zhou, Wang-Dong Xu, Ke Xu, Yu Zhai, Rui Li, Wei Wang, et al. « Association of PTPN22 C1858T Polymorphism and Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis ». *Immunological Investigations* 41, n° 5 (2012): 484 - 496. doi:10.3109/08820139.2012.664226.
- (52) Xuan, Chao, Li-Min Lun, Jin-Xia Zhao, Hong-Wei Wang, Bao-Zhi Zhu, Shui Yu, Zhen Liu, et Guo-Wei He. « PTPN22 Gene Polymorphism (C1858T) Is Associated with Susceptibility to Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis of 19,495 Cases and 25,341 Controls ». *Annals of Human Genetics* 77, n° 3 (mai 2013): 191 - 203. doi:10.1111/ahg.12016.
- (53) Nielsen, L. B., H. B. Mortensen, F. Chiarelli, R. Holl, P. Swift, C. de Beaufort, F. Pociot, et al. « Impact of IDDM2 on Disease Pathogenesis and Progression in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: Reduced Insulin Antibody Titres and Preserved Beta Cell Function ». *Diabetologia* 49, n° 1 (janvier 2006): 71-74. doi:10.1007/s00125-005-0042-1.
- (54) Bach, Jean-Francois. « The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases ». *The New England Journal of Medicine* 347, n° 12 (19 septembre 2002): 911-920. doi:10.1056/NEJMra020100.
- (55) Moltchanova, E. V., N. Schreier, N. Lammi, et M. Karvonen. « Seasonal Variation of Diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Worldwide ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 26, n° 7 (juillet 2009): 673 - 678. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02743.x.
- (56) Lönnrot, M., K. Korpela, M. Knip, J. Ilonen, O. Simell, S. Korhonen, K. Savola, et al. « Enterovirus Infection as a Risk Factor for Beta-Cell Autoimmunity in a Prospectively Observed Birth Cohort: The Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study ». *Diabetes* 49, n° 8 (août 2000): 1314-1318.
- (57) Dotta, Francesco, Stefano Censini, Astrid G. S. van Halteren, Lorella Marselli, Matilde Masini, Sabrina Dionisi, Franco Mosca, et al. « Coxsackie B4 Virus Infection of Beta Cells and Natural Killer Cell Insulinitis in Recent-Onset Type 1 Diabetic Patients ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, n° 12 (20 mars 2007): 5115-5120. doi:10.1073/pnas.0700442104.
- (58) « Infections and Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type I (insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: A Multicentre Case-Control Investigation. EURODIAB Substudy 2 Study

- Group ». *Diabetologia* 43, n° 1 (janvier 2000): 47-53.
- (59) Honeyman, M. C., B. S. Coulson, N. L. Stone, S. A. Gellert, P. N. Goldwater, C. E. Steele, J. J. Couper, B. D. Tait, P. G. Colman, et L. C. Harrison. « Association between Rotavirus Infection and Pancreatic Islet Autoimmunity in Children at Risk of Developing Type 1 Diabetes ». *Diabetes* 49, n° 8 (août 2000): 1319-1324.
- (60) Fuchtenbusch, M., A. Irnstetter, G. Jäger, et A. G. Ziegler. « No Evidence for an Association of Coxsackie Virus Infections during Pregnancy and Early Childhood with Development of Islet Autoantibodies in Offspring of Mothers or Fathers with Type 1 Diabetes ». *Journal of Autoimmunity* 17, n° 4 (décembre 2001): 333 - 340. doi:10.1006/jaut.2001.0550.
- (61) Graves, P. M., J. M. Norris, M. A. Pallansch, I. C. Gerling, et M. Rewers. « The Role of Enteroviral Infections in the Development of IDDM: Limitations of Current Approaches ». *Diabetes* 46, n° 2 (février 1997): 161-168.
- (62) Mercalli, A., V. Lampasona, K. Klingel, L. Albarello, C. Lombardoni, J. Ekström, V. Sordi, et al. « No Evidence of Enteroviruses in the Intestine of Patients with Type 1 Diabetes ». *Diabetologia* 55, n° 9 (septembre 2012): 2479-2488. doi:10.1007/s00125-012-2591-4.
- (63) Zhong, Jixin, Xiaoquan Rao, Jun-Fa Xu, Ping Yang, et Cong-Yi Wang. « The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Autoimmune-Mediated Beta-Cell Destruction in Type 1 Diabetes ». *Experimental Diabetes Research* 2012 (2012): 238980. doi:10.1155/2012/238980.
- (64) D'Hertog, Wannes, Michael Maris, Gabriela B. Ferreira, Eefje Verdrengh, Kasper Lage, Daniel A. Hansen, Alessandra K. Cardozo, et al. « Novel Insights into the Global Proteome Responses of Insulin-Producing INS-1E Cells to Different Degrees of Endoplasmic Reticulum Stress ». *Journal of Proteome Research* 9, n° 10 (1 octobre 2010): 5142-5152. doi:10.1021/pr1004086.
- (65) Akerblom, Hans K., Outi Vaarala, Heikki Hyöty, Jorma Ilonen, et Mikael Knip. « Environmental Factors in the Etiology of Type 1 Diabetes ». *American Journal of Medical Genetics* 115, n° 1 (30 mai 2002): 18-29. doi:10.1002/ajmg.10340.
- (66) Dahlquist, G., et L. Mustonen. « Analysis of 20 Years of Prospective Registration of Childhood Onset Diabetes Time Trends and Birth Cohort Effects. Swedish Childhood Diabetes Study Group ». *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 89, n° 10 (octobre 2000): 1231-1237.
- (67) Virtanen, S. M., E. Läärä, E. Hyppönen, H. Reijonen, L. Räsänen, A. Aro, M. Knip, J. Ilonen, et H. K. Akerblom. « Cow's Milk Consumption, HLA-DQB1 Genotype, and Type 1 Diabetes: A Nested Case-Control Study of Siblings of Children with Diabetes. Childhood Diabetes in Finland Study Group ». *Diabetes* 49, n° 6 (juin 2000): 912-917.
- (68) Wahlberg, Jeanette, Outi Vaarala, Johnny Ludvigsson, et ABIS-study group. « Dietary Risk Factors for the Emergence of Type 1 Diabetes-Related Autoantibodies in 21/2 Year-Old Swedish Children ». *The British Journal of Nutrition* 95, n° 3 (mars 2006): 603-608.
- (69) Sadauskaite-Kuehne, Vaiva, Johnny Ludvigsson, Zilvinas Padaiga, Edita Jasinskiene, et Ulf Samuelsson. « Longer Breastfeeding Is an Independent Protective Factor against Development of Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood ». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 20, n° 2 (avril 2004): 150-157. doi:10.1002/dmrr.425.
- (70) Gerstein, H. C. « Cow's Milk Exposure and Type I Diabetes Mellitus. A Critical Overview of the Clinical Literature ». *Diabetes Care* 17, n° 1 (janvier 1994): 13-19.
- (71) Oyarzún, Amaya, J. Luis Santos, Elena Carrasco, Cecilia Albala, Alfonso Salinas, et Francisco Pérez. « [Bovine serum albumin (BSA) antibodies in children with recently diagnosed type 1 diabetes with breast feeding and milk exposition] ». *Revista Médica De Chile* 131, n° 8 (août 2003): 865-872.
- (72) Lévy-Marchal, C., J. Karjalainen, F. Dubois, W. Karges, P. Czernichow, et H. M. Dosch. « Antibodies against Bovine Albumin and Other Diabetes Markers in French Children ». *Diabetes Care* 18, n° 8 (août 1995): 1089-1094.
- (73) Atkinson, Mark A. « Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity ». *The Journal of Pediatrics* 144, n° 5 (mai 2004): 684-685.
- (74) Ziegler, Anette-G., Sandra Schmid, Doris Huber, Michael Hummel, et Ezio Bonifacio. « Early Infant Feeding and Risk of Developing Type 1 Diabetes-Associated Autoantibodies ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 290, n° 13 (1 octobre 2003): 1721-1728. doi:10.1001/jama.290.13.1721.
- (75) Virtanen, S. M., M. G. Kenward, M. Erkkola, S. Kautiainen, C. Kronberg-Kippilä, T. Hakulinen, S. Ahonen, et al. « Age at Introduction of New Foods and Advanced Beta Cell

- Autoimmunity in Young Children with HLA-Conferred Susceptibility to Type 1 Diabetes ». *Diabetologia* 49, n° 7 (juillet 2006): 1512-1521. doi:10.1007/s00125-006-0236-1.
- (76) « Vitamin D Supplement in Early Childhood and Risk for Type I (insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group ». *Diabetologia* 42, n° 1 (janvier 1999): 51-54.
- (77) Gorus, F. K., I. Weets, et D. G. Pipeleers. « To: T.J. Wilkin (2001) The Accelerator Hypothesis: Weight Gain as the Missing Link between Type I and Type II Diabetes. *Diabetologia* 44: 914-921 ». *Diabetologia* 45, n° 2 (février 2002): 288-289; author reply 289.
- (78) Wilkin, T. J. « The Convergence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Childhood: The Accelerator Hypothesis ». *Pediatric Diabetes* 13, n° 4 (juin 2012): 334 - 339. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00831.x.
- (79) Bouhours-Nouet, N., et R. Coutant. « Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant ». *EMC - Pédiatrie* 2, n° 3 (août 2005): 220-242. doi:10.1016/j.emcped.2005.06.001.
- (80) Lévy-Marchal, C., C. C. Patterson, A. Green, et EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. « Geographical Variation of Presentation at Diagnosis of Type I Diabetes in Children: The EURODIAB Study. European and Diabetes ». *Diabetologia* 44 Suppl 3 (octobre 2001): B75-80.
- (81) L. Perlemuter, J.-L. Sélam, G. Collin de l'Hortet - Diabète et maladies métaboliques - Paris : MASSON, 4<sup>ème</sup> édition, 2009-page 55
- (82) Canivell, Silvia, et Ramon Gomis. « Diagnosis and Classification of Autoimmune Diabetes Mellitus ». *Autoimmunity Reviews* 13, n° 4 - 5 (mai 2014): 403 - 407. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.020.
- (83) Doutreix, J., et C. Lévy-Marchal. « [Diagnosis of insulin-dependent diabetes in children: data from the incidence registry] ». *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique* 44 Suppl 1 (1996): S90-96.
- (84) Marigliano, Marco, Anita Morandi, Maddalena Maschio, Silvia Costantini, Giovanna Contreas, Giuseppe D'Annunzio, Valeria Calcaterra, et Claudio Maffei. « Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis: Role of Family History and Class II HLA Genotypes ». *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 168, n° 1 (janvier 2013): 107-111. doi:10.1530/EJE-12-0541.
- (85) Hanas, Ragnar, Kim C. Donaghue, Georgeanna Klingensmith, et Peter G. F. Swift. « ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Introduction ». *Pediatric Diabetes* 10 Suppl 12 (septembre 2009): 1 - 2. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x.
- (86) Chiasson, Jean-Louis, Nahla Aris-Jilwan, Raphaël Bélanger, Sylvie Bertrand, Hugues Beauregard, Jean-Marie Ekoé, Hélène Fournier, et Jana Havrankova. « Diagnosis and Treatment of Diabetic Ketoacidosis and the Hyperglycemic Hyperosmolar State ». *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne* 168, no 7 (1 avril 2003): 859-866.
- (87) (ligue des diabétiques de France : diabetenet.com)
- (88) Usher-Smith, Juliet A., Matthew J. Thompson, Stephen J. Sharp, et Fiona M. Walter. « Factors Associated with the Presence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Diabetes in Children and Young Adults: A Systematic Review ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343 (2011): d4092.
- (89) Samuelsson, Ulf, et Lars Stenhammar. « Clinical Characteristics at Onset of Type 1 Diabetes in Children Diagnosed between 1977 and 2001 in the South-East Region of Sweden ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 68, n° 1 (avril 2005): 49 - 55. doi:10.1016/j.diabres.2004.08.002.
- (90) Alberti, K. G., et P. Z. Zimmet. « Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 15, n° 7 (juillet 1998): 539 - 553. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- (91) « Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ». *Diabetes Care* 20, n° 7 (juillet 1997): 1183-1197.
- (92) Sacks, David B., Mark Arnold, George L. Bakris, David E. Bruns, Andrea Rita Horvath, M. Sue Kirkman, Ake Lernmark, et al. « Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus ». *Diabetes Care* 34, n° 6 (juin 2011): e61-99. doi:10.2337/dc11-9998.

- (93) Goldstein, D. E., R. R. Little, R. A. Lorenz, J. I. Malone, D. Nathan, et C. M. Peterson. « Tests of Glycemia in Diabetes ». *Diabetes Care* 18, n° 6 (juin 1995): 896-909.
- (94) Törn, Carina. « C-Peptide and Autoimmune Markers in Diabetes ». *Clinical Laboratory* 49, n° 1-2 (2003): 1-10.
- (95) Steiner, D. F., J. L. Clark, C. Nolan, A. H. Rubenstein, E. Margoliash, B. Aten, et P. E. Oyer. « Proinsulin and the Biosynthesis of Insulin ». *Recent Progress in Hormone Research* 25 (1969): 207-282.
- (96) Polonsky, K. S., B. D. Given, L. Hirsch, E. T. Shapiro, H. Tillil, C. Beebe, J. A. Galloway, B. H. Frank, T. Karrison, et E. Van Cauter. « Quantitative Study of Insulin Secretion and Clearance in Normal and Obese Subjects ». *The Journal of Clinical Investigation* 81, n° 2 (février 1988): 435-441. doi:10.1172/JCI113338.
- (97) Ludvigsson, Johnny. « C-Peptide in Diabetes Diagnosis and Therapy ». *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)* 5 (2013): 214-223.
- (98) Tsai, E. B., N. A. Sherry, J. P. Palmer, et K. C. Herold. « The Rise and Fall of Insulin Secretion in Type 1 Diabetes Mellitus ». *Diabetologia* 49, no 2 (février 2006): 261-270. doi:10.1007/s00125-005-0100-8.
- (99) R. Sapin, C. Demangeat. « Aspects analytiques des dosages d'insuline, peptide-C, proinsulines et glucagon ». *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* 25, n°2,(2001) : 73- 79.
- (100) Chan, W. B., J. C. Chan, C. C. Chow, V. T. Yeung, W. Y. So, J. K. Li, G. T. Ko, R. C. Ma, et C. S. Cockram. « Glycaemic Control in Type 2 Diabetes: The Impact of Body Weight, Beta-Cell Function and Patient Education ». *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 93, n° 3 (mars 2000): 183-190.
- (101) Zavaroni, I., G. Deferrari, R. Lugari, E. Bonora, G. Garibotto, E. Dall'Aglio, C. Robaudo, et A. Gnudi. « Renal Metabolism of C-Peptide in Man ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 65, n° 3 (septembre 1987): 494-498. doi:10.1210/jcem-65-3-494.
- (102) DeFronzo, R. A., J. D. Tobin, J. W. Rowe, et R. Andres. « Glucose Intolerance in Uremia. Quantification of Pancreatic Beta Cell Sensitivity to Glucose and Tissue Sensitivity to Insulin ». *The Journal of Clinical Investigation* 62, n° 2 (août 1978): 425-435. doi:10.1172/JCI109144.
- (103) Komulainen, J., P. Kulmala, K. Savola, R. Lounamaa, J. Ilonen, H. Reijonen, M. Knip, et H. K. Akerblom. « Clinical, Autoimmune, and Genetic Characteristics of Very Young Children with Type 1 Diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group ». *Diabetes Care* 22, n° 12 (décembre 1999): 1950-1955.
- (104) Nonnenmacher, L. « Informations Réactifs : Insuline, Peptide C, anticorps anti-ICA, anti-GAD65, anti-IA2 et anti-insuline ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 17, n° 3 (juin 2002): 185-198. doi:10.1016/S0923-2532(02)01193-6.
- (105) Madac, AM, A Mayer, et F Raharbaoui. « Répertoire des autoanticorps: application au diabète de type 1 ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 14, n° 2 (mars 1999): 89-97. doi:10.1016/S0923-2532(99)80035-0.
- (106) Hanafusa, T. « [Islet cell antibodies] ». *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology* 43, n° 5 (mai 1995): 460-462.
- (107) Winter, William E., Neil Harris, et Desmond Schatz. « Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes ». *Clinical Diabetes* 20, n° 4 (10 janvier 2002): 183-191. doi:10.2337/diaclin.20.4.183.
- (108) Landin-Olsson, M., J. P. Palmer, A. Lernmark, L. Blom, G. Sundkvist, L. Nyström, et G. Dahlquist. « Predictive Value of Islet Cell and Insulin Autoantibodies for Type 1 (insulin-Dependent) Diabetes Mellitus in a Population-Based Study of Newly-Diagnosed Diabetic and Matched Control Children ». *Diabetologia* 35, n° 11 (novembre 1992): 1068-1073.
- (109) Vandewalle, C. L., A. Falorni, S. Svanholm, A. Lernmark, D. G. Pipeleers, et F. K. Gorus. « High Diagnostic Sensitivity of Glutamate Decarboxylase Autoantibodies in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with Clinical Onset between Age 20 and 40 Years. The Belgian Diabetes Registry ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80, n° 3 (mars 1995): 846-851. doi:10.1210/jcem.80.3.7883841.
- (110) Vardi, P., A. G. Ziegler, J. H. Mathews, S. Dib, R. J. Keller, A. T. Ricker, J. I. Wolfsdorf, R. D. Herskowitz, A. Rabizadeh, et G. S. Eisenbarth. « Concentration of Insulin Autoantibodies at Onset of Type I Diabetes. Inverse Log-Linear Correlation with Age ». *Diabetes Care* 11, n° 9 (octobre 1988): 736-739.

- (111) Falorni, Alberto, et Annalisa Brozzetti. « Diabetes-Related Antibodies in Adult Diabetic Patients ». *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 19, n° 1 (mars 2005): 119-133. doi:10.1016/j.beem.2004.11.010.
- (112) Petersen, J. S., K. R. Hejnaes, A. Moody, A. E. Karlsen, M. O. Marshall, M. Høier-Madsen, E. Boel, B. K. Michelsen, et T. Dyrberg. « Detection of GAD65 Antibodies in Diabetes and Other Autoimmune Diseases Using a Simple Radioligand Assay ». *Diabetes* 43, n° 3 (mars 1994): 459-467.
- (113) Yokota, I., et K. Shima. « [GAD antibody in IDDM] ». *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology* 46, n° 4 (avril 1998): 331-337.
- (114) Verge, C. F., R. Gianani, E. Kawasaki, L. Yu, M. Pietropaolo, R. A. Jackson, H. P. Chase, et G. S. Eisenbarth. « Prediction of Type I Diabetes in First-Degree Relatives Using a Combination of Insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 Autoantibodies ». *Diabetes* 45, n° 7 (juillet 1996): 926-933.
- (115) « Autoanticorps du diabète de type 1 (autoanticorps anti-îlots de Langerhans; autoanticorps anti-insuline; autoanticorps antiglutamate décarboxylase, GAD; autoanticorps antityrosine phosphatase IA2) ». *EM-Consulte*. Consulté le 21 juillet 2014. <http://www.em-consulte.com/article/61244/autoanticorps-du-diabete-de-type-1-autoanti>.
- (116) Gorus, F. K., P. Goubert, C. Semakula, C. L. Vandewalle, J. De Schepper, A. Scheen, M. R. Christie, et D. G. Pipeleers. « IA-2-Autoantibodies Complement GAD65-Autoantibodies in New-Onset IDDM Patients and Help Predict Impending Diabetes in Their Siblings. The Belgian Diabetes Registry ». *Diabetologia* 40, n° 1 (janvier 1997): 95-99.
- (117) Schlosser, M., P. W. Mueller, C. Törn, E. Bonifacio, P. J. Bingley, et Participating Laboratories. « Diabetes Antibody Standardization Program: Evaluation of Assays for Insulin Autoantibodies ». *Diabetologia* 53, n° 12 (décembre 2010): 2611 - 2620. doi:10.1007/s00125-010-1915-5.
- (118) Halimi, Jean-Michel, Samy Hadjadj, Victor Aboyans, François-André Allaert, Jean-Yves Artigou, Michel Beauvils, Gilles Berrut, et al. « [Microalbuminuria and urinary albumin excretion: clinical practice guidelines] ». *Néphrologie & Thérapeutique* 3, n° 6 (octobre 2007): 384-391. doi:10.1016/j.nephro.2007.05.001.
- (119) [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- (120) R. ROUSSEL, S. HADJADJ, M. MARRE – Néphropathie diabétique – Traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI – Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2 ème édition, 2009
- (121) Kernbaum S, Costa JM, Delatour F, Faurisson F, Girod C, Kamoun P, et al. Dictionnaire de médecine. Paris : Médecine-Sciences Flammarion; 1998
- (122) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dosage de la créatinine, état des lieux, notices et traçabilité. Contrôle de marché 2008-2010. <[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/e12ecef10cbaadd6c1ff9ada06eda0a.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e12ecef10cbaadd6c1ff9ada06eda0a.pdf)> [consulté en 04/2013]
- (123) Andro, M., S. Estivin, E. Comps, et A. Gentric. « [Assessment of renal function in elderly after eighty years: Cockcroft and Gault or Modification of diet in renal disease equation?] ». *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Française De Médecine Interne* 32, n° 11 (novembre 2011): 698 - 702. doi:10.1016/j.revmed.2010.12.010.
- (124) National Kidney Foundation. « K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 39, n° 2 Suppl 1 (février 2002): S1-266.
- (125) Hottelart, C., N. el Esper, J. M. Achard, A. Pruna, et A. Fournier. « [Fenofibrate increases blood creatinine, but does not change the glomerular filtration rate in patients with mild renal insufficiency] ». *Néphrologie* 20, n° 1 (1999): 41-44.
- (126) Mayersohn, M., K. A. Conrad, et R. Achari. « The Influence of a Cooked Meat Meal on Creatinine Plasma Concentration and Creatinine Clearance ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 15, n° 2 (février 1983): 227-230.
- (127) Cockcroft, D. W., et M. H. Gault. « Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine ». *Nephron* 16, n° 1 (1976): 31-41.
- (128) Levey, Andrew S., Paul E. de Jong, Josef Coresh, Meguid El Nahas, Brad C. Astor, Kunihiko Matsushita, Ron T. Gansevoort, Bertram L. Kasiske, et Kai-Uwe Eckardt. « The Definition, Classification, and Prognosis of Chronic Kidney Disease: A KDIGO

- Controversies Conference Report ». *Kidney International* 80, n° 1 (juillet 2011): 17-28. doi:10.1038/ki.2010.483.
- (129) Lewis, J., L. Agodoa, D. Cheek, T. Greene, J. Middleton, D. O'Connor, A. Ojo, et al. « Comparison of Cross-Sectional Renal Function Measurements in African Americans with Hypertensive Nephrosclerosis and of Primary Formulas to Estimate Glomerular Filtration Rate ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 38, n° 4 (octobre 2001): 744-753.
- (130) Delanaye, Pierre, et Eric P. Cohen. « Formula-Based Estimates of the GFR: Equations Variable and Uncertain ». *Nephron. Clinical Practice* 110, n° 1 (2008): c48-53; discussion c54. doi:10.1159/000151436.
- (131) Botev, Rossini, Jean-Pierre Mallié, Jack F. M. Wetzels, Cécile Couchoud, et Otto Schüick. « The Clinician and Estimation of Glomerular Filtration Rate by Creatinine-Based Formulas: Current Limitations and Quo Vadis ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 6, n° 4 (avril 2011): 937-950. doi:10.2215/CJN.09241010.
- (132) Delanaye, Pierre, Christophe Mariat, Olivier Moranne, Etienne Cavalier, et Martin Flamant. « [Estimating glomerular filtration rate in 2012: which adding value for the CKD-EPI equation?] ». *Néphrologie & Thérapeutique* 8, no 4 (juillet 2012): 199 - 205. doi:10.1016/j.nephro.2012.03.002.
- (133) Rigalleau, V., M.-C. Beauvieux, C. Gonzalez, C. Raffaitin, C. Lasseur, C. Combe, P. Chauveau, et al. « Estimation of Renal Function in Patients with Diabetes ». *Diabetes & Metabolism* 37, no 5 (novembre 2011): 359-366. doi:10.1016/j.diabet.2011.05.002.
- (134) Conseil Scientifique des Concours de l'Internat en Pharmacie- édition de novembre 2009 ([www.cnci.univ-paris5.fr](http://www.cnci.univ-paris5.fr) : consulté le 20 avril 2013)
- (135) Pucci, Laura, Stefano Triscornia, Daniela Lucchesi, Carmen Fotino, Giovanni Pellegrini, Ennia Pardini, Roberto Miccoli, Stefano Del Prato, et Giuseppe Penno. « Cystatin C and Estimates of Renal Function: Searching for a Better Measure of Kidney Function in Diabetic Patients ». *Clinical Chemistry* 53, n° 3 (mars 2007): 480 - 488. doi:10.1373/clinchem.2006.076042.
- (136) Grubb, A. « Diagnostic Value of Analysis of Cystatin C and Protein HC in Biological Fluids ». *Clinical Nephrology* 38 Suppl 1 (1992): S20-27.
- (137) Vinge, E., B. Lindergård, P. Nilsson-Ehle, et A. Grubb. « Relationships among Serum Cystatin C, Serum Creatinine, Lean Tissue Mass and Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults ». *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 59, n° 8 (décembre 1999): 587-592. doi:10.1080/00365519950185076.
- (138) Penel, N., M. Nguyen, M. Degardin, et C. Fournier. « Evaluation de la fonction glomérulaire par le dosage de la cystatine C. Absence d'influence de l'état nutritionnel ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 15, n° 4 (juillet 2000): 255 - 257. doi:10.1016/S0923-2532(00)80023-X.
- (139) Knight, Eric L., Jacobien C. Verhave, Donna Spiegelman, Hans L. Hillege, Dick de Zeeuw, Gary C. Curhan, et Paul E. de Jong. « Factors Influencing Serum Cystatin C Levels Other than Renal Function and the Impact on Renal Function Measurement ». *Kidney International* 65, n° 4 (avril 2004): 1416 - 1421. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x.
- (140) Galteau, M. M., M. Guyon, R. Gueguen, et G. Siest. « Determination of Serum Cystatin C: Biological Variation and Reference Values ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC* 39, n° 9 (septembre 2001): 850 - 857. doi:10.1515/CCLM.2001.141.
- (141) Hansen, D., F. N. Bennedbaek, M. Høier-Madsen, L. Hegedüs, et B. B. Jacobsen. « A Prospective Study of Thyroid Function, Morphology and Autoimmunity in Young Patients with Type 1 Diabetes ». *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 148, n° 2 (février 2003): 245-251.
- (142) Hanukoglu, Aaron, Avraam Mizrachi, Ilan Dalal, Osnat Admoni, Yardena Rakover, Zvy Bistrizter, Arie Levine, et al. « Extraprostatic Autoimmune Manifestations in Type 1 Diabetes Patients and Their First-Degree Relatives: A Multicenter Study ». *Diabetes Care* 26, n° 4 (avril 2003): 1235-1240.
- (143) Faesch, S., F. Jennane, I. Izembart, L. Chatenoud, P. Taupin, D. Martin, M. Polak, et J.-J. Robert. « [Thyroiditis and gluten intolerance: extrapancreatic auto-immune diseases associated with type 1 diabetes] ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 14, n° 1 (janvier 2007): 24-30. doi:10.1016/j.arcped.2006.09.025.
- (144) De Block, C. E., I. H. De Leeuw, J. J. Vertommen, R. P. Rooman, M. V. Du Caju, C.

- M. Van Campenhout, J. J. Weyler, et al. « Beta-Cell, Thyroid, Gastric, Adrenal and Coeliac Autoimmunity and HLA-DQ Types in Type 1 Diabetes ». *Clinical and Experimental Immunology* 126, n° 2 (novembre 2001): 236-241.
- (145) Holmes, G. K. T. « Screening for Coeliac Disease in Type 1 Diabetes ». *Archives of Disease in Childhood* 87, n° 6 (décembre 2002): 495-498.
- (146) Le moniteur des pharmaciens – n°2720/2721-cahier 11-15 mars 2008
- (147) American Diabetes Association. « Standards of Medical Care in Diabetes--2011 ». *Diabetes Care* 34 Suppl 1 (janvier 2011): S11-61. doi:10.2337/dc11-S011.
- (148) Frédéric Pitetti-L'insulinothérapie du diabète de type 1 au quotidien : rôle du pharmacien -Impact pharmacien-n°346 du 7 novembre 2012-p14-15-16
- (149) Cryer, Philip E., Stephen N. Davis, et Harry Shamoon. « Hypoglycemia in Diabetes ». *Diabetes Care* 26, n° 6 (juin 2003): 1902-1912.
- (150) Boyle, P. J., N. S. Schwartz, S. D. Shah, W. E. Clutter, et P. E. Cryer. « Plasma Glucose Concentrations at the Onset of Hypoglycemic Symptoms in Patients with Poorly Controlled Diabetes and in Nondiabetics ». *The New England Journal of Medicine* 318, n° 23 (9 juin 1988): 1487-1492. doi:10.1056/NEJM198806093182302.
- (151) Tenzer-Iglesias, Penny, et Michael H. Shannon. « Managing Hypoglycemia in Primary Care ». *The Journal of Family Practice* 61, n° 10 Suppl (octobre 2012): S1-8.
- (152) Chico, Ana, Pablo Vidal-Ríos, Montserrat Subirà, et Anna Novials. « The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemias in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control ». *Diabetes Care* 26, n° 4 (avril 2003): 1153-1157.
- (153) Cryer, Philip E. « The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes ». *Diabetes* 57, n° 12 (décembre 2008): 3169-3176. doi:10.2337/db08-1084.
- (154) Diedrich, Laura, Darleen Sandoval, et Stephen N. Davis. « Hypoglycemia Associated Autonomic Failure ». *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society* 12, n° 5 (octobre 2002): 358-365. doi:10.1007/s10286-002-0035-9.
- (155) Lachérade, J. -C. « Les conséquences de l'hypoglycémie ». *Réanimation* 17, n° 5 (juillet 2008): 437-441. doi:10.1016/j.reaurg.2008.04.001.
- (156) Briscoe, Vanessa J., et Stephen N. Davis. « Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management ». *Clinical Diabetes* 24, n° 3 (7 janvier 2006): 115-121. doi:10.2337/diaclin.24.3.115.
- (157) Van den Berghe, Greet, Pieter Wouters, Frank Weekers, Charles Verwaest, Frans Bruyninckx, Miet Schetz, Dirk Vlasselaers, Patrick Ferdinande, Peter Lauwers, et Roger Bouillon. « Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients ». *New England Journal of Medicine* 345, n° 19 (2001): 1359-1367. doi:10.1056/NEJMoa011300.
- (158) Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. « Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A Report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia ». *Diabetes Care* 28, n° 5 (mai 2005): 1245-1249.
- (159) Cryer, Philip E. « Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes ». *The New England Journal of Medicine* 350, n° 22 (27 mai 2004): 2272-2279. doi:10.1056/NEJMra031354.
- (160) « Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group ». *Diabetes Care* 10, n° 1 (1 janvier 1987): 1 - 19. doi:10.2337/diacare.10.1.1.
- (161) Nathan, David M., Patricia A. Cleary, Jye-Yu C. Backlund, Saul M. Genuth, John M. Lachin, Trevor J. Orchard, Philip Raskin, Bernard Zinman, et Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. « Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes ». *The New England Journal of Medicine* 353, n° 25 (22 décembre 2005): 2643-2653. doi:10.1056/NEJMoa052187.
- (162) Westerberg, Dyanne P. « Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment ». *American Family Physician* 87, n° 5 (1 mars 2013): 337-346.
- (163) Wilson, Val. « Diagnosis and Treatment of Diabetic Ketoacidosis ». *Emergency Nurse: The Journal of the RCN Accident and Emergency Nursing Association* 20, n° 7 (novembre 2012): 14-18; quiz 19. doi:10.7748/en2012.11.20.7.14.c9405.
- (164) Edge, J. A., M. E. Ford-Adams, et D. B. Dunger. « Causes of Death in Children with

- Insulin Dependent Diabetes 1990-96 ». *Archives of Disease in Childhood* 81, n° 4 (octobre 1999): 318-323.
- (165) S. PAULIN, S. GRANPERRET-VAUTIER, A. PENFORMIS-Acidocétose Diabétique-Traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI-Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2ème édition, 2009
- (166) Kitabchi, Abbas E., Guillermo E. Umpierrez, John M. Miles, et Joseph N. Fisher. « Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes ». *Diabetes Care* 32, n° 7 (juillet 2009): 1335-1343. doi:10.2337/dc09-9032.
- (167) Wolfsdorf, Joseph, Maria E. Craig, Denis Daneman, David Dunger, Julie Edge, Warren Lee, Arlan Rosenbloom, Mark Sperling, et Ragnar Hanas. « Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Diabetes ». *Pediatric Diabetes* 10 (1 septembre 2009): 118-133. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00569.x.
- (168) Della Manna, Thais, Leandra Steinmetz, Paula R. Campos, Sylvia C. L. Farhat, Cláudio Schvartsman, Hilton Kuperman, Nuvarte Setian, et Durval Damiani. « Subcutaneous Use of a Fast-Acting Insulin Analog: An Alternative Treatment for Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis ». *Diabetes Care* 28, n° 8 (août 2005): 1856-1861.
- (169) Schmetz, Anne V. N., Mariëlle H. Dekker-Maas, Marianne P. den Breejen, et Theo C. J. Sas. « [Mauriac syndrome--a rare complication of type 1 diabetes mellitus] ». *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 156, n° 28 (2012): A4678.
- (170) Madhu, S. V., Rajesh Jain, Saket Kant, et Ved Prakash. « Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Type 1 Diabetes Mellitus ». *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 17, n° 4 (juillet 2013): 764-765. doi:10.4103/2230-8210.113780.
- (171) Cosserat, J., et M. Gayraud. « Atteintes hépatiques au cours du diabète ». *Hépatogastro* 9, n° 2 (2002): 103-110.
- (172) Brindisi, M.-C., B. Bouillet, B. Vergès, et S. Halimi. « Cardiovascular Complications in Type 1 Diabetes Mellitus ». *Diabetes & Metabolism* 36, n° 5 (novembre 2010): 341-344. doi:10.1016/j.diabet.2010.06.002.
- (173) Järvisalo, M. J., L. Jartti, K. Näntö-Salonen, K. Irjala, T. Rönnemaa, J. J. Hartiala, D. S. Celermajer, et O. T. Raitakari. « Increased Aortic Intima-Media Thickness: A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children ». *Circulation* 104, n° 24 (11 décembre 2001): 2943-2947.
- (174) Larsen, J. R., M. Brekke, L. Bergengen, L. Sandvik, H. Arnesen, K. F. Hanssen, et K. Dahl-Jorgensen. « Mean HbA1c over 18 Years Predicts Carotid Intima Media Thickness in Women with Type 1 Diabetes ». *Diabetologia* 48, n° 4 (avril 2005): 776 - 779. doi:10.1007/s00125-005-1700-z.
- (175) Rathsmann, Björn, Stefan Rosfors, Ake Sjöholm, et Thomas Nyström. « Early Signs of Atherosclerosis Are Associated with Insulin Resistance in Non-Obese Adolescent and Young Adults with Type 1 Diabetes ». *Cardiovascular Diabetology* 11 (2012): 145. doi:10.1186/1475-2840-11-145.
- (176) Gill, G. V., A. Woodward, I. F. Casson, et P. J. Weston. « Cardiac Arrhythmia and Nocturnal Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes--the "Dead in Bed" Syndrome Revisited ». *Diabetologia* 52, n° 1 (janvier 2009): 42-45. doi:10.1007/s00125-008-1177-7.
- (177) Raccach, D. « Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré ». *EMC - Endocrinologie* 1, n° 1 (janvier 2004): 29 - 42. doi:10.1016/j.emcend.2003.10.003.
- (178) « The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial ». *Diabetes* 44, n° 8 (août 1995): 968-983.
- (179) Grauslund, Jakob. « Eye Complications and Markers of Morbidity and Mortality in Long-Term Type 1 Diabetes ». *Acta Ophthalmologica* 89 Thesis 1 (février 2011): 1-19. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02105.x.
- (180) « The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group ». *The New England Journal of Medicine* 329, n° 14 (30 septembre 1993): 977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401.
- (181) Gardiner, Tom A., Desmond B. Archer, Tim M. Curtis, et Alan W. Stitt. « Arteriolar Involvement in the Microvascular Lesions of Diabetic Retinopathy: Implications for Pathogenesis ». *Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)* 14, n° 1 (janvier 2007): 25-38. doi:10.1080/10739680601072123.

- (182) Dupas, B., et P. Massin. « Les traitements intravitréens de la rétinopathie diabétique: Intravitreal treatments for diabetic retinopathy ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 5, n° 5 (octobre 2011): 549-555. doi:10.1016/S1957-2557(11)70306-6.
- (183) P. MASSIN, A. ERGINAY-Rétinopathie diabétique-Elsevier Masson : 2<sup>ème</sup> édition, 2010 – p23-]
- (184) [www.alfediam.org](http://www.alfediam.org)
- (185) Massin, P. « [New treatments for diabetic retinopathy] ». *Journal Français D'ophtalmologie* 34, n° 7 (septembre 2011): 491-497. doi:10.1016/j.jfo.2011.04.007.
- (186) Braden, G. L., J. G. Mulhern, M. H. O'Shea, S. V. Nash, A. A. Ucci, et M. J. Germain. « Changing Incidence of Glomerular Diseases in Adults ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 35, n° 5 (mai 2000): 878-883.
- (187) Villar, Emmanuel, et Philippe Zaoui. « [Diabetes and chronic kidney disease: lessons from renal epidemiology] ». *Néphrologie & Thérapeutique* 6, n° 7 (décembre 2010): 585-590. doi:10.1016/j.nephro.2010.08.002.
- (188) Mogensen, C. E., C. K. Christensen, et E. Vittinghus. « The Stages in Diabetic Renal Disease. With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy ». *Diabetes* 32 Suppl 2 (mai 1983): 64-78.
- (189) Ouerdane, K., S. Aouiche, M. Frioui, A. Ait Boudaoud, A. Ragguem, et A. Boudiba. « PO43 Fréquence de la neuropathie diabétique douloureuse dans une population algéroise de 400 malades ». *Diabetes & Metabolism*, Résumés des communications de la réunion scientifique de la SFD, de la SFD Paramédical et de l'AJD, 39, Supplement 1 (29 mars 2013): A30-A31. doi:10.1016/S1262-3636(13)71739-7.
- (190) AboElAsrar, Mohammed A., Nancy S. Elbarbary, Dina E. Elshennawy, et Amin M. Omar. « Insulin-like Growth Factor-1 Cytokines Cross-Talk in Type 1 Diabetes Mellitus: Relationship to Microvascular Complications and Bone Mineral Density ». *Cytokine* 59, n° 1 (juillet 2012): 86-93. doi:10.1016/j.cyto.2012.03.019.
- (191) Vickers, Martyn A., et Eric A. Wright. « Erectile Dysfunction in the Patient with Diabetes Mellitus ». *The American Journal of Managed Care* 10, n° 1 Suppl (janvier 2004): S3-11; quiz S12-16.
- (192) Kofod-Andersen, Kristoffer, et Lise Tarnow. « Prevalence of Gastroparesis-Related Symptoms in an Unselected Cohort of Patients with Type 1 Diabetes ». *Journal of Diabetes and Its Complications* 26, n° 2 (avril 2012): 89 - 93. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.02.009.
- (193) G. Said. Neuropathies diabétiques. EMC - Neurologie 2009:1-9 [Article 17-109-A-10].
- (194) Attal, N., G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, et European Federation of Neurological Societies. « EFNS Guidelines on the Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain: 2010 Revision ». *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 17, n° 9 (septembre 2010): 1113-e88. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
- (195) Hartemann, A., N. Attal, D. Bouhassira, I. Dumont, H. Gin, S. Jeanne, G. Said, et J. -L. Richard. « Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse ». *Médecine des Maladies Métaboliques*, Hors-série 4: Référentiel de la Société Francophone du Diabète - Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse, 5, n° 5, Supplement 1 (septembre 2011): 1-34. doi:10.1016/S1957-2557(11)70072-4.
- (196) Preshaw, Philip M. « Diabetes and Periodontitis: What's It All About? » *Practical Diabetes* 30, n° 1 (1 janvier 2013): 9-10a. doi:10.1002/pdi.1732.
- (197) S. AZOGUI-LEVY, F. ANAGNOSTOU, D. ETIENNE – Manifestations bucco-dentaire du diabète sucré – traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI – Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2<sup>ème</sup> édition, 2009
- (198) Lalla, Evanthia, Bin Cheng, Shantanu Lal, Selma Kaplan, Barney Softness, Ellen Greenberg, Robin S. Goland, et Ira B. Lamster. « Diabetes Mellitus Promotes Periodontal Destruction in Children ». *Journal of Clinical Periodontology* 34, n° 4 (avril 2007): 294-298. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01054.x.
- (199) Kota, Sunil Kumar, Sruti Jammula, Siva Krishna Kota, Lalit Kumar Meher, et Kirtikumar D. Modi. « Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum: A Case-Based Review of Literature ». *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16, n° 4 (juillet 2012): 614-620. doi:10.4103/2230-8210.98023.
- (200) Dissemond, Joachim. « Images in Clinical Medicine. Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum ». *The New England Journal of Medicine* 366, n° 26 (28 juin 2012): 2502.

doi:10.1056/NEJMicm1109700.

- (201) P. SENET, S. BENAMOR, O. CHOSIDOW – Peau et diabète – traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI – Paris : Flammarion Medecine-Sciences 2 ème édition, 2009
- (202) Pătraşcu, V., Claudia Giurcă, Raluca Niculina Ciurea, et Claudia Valentina Georgescu. « Disseminated Granuloma Annulare: Study on Eight Cases ». *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie* 54, n° 2 (2013): 327-331.
- (203) « Le pied du diabétique : attention, danger ! » *EM-Consulte*. Consulté le 5 août 2014. <http://www.em-consulte.com/article/155197/figures/le-pied-du-diabetique-attention-danger>.
- (204) G. HA VAN, A. HARTEMANN-HEURTIER, M. LEJEUNE, S. JACQUEMINET, S. JEANNE, P. MENOUE, F. GREAU, F. KOSKAS, PH. CLUZEL et J. P. DANAN – Le pied diabétique – traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI – Paris : Flammarion Medecine-Sciences 2 ème édition, 2009
- (205) « Comment je prends en charge un mal perforant plantaire diabétique ». *EM-Consulte*. Consulté le 5 août 2014. <http://emcv2-consulte-preprod.jouve-hdi.com/article/163057/comment-je-prends-en-charge-un-mal-perforant-plant>.
- (206) Goldstein, D. E., R. R. Little, R. A. Lorenz, J. I. Malone, D. Nathan, et C. M. Peterson. « Tests of Glycemia in Diabetes ». *Diabetes Care* 18, n° 6 (juin 1995): 896-909.
- (207) S. AZOGUI-LEVY, F. ANAGNOSTOU, D. ETIENNE – Manifestations bucco-dentaire du diabète sucré – traité de diabétologie coordonné par A. GRIMALDI – Paris : Flammarion Medecine-Sciences 2 ème édition, 2009
- (208) Goldstein, David E., Randie R. Little, Rodney A. Lorenz, John I. Malone, David Nathan, Charles M. Peterson, et David B. Sacks. « Tests of Glycemia in Diabetes ». *Diabetes Care* 27, n° 7 (juillet 2004): 1761-1773.
- (209) « Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. American Diabetes Association ». *Tennessee Medicine: Journal of the Tennessee Medical Association* 93, n° 11 (novembre 2000): 419-429.
- (210) Caquet, René. « Corps cétoniques ». In *250 examens de laboratoire (11e édition)*, édité par René Caquet, 105 - 106. Paris: Elsevier Masson, 2010. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294710339500637>.
- (211) Poon, R., et I. Hinberg. « One-Step Elimination of Interference of Free-Sulfhydryl-Containing Drugs with Chemstrip Ketone Readings ». *Clinical Chemistry* 36, n° 8 Pt 1 (août 1990): 1527-1528.
- (212) Rosenbloom, A. L., et J. I. Malone. « Recognition of Impending Ketoacidosis Delayed by Ketone Reagent Strip Failure ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 240, n° 22 (24 novembre 1978): 2462-2464.
- (213) Plüddemann, Annette, Carl Heneghan, Christopher P. Price, Jane Wolstenholme, et Matthew Thompson. « Point-of-Care Blood Test for Ketones in Patients with Diabetes: Primary Care Diagnostic Technology Update ». *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* 61, n° 589 (août 2011): 530-531. doi:10.3399/bjgp11X588600.
- (214) Taboulet, P., N. Deconinck, A. Thurel, L. Haas, J. Manamani, R. Porcher, C. Schmit, J.-P. Fontaine, et J.-F. Gautier. « Correlation between Urine Ketones (acetoacetate) and Capillary Blood Ketones (3-Beta-Hydroxybutyrate) in Hyperglycaemic Patients ». *Diabetes & Metabolism* 33, no 2 (avril 2007): 135-139. doi:10.1016/j.diabet.2006.11.006.
- (215) Bunn, H. F., D. N. Haney, S. Kamin, K. H. Gabbay, et P. M. Gallop. « The Biosynthesis of Human Hemoglobin A1c. Slow Glycosylation of Hemoglobin in Vivo ». *The Journal of Clinical Investigation* 57, no 6 (juin 1976): 1652-1659. doi:10.1172/JCI108436.
- (216) Lenters-Westra, Erna, Roger K. Schindhelm, Henk J. Bilo, et Robbert J. Slingerland. « Haemoglobin A1c: Historical Overview and Current Concepts ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 99, no 2 (février 2013): 75-84. doi:10.1016/j.diabres.2012.10.007.
- (217) Roszyk, L., B. Faye, V. Sapin, F. Somda, et I. Tauveron. « Glycated Haemoglobin (HbA1c): Today and Tomorrow ». *Annales D'endocrinologie* 68, no 5 (octobre 2007): 357-365. doi:10.1016/j.ando.2007.06.004.
- (218) American Diabetes Association. « Standards of Medical Care in Diabetes--2011 ». *Diabetes Care* 34 Suppl 1 (janvier 2011): S11-61. doi:10.2337/dc11-S011.
- (219) Makris, Konstantinos, et Loukia Spanou. « Is There a Relationship between Mean Blood Glucose and Glycated Hemoglobin? » *Journal of Diabetes Science and Technology*

- 5, no 6 (novembre 2011): 1572-1583.
- (220) Farmer, Andrew. « Use of HbA1c in the Diagnosis of Diabetes ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 345 (2012): e7293.
- (221) Slama, Gérard. « Conseil Diététique Aux Diabétiques ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 43, no. 3 (June 2008): 152–156. doi:10.1016/S0007-9960(08)73716-7.
- (222) Faure, Sébastien, Mary Meliani-Pohu, Angélique Marzellier, Hélène Caillemet, et Hélène Lerivérend. « L'autosurveillance glycémique ». *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 522 (janvier 2013): 20-26. doi:10.1016/j.actpha.2012.11.004.
- (223) Sachon, C., N. Masseboeuf, et A. Grimaldi. « Alimentation et insulinothérapie fonctionnelle ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 1, n° 3 (septembre 2007): 26-32. doi:10.1016/S1957-2557(07)91992-6.
- (224) [www.afd.asso.fr](http://www.afd.asso.fr)
- (225) Atkinson, M. A., et G. S. Eisenbarth. « Type 1 Diabetes: New Perspectives on Disease Pathogenesis and Treatment ». *Lancet* 358, no 9277 (21 juillet 2001): 221 - 229. doi:10.1016/S0140-6736(01)05415-0.
- (226) Blicklé, J. -F., et J. -M. Brogard. « Les débuts de l'insulinothérapie en France ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 7, no 2 (mars 2013): 185-190. doi:10.1016/S1957-2557(13)70523-6.
- (227) Dorchy, H. « [Rational use of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetic children and adolescents: personal experience] ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 13, no 9 (septembre 2006): 1275 - 1282. doi:10.1016/j.arcped.2006.06.015.
- (228) Waton, J. "L'allergie à L'insuline : Mise Au Point." *Revue Française d'Allergologie* 51, no. 3 (April 2011): 336–342. doi:10.1016/j.reval.2011.01.022.
- (229) Brown, H., F. Sanger, et R. Kitai. « The Structure of Pig and Sheep Insulins ». *The Biochemical Journal* 60, no 4 (août 1955): 556-565.
- (230) Mosbah, H., et F. Andreelli. « Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 6, no 3 (juin 2012): 215-219. doi:10.1016/S1957-2557(12)70396-6.
- (231) Bouglé, A., et D. Annane. « [Effect of insulin: from the cell to the total body] ». *Annales Françaises D'anesthésie Et De Réanimation* 28, no 5 (mai 2009): e193 - 199. doi:10.1016/j.annfar.2009.02.029.
- (232) <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/7Transports/1Transports.htm>
- (233) Mueckler, Mike, et Bernard Thorens. « The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters ». *Molecular Aspects of Medicine* 34, no 2 - 3 (juin 2013): 121 - 138. doi:10.1016/j.mam.2012.07.001.
- (234) Seematter, G., R. Chioléro, et L. Tappy. « Métabolisme du glucose en situation physiologique ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28, no 5 (mai 2009): e175-e180. doi:10.1016/j.annfar.2009.02.031.
- (235) Vergès, B. « Lipides et diabète de type 1 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 7, no 5 (octobre 2013): 437-442. doi:10.1016/S1957-2557(13)70533-9.
- (236) Sola, A., E. Larger, J. M'Bemba, F. Elgrably, and G. Slama. "Les Nouvelles Insulines : Intérêts et Inconvénients." *Réanimation* 15, no. 6 (November 2006): 454–460. doi:10.1016/j.reaurg.2006.09.009.
- (237) Vajo, Z., J. Fawcett, et W. C. Duckworth. « Recombinant DNA Technology in the Treatment of Diabetes: Insulin Analogs ». *Endocrine Reviews* 22, n° 5 (octobre 2001): 706 - 717. doi:10.1210/edrv.22.5.0442.
- (238) Rungby, Jørgen, Birgitte Brock, et Ole Schmitz. « New Strategies in Insulin Treatment: Analogues and Noninvasive Routes of Administration ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 19, n° 2 (avril 2005): 127-132. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00306.x.
- (239) [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr)
- (240) Agin, A., et R. Sapin. « Analogues et dosages d'insuline : le cas général et le cas particulier de la glargine ». *Médecine Nucléaire, 4e symposium bioclinique - Diabète*, 34, n° 10 (octobre 2010): 571-582. doi:10.1016/j.mednuc.2010.07.014.
- (241) <http://www.pharmaetudes.com>
- (242) Robert, Jean-Jacques. « Diabète de type 1 □: diagnostic, traitement par l'insuline, équilibre glycémique et complications ». *Revue Francophone des Laboratoires*, 51es Journées de biologie clinique, 2009, n° 409, Supplement 1 (février 2009): 19 - 21.

- doi:10.1016/S1773-035X(09)70222-9.
- (243) Verge, Danilo. « [Biotechnological and administration innovations in insulin therapy] ». *Médecine Sciences: M/S* 20, n° 11 (novembre 2004): 986 - 998. doi:10.1051/medsci/20042011986.
- (244) Zib, Ivana, et Philip Raskin. « Novel Insulin Analogues and Its Mitogenic Potential ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 8, n° 6 (novembre 2006): 611-620. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00567.x.
- (245) Doroz édition 2013
- (246) Bhatnagar, Sonika, Deepa Srivastava, M. S. K. Jayadev, et A. K. Dubey. « Molecular Variants and Derivatives of Insulin for Improved Glycemic Control in Diabetes ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 91, n° 3 (juillet 2006): 199 - 228. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2005.05.012.
- (247) Gerich, John E. « Insulin Glargine: Long-Acting Basal Insulin Analog for Improved Metabolic Control ». *Current Medical Research and Opinion* 20, n° 1 (janvier 2004): 31-37. doi:10.1185/030079903125002711.
- (248) Gerich, John E. « Novel Insulins: Expanding Options in Diabetes Management ». *The American Journal of Medicine* 113, n° 4 (septembre 2002): 308-316.
- (249) Gómez-Pérez, Francisco J., et Juan A. Rull. « Insulin Therapy: Current Alternatives ». *Archives of Medical Research* 36, n° 3 (juin 2005): 258 - 272. doi:10.1016/j.arcmed.2005.03.012.
- (250) Howey, D. C., R. R. Bowsher, R. L. Brunelle, et J. R. Woodworth. « [Lys(B28), Pro(B29)]-Human Insulin. A Rapidly Absorbed Analogue of Human Insulin ». *Diabetes* 43, n° 3 (mars 1994): 396-402.
- (251) Torlone, E., C. Fanelli, A. M. Rambotti, G. Kassi, F. Modarelli, A. Di Vincenzo, L. Epifano, M. Ciofetta, S. Pampanelli, et P. Brunetti. « Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Glucose Counterregulation Following Subcutaneous Injection of the Monomeric Insulin Analogue [Lys(B28),Pro(B29)] in IDDM ». *Diabetologia* 37, n° 7 (juillet 1994): 713-720.
- (252) monographie de l'insuline asparte : [http://caf.novonordisk.ca/PDF\\_Files/our\\_products/NovoRapid/NovoRapid\\_FREPM.pdf](http://caf.novonordisk.ca/PDF_Files/our_products/NovoRapid/NovoRapid_FREPM.pdf)
- (253) Dailey, George, Julio Rosenstock, Robert G. Moses, et Kirk Ways. « Insulin Glulisine Provides Improved Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes ». *Diabetes Care* 27, n° 10 (octobre 2004): 2363-2368.
- (254) Lindholm, Anders. « New Insulins in the Treatment of Diabetes Mellitus ». *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* 16, n° 3 (juin 2002): 475 - 492. doi:10.1053/bega.2002.0321.
- (255) Sauvanet, J. -P. « La nouvelle gamme d'analogues de l'insuline NovoMix® FlexPen® ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 1, n° 4 (novembre 2007): 107. doi:10.1016/S1957-2557(07)74163-9.
- (256) Dussol, Bertrand. « Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie ». *Néphrologie & Thérapeutique* 6, no 3 (juin 2010): 180 - 199. doi:10.1016/j.nephro.2010.03.004.
- (257) Tang, Xulei, Lin Yang, Zhiyu He, et Jingfang Liu. « Insulin Glargine and Cancer Risk in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis ». *PLoS One* 7, no 12 (2012): e51814. doi:10.1371/journal.pone.0051814.
- (258) Colmers, I. N., S. L. Bowker, L. A. Tjosvold, and J. A. Johnson. "Insulin Use and Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies." *Diabetes & Metabolism* 38, no. 6 (December 2012): 485-506. doi:10.1016/j.diabet.2012.08.011.
- (259) Ratner, R. E., T. M. Phillips, et M. Steiner. « Persistent Cutaneous Insulin Allergy Resulting from High-Molecular-Weight Insulin Aggregates ». *Diabetes* 39, no 6 (juin 1990): 728-733.
- (260) Brange, J. « The New Era of Biotech Insulin Analogues ». *Diabetologia* 40 Suppl 2 (juillet 1997): S48-53.
- (261) Hordern, S. V. M., et D. L. Russell-Jones. « Insulin Detemir, Does a New Century Bring a Better Basal Insulin? » *International Journal of Clinical Practice* 59, n° 6 (juin 2005): 730-739. doi:10.1111/j.1368-5031.2005.00544.x.
- (262) Chatterjee, Sudesna, Jennifer R. Tringham, et Melanie J. Davies. « Insulin Glargine and Its Place in the Treatment of Types 1 and 2 Diabetes Mellitus ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 7, n° 10 (juillet 2006): 1357-1371. doi:10.1517/14656566.7.10.1357.

- (263) Soran, Handrean, et Naveed Younis. « Insulin Detemir: A New Basal Insulin Analogue ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 8, n° 1 (janvier 2006): 26 - 30. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00487.x.
- (264) Mériot, Cécile. « L'insuline et ses différents modes d'injection ». *Actualités Pharmaceutiques*, Matériel d'injection de l'insuline et d'autocontrôle glycémique, conseils d'utilisation, 47, n° 478 (octobre 2008): 12-15. doi:10.1016/S0515-3700(08)70106-X.
- (265) Hanaire-BROUTIN, H. « Insulinothérapie et autosurveillance glycémique : schéma thérapeutique et recommandations ». *Diabetes & Metabolism*, Autosurveillance glycémique, 29, n° 2, Part 2 (avril 2003): 2S21-2S25. doi:10.1016/S1262-3636(03)72770-0.
- (266) Boileau, P., B. Merle, et P. -F. Bougnères. « Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent ». *EMC - Pédiatrie* 2, n° 2 (mai 2005): 163 - 178. doi:10.1016/j.emcped.2005.01.001.
- (267) Sauvanet, J.-P. "Insuline Sous-cutanée : Importance de La Technique D'injection." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 2, no. 3 (May 2008): 267–269. doi:10.1016/S1957-2557(08)71670-5.
- (268) Gin, H, and H Hanaire-BROUTIN. "Reproducibility and Variability in the Action of Injected Insulin." *Diabetes & Metabolism* 31, no. 1 (February 2005): 7–13. doi:10.1016/S1262-3636(07)70160-X.
- (269) Guerci, B., et J. P. Sauvanet. « Subcutaneous Insulin: Pharmacokinetic Variability and Glycemic Variability ». *Diabetes & Metabolism* 31, no 4 Pt 2 (septembre 2005): 4S7-4S24.
- (270) Sauvanet, J.-P. "Technique D'injection de L'insuline : Que Font Les Patients En France ? : Insulin Injection Technique: What Are the Practices of Diabetic Patients, in France." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 4, no. 4 (September 2010): 428–437. doi:10.1016/S1957-2557(10)70088-2.
- (271) [www.bd.com](http://www.bd.com)  
<http://www.bd.com/be/diabetes/french/page.aspx?cat=31976&id=62666>
- (272) Keith, Katherine, David Nicholson, et Douglas Rogers. « Accuracy and Precision of Low-Dose Insulin Administration Using Syringes, Pen Injectors, and a Pump ». *Clinical Pediatrics* 43, n° 1 (février 2004): 69-74.
- (273) Steckmeyer, Chloé, Sébastien Georget, et Michèle Labrude. « Étude du référencement de seringues à insuline de sécurité ». *Le Pharmacien Hospitalier* 42, no 169 (juin 2007): 81-90. doi:10.1016/S0768-9179(07)90068-1.
- (274) Halimi, S., I. Tauveron, and B. Vergès. "Un Nouveau Système D'injection D'insuline « Daily Dose » : Pour Quel Usage ?" *Médecine Des Maladies Métaboliques* 7, no. 2 (March 2013): 162–168. doi:10.1016/S1957-2557(13)70514-5.
- (275) Owens, D. R., B. Zinman, et G. B. Bolli. « Insulins Today and beyond ». *Lancet* 358, no 9283 (1 septembre 2001): 739-746. doi:10.1016/S0140-6736(01)05842-1.
- (276) Callanquin, J., C. Camuzeaux, and P. Labrude. "11 - Matériel Du Diabétique." In *Le Matériel de Maintien à Domicile (4e Édition, Revue et Augmentée)*, 137–146. Paris: Elsevier Masson, 2008.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294088537500113>.
- (277) Shalitin, S., et M. Phillip. « The Role of New Technologies in Treating Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus ». *Pediatric Diabetes* 8 Suppl 6 (octobre 2007): 72-79. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00279.x.
- (278) Uzun S. Inanc N, Azal S. Determining optimal needle length for subcutaneous insulin injection. *J Diab Nursing* 2001 ; 5 :83-7
- (279) Frid, A., L. Hirsch, R. Gaspar, D. Hicks, G. Kreugel, J. Liersch, C. Letondeur, et al. « New Injection Recommendations for Patients with Diabetes ». *Diabetes & Metabolism* 36 Suppl 2 (septembre 2010): S3-18. doi:10.1016/S1262-3636(10)70002-1.
- (280) Kreugel, Gillian, Joost C. Keers, Michiel N. Kerstens, et Bruce H. R. Wolffenbuttel. « Randomized Trial on the Influence of the Length of Two Insulin Pen Needles on Glycemic Control and Patient Preference in Obese Patients with Diabetes ». *Diabetes Technology & Therapeutics* 13, n° 7 (juillet 2011): 737-741. doi:10.1089/dia.2011.0010.
- (281) Hirsch, Laurence J., Michael A. Gibney, John Albanese, Shankang Qu, Kenneth Kassler-Taub, Leslie J. Klaff, et Timothy S. Bailey. « Comparative Glycemic Control, Safety and Patient Ratings for a New 4 Mm X 32G Insulin Pen Needle in Adults with Diabetes ». *Current Medical Research and Opinion* 26, n° 6 (juin 2010): 1531 - 1541. doi:10.1185/03007995.2010.482499.
- (282) Hanaire, H., V. Melki, et N. Puech. « Pompes à insuline externes et implantables dans

- le diabète de type 1 □: bénéfices et perspectives ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 6, n° 6 (décembre 2012): 477-483. doi:10.1016/S1957-2557(12)70466-2.
- (283) <http://www.diabete-france.net/>
- (284) Phillip, Moshe, Tadej Battelino, Henry Rodriguez, Thomas Danne, Francine Kaufman, European Society for Paediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, American Diabetes Association, et European Association for the Study of Diabetes. « Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group: Consensus Statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes ». *Diabetes Care* 30, n° 6 (juin 2007): 1653-1662. doi:10.2337/dc07-9922.
- (285) Hasselmann, C., E. Bonnemaïson, N. Faure, I. Mercat, M. Bouïllo Pépin-Donat, N. Magontier, A. Chantepie, et F. Labarthe. « [Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes mellitus] ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 19, n° 6 (juin 2012): 593 - 598. doi:10.1016/j.arcped.2012.03.051.
- (286) Pickup, John, Martin Mattock, et Sally Kerry. « Glycaemic Control with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Compared with Intensive Insulin Injections in Patients with Type 1 Diabetes: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 324, n° 7339 (23 mars 2002): 705.
- (287) Weissberg-Benchell, Jill, Jeanne Antisdell-Lomaglio, et Roopa Seshadri. « Insulin Pump Therapy: A Meta-Analysis ». *Diabetes Care* 26, n° 4 (avril 2003): 1079-1087.
- (288) Doyle, Elizabeth A., Stuart A. Weinzimer, Amy T. Steffen, Jo Ann H. Ahern, Miranda Vincent, et William V. Tamborlane. « A Randomized, Prospective Trial Comparing the Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion with Multiple Daily Injections Using Insulin Glargine ». *Diabetes Care* 27, n° 7 (juillet 2004): 1554-1558.
- (289) Jeha, George S., Lefkothea P. Karaviti, Barbara Anderson, E. O'Brian Smith, Susan Donaldson, Toniean S. McGirk, et Morey W. Haymond. « Insulin Pump Therapy in Preschool Children with Type 1 Diabetes Mellitus Improves Glycemic Control and Decreases Glucose Excursions and the Risk of Hypoglycemia ». *Diabetes Technology & Therapeutics* 7, n° 6 (décembre 2005): 876-884. doi:10.1089/dia.2005.7.876.
- (290) Pickup, J. C., et A. J. Sutton. « Severe Hypoglycaemia and Glycaemic Control in Type 1 Diabetes: Meta-Analysis of Multiple Daily Insulin Injections Compared with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 25, n° 7 (juillet 2008): 765-774. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x.
- (291) Nimri, Revital, Naomi Weintrob, Hadassa Benzaquen, Regina Ofan, Gila Fayman, et Moshe Phillip. « Insulin Pump Therapy in Youth with Type 1 Diabetes: A Retrospective Paired Study ». *Pediatrics* 117, n° 6 (juin 2006): 2126-2131. doi:10.1542/peds.2005-2621.
- (292) Cukierman-Yaffe, Tali, Noa Konvalina, et Ohad Cohen. « Key Elements for Successful Intensive Insulin Pump Therapy in Individuals with Type 1 Diabetes ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 92, n° 1 (avril 2011): 69-73. doi:10.1016/j.diabres.2011.01.002.
- (293) Schmid, Volkmar, Cloth Hohberg, Marcus Borchert, Thomas Forst, et Andreas Pfützner. « Pilot Study for Assessment of Optimal Frequency for Changing Catheters in Insulin Pump Therapy-Trouble Starts on Day 3 ». *Journal of Diabetes Science and Technology* 4, n° 4 (juillet 2010): 976-982.
- (294) Olinder, Anna Lindholm, Kerstin Ternulf Nyhlin, et Bibbi Smide. « Reasons for Missed Meal-Time Insulin Boluses from the Perspective of Adolescents Using Insulin Pumps: "Lost Focus" ». *Pediatric Diabetes* 12, n° 4 Pt 2 (juin 2011): 402-409. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00688.x.
- (295) Riveline, J. P., M. C. Vantighem, C. Fermon, C. Brunet, J. F. Gautier, E. Renard, G. Charpentier, et EVADIAC group. « Subcutaneous Insulin Resistance Successfully Circumvented on Long Term by Peritoneal Insulin Delivery from an Implantable Pump in Four Diabetic Patients ». *Diabetes & Metabolism* 31, n° 5 (novembre 2005): 496-498.
- (296) Baillet-Rudoni, Sabine, Dominique Apostol, Geneviève Vaillant, Jean-Marcel Brun, Eric Renard, et EVADIAC Study Group. « Implantable Pump Therapy Restores Metabolic Control and Quality of Life in Type 1 Diabetic Patients with Buschke's Nonsystemic Scleroderma ». *Diabetes Care* 29, n° 7 (juillet 2006): 1710. doi:10.2337/dc06-0582.
- (297) Renard, E., and P. Schaepelynck-Bélicar. "Implantable Insulin Pumps. A Position Statement About Their Clinical Use." *Diabetes & Metabolism* 33, no. 2 (April 2007): 158-

166. doi:10.1016/j.diabet.2006.10.004.
- (298) Broussolle, C., N. Jeandidier, et H. Hanaire-BROUTIN. « French Multicentre Experience of Implantable Insulin Pumps. The EVADIAC Study Group. Evaluation of Active Implants in Diabetes Society ». *Lancet* 343, n° 8896 (26 février 1994): 514-515.
- (299) Bucher, P., Z. Mathe, L. H. Buhler, A. Andres, D. Bosco, T. Berney, et P. Morel. « Le traitement du diabète de type I par transplantation ». *Annales de Chirurgie* 130, n° 6-7 (juillet 2005): 374-383. doi:10.1016/j.anchir.2005.06.001.
- (300) Sutherland, D. E. R., R. Gruessner, R. Kandswamy, A. Humar, B. Hering, et A. Gruessner. « Beta-Cell Replacement Therapy (pancreas and Islet Transplantation) for Treatment of Diabetes Mellitus: An Integrated Approach ». *Transplantation Proceedings* 36, n° 6 (août 2004): 1697-1699. doi:10.1016/j.transproceed.2004.06.069.
- (301) Oberholzer, J., et Ph Morel. « [Perspectives for diabetes treatment through pancreas transplantation or islet transplantation] ». *Diabetes & Metabolism* 28, n° 4 Pt 2 (septembre 2002): 2S27-22S32.
- (302) Benhamou, Pierre-Yves, et François Bayle. « [Pancreatic islet transplantation, results, techniques, perspectives and indications] ». *Presse Médicale (Paris, France: 1983)* 33, n° 14 Pt 1 (28 août 2004): 961-965.
- (303) Hafiz, Muhammad M., Raquel N. Faradji, Tatiana Froud, Antonello Pileggi, David A. Baidal, Pablo Cure, Gaston Ponte, et al. « Immunosuppression and Procedure-Related Complications in 26 Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Allogeneic Islet Cell Transplantation ». *Transplantation* 80, n° 12 (27 décembre 2005): 1718-1728.
- (304) Brennan, Daniel C., M. Brendan Shannon, Matthew J. Koch, Kenneth S. Polonsky, Niraj Desai, et James Shapiro. « Portal Vein Thrombosis Complicating Islet Transplantation in a Recipient with the Factor V Leiden Mutation ». *Transplantation* 78, n° 1 (15 juillet 2004): 172-173.
- (305) Noguchi, Hirofumi. « Pancreatic Islet Transplantation ». *World Journal of Gastrointestinal Surgery* 1, n° 1 (30 novembre 2009): 16-20. doi:10.4240/wjgs.v1.i1.16.
- (306) Shapiro, A. M. James, Camillo Ricordi, et Bernhard Hering. « Edmonton's Islet Success Has Indeed Been Replicated Elsewhere ». *Lancet* 362, n° 9391 (11 octobre 2003): 1242. doi:10.1016/S0140-6736(03)14526-6.
- (307) "Greffe D'îlots Pour Diabète de Type 1 □: Résultat à Long Terme." *Revue Francophone Des Laboratoires* 2010, no. 419 (February 2010): 21. doi:10.1016/S1773-035X(10)70378-6.
- (308) Ramesh, Arjun, Preeti Chhabra, et Kenneth L. Brayman. « Pancreatic Islet Transplantation in Type 1 Diabetes Mellitus: An Update on Recent Developments ». *Current Diabetes Reviews* 9, n° 4 (juillet 2013): 294-311.
- (309) Karter, A. J., L. M. Ackerson, J. A. Darbinian, R. B. D'Agostino, A. Ferrara, J. Liu, et J. V. Selby. « Self-Monitoring of Blood Glucose Levels and Glycemic Control: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry ». *The American Journal of Medicine* 111, n° 1 (juillet 2001): 1-9.
- (310) Schütt, M., W. Kern, U. Krause, P. Busch, A. Dapp, R. Grziwotz, I. Mayer, et al. « Is the Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose Related to Long-Term Metabolic Control? Multicenter Analysis Including 24,500 Patients from 191 Centers in Germany and Austria ». *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 114, n° 7 (juillet 2006): 384-388. doi:10.1055/s-2006-924152.
- (311) Ziegler, Ralph, Bettina Heidtmann, Doerte Hilgard, Sabine Hofer, Joachim Rosenbauer, Reinhard Holl, et DPV-Wiss-Initiative. « Frequency of SMBG Correlates with HbA1c and Acute Complications in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes ». *Pediatric Diabetes* 12, n° 1 (février 2011): 11-17. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x.
- (312) Mériot, Cécile. "L'autocontrôle Glycémique En Pratique." *Actualités Pharmaceutiques* 47, no. 478 (October 2008): 16-26. doi:10.1016/S0515-3700(08)70107-1.
- (313) [accucheck.fr](http://accucheck.fr)
- (314) [menarini.fr](http://menarini.fr)
- (315) <http://www.iso.org>
- (316) Bailey, Timothy, Anna Chang, Paul D. Rosenblit, Loretta Jones, Gillian Teft, Steven Setford, et John Mahoney. « A Comprehensive Evaluation of the Performance of the Test Strip Technology for OneTouch Verio Glucose Meter Systems ». *Diabetes Technology & Therapeutics* 14, no 8 (août 2012): 701-709. doi:10.1089/dia.2011.0260.
- (317) Solignac, Marie. « Innovation dans le traitement du diabète : des aiguilles de

- technologie Pentapoint™ 5 biseaux ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 6, no 3 (juin 2012): 256. doi:10.1016/S1957-2557(12)70410-8.
- (318) « Accu-Chek® Mobile : mis à la disposition des diabétiques traités par insuline, en France ». EM-Consulte. Consulté le 12 août 2014. <http://www.em-consulte.com/article/775043/article/accuhcek-mobile-mis-a-la-disposition-des-diabeti>.
- (319) [www.abott.fr](http://www.abott.fr)
- (320) Battu, Valérie. "Les Lecteurs de Glycémie et Consommables." *Actualités Pharmaceutiques* 52, no. 528 (September 2013): 53–56. doi:10.1016/j.actpha.2013.06.019.
- (321) Carnet d'autosurveillance One Touch
- (322) Mascret, Caroline. "La Gestion Des Déchets D'activités de Soins à Risques Infectieux Produits Par Les Patients En Auto-traitement (DASRI-PAT)." *Actualités Pharmaceutiques* 52, no. 523 (February 2013): 59–60. doi:10.1016/j.actpha.2012.12.001.
- (323) <http://www.legifrance.gouv.fr>
- (324) [www.ars.sante.fr](http://www.ars.sante.fr)
- (325) Al, Juan Ruiz et. "Cours d'insulinothérapie fonctionnelle adaptés au vécu du patient." *Diabète* Volume 298, no. 22 (June 8, 2011): 1255–1259.
- (326) Paris, I. ; Hanon, F. ; Université Catholique de Louvain. « Insulinothérapie fonctionnelle ». *Endocrino-diabetologie. LOUVAIN MEDICAL*; 129, 3; (2010) : 32-35
- (327) Ronsin O, Dufaitre L. Les analogues de l'insuline. John Libbey Eurotex, Paris 2006 :115-126
- (328) Penfornis, A., S. Chabroux, et A. Grimaldi. « [Flexible intensive insulin therapy: a change in mentalities] ». *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Française De Médecine Interne* 29, n° 11 (novembre 2008): 857 - 860. doi:10.1016/j.revmed.2008.02.008.
- (329) DAFNE Study Group. « Training in Flexible, Intensive Insulin Management to Enable Dietary Freedom in People with Type 1 Diabetes: Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) Randomized Controlled Trial ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 20 Suppl 3 (juin 2003): 4-5.
- (330) Grimm, J. J., K. Hegar, et W. Berger. « [Functional insulin therapy in the type 1 diabetic] ». *Journées Annuelles De Diabétologie De l'Hôtel-Dieu*, 2000, 145-154.
- (331) Mohn, A., C. Kavan, E. Bourcelot, C. Zimmermann, and A. Penfornis. "Insulinothérapie Fonctionnelle : Un Modèle D'approche Éducative Pour Les Patients Ayant Un Diabète de Type 1." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 6, no. 6 (December 2012): 469–476. doi:10.1016/S1957-2557(12)70465-0.
- (332) Sämman, A., I. Mühlhauser, R. Bender, Ch Kloos, et U. A. Müller. « Glycaemic Control and Severe Hypoglycaemia Following Training in Flexible, Intensive Insulin Therapy to Enable Dietary Freedom in People with Type 1 Diabetes: A Prospective Implementation Study ». *Diabetologia* 48, n° 10 (octobre 2005): 1965 - 1970. doi:10.1007/s00125-005-1905-1.
- (333) Hegar, K. E., H. Schächinger, et W. Berger. « [Reduction of severe hypoglycemia by functional insulin therapy of type I diabetes mellitus] ». *Praxis* 91, n° 3 (16 janvier 2002): 53-60.
- (334) Floriot, M., C. Halter, R. Fay, M. Wolf, P. Dupont, S. Hamant, A. Schereffer, P. Bohme, B. Guerci, and O. Ziegler. "P158 Impact de L'éducation à L'insulinothérapie Fonctionnelle Sur Les Apports Alimentaires." *Diabetes & Metabolism* 36 (March 2010): A76. doi:10.1016/S1262-3636(10)70306-2.
- (335) Grimm, J. J., W. Berger, et J. Ruiz. « [Functional insulin therapy: patient education and algorithms] ». *Diabetes & Metabolism* 28, n° 4 Pt 2 (septembre 2002): 2S15-12S18.
- (336) Sachon, C., A. Heurtier, et A. Grimaldi. « [So-called "functional" insulin therapy] ». *Diabetes & Metabolism* 24, n° 6 (décembre 1998): 556-559.
- (337) Sachon, Claude. « [Functional insulin therapy] ». *La Revue Du Praticien* 53, n° 11 (1 juin 2003): 1169-1174.
- (338) Documents internes de l'hôpital Claude Huriez, service d'endocrinologie
- (339) Kelley, David E. « Sugars and Starch in the Nutritional Management of Diabetes Mellitus ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 78, n° 4 (octobre 2003): 858S-864S.
- (340) Snell-Bergeon, J. K., C. Chartier-Logan, D. M. Maahs, L. G. Ogden, J. E. Hokanson, G. L. Kinney, R. H. Eckel, J. Ehrlich, et M. Rewers. « Adults with Type 1 Diabetes Eat a High-Fat Atherogenic Diet That Is Associated with Coronary Artery Calcium ». *Diabetologia* 52, n° 5 (mai 2009): 801-809. doi:10.1007/s00125-009-1280-4.

- (341) Carroll, Mary F., et David S. Schade. « The Dawn Phenomenon Revisited: Implications for Diabetes Therapy ». *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 11, n° 1 (février 2005): 55-64. doi:10.4158/EP.11.1.55.
- (342) Riveline, J.-P., and S. Halimi. "Les Dispositifs de Prélèvements Capillaires Pour L'auto-surveillance Glycémique." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 4, Supplement 1 (September 2010): S46–S48. doi:10.1016/S1957-2557(10)70146-2.
- (343) Lucidarme, Nadine, Corinne Alberti, Isabelle Zaccaria, Emmanuel Claude, and Nadia Tubiana-Rufi. "Alternate-Site Testing Is Reliable in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes, Except at the Forearm for Hypoglycemia Detection." *Diabetes Care* 28, no. 3 (March 1, 2005): 710–711. doi:10.2337/diacare.28.3.710.
- (344) Halter, C., M. Floriot, R. Fay, P. Böhme, I. Dedenon, O. Ziegler, and B. Guerci. "Comparaison Pharmacodynamique D'un Analogue Lent de L'insuline et D'un Débit de Base Unique Délivré Par Pompe Lors de L'épreuve de Jeûne de L'insulinothérapie Fonctionnelle: Pharmacodynamic Comparison of Long Acting Insulin Analogue and CSII During the Fasting Period of Functional Insulin Therapy." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 4, no. 1 (February 2010): 69–74. doi:10.1016/S1957-2557(10)70012-2.
- (345) Benhamou, P.-Y., C. Garnier, I. Debaty, A. Rueff, C. Gilbert, M. Ressel, C. Siaud, et al. « Basal Insulin Dose in 40 Type 1 Diabetic Patients Remains Stable 1 Year after Educational Training in Flexible Insulin Therapy ». *Diabetes & Metabolism* 36, n° 5 (novembre 2010): 369-374. doi:10.1016/j.diabet.2010.03.006.
- (346) *INPES.fr*
- (347) Desalme, A., D. Quilliot, and O. Ziegler. "Les Catégories D'aliments." *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 39, no. 3 (June 2004): 217–228. doi:10.1016/S0007-9960(04)94456-2.
- (348) Répertoire général des aliments, INRA, CLIQUAL. Table de composition générale. 2<sup>ème</sup> édition.1995. Editions Lavoisier-Tec & Doc, Paris.
- (349) <http://diabpump1.free.fr/fichiers/equivalences%20glucidiques.pdf>
- (350) Sauvanet, J. -P. "Le Répertoire En Images Des Glucides : Un Outil Pour L'éducation Nutritionnelle Des Patients Diabétiques Sous Insulinothérapie Fonctionnelle." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 3, no. 6 (December 2009): 635–636. doi:10.1016/S1957-2557(09)73641-7.
- (351) Petit livre de la minceur
- (352) Ryan, Rochelle L., Bruce R. King, Donald G. Anderson, John R. Attia, Clare E. Collins, et Carmel E. Smart. « Influence of and Optimal Insulin Therapy for a Low-Glycemic Index Meal in Children with Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Therapy ». *Diabetes Care* 31, n° 8 (août 2008): 1485-1490. doi:10.2337/dc08-0331.
- (353) Jenkins, D. J., A. R. Leeds, M. A. Gassull, B. Cochet, et G. M. Alberti. « Decrease in Postprandial Insulin and Glucose Concentrations by Guar and Pectin ». *Annals of Internal Medicine* 86, n° 1 (janvier 1977): 20-23.
- (354) Jenkins, D. J., T. M. Wolever, R. H. Taylor, H. Barker, H. Fielden, J. M. Baldwin, A. C. Bowling, H. C. Newman, A. L. Jenkins, et D. V. Goff. « Glycemic Index of Foods: A Physiological Basis for Carbohydrate Exchange ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 34, n° 3 (mars 1981): 362-366.
- (355) Halimi, S., M. Ressel, C. Siaud, and I. Debaty. "Aspects Qualitatifs Des Apports Glucidiques□: Index Glycémique Des Aliments et Fibres Alimentaires." *Médecine Des Maladies Métaboliques* 1, no. 3 (September 2007): 21–25. doi:10.1016/S1957-2557(07)91991-4.
- (356) Nazare, Julie-Anne, François Péronnet, and Martine Laville. "Sucres, Métabolisme Musculaire et Exercice Physique." *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 43, Supplement 1 (December 2008): 2S17–2S20. doi:10.1016/S0007-9960(08)71551-7.
- (357) Laptsev, D. N., M. N. Kruzhkova, G. V. Riabykina, S. D. Poliakov, et I. T. Korneeva. « [Effect of short term graded physical exercise on the level of glycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: data of long term ECG monitoring and registration of motor activity] ». *Kardiologija* 52, n° 6 (2012): 48- 54.
- (358) [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/enseignement\\_therapeutique\\_pour\\_maladies\\_chroniques/documents/bouche.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/enseignement_therapeutique_pour_maladies_chroniques/documents/bouche.pdf)
- (359) Franc, S., D. Dardari, B. Boucherie, J.P. Riveline, M. Biedzinski, C. Petit, E. Requeda, M. Varroud-Vial, G. Hochberg, and G. Charpentier. "P128 Un Algorithme Simple et Efficace D'ajustement de La Dose D'insuline Prandiale En Cas D'activité Physique Chez

- Le Patient Diabétique de Type 1.” *Diabetes & Metabolism* 35, Supplement 1 (March 2009): A58. doi:10.1016/S1262-3636(09)71926-3.
- (360) Dubé, Marie-Christine, Denis Prud’homme, Simone Lemieux, Carole Lavoie, et S. John Weisnagel. « Relation between Energy Intake and Glycemic Control in Physically Active Young Adults with Type 1 Diabetes ». *Journal of Science and Medicine in Sport / Sports Medicine Australia* 17, n° 1 (janvier 2014): 47-50. doi:10.1016/j.jsams.2013.01.009.
- (361) Hanaire, H. « Autosurveillance glycémique et insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1 ». *Médecine des Maladies Métaboliques, Autosurveillance glycémique*, 4, Supplement 1 (septembre 2010): S7-S11. doi:10.1016/S1957-2557(10)70139-5.
- (362) Reffet, S., E. Petit, L. Milliat-Guittard, C. Colin, et C. Thivolet. « O84 Bénéfices de l’insulinothérapie fonctionnelle sur le retentissement psychologique du diabète de type 1 évalués par auto-questionnaires ». *Diabetes & Metabolism, Hors Série 1: Congrès annuel de l’Alfediam Bruxelles, 25-28 mars 2008*, 34, Supplement 3 (mars 2008): H36. doi:10.1016/S1262-3636(08)72894-5.
- (363) Lesven, S., N. Roudaut, E. Sonnet, E. Stindel, et V. Kerlan. « P116 Impact de l’éducation à l’insulinothérapie fonctionnelle sur la qualité de vie ». *Diabetes & Metabolism, Résumés des communications de la réunion scientifique de la SFD et de la SFD Paramédical*, 36, Supplement 1 (mars 2010): A66 - A67. doi:10.1016/S1262-3636(10)70264-0.
- (364) Lesven, S., P. Thuillier, N. Roudaut, E. Sonnet, et V. Kerlan. « P2039 Impact de l’éducation à l’insulinothérapie fonctionnelle sur la qualité de vie ». *Diabetes & Metabolism, Résumés des communications de la réunion scientifique de la SFD, de la SFD Paramédical et de l’AJD*, 39, Supplement 1 (29 mars 2013): A78. doi:10.1016/S1262-3636(13)71949-9.
- (365) Reffet, S., C. Jacquier, G. Joncour Mills, A. Giboreau, et C. Thivolet. « P79 Impact de l’insulinothérapie fonctionnelle sur les choix alimentaires lors d’un repas pris au restaurant chez 11 patients diabétiques de type 1 ». *Diabetes & Metabolism, Special Issue 2: Résumés des communications de la réunion scientifique de la SFD, de la SFD Paramédical et de l’AJD*, 38, Supplement 2 (mars 2012): A50. doi:10.1016/S1262-3636(12)71181-3.
- (366) Garnier, C., I. Debaty, A. Rueff, C. Gilbert, M. Ressel, C. Siaud, E. Boudrot, et al. « O83 Stabilité sur un an des besoins en insuline basale chez 48 diabétiques de type 1 ayant bénéficié d’une éducation thérapeutique à l’insulinothérapie fonctionnelle ». *Diabetes & Metabolism, Hors Série 1: Congrès annuel de l’Alfediam Bruxelles, 25-28 mars 2008*, 34, Supplement 3 (mars 2008): H36. doi:10.1016/S1262-3636(08)72893-3.
- (367) Lesven, S., N. Roudaut, F. Couturaud, et V. Kerlan. « P69 Insulinothérapie fonctionnelle □: doses basales et rajouts ». *Diabetes & Metabolism, Hors Série 1: Congrès annuel de l’Alfediam Bruxelles, 25-28 mars 2008*, 34, Supplement 3 (mars 2008): H63. doi:10.1016/S1262-3636(08)72981-1.
- (368) Benhamou, P.-Y., C. Garnier, I. Debaty, A. Rueff, C. Gilbert, M. Ressel, C. Siaud, et al. « Basal Insulin Dose in 40 Type 1 Diabetic Patients Remains Stable 1 Year after Educational Training in Flexible Insulin Therapy ». *Diabetes & Metabolism* 36, no 5 (novembre 2010): 369-374. doi:10.1016/j.diabet.2010.03.006.
- (369) Hopkins, David, Ian Lawrence, Peter Mansell, Gillian Thompson, Stephanie Amiel, Michael Campbell, et Simon Heller. « Improved Biomedical and Psychological Outcomes 1 Year after Structured Education in Flexible Insulin Therapy for People with Type 1 Diabetes: The U.K. DAFNE Experience ». *Diabetes Care* 35, no 8 (août 2012): 1638-1642. doi:10.2337/dc11-1579.
- (370) Cooke D, Bond R, Lawton J, Rankin D, Heller S, Clark M, Speight J; U.K. NIHR DAFNE Study Group. « Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life ». *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):270-2. doi: 10.2337/dc12-0080.
- (371) Bendik, C. Falconnier, U. Keller, N. Moriconi, A. Gessler, Ch Schindler, H. Zulewski, J. Ruiz, et J. J. Puder. « Training in Flexible Intensive Insulin Therapy Improves Quality of

- Life, Decreases the Risk of Hypoglycaemia and Ameliorates Poor Metabolic Control in Patients with Type 1 Diabetes ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 83, no 3 (mars 2009): 327- 333. doi:10.1016/j.diabres.2008.11.034.
- (372) Sämann, A., T. Lehmann, C. Kloos, A. Braun, W. Hunger-Dathe, G. Wolf, et U. A. Müller. « Flexible, Intensive Insulin Therapy and Dietary Freedom in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes: A Prospective Implementation Study ». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 25, no 5 (mai 2008): 592- 596. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02406.x.
- (373) Sämann, A., I. Mühlhauser, R. Bender, Ch Kloos, et U. A. Müller. « Glycaemic Control and Severe Hypoglycaemia Following Training in Flexible, Intensive Insulin Therapy to Enable Dietary Freedom in People with Type 1 Diabetes: A Prospective Implementation Study ». *Diabetologia* 48, no 10 (octobre 2005): 1965 - 1970. doi:10.1007/s00125-005-1905-1.
- (374) Bott S<sup>1</sup>, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. « Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia ». *Diabetologia*. 1997 Aug;40(8):926-32.
- (375) Collin, P., J. Louis, F. Hanon, J. Balant, P. Remacle, V. Cousin, S. Sartori, J. Crücke, et I. Paris. « P23 Impact de l'insulinothérapie fonctionnelle sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie du diabétique de type 1 ». *Diabetes & Metabolism, Hors Série 1: Congrès annuel de l'Alfediam Bruxelles, 25-28 mars 2008, 34, Supplement 3 (mars 2008): H48.* doi:10.1016/S1262-3636(08)72935-5.
- (376) Benhamou, P. Y., F. Somers, S. Lablanche, I. Debaty, A. L. Borel, L. Nasse, F. Stanke-Labesque, P. Faure, R. Boizel, et S. Halimi. « Impact of Flexible Insulin Therapy on Blood Glucose Variability, Oxidative Stress and Inflammation in Type 1 Diabetic Patients: The VARIAFIT Study ». *Diabetes & Metabolism*, 24 février 2014. doi:10.1016/j.diabet.2014.01.004.
- (377) [http://www. Roche.fr/portal/Roche-fr/obepi\\_2012](http://www. Roche.fr/portal/Roche-fr/obepi_2012)
- (378) Hartemann-Heurtier A<sup>1</sup>, Sachon C, Masseur N, Corset E, Grimaldi A. « Functional intensified insulin therapy with short-acting insulin analog: effects on HbA1c and frequency of severe hypoglycemia. An observational cohort study ». *Diabetes Metab.* 2003 Feb;29(1):53-7.



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom :** PREVOST

**Prénom :** Elodie

**Titre du mémoire / thèse :** Place de l'insulinothérapie fonctionnelle dans la prise en charge du diabète de type 1

**Mots-clés :** Insulinothérapie fonctionnelle / Diabète de type 1 / diététique / parts glucidiques / ratios / insuline basale / insuline prandiale / éducation thérapeutique

---

**Résumé :**

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie auto-immune multifactorielle touchant 180 000 sujets en France. L'apparition de complications dans l'évolution de la maladie dépend principalement de l'équilibre glycémique qui s'évalue, au moins en partie, grâce à la mesure régulière de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

L'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) est une méthode éducative visant à améliorer l'équilibre glycémique des patients DT1, et à restaurer une vie sociale, familiale et professionnelle de bonne qualité. Cette méthode, enseignée au C.H.R.U. de Lille dans le cadre d'un stage de 5 jours, se base sur l'apprentissage du décompte des glucides et l'adaptation des doses d'insuline aux diverses situations auxquelles peut être confronté le patient DT1 (repas et activité physique, notamment). Le but de l'ITF est de reproduire le plus précisément possible la sécrétion insulinique physiologique, afin d'offrir aux patients une certaine autonomie dans la gestion de leur maladie.

Dans le cadre de ce travail, nous avons évalué l'impact de la formation ITF sur l'équilibre glycémique (taux d'HbA1c) à 6 mois et 1 an, de 79 patients DT1 recrutés au C.H.R.U. de Lille. Les résultats suggèrent qu'au moins à un an, l'ITF aurait un impact bénéfique sur l'équilibre glycémique des patients DT1, les taux d'HbA1c ayant diminué en moyenne de  $0,44 \pm 0,82\%$ .

Bien que préliminaire, cette étude contribue à illustrer la place de l'ITF dans la prise en charge du DT1, encourageant les équipes soignantes à développer l'enseignement de l'ITF et les patients à poursuivre cette pratique au quotidien.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. BROUSSEAU Thierry, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Mlle DUMONT Julie, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** M. FLOQUET Philippe, Docteur en Pharmacie