

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

**Soutenue publiquement le 20 Septembre 2022
Par Mme LANGE Cécile**

**PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
ATTEINTS DE DIABETE DE TYPE 1**

Membres du jury :

Président : Pr Thierry Brousseau, PU-PH, CHU de Lille - Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme Julie Dumont, MCU - Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme Bénédicte Herbaux, pharmacien d'officine - Lezennes

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
 Vice-président Ressources humaines
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Etienne PEYRAT
 Christel BEAUCOURT
 Olivier COLOT
 Kathleen O'CONNOR
 Jérôme FONCEL
 Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
 Premier Vice-Doyen
 Vice-Doyen Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoires-Partenariats
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen International et Communication
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Guillaume PENEL
 Éric BOULANGER
 Damien CUNY
 Sébastien D'HARANCY
 Hervé HUBERT
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENROTH
 Claire PINÇON
 Vincent SOBANSKI
 Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
 Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté
 Responsable des Services
 Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
 Benjamin BERTIN
 Stéphanie DELBAERE
 Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|----------|-------------------------------|-------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |

| | | | | |
|-----|--------------|-----------|--|----|
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--|-------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |

| | | | | |
|-----|---------------|-----------------|--|----|
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|-----------------|---|-------------|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-------------|-----------------|---------------|--|--------------------|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | | | |
|-----|--------------------|-----------------|--|----|
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|---|----|
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|--|-------------|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |

| | | | | |
|----|-----------|-----------|--|----|
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|-------------|---------|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

Cette thèse ne serait pas la même sans l'implication de nombreuses personnes à qui j'aimerais témoigner toute ma gratitude.

Mr Thierry Brousseau, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Mme Julie Dumont, merci d'avoir bien voulu me suivre dans la réalisation de ce travail. Vous vous êtes montrée disponible et bienveillante, vous m'avez apporté de précieux conseils, et ce, malgré que mon travail ait été très étalé dans le temps.

Mme Bénédicte Herbaux, merci de m'avoir accompagnée depuis le stage de deuxième année et ce pendant toute la durée de mes études. Merci de m'avoir fait confiance, et pour tout ce que vous m'avez transmis.

L'équipe de la pharmacie du Grand Stade, merci Manue et Anne-So pour tout ce que vous m'avez appris. Merci de m'avoir transmis cet amour du métier. Merci aussi pour les crises de rire. J'ai adoré travailler à vos côtés. Merci à Val pour l'année que nous avons passée ensemble, travailler n'a jamais été aussi plaisant.

Maman, merci de me soutenir depuis toujours, de m'accompagner dans chacun de mes projets. Merci pour la relecture de ce travail. Merci aussi à Yves pour les semaines de révisions, et de rédaction à Smarves.

Papa, merci pour ton soutien. Merci pour les moments de joie que nous partageons avec les filles et Julie, ces pauses m'ont été indispensables.

Mes sœurs, Marie, Sophie et Mathilde, merci pour notre complicité et votre amour, pour tout ce que nous partageons malgré la distance. Merci de m'avoir supporté pendant mes années d'études, de m'avoir fait réviser des soirées entières et simplement d'être vous. Nous sommes un quatuor de choc.

Brian merci pour tout ce que nous avons partagé ces longues années de fac ! Mon binôme de choc, binôme de révisions, de jeux, de cartes et de soirées. Merci aussi d'être présent dans « l'après fac » !

Manon merci pour ces soirées révision internat, pour ces soirées jeux et simplement pour notre amitié post-fac.

Kevin, merci pour ton amour et ton soutien en toutes circonstances. Merci de m'accompagner dans tout ce que j'entreprends. Merci pour tous ces moments partagés, et pour nos projets à venir.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 18 |
| LISTE DES FIGURES..... | 21 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 22 |
| INTRODUCTION..... | 23 |
| PARTIE 1 : LA MALADIE..... | 25 |
| I. DEFINITION..... | 25 |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE..... | 27 |
| II.1. Rupture de tolérance..... | 27 |
| II.2. L'insulite..... | 28 |
| II.3. Immunité cellulaire..... | 29 |
| II.4. Immunité humorale..... | 30 |
| II.5. Évaluation du risque en fonction des auto-anticorps..... | 31 |
| II.6. Histoire naturelle..... | 31 |
| III. EPIDEMIOLOGIE..... | 32 |
| III.1. Au niveau mondial..... | 32 |
| III.1.1. Une incidence et une prévalence en augmentation..... | 32 |
| III.1.2. Disparités régionales de l'incidence du diabète de type 1..... | 33 |
| III.1.3. Incidence, âge, et sexe..... | 35 |
| III.2. Au niveau européen..... | 35 |
| III.3. Au niveau national..... | 36 |
| IV. DETERMINANTS GENETIQUES DU DT1..... | 37 |
| IV.1. Héritabilité du DT1..... | 38 |
| IV.2. Les études d'association par approche gène candidat..... | 38 |
| IV.2.1. Les gènes du système HLA..... | 39 |
| IV.2.2. Le gène de l'insuline..... | 39 |
| IV.3. Les études d'association pangénomiques..... | 40 |
| IV.4. Calcul du GRS : Score de risque génétique..... | 41 |
| V. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX IMPLIQUES DANS LE DT1..... | 41 |
| V.1. Les virus..... | 42 |
| V.1.1. Infections intra-utérines..... | 42 |
| V.1.2. Infections respiratoires et digestives de la petite enfance..... | 43 |
| V.2. Alimentation..... | 43 |
| V.2.1. Lait de vache..... | 43 |
| V.2.2. Gluten..... | 43 |
| V.2.3. Allaitement maternel..... | 44 |
| V.2.4. Vitamine D..... | 44 |
| V.2.5. Autres facteurs alimentaires..... | 44 |
| V.3. Environnement péri-natal..... | 45 |
| V.3.1. Age maternel..... | 45 |
| V.3.2. Poids de naissance..... | 45 |
| V.3.3. Facteurs liés à la mère..... | 45 |
| V.4. Autres facteurs environnementaux..... | 45 |
| V.4.1. Microbiote..... | 45 |
| V.4.2. Vaccination..... | 46 |
| V.4.3. Théorie de l'hygiène..... | 46 |
| V.4.4. Sédentarité..... | 46 |

| | |
|---|----|
| VI. DEPISTAGE..... | 46 |
| VI.1. Dépistage à la pharmacie..... | 46 |
| VI.2. Dépistage des proches : étude INNODIA..... | 47 |
| VII. DIAGNOSTIC..... | 48 |
| VII.1. Les signes cliniques..... | 48 |
| VII.2. Le diagnostic biologique..... | 49 |
| VII.2.1. Mesure de la glycémie plasmatique..... | 49 |
| VII.2.1.1. Méthode à la glucose-oxydase..... | 49 |
| VII.2.1.2. Méthode à l'hexokinase..... | 50 |
| VII.2.2. Critères biologiques de diagnostic..... | 50 |
| VII.2.3. Dosages complémentaires..... | 51 |
| VII.2.3.1. L'insulinémie..... | 51 |
| VII.2.3.2. Le C-peptide..... | 51 |
| VII.2.3.3. Les auto-anticorps..... | 52 |
| VII.2.4. Les variations physiologiques de la glycémie..... | 52 |
| VIII. PATHOLOGIES ASSOCIÉES AU DIABETE DE TYPE 1..... | 52 |
| VIII.1. Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI)..... | 52 |
| VIII.2. Thyroïdites..... | 54 |
| VIII.3. Maladie cœliaque..... | 54 |
| VIII.4. Gastrite auto-immune : maladie de Biermer..... | 54 |
| VIII.5. Arthropathies inflammatoires..... | 55 |
| IX. COMPLICATIONS..... | 55 |
| IX.1. Complications aiguës..... | 55 |
| IX.1.1. Acidocétose..... | 55 |
| IX.1.1.1. Définition..... | 55 |
| IX.1.1.2. Causes..... | 56 |
| IX.1.1.3. Traitement..... | 56 |
| IX.1.1.4. L'œdème cérébral..... | 56 |
| IX.1.2. Hypoglycémies..... | 57 |
| IX.1.2.1. Définition..... | 57 |
| IX.1.2.2. Causes..... | 57 |
| IX.1.3. Risque de mortalité lié au DT1..... | 58 |
| IX.2. Complications chroniques..... | 59 |
| IX.2.1. Microangiopathies..... | 59 |
| IX.2.1.1. Rétinopathie diabétique..... | 59 |
| IX.2.1.2. Néphropathie diabétique..... | 60 |
| IX.2.1.3. Neuropathie diabétique..... | 61 |
| IX.2.2. Macroangiopathie..... | 61 |
| IX.2.3. Facteurs de risque et prévention de ces complications angiopathiques..... | 62 |
| IX.2.4. Complications infectieuses..... | 63 |
| IX.2.4.1. Pied diabétique..... | 63 |
| IX.2.4.2. Autres infections..... | 63 |
| IX.2.5. Complications musculo-squelettiques..... | 64 |
| IX.2.6. Les lipodystrophies..... | 65 |
| IX.2.7. Autres complications..... | 65 |
| PARTIE 2 : TRAITEMENT ET SUIVI DU PATIENT..... | 67 |
| I. L'AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE..... | 67 |
| I.1. Les recommandations et les objectifs..... | 67 |

| | |
|---|----|
| I.2. L'autosurveillance conventionnelle..... | 68 |
| I.2.1. Le prélèvement sanguin..... | 68 |
| I.2.2. Les lecteurs..... | 69 |
| I.2.3. La prise en charge..... | 69 |
| I.2.4. La cétonémie..... | 69 |
| I.3. L'autosurveillance en continu..... | 70 |
| I.3.1. Les continuous glucose monitoring CGM..... | 72 |
| I.3.2. Les flash glucose monitoring FGM..... | 72 |
| I.3.3. Le profil glycémique ambulatoire..... | 74 |
| I.3.4. Etude sur l'efficacité métabolique..... | 76 |
| II. L'INSULINOTHERAPIE..... | 77 |
| II.1. Historique..... | 77 |
| II.2. Les différentes insulines..... | 78 |
| II.2.1. Les insulines rapides..... | 79 |
| II.2.2. Les analogues d'insuline rapide..... | 80 |
| II.2.3. Les insulines d'action intermédiaire..... | 81 |
| II.2.4. Les analogues lents..... | 81 |
| II.2.5. Les insulines mélangées d'action intermédiaire..... | 84 |
| II.2.6. Les analogues mélangés d'action intermédiaire..... | 84 |
| II.3. Les différents dispositifs d'administration..... | 85 |
| II.3.1. Les voies d'administration..... | 85 |
| II.3.1.1. La voie orale..... | 85 |
| II.3.1.2. La voie inhalée..... | 85 |
| II.3.1.3. La voie nasale..... | 86 |
| II.3.2. Les seringues..... | 86 |
| II.3.3. Les stylos..... | 86 |
| II.3.3.1. Les stylos réutilisables..... | 86 |
| II.3.3.2. Les stylos jetables..... | 87 |
| II.3.4. Les pompes à insuline..... | 88 |
| II.3.4.1. Les types de pompe à insuline..... | 88 |
| II.3.4.2. Le fonctionnement d'une pompe à insuline..... | 90 |
| II.3.4.3. Les avantages de la pompe à insuline..... | 91 |
| II.3.4.4. Les inconvénients de la pompe à insuline..... | 91 |
| II.3.4.5. Les indications et contre-indications de la pompe à insuline..... | 92 |
| II.3.5. Les systèmes en boucle fermée : le pancréas artificiel | 92 |
| II.4. Les schémas d'insulinothérapie..... | 93 |
| II.4.1. Les doses..... | 93 |
| II.4.2. Les schémas insuliniques..... | 94 |
| II.4.2.1. Le schéma à deux injections..... | 94 |
| II.4.2.2. Le schéma à trois injections..... | 94 |
| II.4.2.3. Le schéma « basal / bolus » = insulinothérapie intensive..... | 95 |
| II.4.2.4. L'évolution des schémas thérapeutiques..... | 96 |
| II.5. L'insulinothérapie fonctionnelle..... | 97 |
| II.5.1. Les objectifs de l'ITF..... | 97 |
| II.5.2. Les prérequis pour prétendre à l'ITF..... | 98 |
| II.5.3. L'initiation de l'ITF..... | 98 |
| II.5.4. Les différentes phases d'apprentissage..... | 98 |
| II.6. Les effets secondaires de l'insulinothérapie..... | 99 |

| | |
|---|-----|
| III. LES GREFFES..... | 99 |
| III.1. La greffe de pancréas..... | 99 |
| III.2. La greffe d'îlots de Langerhans..... | 99 |
| III.3. Comparaison..... | 100 |
| IV. LES PERSPECTIVES D'AVENIR..... | 101 |
| IV.1. Point de vue technologique..... | 101 |
| IV.1.1. La mesure de la glycémie..... | 101 |
| IV.1.2. La boucle fermée autonome..... | 101 |
| IV.1.3. Les perspectives d'avenir concernant les greffes..... | 101 |
| IV. 2. Point de vue biologique..... | 102 |
| IV.2.1. Remplacement des cellules bêta (173)..... | 102 |
| IV.2.1.1. Xénotransplantation..... | 102 |
| IV.2.1.2. Cellules souches..... | 102 |
| IV.2.2. Thérapie génique..... | 102 |
| IV. 3. Point de vue pharmacologique..... | 103 |
| IV.3.1. L'immunothérapie..... | 103 |
| IV.3.2. Les autres médicaments à l'étude..... | 106 |
| IV.3.2.1. Pramlintide..... | 106 |
| IV.3.2.2. Metformine..... | 106 |
| IV.3.2.3. Inhibiteurs SGLT-2..... | 106 |
| IV.3.2.4. Analogues GLP-1..... | 106 |
| V. SUIVI DU PATIENT ATTEINT DE DT1..... | 107 |
| PARTIE 3 : EDUCATION ET ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT..... | 109 |
| I. LES RESSOURCES ET MISSIONS DU PHARMACIEN..... | 109 |
| I.1. Les ressources à la disposition du pharmacien..... | 109 |
| I.2. Les missions du pharmacien dans l'accompagnement des patients..... | 110 |
| I.2.1. Vérifier et favoriser l'observance..... | 110 |
| I.2.2 Assurer la pharmacovigilance..... | 112 |
| I.2.3. Rôle dans le dépistage et la prévention..... | 112 |
| I.2.4. Informations sur le suivi..... | 112 |
| II. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE..... | 113 |
| II.1. Maîtriser les gestes du quotidien..... | 114 |
| II.1.1. Le prélèvement capillaire..... | 114 |
| II.1.2. La technique d'injection..... | 115 |
| II.1.2.1. Les étapes de l'injection..... | 115 |
| II.1.2.2. Manipulation avec un stylo :..... | 115 |
| II.1.3. Les points clés liés à l'injection d'insuline..... | 116 |
| II.1.3.1. Pourquoi ne faut-il pas réutiliser les aiguilles ?..... | 116 |
| II.1.3.2. Pourquoi faut-il procéder à la rotation des sites d'injection ?..... | 117 |
| II.1.3.3. Quelle taille d'aiguille choisir ?..... | 118 |
| II.1.3.4. Pourquoi faut-il retirer l'aiguille du stylo après l'injection ?..... | 119 |
| II.1.3.5. La conservation de l'insuline..... | 119 |
| II.1.4. Pose du capteur ou de la pompe | 119 |
| II.2. Identifier les déséquilibres de la glycémie..... | 120 |
| II.2.1. L'hypoglycémie modérée..... | 120 |
| II.2.2. L'hypoglycémie sévère..... | 121 |
| II.2.2.1. Le Glucagen-Kit®..... | 121 |
| II.2.2.2. Le Baqsimi®..... | 122 |

| | |
|---|-----|
| II.2.3. L'hyperglycémie..... | 123 |
| II.3. Règles hygiéno-diététiques : Alimentation..... | 123 |
| II.3.1. Une alimentation équilibrée..... | 123 |
| II.3.2. En cas d'insulinothérapie conventionnelle..... | 123 |
| II.3.3. En cas d'insulinothérapie fonctionnelle..... | 124 |
| II.3.4. Apprendre à compter les glucides..... | 124 |
| II.3.5. L'impact de la composition globale de l'assiette..... | 125 |
| II.3.2.1. Les lipides..... | 125 |
| II.3.2.2. Les protéines..... | 125 |
| II.3.6. Les aides et outils disponibles..... | 125 |
| II.4. Règles hygiéno-diététiques : Activités physiques..... | 127 |
| II.4.1. Les bénéfices de l'activité physique sur le DT1..... | 127 |
| II.4.2. Les différents types d'activité physique et leurs conséquences..... | 127 |
| II.4.2.1. L'exercice aérobie..... | 127 |
| II.4.2.2. L'exercice anaérobie..... | 128 |
| II.4.3. Les conseils d'adaptation..... | 128 |
| II.4.3.1. Avant une activité physique programmée..... | 128 |
| II.4.3.2. Pendant l'effort..... | 129 |
| II.4.3.3. Après l'effort..... | 130 |
| II.4.4. Les interdictions..... | 130 |
| II.5. La gestion des déchets..... | 130 |
| III. LES CONSEILS DU QUOTIDIEN..... | 132 |
| III.1. La découverte du diabète..... | 132 |
| III.2. L'école..... | 133 |
| III.3. Le permis de conduire..... | 134 |
| III.4. Les voyages..... | 135 |
| III.5. Le jeûne religieux : exemple du ramadan..... | 136 |
| III.6. La vaccination..... | 137 |
| III.6.1. Vaccination contre la grippe..... | 138 |
| III.6.2. Vaccination contre le pneumocoque..... | 138 |
| III.6.3. Vaccination contre le tétanos..... | 138 |
| III.6.4. Vaccination contre le zona..... | 139 |
| III.6.5. Vaccination contre la COVID-19..... | 139 |
| III.7. L'affection longue durée ALD..... | 139 |
| III.8. La continuité des soins..... | 139 |
| III.8.1. Le dossier pharmaceutique DP..... | 139 |
| III.8.2. Le dossier médical partagé DMP et « Mon Espace Santé »..... | 140 |
| III.9. Prévoir une grossesse..... | 140 |
| III.10. Les métiers interdits..... | 141 |
| III.11. La carte du diabétique..... | 142 |
| CONCLUSION..... | 143 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 144 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------|--|
| ADA | American Diabetes Association |
| AGP | Ambulatory Glucose Profile |
| AI | Auto-immun(e.s) |
| AIRE | AutoImmune Regulator |
| AJD | Aide aux Jeunes Diabétiques |
| ALD | Affection Longue Durée |
| AMA | Agence Mondiale Antidopage |
| ANSES | Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ANTS | Agence Nationale des Titres Sécurisés |
| AOD | Anticoagulants Oraux Direct |
| ARN | Acide Ribonucléique |
| ASG | Auto-Surveillance Glycémique |
| ATG | Anti-Thymocyte Globulin |
| ATP | Adénosine Tri-Phosphate |
| AUT | Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques |
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| AVK | Anti-Vitamine K |
| CETRADIMN | Centre d'Education et de TRAitement du Diabète et des Maladies de la Nutrition |
| CGM | Continuous Glucose Monitoring |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CHUP | Chaussure thérapeutique à Usage Prolongé |
| CHUT | Chaussure thérapeutique à Usage Temporaire |
| DAISY | Diabetes AutoImmunity Study in the Young |
| DAR | Diabetes And Ramadan |
| DASRI | Déchet d'Activité de Soins à Risque Infectieux |

| | |
|-----------------|--|
| DASRIe | Déchet d'Activité de Soins à Risque Infectieux Electronique |
| DCCT | Diabetes Control and Complications Trial |
| DIPP | Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Project |
| DMP | Dossier Médical Partagé |
| DP | Dossier Pharmaceutique |
| DT1 | Diabète de Type 1 |
| EDIC | Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications |
| ETP | Education Thérapeutique du Patient |
| FID | Fédération Internationale du Diabète |
| FFD | Fédération Française du Diabète |
| FGM | Flash Glucose Monitoring |
| GAD | Glutamate Décarboxylase |
| GLP-1 | Glucagon Like Peptide 1 |
| GOD | Glucose Oxydase |
| GWAS | Genome Wide Association Studies |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HbA1c | Hémoglobine glyquée |
| HCSP | Haut Conseil de Santé Publique |
| HGPO | Hyperglycémie Provoquée par voie Orale |
| HK | Hexokinase |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| HR | Hazard Ratio |
| IEC | Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion |
| IgA | Immunoglobulines de type A |
| IgG | Immunoglobulines de type G |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| IPEX (syndrome) | Immunodérégulation, Polyendocrinopathie, et Entéropathie lié au chromosome X |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| ISPAD | International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes |

| | |
|-----------------|---|
| ITF | Insulinothérapie Fonctionnelle |
| LADA | Latent Autoimmune Diabetes |
| MAI | Maladie(s) Auto-immune(s) |
| MODY | Maturity Onset Diabetes of the Young |
| NADH | Hydrure de Nicotinamide Adenine Dinucleotide |
| NK (lymphocyte) | Natural Killer |
| NFC | Near Field Communication |
| NPH | Neutral Protamin Hagedorn |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| OR | Odds-Ratio |
| PA | Pression Artérielle |
| PAI | Projet d'Accueil Individualisé |
| pDC | Cellules Dentritiques présentatrices d'antigène |
| PDM | Personal Diabetes Manager |
| PEAI | PolyEndocrinopathie Auto-immune |
| RR | Risque Relatif |
| SFDT1 | Suivi en France de Patients avec un Diabète de Type 1 |
| SGLT2 | Sodium/glucose cotransporteur 2 |
| SMR | Standardized Mortality Ratio |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TEDDY | The Environmental Determinants of Diabetes in the Young |
| TIR | Time In Range |
| TROD | Test Rapide d'Orientation Diagnostique |
| TSH | Thyroid Stimulating Hormone |
| UTEP | Unité Transversale d'Education du Patient |
| VEGF | Vascular Endothelia Growth Factor |
| VNTR | Variable Number Tandem Repeat |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 1: Evolution de la masse et/ou de la fonction des cellules β chez les patients atteints de DT1(6)..... | 28 |
| Figure 2: Immunohistochimie de l'antigène CD45+ montrant une insulite dans îlot de Langerhans humain (trait d'échelle = 50 μ m) (7)..... | 29 |
| Figure 3: Activation du système immunitaire induisant la destruction des cellules β (8)..... | 29 |
| Figure 4: Capacité de sécrétion d'insuline au cours du temps (17)..... | 32 |
| Figure 5: Incidence par pays, pour 100 000 par an (moins de 15 ans) (21)..... | 34 |
| Figure 6: Incidence pour 100 000 par an en 2019, chez les 0 - 14 ans, selon la FID (22)..... | 35 |
| Figure 7: Incidence pour 100 000 par an de DT1 en 1998, chez les 0 - 14 ans, d'après les résultats d'Eurodiab (27)..... | 36 |
| Figure 8: Evolution du taux d'incidence du DT1 par tranche d'âge en France sur la période 2010-2015 (pour 100 000 et par an) (28)..... | 37 |
| Figure 9: OR des régions chromosomiques impliquées dans le risque de DT1 (33)..... | 40 |
| Figure 10: Signes cliniques du DT1 selon la FID (22)..... | 49 |
| Figure 11: Principe de la mesure de glycémie par la méthode à la glucose oxydase..... | 50 |
| Figure 12: Principe de la mesure de glycémie par la méthode à l'hexokinase..... | 50 |
| Figure 13: Critères biologiques participant au diagnostic du DT1 (22)..... | 51 |
| Figure 14: Exemple de mesure de glycémie capillaire avec le lecteur AccuChek Guide (116). 68 | |
| Figure 15: Exemples d'applicateurs de capteurs : à gauche celui de Dexom G6 [®] (121), au centre celui de Gardian Connect [®] (122), et à droite celui du FreeStyle Libre 2 [®] (123)..... | 70 |
| Figure 16: Différence glycémie capillaire (autopiqueur conventionnel) et concentration interstitielle de glucose (capteurs de glucose) (124)..... | 71 |
| Figure 17: Signification des flèches de tendance FreeStyle Libre [®] (127)..... | 72 |
| Figure 18: Profil glycémique ambulatoire sur LibreView - haut de page (125)..... | 75 |
| Figure 19: Profil glycémique ambulatoire sur LibreView - bas de page (125)..... | 75 |
| Figure 20: Hémoglobine glyquée estimée en fonction de la fréquence quotidienne des scans (en haut à gauche). Temps passé en dessous (en haut à droite), au dessus (en bas à gauche) et dans (en bas à droite) la cible en fonction de la fréquence quotidienne des scans.(132)... 76 | |
| Figure 21: Sécrétion physiologique d'insuline (134)..... | 77 |
| Figure 22: Structure de l'insuline : chaîne A en bleu, chaîne B en vert, ponts disulfure en jaune (137)..... | 79 |
| Figure 23: Efficacité du contrôle glycémique représenté par l'hémoglobine glyquée de Gla-100 vs Gla-300 (142)..... | 83 |
| Figure 24: Prise de poids au cours du temps avec Gla-100 vs Gla-300 (142)..... | 83 |
| Figure 25: Non bioéquivalence entre gla-100 et gla-300 (143)..... | 84 |
| Figure 26: Exemple de pompe à insuline externe (152)..... | 89 |
| Figure 27: Omnipod [®] : la pompe patch (153)..... | 90 |
| Figure 28: Bolus classique et bolus carré (152)..... | 91 |
| Figure 29: Système en boucle fermée DBGL-1 [®] de Diabeloop (158)..... | 93 |
| Figure 30: Schéma à 2 injections : Vert Intermédiaire, Orange Rapide (83)..... | 94 |
| Figure 31: Schéma à 3 injections : Bleu Intermédiaire, Orange Rapide (83)..... | 95 |
| Figure 32: Schéma Basal / Bolus (83)..... | 95 |
| Figure 33: Evolution des schémas thérapeutiques en France chez les enfants participant aux colonies d'été de l'AJD entre 1998 et 2007 (87)..... | 96 |
| Figure 34: Dispositif de mémoire de doses Mallya [®] | 111 |

| | |
|--|-----|
| Figure 35: Stylo NovoPen 6..... | 111 |
| Figure 36: Aiguille BD Micro-Fine UltraTM®..... | 115 |
| Figure 37: Sélection de la dose (108)..... | 115 |
| Figure 38: Aiguilles neuve et réutilisée..... | 116 |
| Figure 39: Rotation des points d'injection..... | 117 |
| Figure 40: Rotation au sein de la zone du nombril..... | 117 |
| Figure 41: Technique d'injection dans le bras..... | 117 |
| Figure 42: Composition de l'espace sous-cutané..... | 118 |
| Figure 43: Geste pli cutané..... | 118 |
| Figure 44: Double boucle de sécurité tubulure pompe à insuline - AJD..... | 120 |
| Figure 45: <i>Glucagen Kit® (230)</i> | 121 |
| Figure 46: Baqsimi®..... | 122 |
| Figure 47: Roulette des glucides (236)(1) quantité de pain, de chips (2) quantité de frites, de châtaignes (3) quantité de pâtes, de riz, de pomme de terre, de semoule, de légumes secs, de maïs (4) quantité de petits pois, de flageolets, de fèves, de purée de pomme de terre en flocons..... | 125 |
| Figure 48: Que mettre dans la boîte jaune DASTRI..... | 130 |
| Figure 49: Les boîtes jaunes patients pour DASRI et Carton violet patient pour DASRIe..... | 131 |
| Figure 50: Les contenants de DASRI à la pharmacie..... | 131 |
| Figure 51: Carte du diabétique - Fédération Française du Diabète..... | 142 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1: Evolution du DT1 chez les 0 - 14 ans dans le monde (20–22)..... | 33 |
| Tableau 2: Classification des PEAI selon Neufeld et Blizzard (75)..... | 53 |
| Tableau 3: Facteurs de risque des micro- et macro-angiopathies (MA)..... | 62 |
| Tableau 4: Evolution des lecteurs de glycémie en 40 ans : 1980 – 2020 (118)..... | 69 |
| Tableau 5: Insulines rapides (Vidal)..... | 80 |
| Tableau 6: Analogues d'insuline rapide (Vidal)..... | 81 |
| Tableau 7: Analogues d'insuline d'action intermédiaire (Vidal)..... | 81 |
| Tableau 8: Analogues d'insuline lents (Vidal)..... | 82 |
| Tableau 9: Insulines mélangées d'action intermédiaire (Vidal)..... | 84 |
| Tableau 10: Analogues d'insuline mélangés d'action intermédiaire (Vidal)..... | 85 |
| Tableau 11: Seringues BD Microfine + ® (150)..... | 86 |
| Tableau 12: Insulines disponibles en stylo jetable en France en 2022 (Vidal)..... | 88 |
| Tableau 13: Comparaison transplantation de pancréas et transplantation d'îlots de Langerhans..... | 100 |
| Tableau 14: Molécules d'immunothérapie ciblant les lymphocytes T..... | 104 |
| Tableau 15: Molécule d'immunothérapie ciblant les lymphocytes B..... | 104 |
| Tableau 16: Molécule d'immunothérapie ciblant des cytokines..... | 105 |
| Tableau 17: Visites chez les spécialistes dans le cadre du suivi..... | 107 |

INTRODUCTION

Le diabète est un terme générique qui regroupe les différents états d'hyperglycémie chronique dont fait partie le diabète de type 1 (DT1). Ce dernier est caractérisé par sa composante auto-immune et son diagnostic généralement établi dans l'enfance ou l'adolescence.

Le DT1 représente 10 % des diabètes. Sa prévalence et son incidence sont en augmentation depuis plusieurs années, ce qui fait de cette maladie un problème de santé publique.

Le diagnostic du DT1, affection longue durée, entraîne de nombreux bouleversements dans la vie affective et sociale du patient et de sa famille.

Maladie multifactorielle, le DT1 aboutit à la destruction des cellules béta pancréatiques productrices d'insuline (hormone majeure du métabolisme glucidique) et induit donc une carence en insuline. Les trois composantes du traitement sont l'administration d'insuline dont le but est de reproduire au mieux l'insulinosécrétion naturelle, mais aussi le respect de règles hygiéno-diététiques liées à l'alimentation et l'activité physique. La gravité de cette maladie repose sur ses complications à plus ou moins long terme.

L'objectif de ce travail est dans une première partie de mieux comprendre cette maladie à travers sa physiopathologie, son épidémiologie, ses caractéristiques cliniques et ses complications.

La seconde partie est consacrée au traitement et à l'autosurveillance glycémique, points clés de l'équilibre glycémique, mais qui présentent une lourde charge pour le patient. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans ce domaine, et des essais sont encore en cours pour améliorer la prise en charge du DT1 ainsi que la qualité de vie des patients.

La gestion du diabète peut être source d'inquiétudes. La prise en charge optimale est pluridisciplinaire ; elle inclut l'éducation thérapeutique au cours de laquelle le pharmacien d'officine intervient. La dernière partie présente la place que le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, peut prendre pour accompagner le patient DT1 tout au long de sa vie, du diagnostic au suivi des complications.

PARTIE 1 : LA MALADIE

Le diabète de type 1 (DT1) ou diabète insulino-dépendant est une maladie chronique multifactorielle à médiation immunitaire, définie par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans. Elle entraîne une carence absolue en insuline et donc une insulino-dépendance.

I. DEFINITION

Il n'existe pas un diabète mais plusieurs diabètes, dont l'étiologie, les mécanismes pathogéniques, l'histoire naturelle et le traitement diffèrent. Les diabètes sont tous caractérisés par l'hyperglycémie.

Le diabète est défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2006) par :

- une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (ou 7 mmol/L) à deux reprises

ou

- une glycémie supérieure à 2 g/L (ou 11 mmol/L) quelque soit le moment de la journée, associé à un signe clinique évocateur (perte de poids inexpliquée, polyurie, polydypsie).

Ces valeurs sont des seuils de glycémie veineuse et non des glycémies capillaires. (1)

Classification des diabètes

Modifiant la classification de 1999, qui présentait les diabètes de types 1 et 2 et leurs sous-types, la classification actuelle de l'OMS date de 2019. (2)

Cette classification présente les différents types de diabètes selon leur étiologie, en distinguant :

(i) Le diabète de type 1 entraîne une carence absolue en insuline suite à la destruction des cellules β pancréatiques via des mécanismes auto-immunitaires. Anciennement appelé « diabète juvénile », il se déclare généralement durant l'enfance, l'adolescence ou chez les jeunes adultes.

(ii) Le diabète de type 2 est le diabète le plus courant, il représente à lui seul 90 à 95 % des diabètes. Généralement associé à un surpoids ou une obésité, ce diabète résulte d'un dysfonctionnement de la cellule β et d'une insulino-résistance.

(iii) Les diabètes hybrides sont des variantes des diabètes précédents :

- Le diabète des adultes à médiation immunitaire d'évolution lente: auparavant appelé le diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), il correspond à un DT1 à marche lente qui se déclare souvent après 40 ans. Le caractère auto-immun met plus de temps à s'exprimer et généralement seul l'auto-anticorps anti-glutamate décarboxylase (GAD) est retrouvé.

- Le diabète de type 2 à tendance cétosique associe une cétose et une carence insulinique passagère.

(iv) Le diabète gestationnel correspond à une hyperglycémie pendant la grossesse. Transitoire, ce diabète disparaît après l'accouchement.

Il ne faut pas le confondre avec un diabète d'un autre type, qui serait diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Le diabète gestationnel augmente le risque de diabète de type 2 après l'accouchement, ainsi que le risque de diabète gestationnel lors d'une future grossesse.

(v) Les diabètes monogéniques résultent de la mutation d'un seul gène entraînant un défaut au niveau des cellules β ou au niveau de l'insuline. Quatorze sous-types de diabètes monogéniques ont été mis en évidence, parmi lesquels on trouve les diabètes MODYs (Maturity Onset Diabetes of the Young) ou le diabète néonatal.

Ces diabètes monogéniques sont rares, représentant 1,5 à 2 % des diabètes. Cependant, ces pourcentages sont peut-être sous-estimés si certains d'entre eux sont identifiés type 1 ou 2 à tort.

Le traitement peut être adapté sur l'anomalie génétique causale. A titre d'exemple, le diabète MODY 3, forme la plus fréquente, répond bien aux sulfonyurées. (3)

(vi) Les diabètes dus à une anomalie du pancréas exocrine : traumatisme, tumeur, inflammation, infection du pancréas exocrine sont susceptibles d'entraîner une hyperglycémie.

(vii) Les diabètes d'origine médicamenteuse surviennent par destruction des cellules β ou par altération de la fonction de l'insuline par les médicaments et produits chimiques de la liste (non exhaustive) suivante : glucocorticoïdes, agonistes α - et β -adrénergiques, hormones thyroïdiennes, thiazidiques, interféron alpha, acide nicotinique, Dilantin, Prynuron (mort-aux-rats).

(viii) Les diabètes provoqués par des troubles endocriniens : la sécrétion excessive d'hormones antagonistes de l'insuline comme le cortisol (syndrome de Cushing), l'hormone de croissance ou le glucagon, entraîne des hyperglycémies qui disparaissent quand la maladie sous-jacente est correctement traitée.

(ix) Les diabètes d'origine infectieuse : le Coxsackievirus, le Cytomégalovirus ou le virus de la rubéole sont suspectés d'être associés à la destruction des cellules β pancréatiques induisant ainsi un diabète.

(x) Syndromes génétiques associés au diabète : le syndrome de Down, l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Turner ou encore la chorée de Huntington sont des exemples de syndromes génétiques auxquels est associée une incidence accrue au diabète.

Seul le DT1 sera étudié dans la suite de ce travail.

La physiopathologie explique comment s'enchaînent les événements qui aboutissent à l'auto-immunité caractéristique de la maladie.

II. PHYSIOPATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Le DT1 est causé par une rupture de tolérance qui entraîne une auto-immunité ciblée contre les cellules β -pancréatiques. La réaction immunitaire est à médiation cellulaire et humorale. Comprendre la physiopathologie du diabète est importante pour envisager des thérapeutiques ciblées sur les dysfonctionnements.

II.1. Rupture de tolérance

Le DT1 est une maladie auto-immune. Dans un contexte de maladie auto-immune, le système immunitaire est dysfonctionnel et s'attaque à des constituants normaux de l'organisme. Dans le cas du diabète, il s'agit d'une réaction ciblée contre les cellules β pancréatiques.

Chez les sujets sains, les antigènes des cellules β sont présentés par les cellules dendritiques aux lymphocytes T CD4+ qui se différencient en lymphocytes T régulateurs (Treg) qui les reconnaissent comme des éléments du « soi » : c'est la tolérance immunitaire. Les diabétiques de type 1 présentent un déficit qualitatif et quantitatif en lymphocytes Treg qui explique la « rupture de tolérance ».

La prédisposition génétique associée à la rencontre d'un stress environnemental est responsable de cette rupture de tolérance. (4) Les antigènes des cellules β présentés aux lymphocytes T CD4+ ne sont plus reconnus comme des éléments du « soi » et ils se différencient en lymphocytes T effecteurs (Teff) qui organisent la réponse immunitaire pour éliminer ces antigènes étrangers.

L'auto-immunité dirigée contre les cellules β n'est pas encore complètement élucidée mais une des hypothèses proposées est que la sur-expression des molécules du HLA (Human Leukocyte Antigen) par les cellules β les rendraient plus sensibles à la reconnaissance par le système immunitaire. (5) Comme détaillée dans la suite de ce travail, la réaction immunitaire est à la fois cellulaire et humorale : elle agit *via* des cellules (lymphocytes T, macrophages) et *via* des anticorps (auto-anticorps puisque dirigés contre le « soi »). L'auto-immunité observée dans le cadre du DT1 est responsable d'une diminution progressive du nombre de cellules β et in fine, d'une totale destruction. Les îlots de Langerhans deviennent atrophiques avec une augmentation relative des cellules α et δ . La destruction des cellules β est sélective et

irréversible ; c'est un processus étalé dans le temps, qui a lieu avant et après l'apparition du diabète.

Le diabète présente une expression clinique quand près de 90 % des cellules β sont détruites. Les cellules β étant responsables de la sécrétion d'insuline, leur destruction entraîne une carence progressive en insuline, rendant les diabétiques de type 1 insulino-dépendants.

Comme le montre la figure 1, la destruction rapide de ces cellules induit un DT1 juvénile, alors que dans le DT1 à marche lente (LADA), l'insulinorequérance est différée de plusieurs mois, car les cellules sont détruites plus lentement. (6)

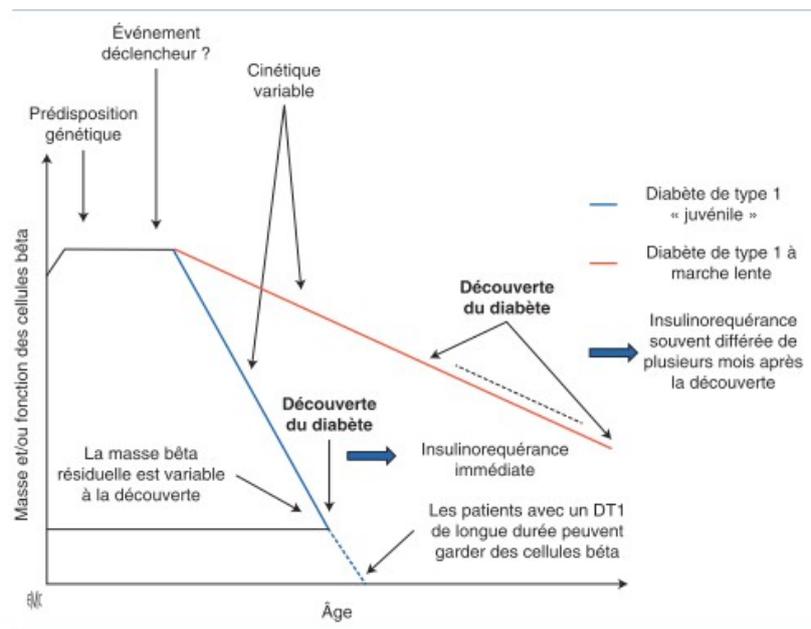


Figure 1: Evolution de la masse et/ou de la fonction des cellules β chez les patients atteints de DT1(6)

II.2. L'insulite

D'un point de vue histologique, il se produit une réaction inflammatoire typique appelée insulite. Celle-ci correspond à une inflammation avec infiltration de lymphocytes T CD8+, de macrophages, et de neutrophiles au niveau des îlots de Langerhans qui contiennent des cellules β . Parfois cette infiltration est plus sévère avec également des lymphocytes T CD20+, des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B et des cellules dendritiques. Le diagnostic de l'insulite est immunohistochimique, quand au moins trois îlots sont infiltrés par au moins 15 cellules présentatrices de l'antigène CD45, une glycoprotéine transmembranaire leucocytaire. La figure 2 montre l'insulite dans deux îlots de Langerhans humains par immunohistochimie de l'antigène CD45+.

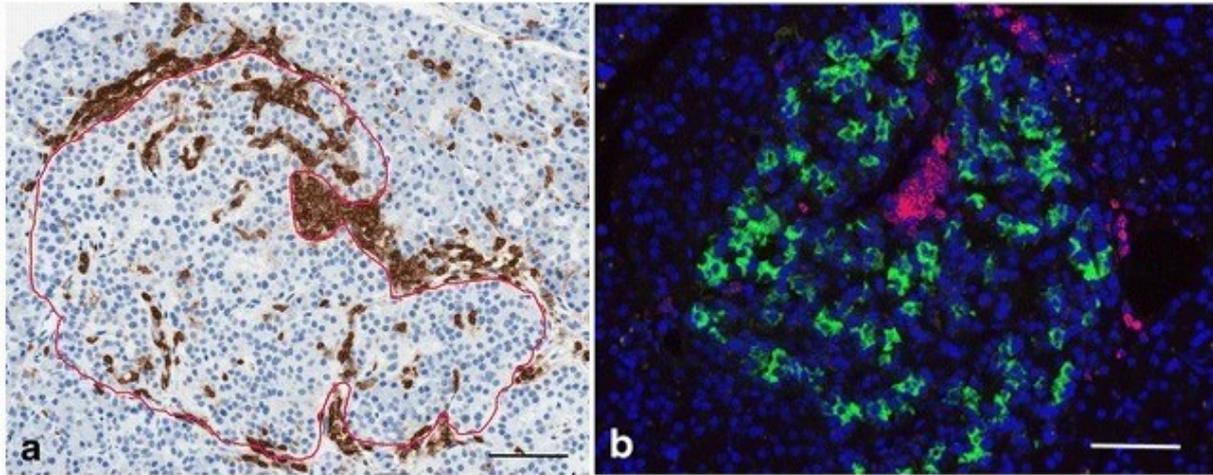


Figure 2: Immunohistochimie de l'antigène CD45+ montrant une insulite dans îlot de Langerhans humain (trait d'échelle = 50µm) (7)

a. un îlot de la région du corps pancréatique d'un garçon de 12 ans atteint de DT1 depuis un an infiltré par des cellules CD45+ nucléées (en marron) entourant et infiltrant l'îlot dont la périphérie est marquée en rouge.

b. un îlot de la région de la queue pancréatique d'une femme de 66 ans atteinte de DT1 depuis 20 ans infiltré par des cellules CD45+ nucléées (en rouge) entourant et infiltrant l'îlot ; insuline (en vert)

II.3. Immunité cellulaire

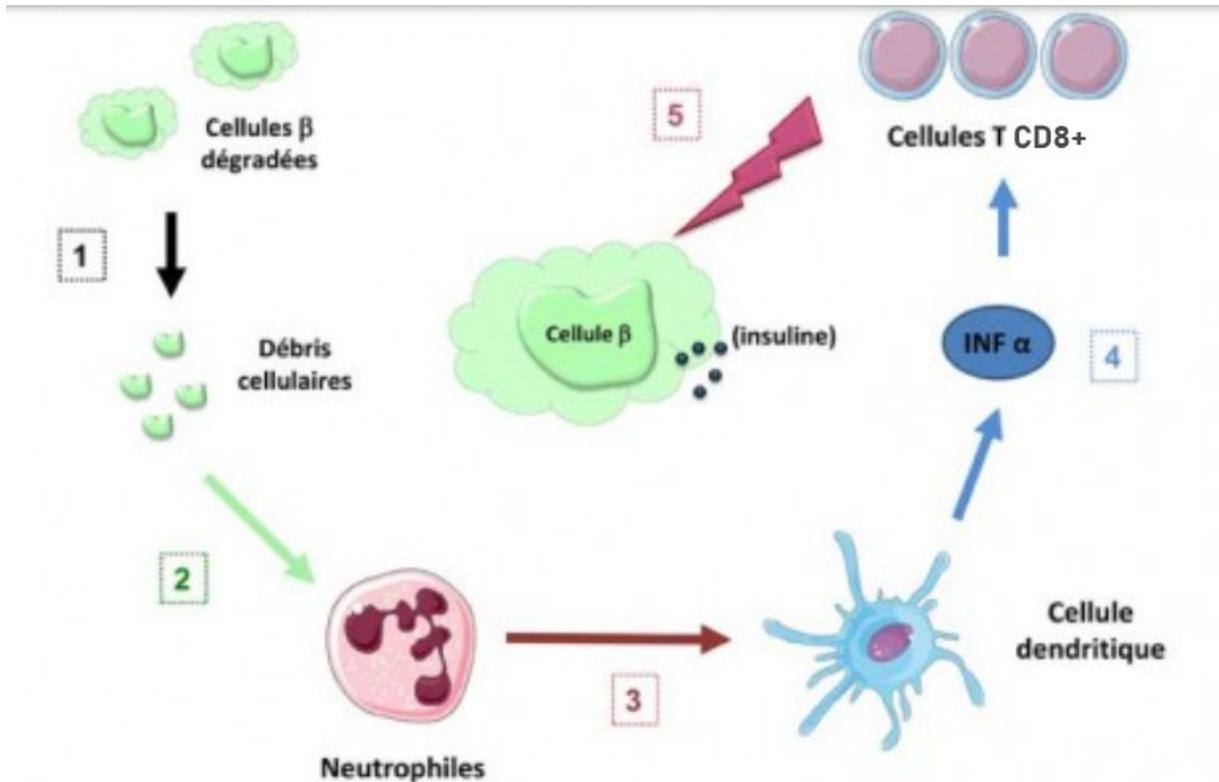


Figure 3: Activation du système immunitaire induisant la destruction des cellules β (8)

Comme représenté sur la figure 3, la dégradation naturelle des cellules β implique la présence de débris cellulaires dans les tissus [étape 1] : les polynucléaires neutrophiles s'activent [étape 2] et informent [étape 3] les cellules dendritiques présentatrices d'antigène (pDC) qui entraînent la production d'interféron alpha (IFN α) [étape 4]. L'IFN α stimule les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui détruisent [étape 5] les cellules β fonctionnelles et productrices d'insuline. (8)

La destruction des cellules β se fait probablement par apoptose mais aussi par nécrose ou par nécroptose. (9)

Les lymphocytes T CD4+ différenciés en lymphocytes T effecteurs (Teff) organisent la réponse immunitaire : ils attirent les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui détruisent les cellules β et ils stimulent les lymphocytes B à produire les auto-anticorps. (5)

II.4. Immunité humorale

Comme décrit précédemment, les lymphocytes TCD4+, dans le contexte de rupture de tolérance, stimulent les lymphocytes B à produire des auto-anticorps dirigés contre différents éléments des îlots. Les auto-anticorps ne sont pas considérés comme directement pathogènes mais ils sont présents dès le début de l'histoire naturelle du DT1. (4)

Les auto-anticorps les plus répandus sont les suivants, mais il peut y en avoir d'autres :

- les anticorps anti-îlots (ICA)
- les anticorps anti-insuline (IAA)
- les anticorps anti-glutamate décarboxylase (GADA)
- les anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA2A)
- les anticorps anti-transporteur de Zinc T8 (ZnT8A)

Chez les enfants et adolescents récemment diagnostiqués diabétiques de type 1 la prévalence globale d'auto-anticorps est supérieure à 92%.

Les prévalences pour chaque auto-anticorps sont les suivantes :

- 67 à 79 % pour les anti-GAD
- 76 à 78 % pour les anti-IA2
- 62 à 70 % pour les anti ZnT8
- 44 à 70 % pour les anti-insuline. (10)

Les anticorps anti-GAD sont les premiers à se positiver dans 70 à 80 % des cas chez les diabétiques de type 1. Les anticorps anti-IA2 se positivent souvent plus tard que les anti-GAD ou les anti-insuline.

Les anticorps anti-IA2 sont positifs chez 60 à 80 % des diabétiques de type 1.

Les anticorps anti-ZnT8 semblent être associés à une forme plus agressive de la maladie. (11)

L'apparition des auto-anticorps a majoritairement lieu vers 1 an (ils apparaissent rarement avant 6 mois). A 3 ans, la majorité des enfants qui deviendront diabétiques de type 1 dans l'enfance ont fait une séroconversion et présentent donc des auto-anticorps. Ces auto-anticorps disparaissent progressivement en 5 à 10 ans en moyenne. (12)

II.5. Évaluation du risque en fonction des auto-anticorps

L'étude DPT-1 (Diabetes Prevention Trials Type 1) a évalué le risque de présenter un DT1 sur 5 ans en fonction du nombre d'auto-anticorps. Le titre et le nombre absolu de ces anticorps sont des prédicteurs indépendants du risque. (13)

L'expression simultanée de deux ou trois auto-anticorps est le meilleur marqueur de la progression vers un DT1 clinique.

Le risque de DT1 est respectivement de 0,4 %, 12,7 %, 61,6 %, 79,1 % chez les sujets présentant 0, 1, 2 ou 3 auto-anticorps.

D'autre part, le risque est respectivement de 43,5 %, 69,7 %, et 84,2 % 5, 10 et 15 ans après l'apparition du premier auto-anticorps.

Le dosage des auto-anticorps peut être réalisé en seconde intention en cas de doute sur l'étiologie du diabète. Il permet de confirmer l'origine auto-immune du diabète, et de distinguer un diabète de type 2 précoce d'un DT1 de présentation atypique. (14,15)

Ils peuvent être recherchés en phase pré-clinique :

(i) pour les apparentés au premier degré de diabétiques de type 1 pour introduire une prise en charge précoce,

(ii) chez les jeunes présentant des glycémies à jeun comprises entre 1,10 g/L et 1,26 g/L. (15)

II.6. Histoire naturelle

La figure 4 présente l'histoire naturelle du diabète qui se déroule en différentes phases :

- Une phase pré-clinique (destruction des cellules β et mécanismes auto-immuns)
- Une phase clinique (lorsqu'il ne reste plus que 10 % de cellules β fonctionnelles)
- Une phase de rémission, qui n'est que transitoire, et qui correspond à une période où l'équilibre glycémique est très bon (hémoglobine glyquée proche de la normale), et de petites doses d'insuline suffisent à le maintenir. Cette « lune de miel » ne dure que quelques mois ou années après la mise en route de l'insulinothérapie. (16)

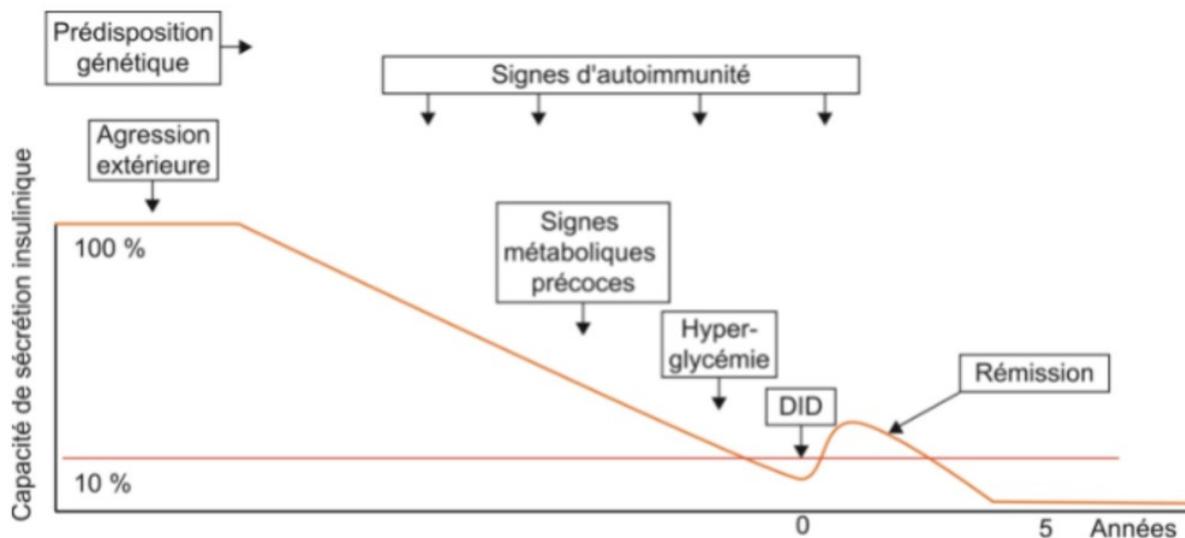


Figure 4: Capacité de sécrétion d'insuline au cours du temps (17)

Le DT1, mondialement mais inégalement réparti, est en augmentation. Son épidémiologie à l'échelle mondiale, européenne et nationale est présentée ci-après.

III. EPIDEMIOLOGIE

III.1. Au niveau mondial

Le DT1 est répandu au niveau mondial, et il représente 5 à 10 % des cas de diabète. (18)

La prévalence est probablement sous-estimée car 5 à 15 % des diabètes de type 2 seraient en réalité des types 1 à marche lente (LADA). (6)

Chez les enfants et adolescents, le DT1 est la maladie chronique la plus fréquente. (19,20)

III.1.1. Une incidence et une prévalence en augmentation

Afin d'évaluer l'incidence du DT1 chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, l'OMS a mis en place le projet DIAMOND : entre 1990 et 1999, 112 centres médicaux répartis dans 57 pays ont diagnostiqués 40 013 enfants et adolescents atteints de DT1.

Il apparaît que l'incidence mondiale augmente de 3 à 4 % par an, et qu'elle augmente de façon plus rapide dans les pays en voie de développement. (19)

Cette augmentation est d'autant plus importante que l'enfant est jeune : (21)

4% par an chez les 0 – 4 ans (IC95 % : 3,1 – 4,9%)

3% par an chez les 5 – 9 ans (IC95 % : 2,4 – 3,7)

2,1% par an chez les 10 – 14 ans (IC95 % : 1,5 – 2,7).

La Fédération Internationale du Diabète (FID) regroupe 230 associations nationales dans plus de 160 pays et territoires dans le monde. Elle a pour mission de promouvoir les soins, la prévention et la guérison du diabète.

Elle publie régulièrement depuis 20 ans un Atlas qui fait le point sur la situation mondiale ; elle dispose de données fiables pour 138 pays et procède à des extrapolations pour 73 pays.

Le dernier paru est la 9ème édition (2019). Les valeurs de prévalence et incidences des différentes éditions de l'Atlas de la Fédération Internationale du Diabète (FID) confirment leur augmentation, comme le montre le tableau 1. (22–24)

| DT1 dans le monde 0-14 ans | Prévalence | Incidence/an |
|----------------------------|------------|--------------|
| 6ème édition : 2013 | 497 000 | 79 100 |
| 8ème édition : 2017 | 586 000 | 96 100 |
| 9ème édition : 2019 | 600 900 | 98 200 |

Tableau 1: Evolution du DT1 chez les 0 - 14 ans dans le monde (20–22)

III.1.2. Disparités régionales de l'incidence du diabète de type 1

Les résultats de l'étude DIAMOND publiés en 2006 montrent une très grande variabilité géographique de l'incidence du DT1, allant de 0,1 cas pour 100 000 habitants par an en Chine ou au Venezuela, à 40,9 cas pour 100 000 habitants par an en Finlande.

En Asie, les incidences sont faibles (70 % des pays ont une incidence inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants par an), à l'inverse, c'est en Europe et Amérique du Nord que les incidences sont les plus élevées. La figure 5 présente les incidences par pays pour 100 000 habitants par an. (21)

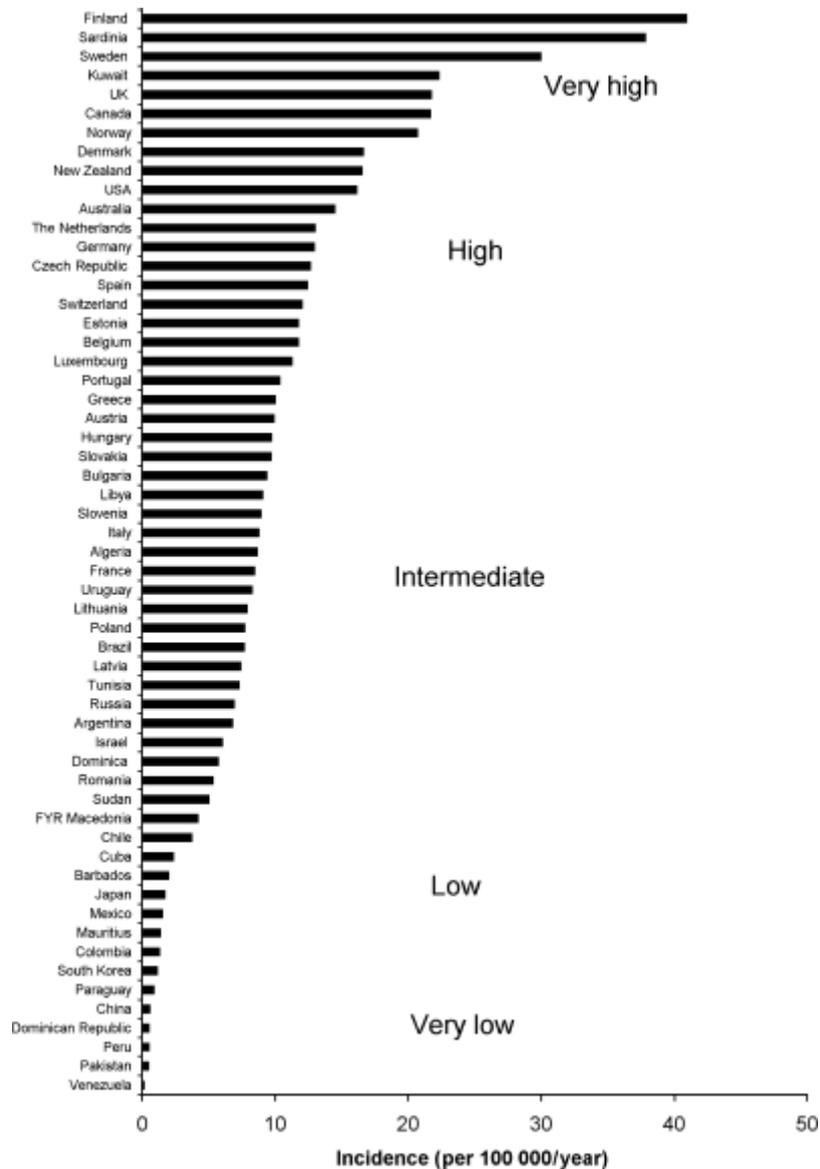


Figure 5: Incidence par pays, pour 100 000 par an (moins de 15 ans) (21)

Les incidences mondiales de DT1 publiées dans l'Atlas de la FID en 2019, figure 6, confirment la grande variabilité géographique et complètent les données pour 73 pays, mais dénoncent le manque de données pour un grand nombre de pays, notamment d'Afrique.

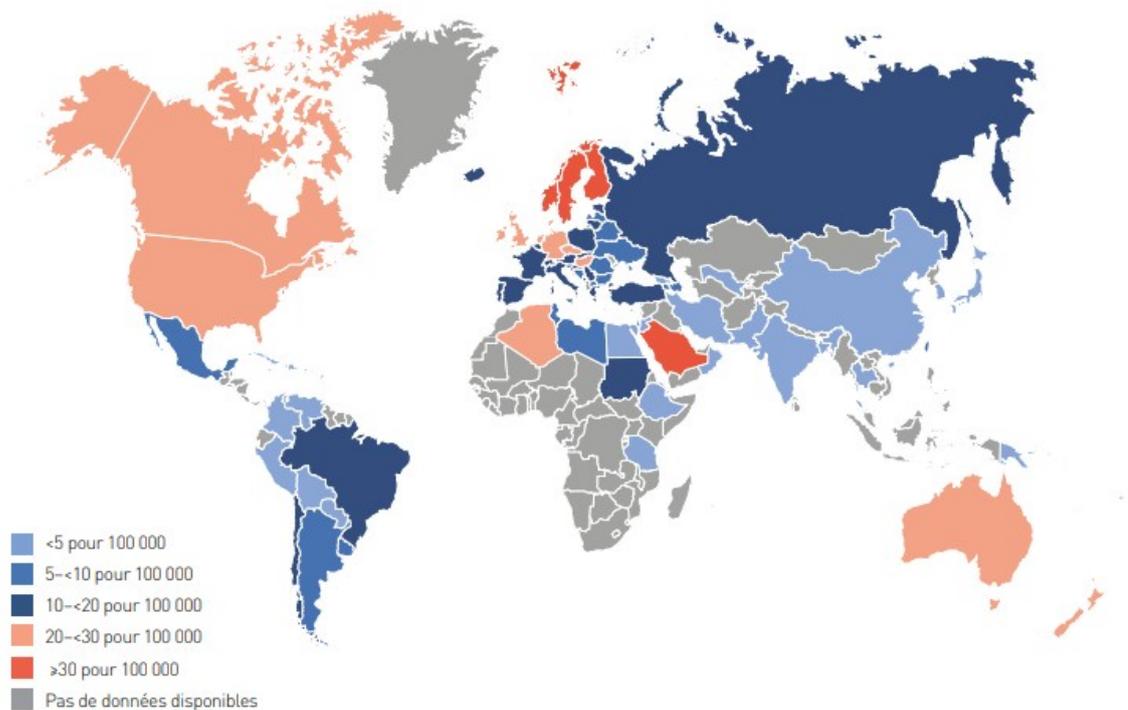


Figure 6: Incidence pour 100 000 par an en 2019, chez les 0 - 14 ans, selon la FID (22)

III.1.3. Incidence, âge, et sexe

Une revue systématique de 71 études publiées entre 1982 et 2014, dans 35 pays mondialement répartis, a évalué entre autres, l'influence de l'âge et du sexe sur les incidences de DT1. Ces données montrent que l'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 14 ans puis diminue ensuite. (25)

Chez les plus de 15 ans, le rapport hommes / femmes était 1,47 (IC95 % : 1,33 – 1,60). Le DT1 a donc une prédominance masculine contrairement aux autres maladies auto-immunes. (25)

III.2. Au niveau européen

L'augmentation de l'incidence du DT1 chez les enfants et adolescents établie au niveau mondial est également retrouvée en Europe. L'étude multicentrique prospective EURODIAB menée sur des enfants de moins de 15 ans, a recensé 29 311 nouveaux cas entre 1989 et 2003 dans 17 pays européens. (26)

L'augmentation annuelle en Europe était de 3,9 % (IC95 % : 3,6 – 4,2). Cette augmentation est à l'image de l'augmentation mondiale d'autant plus importante que l'enfant est jeune :

5,4 % chez les 0 – 4 ans (IC95 % : 4,8 – 6,1),

4,3 % chez les 5 – 9 ans (IC95 % : 3,8 – 4,8),

2,9 % chez les 10 – 14 ans (IC95 % : 2,5 – 3,3). (26)

Il existe une grande disparité des incidences annuelles du DT1 chez les moins de 15 ans, dans les 17 pays européens étudiés, allant de 3,2 pour 100 000 en République de Macédoine à 40,2 pour 100 000 en Finlande.

Depuis 1998, on peut voir un gradient Nord – Sud et un gradient Ouest – Est dans l’incidence de DT1 chez les moins de 15 ans, comme le montre la figure 7. La Sardaigne fait exception à ce gradient puisqu’elle avait une incidence de 37 pour 100 000 bien qu’étant située au Sud de l’Europe. (27)

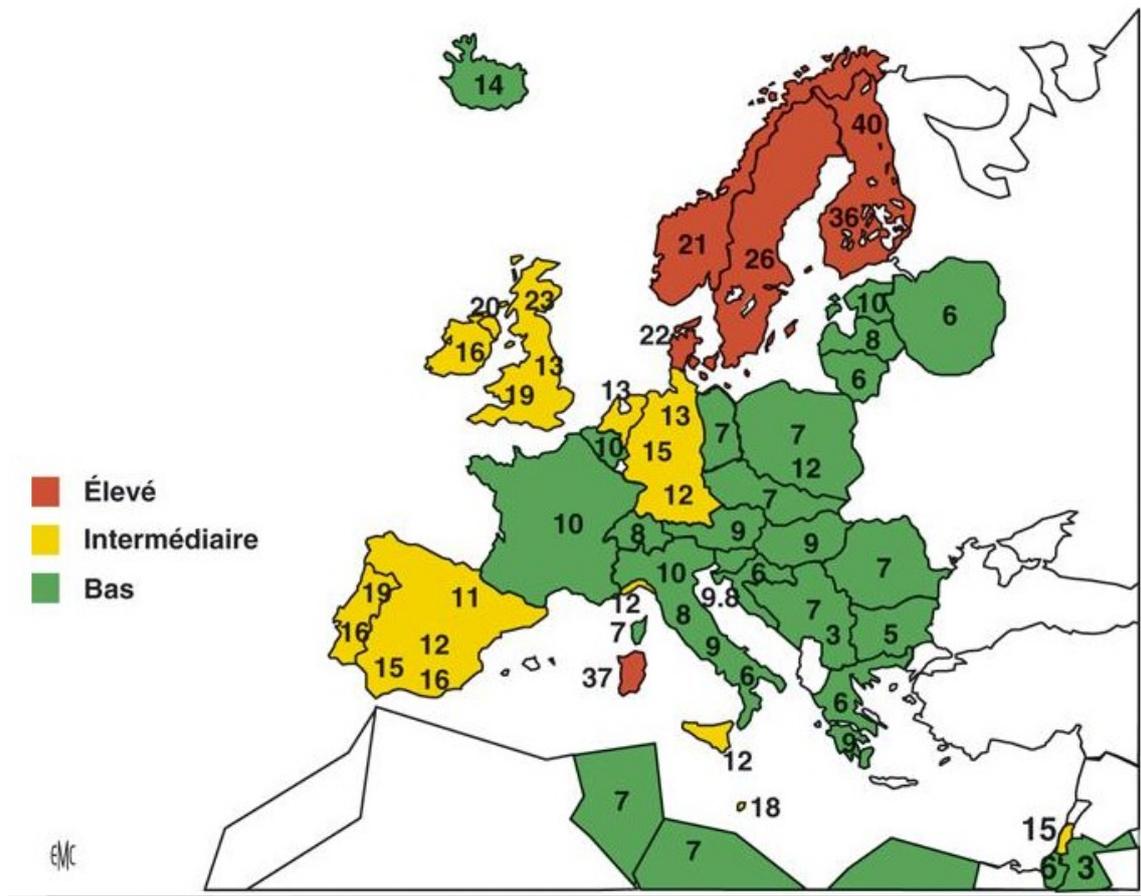


Figure 7: Incidence pour 100 000 par an de DT1 en 1998, chez les 0 - 14 ans, d'après les résultats d'Eurodiab (27)

III.3. Au niveau national

Au début des années 2000, la France faisait partie des pays européens les moins touchés par le DT1 chez les moins de 15 ans, avec une incidence annuelle de 10,4 cas pour 100 000 habitants. (27)

Une étude plus récente a permis d’estimer l’évolution de l’incidence annuelle du DT1 chez les moins de 15 ans avec 12 067 nouveaux cas diagnostiqués entre 2010 et 2015.

Confirmant la tendance observée à l’échelle mondiale, il semblerait que l’incidence du DT1 en France augment. En effet, en 2015, l’incidence annuelle du DT1 chez les moins de 15 ans a atteint 19,1 pour 100 000 (IC95 % : 18,3 – 19,9) avec une incidence de 19,6 pour 100 000 (IC95 % : 18,5 – 20,7) chez les garçons et de 18,7 pour 100 000 (IC95 % : 17,5 – 19,8) chez les

filles . Comme à l'échelle mondiale, on retrouve ici une maladie à prédominance masculine. (28)

En 2015, l'incidence du DT1 était de 14,2 pour 100 000 (IC95 % : 12,9 – 15,4) chez les 6 mois – 4 ans, de 19,4 pour 100 000 (IC95 % : 18,1 – 20,8) chez les 5–9 ans et de 23,1 pour 100 000 (IC95 % : 21,7 – 24,6) chez les 10–14 ans comme le montre la figure 8.

L'augmentation de l'incidence annuelle, entre 2010 et 2015 était de 4 % par an (IC95 % : 3,4 – 4,6). Contrairement aux études mondiales (DIAMOND) ou européenne (EURODIAB), les résultats de l'étude n'ont pas permis de mettre en évidence de différences significatives suivant le sexe, ou suivant les tranches d'âge. (28)

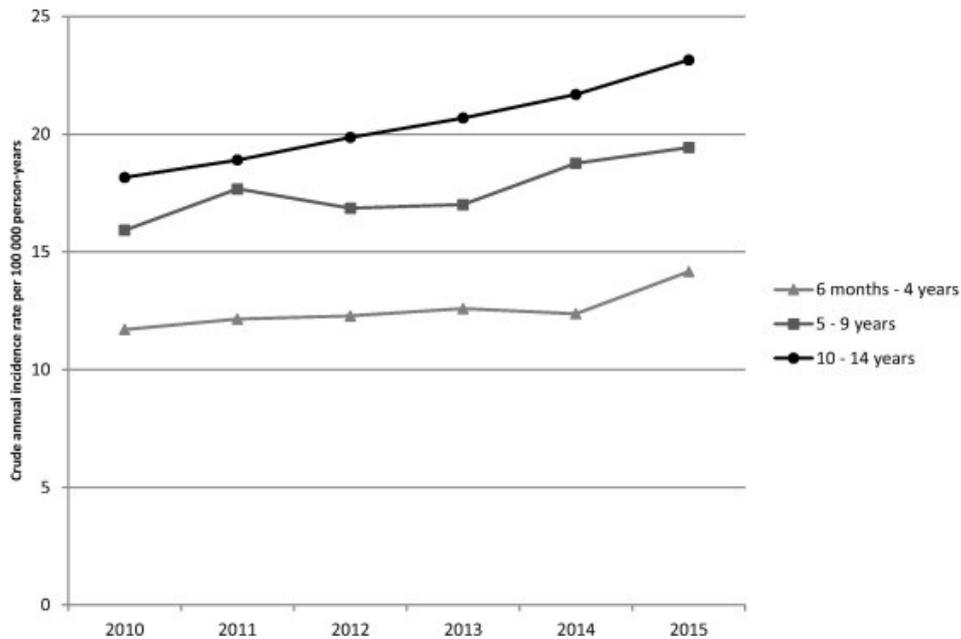


Figure 8: Evolution du taux d'incidence du DT1 par tranche d'âge en France sur la période 2010-2015 (pour 100 000 et par an) (28)

Il y a deux pics d'âge de diagnostic : un pic entre 5 et 7 ans et un autre pic à la puberté. (13,29)

Au regard de l'incidence importante du DT1, de nombreuses études ont cherché à identifier les facteurs responsables du développement de cette pathologie.

IV. DETERMINANTS GENETIQUES DU DT1

L'existence d'une prédisposition génétique au DT1 a été suggérée par les études d'agrégation familiale et les études de jumeaux.

IV.1. Héritabilité du DT1

Le DT1 est généralement retrouvé chez des personnes sans antécédents familiaux. Seules 10 à 15 % des personnes diagnostiquées ont un parent au premier ou au second degré atteint de la maladie. (11)

Cependant, le risque de développer la maladie est plus élevé chez les apparentés aux diabétiques de type 1 que dans la population générale où la prévalence est de 0,4 %.

Le risque est différent selon le parent atteint : il est de 2 % lorsque la mère est diabétique et de 7 % lorsque c'est le père. (13) Cette différence pourrait s'expliquer par la transmission d'anticorps protecteurs via le placenta ou le lait maternel. (27)

Pour l'enfant de deux parents diabétiques de type 1, le risque de le devenir s'élève à 30 %. Pour le frère ou la sœur d'un diabétique de type 1, le risque est de 5 % et il est de 20 à 70 % pour un jumeau monozygote. (12)

Confirmant le rôle prépondérant des facteurs génétiques dans le développement du DT1, les études d'héritabilité ont estimé à 50 % la part de risque attribuable à ces facteurs. (30) Cette observation a encouragé la mise en place d'études épidémiologiques visant à identifier les déterminants génétiques du DT1, appelées études d'association.

IV.2. Les études d'association par approche gène candidat

Le principe des études d'association est d'analyser le génotype de populations d'individus sans lien de parenté en suivant la méthodologie appliquée à l'épidémiologie. Le plus souvent, on a recours à des études dites cas-témoins. On va recruter un groupe d'individus atteints de la maladie (appelés les cas) et un groupe d'individus indemnes de la maladie (les témoins). On va extraire l'ADN des deux groupes d'individus et déterminer leur génotype par des techniques de génétique moléculaire. On procédera ensuite à une analyse statistique afin de déterminer si un des allèles ou génotype est plus représenté chez les malades (dans le cas d'un facteur de risque) ou au contraire, moins représenté chez les malades (dans le cas d'un facteur protecteur) par rapport aux témoins. En résumé, réaliser une étude d'association revient à comparer la distribution (i.e. les fréquences) des génotypes et des allèles pour une variation génétique donnée entre cas et témoins. Ces études permettent d'estimer le risque de développer la maladie en présence d'un allèle ou d'un génotype donnée et d'analyser si le facteur génétique identifié peut interagir avec d'autres facteurs génétiques et/ou des facteurs environnementaux. Dans le cadre des études cas-témoins, le risque de maladie associé à un allèle ou un génotype donné s'estime par le calcul de l'odds-ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95 %. Un OR de 1.89 avec un intervalle de confiance excluant la valeur 1 traduit la présence d'un facteur de risque génétique, le génotype étudié augmentant le risque de maladie d'environ 89 %.

Jusqu'en 2007, les études d'association étaient réalisées en adoptant une approche que l'on appelle « gène candidat ». Cette stratégie se basait sur la sélection d'un gène se basant sur

des hypothèses physiopathologiques fortes reliant la protéine codée par ce gène à la maladie. Le gène étudié était choisi selon différents arguments incluant une localisation dans une région chromosomique liée à la maladie (par étude de liaison génétique réalisée dans des familles touchées par la maladie), une fonction qui l'implique fortement dans le processus physiopathologique de la maladie, ou encore une homologie avec des gènes impliqués dans la maladie dans les modèles animaux. L'essor des techniques de génotypage à haut débit a ensuite permis d'étudier les variations du génome dans leur ensemble sans *a priori* sur la fonction des gènes associés au risque de développer la maladie. Il s'agit d'études d'association pangénomique ou Genome Wide Association Studies (GWAS), qui comparent la fréquence de centaines de milliers de variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes entre individus atteints et individus indemnes de la maladie.

Dans le cadre du DT1, de nombreux gènes ont pu être associés au développement de la maladie. Les études d'association par approche gène candidat ont permis de souligner l'implication de la variabilité génétique du complexe majeur d'histocompatibilité et de l'insuline dans la survenue et l'évolution de la maladie.

IV.2.1. Les gènes du système HLA

L'association entre le DT1 et les gènes du système HLA a été démontrée pour la première fois en 1973 ; et c'est la région du génome qui apporte la plus grande contribution au risque génétique : de l'ordre de 60 %. (13)

La région HLA DR/DQ est un locus de susceptibilité au DT1 fortement lié, c'est à dire que les allèles ont une forte probabilité d'association non aléatoire : ils sont en déséquilibre de liaison. C'est le cas notamment de DR4/DQ8 ou DR3/DQ2 qui sont retrouvés chez 90 % des diabétiques de type 1. La présence de l'allèle DQ8 est associée à un OR de 11, signifiant que le DT1 serait onze fois plus susceptible de se développer chez un porteur de cet allèle que chez un non porteur. (31)

IV.2.2. Le gène de l'insuline

Le polymorphisme d'un minisatellite (VNTR – Variable Number Tandem Repeat) du promoteur du gène de l'insuline serait responsable de 10 à 20% de la susceptibilité génétique du DT1. (12) Un nombre de répétitions plus faible (allèle VNTR court de classe I) serait associé à un risque accru de DT1 tandis qu'un nombre de répétitions plus élevé (allèle VNTR long de classe III) traduit un risque faible. (31)

Les allèles VNTR courts augmentent le risque de DT1 car ils influenceraient la présentation de la proinsuline dans le thymus.

IV.3. Les études d'association pangénomiques

La réalisation d'études d'association pangénomiques (GWAS) a permis de progresser considérablement dans l'identification des facteurs génétiques impliqués dans le DT1. En 2009, était publiée la première méta-analyse de GWAS incluant 7514 cas et 9045 témoins. (32) Cette étude avait permis d'identifier plus de 40 régions chromosomiques contenant des gènes associés à la maladie. Les premiers gènes identifiés dans le cadre d'analyse GWAS comme modifiant le risque de DT1 sont, comme le montre la figure 9 et sans surprise, liés à :

- la production d'insuline
- l'immunité
- la protection des cellules β . (33)

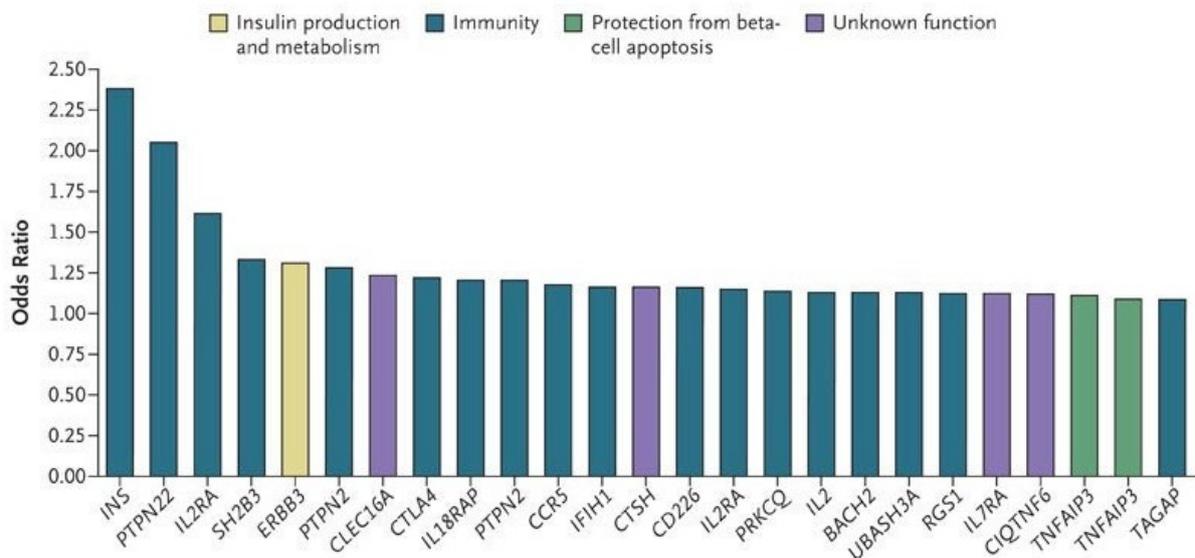


Figure 9: OR des régions chromosomiques impliquées dans le risque de DT1 (33)

Depuis la publication des premières GWAS, de nombreux efforts sont consentis pour poursuivre la caractérisation de l'héritabilité du DT1, en incluant des populations d'effectifs toujours plus importants et en analysant la fonction des gènes associés dans le cadre d'analyses post-GWAS. L'étude la plus récente, portant sur 61 427 individus, a permis de fournir la cartographie la plus complète des gènes susceptibles d'être impliqués dans le DT1, en identifiant 78 régions chromosomiques associées à la maladie. (34) Parmi les régions chromosomiques identifiées, certaines contiennent des gènes dont l'implication dans le DT1 paraît cohérente au regard de notre connaissance des mécanismes physiopathologiques.

Premièrement, la grande majorité des gènes sont impliqués dans le système immunitaire, soulignant son rôle dans l'initiation et la progression du DT1. (35) Deuxièmement, les GWAS ont permis d'identifier des voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie du DT1 comme celle impliquant les gènes de la voie de l'interleukine 2 (IL2, IL2RA, PTPN2). (36–38) Elles ont aussi mis en évidence une architecture génétique commune entre le DT1 et d'autres pathologies auto-immunes, caractérisée notamment par l'identification de variations des gènes PTPN22, CTLA4, SH2B3, TYK2, et CLEC16A. Enfin, les études post-GWAS

visant à analyser la relation génotype-phénotype ont permis une meilleure compréhension de la physiopathologie du DT1 en révélant le rôle joué par des altérations (i) du développement des cellules B et T, (ii) des points de contrôle de la tolérance immunitaire, (iii) de la compétence des lymphocytes Treg et (iv) de la signalisation cytokinique. (39–44)

IV.4. Calcul du GRS : Score de risque génétique

Le calcul du risque pour une maladie génétique complexe est un véritable challenge comparativement aux maladies monogéniques qui sont transmises selon des schémas mendéliens prévisibles.

Convertir les données génétiques en mesure prédictive de susceptibilité consiste à ajouter les effets de risque des différents gènes dans un score de risque polygénique (GRS). L'identification de sujets présentant un risque accru de développer la maladie pourrait déboucher sur des thérapies préventives ou alors l'introduction plus rapide de thérapeutiques curatives et donc une diminution des coûts liés à la maladie.

Le score T1D-GRS2 est le plus récent, il regroupe 67 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) et tient compte de 18 combinaisons HLA DR-DQ. (45) Ce score est hautement discriminant : il identifie les individus atteints du DT1 avec une aire sous la courbe de 0,92, et encore plus si le diabète est d'apparition précoce avec une AUC de 0,96. De plus, le T1D-GRS2 s'est avéré performant pour classer les sous-types de diabète chez l'adulte et a amélioré le dépistage chez le nouveau-né. En effet, un score T1D GRS2 supérieur au 90^{ème} percentile a une valeur prédictive deux fois supérieure à celle fournie par l'analyse simple des allèles HLA DR-DQ chez le nouveau-né. L'une des principales limites des études proposant un score de risque polygénique réside en l'utilisation d'échantillons de populations d'origine européenne principalement. L'analyse de populations d'origines ethniques contrastées devrait permettre, à terme, de rendre plus large l'utilisation de ce type de score pour identifier les patients à haut risque de DT1 et leur proposer une prise en charge adaptée. (46)

Comme décrit précédemment, la génétique n'explique que 50% du risque de DT1. Le rôle de l'environnement dans l'apparition de la maladie est donc également à l'étude.

V. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX IMPLIQUES DANS LE DT1

L'augmentation constante de l'incidence du diabète depuis plusieurs dizaines d'années ne peut être expliquée uniquement par la génétique. L'implication de facteurs environnementaux et/ou comportementaux dans le risque de développer un DT1 est certaine. (9)

En effet, les faits suivants montrent l'importance de ces facteurs environnementaux :

- l'augmentation de l'incidence mondiale globale

- l'augmentation de l'incidence dans les populations à faible risque génétique
- les différences d'incidence dans des populations génétiquement proches mais séparées par des barrières socio-économiques
- les discordances entre jumeaux monozygotes
- l'incidence chez les migrants qui s'adapte au pays d'immigration et non au pays d'origine. (13,47,48)

Les données épidémiologiques n'ont pas identifié un facteur unique responsable du diabète. (9) De nombreuses hypothèses ont été proposées mais les prouver est une tâche difficile. (13) Les études épidémiologiques ne permettent que d'apporter des suppositions qui seraient à confirmer par des expérimentations animales ou des études d'intervention. (27) L'identification des facteurs environnementaux et comportementaux est pourtant importante : en effet, si ces derniers sont modifiables, des actions de prévention voire de traitement pourraient être proposées. (11)

Plusieurs études ont ainsi cherché à évaluer l'impact des facteurs environnementaux sur la survenue et l'évolution du DT1. L'étude BabyDiab, réalisée en Allemagne avec inclusion des sujets entre 1989 et 2000 (n = 1586), est une étude prospective qui examine l'histoire naturelle de l'auto-immunité chez des enfants de parents atteints de DT1. L'étude DAISY, réalisée dans le Colorado aux Etats-Unis, est une étude observationnelle longitudinale, qui fait une évaluation prospective de l'alimentation dès la naissance. Elle a inclus 1835 enfants à risque génétique accru de DT1 dont 53 enfants sont devenus diabétiques. L'étude TEDDY, réalisée sur 6 sites (3 aux Etats-Unis, et 3 en Europe) a recruté entre 2004 et 2010, 8677 enfants âgés de moins de 4 mois et demi. Ils ont été suivis pendant 15 ans. Enfin, l'étude DIPP est une étude prospective finlandaise dans laquelle les sujets ont été recrutés entre 1996 et 2004 (n = 6069). Ces différentes études seront évoquées dans la suite de ce travail, pour illustrer les liens potentiels entre facteurs environnementaux et DT1.

V.1. Les virus

L'étiologie infectieuse est envisagée depuis plus de 100 ans. (49)

Le risque légèrement supérieur chez les hommes ne serait pas lié à la génétique mais à la susceptibilité à certaines infections virales. (27)

V.1.1. Infections intra-utérines

L'exposition intra-utérine à la rubéole augmenterait le risque de DT1 ainsi que d'autres pathologies auto-immunes comme les thyroïdites auto-immunes. (11)

V.1.2. Infections respiratoires et digestives de la petite enfance

L'exposition en bas âge, surtout dans la première année de la vie, à des virus de type entérovirus est associée à l'inflammation des îlots de Langerhans. (48)

Le rôle des infections virales dans le risque de diabète est souligné par une augmentation de la fréquence de diagnostic en automne et en hiver. (50)

Les virus incriminés sont nombreux : entérovirus dont coxsackies, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, parechovirus, rotavirus, virus de la rubéole, virus des oreillons. (49)

Les entérovirus sont les principaux suspects même si des études montrent que dans certains cas ils joueraient un rôle protecteur vis à vis du DT1, particulièrement les coxsackies B3 et B6. (51)

L'idée que les entérovirus jouent un rôle dans le déclenchement de la réponse auto-immune est soulignée par l'association entre un polymorphisme de IFIH1 (voir figure 9) et le DT1. Aussi, de l'ARN (acide ribonucléique) et des protéines d'entérovirus ont été retrouvés dans le pancréas de patients récemment diagnostiqués diabétiques. On pense surtout au virus Coxsackie B4 qui présente une similitude de séquences d'acides aminés entre sa protéine P2-C et l'enzyme GAD65 des cellules β pancréatiques (mimétisme moléculaire). Le Coxsackie B1 serait lui aussi potentiellement diabéto-gène. (51,52)

Des essais de vaccination préventive contre les entérovirus sont lancés en 2021 à l'échelle internationale. Ces essais sont conduits auprès de sujets prédisposés génétiquement mais qui ne présentent pas d'auto-anticorps. (53)

Aux Etats-Unis et en Australie, la vaccination contre les rotavirus a entraîné une diminution de l'incidence du DT1. (49)

V.2. Alimentation

L'importance de l'alimentation dans le développement du DT1 est controversée. (11)

V.2.1. Lait de vache

L'introduction précoce du lait de vache serait impliquée dans le risque de développement du DT1 même s'il n'y a pas de preuve à proprement parler. (54)

La consommation excessive de lait de vache serait liée à une augmentation du risque de séroconversion mais pas d'apparition de DT1. (55)

V.2.2. Gluten

L'étude BabyDiab (Allemagne, n=1586) montre une association entre l'introduction de gluten avant les 3 mois et l'apparition d'auto-anticorps. (56)

L'étude DAISY (Etats-Unis, n=1853) montre qu'une introduction trop précoce (avant 4 mois) de gluten (blé et orge) ou une introduction trop tardive d'aliments solides sans gluten (avoine et riz) augmentent le risque de développement de DT1 chez des enfants prédisposés génétiquement. Le meilleur moment pour introduire les aliments solides pour limiter le risque se situe entre 4 et 5 mois. (57)

V.2.3. Allaitement maternel

L'étude BabyDiab (Allemagne) ne montre pas d'association entre la durée de l'allaitement maternel et l'apparition d'auto-anticorps. (56)

Au contraire, une méta analyse de 10 000 sujets DT1 montre que l'allaitement maternel serait faiblement protecteur. (49) Les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) restent de maintenir un allaitement maternel jusqu'à 6 mois avec introduction progressive d'aliments solides entre 4 et 6 mois.

V.2.4. Vitamine D

La vitamine D possède des propriétés immunomodulatrices.

La carence en vitamine D serait liée à un risque accru de diabète chez les sujets prédisposés. (58) Attention, la carence serait un facteur accélérant et non déclenchant. (6)

En effet, il y a une fréquence accrue de diabète chez les enfants nés au printemps, cela pourrait éventuellement être lié à une carence en vitamine D pendant la grossesse.

Cependant, depuis 20 ans les taux de vitamine D sont stables dans la population suédoise alors que l'incidence du DT1 ne fait qu'augmenter. (49)

V.2.5. Autres facteurs alimentaires

L'étude finlandaise DIPP (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Project) montre un lien entre l'introduction de légumes racines (carotte, navet, pomme de terre) avant 6 mois et le développement d'auto-anticorps. (59)

L'étude TEDDY montre un effet bénéfique de l'introduction de l'oeuf avant 9 mois (RR = 0,8, IC95 % : 0,72 – 0,99) RR est le risque relatif. (60)

Aussi, il y a une association entre la forte exposition aux nitrates dans l'eau domestique et l'incidence du diabète infantile. (61)

L'étude DAISY montre que les apports alimentaires en acides gras oméga 3 sont liés à un risque réduit d'auto-immunité chez les enfants ayant un risque génétique accru de DT1. (62)

La consommation accrue de boissons sucrées augmente le risque de DT1 chez les enfants génétiquement prédisposés (ayant un HLA à haut risque) (HR = 1,84, IC95 % : 1,25 – 2,71). Le Hazard Ratio HR est proche du RR mais il inclut une dimension temporelle. (63)

V.3. Environnement péri-natal

V.3.1. Age maternel

Un âge maternel élevé serait associé à un risque de développement de diabète. Ce sur-risque reste très modeste : risque de 1,1 (IC95 % 1,01 – 1,20) à 35 ans par rapport à 25-30 ans. (64)

V.3.2. Poids de naissance

Un poids supérieur à 4kg à la naissance serait lié au risque de diabète. (6,49)

L'obésité jouerait un rôle dans le stress des cellules β pancréatiques. (48) En effet, l'obésité entraîne une insulino-résistance et augmente ainsi les besoins en insuline : les cellules β en sécrètent plus, s'épuisent, ce qui accélère leurs dommages. (13)

V.3.3. Facteurs liés à la mère

L'obésité de la mère, la pré-éclampsie, l'incompatibilité de groupe sanguin (ABO, Rh), les apports réduits en vitamine D pendant la grossesse sont des facteurs de risque de diabète. (13)

La forte consommation de gluten par la mère avant la grossesse (plus de 20g par jour) multiplierait le risque de DT1 par 2. (60)

Concernant le diabète maternel, le risque est plus important si la mère est diabétique de type 1 (RR = 4,46, IC95 % : 2,89 – 6,89) que si elle présente un diabète gestationnel (RR = 1,66, IC95 % : 1,16 – 2,36), lui même présentant un risque supérieur que si la mère est diabétique de type 2 (RR = 1,11, IC95 % : 0,69 – 1,80). (60)

La consommation de tabac pendant la grossesse aurait un effet protecteur (RR = 0,7, IC95 % : 0,71 – 0,87). (60)

V.4. Autres facteurs environnementaux

V.4.1. Microbiote

La colonisation bactérienne intestinale à la naissance et dans la petite enfance joue un rôle primordial dans le développement de l'immunité innée et adaptative. (6) La diminution de la diversité de la flore intestinale est associée à un risque accru de DT1, notamment une diminution du rapport Firmicutes / Bacteroidetes selon les résultats de l'étude DIPP. (58,65,66)

De nombreux facteurs sont impliqués dans la formation du microbiote :

- la génétique
- le mode d'accouchement
- le sevrage du lait maternel
- l'introduction des aliments solides
- le mode d'alimentation
- les antibiotiques et probiotiques
- les conditions d'hygiène

- les pathologies infectieuses

Ces facteurs sont tous évoqués dans le risque de DT1.

Une étude montre que la diversité bactérienne du microbiote diminue dès l'apparition d'auto anticorps. D'autre part, l'inflammation peut modifier la perméabilité de la muqueuse intestinale. (6)

L'introduction de probiotiques avant l'âge de 1 mois (27 jours) diminuerait le risque de diabète chez les enfants génétiquement prédisposés selon les résultats de l'étude TEDDY. (67)

Le mode de naissance par césarienne augmente le risque de DT1 chez un sujet génétiquement prédisposé (sur-risque de 1,2), par manque de contact avec le microbiome vaginal de la mère à la naissance. (68) Cette hypothèse reste controversée. (49)

V.4.2. Vaccination

De façon générale il y avait une crainte que les vaccinations puissent être liées à l'apparition de maladies auto-immunes mais il ne semble pas qu'elles augmentent le risque de DT1. (69)

Au contraire, comme vu précédemment, la vaccination anti-rotavirus aux Etats-Unis et en Australie a entraîné une diminution de l'incidence. (49)

V.4.3. Théorie de l'hygiène

Un environnement trop propre entraînerait une stimulation réduite du système immunitaire qui ne se développerait pas correctement et augmenterait les atopies et maladies auto-immunes dont fait partie le DT1. (13)

V.4.4 Sédentarité

La sédentarité jouerait un rôle dans le risque du DT1. (49)

Des travaux sont en cours pour découvrir les liens et interactions entre gènes et environnement dans la pathogenèse du DT1.

Ces facteurs de risque multiples suggèrent qu'il pourrait être intéressant de dépister les sujets présentant des risques, génétiques et/ou environnementaux, afin de prévenir éventuellement ou de retarder l'apparition du DT1.

VI. DEPISTAGE

VI.1. Dépistage à la pharmacie

Selon l'arrêté du 1^{er} août 2016, les pharmaciens d'officine sont autorisés à pratiquer trois types de Tests Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD), parmi lesquels figure le test capillaire d'évaluation de la glycémie dans le cadre de campagnes de prévention. (70)

Ce test doit être réalisé par le pharmacien d'officine dans un espace de confidentialité en suivant une procédure qualité. Le résultat du test, transmis au médecin traitant avec l'accord du patient, doit être confirmé par un examen de biologie médicale (glycémie veineuse, PI §VII.2.1, p.49). (71)

Une journée mondiale du diabète est organisée chaque année depuis 1991, la dernière en date remonte le 14 novembre 2021. Elle vise à mieux faire connaître le diabète, sa prise en charge, et les moyens de le prévenir.

Au niveau national, la Fédération Française des diabétiques organise chaque année depuis 2012, la semaine nationale de prévention du diabète. La dernière en date s'est déroulée du 24 septembre au 1^{er} octobre 2021.

Au cours de ces journées dédiées au diabète, les TROD sont utilisés pour repérer des glycémies anormales, et dépister, principalement, des diabètes de type 2. (72)

VI.2. Dépistage des proches : étude INNODIA

INNODIA est un consortium européen composé de 40 partenaires, i.e. 31 institutions académiques, 6 partenaires industriels (Sanofi, Novo, Novartis, Eli-Lilly, Glaxosmithkline, Nordisk), une petite entreprise, et 2 associations de patients dont l'objectif est d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque du DT1, afin de proposer un diagnostic plus précoce ainsi que de nouvelles stratégies thérapeutiques destinées à préserver la sécrétion d'insuline. (73) Outre quelques essais cliniques actuellement en cours (PII §IV.3.1, p.103) INNODIA cherche à prédire le risque de développer un DT1 pour les apparentés du premier degré.

INNODIA propose ainsi un dépistage aux personnes âgées de 1 à 45 ans qui ont un frère, une sœur, un parent ou un enfant diabétique de type 1.

Lors du dépistage des proches, INNODIA procède à deux analyses sur une simple prise de sang :

- l'analyse du risque génétique lié aux gènes HLA
- le dosage de quatre auto-anticorps dirigés contre les cellules β : GAD-65, IA-2A, IAA, ZnT8A.

Si ce dépistage s'avère positif, le proche parent pourra une fois par mois vérifier sa glycémie capillaire à domicile. Il sera également revu 7 fois dans les quatre ans (une fois tous les six mois les deux premières années, puis une fois par an ensuite) afin de suivre l'évolution des auto-anticorps, et de tester la capacité de sécrétion d'insuline après ingestion d'une boisson sucrée (test oral de tolérance au glucose). Des échantillons d'urines, et de selles seront également analysés.

L'intérêt d'un tel dépistage pour le patient réside dans la précocité du diagnostic : celle-ci permet de réduire le risque de complications comme l'acidocétose.

L'anticipation du diagnostic pourrait préserver une sécrétion résiduelle d'insuline en sauvegardant un nombre plus élevé de cellules β de la destruction, ce qui simplifiera le contrôle du diabète.

Outre les intérêts immédiats pour le patient, participer aux essais de prévention contribue à la recherche sur le DT1 et offre la possibilité ultérieure de participer à des essais cliniques visant à arrêter la destruction des cellules β .

Quand un sujet présente une glycémie élevée lors d'un dépistage, il convient de le confirmer par un diagnostic biologique, au laboratoire ou à l'hôpital.

VII. DIAGNOSTIC

L'OMS définit le diabète comme étant une hyperglycémie chronique exposant à des complications vasculaires. (74)

VII.1. Les signes cliniques

Quand les capacités de sécrétion d'insuline diminuent, l'hyperglycémie apparaît. Quand la glycémie dépasse 1,8 g/L (10 mmol/L), le rein n'est plus en mesure de réabsorber le glucose en excès, il y a donc une perte urinaire de glucose : la glycosurie. Celle-ci est responsable d'une polyurie, c'est à dire des mictions fréquentes (jusque 10 par jour voire plus), dont nocturnes, qui peuvent induire une énurésie secondaire chez l'enfant. La polyurie entraîne une perte hydrique importante, s'en suit donc une déshydratation qui induit une polydypsie (soif intense et permanente). L'insuline est une hormone anabolisante, donc la carence insulinique entraîne un amaigrissement, d'autant plus que la glycosurie peut faire perdre jusqu'à 500kcal par jour.

Ce syndrome polyuro-polydypsique associé à un amaigrissement et une polyphagie est appelé le syndrome cardinal.

Chez les enfants, la polyurie-polydypsie est présente dans 97 % des cas, le syndrome cardinal complet est présent dans 60 à 75 % des cas, et l'amaigrissement concerne 50 % des cas. (12)

Asthénie et vision floue peuvent compléter les signes cliniques comme le présente la figure 10.

Ce tableau peut être compliqué d'acidocétose, avec dans ce cas des signes cliniques qui s'ajoutent : nausées, vomissements, douleurs abdominales, et hyperventilation (polypnée de Küssmaul). (1)



Figure 10: Signes cliniques du DT1 selon la FID (22)

VII.2. Le diagnostic biologique

Les symptômes précédemment cités sont toujours accompagnés d'une glycémie supérieure à 2 g/L, d'une glycosurie parfois importante voire même d'une cétonurie (présence de cétones dans les urines) sur bandelette urinaire.

Le diabète étant défini par une hyperglycémie chronique, le diagnostic biologique repose sur des mesures de glycémie plasmatique ou de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

VII.2.1. Mesure de la glycémie plasmatique

Le prélèvement s'effectue sur du sang veineux, généralement prélevé au pli du coude, sur un tube contenant un anticoagulant et un antiglycolytique (fluorure de sodium ou iodoacétate de lithium). Sans antiglycolytique, la glycolyse induite par les cellules sanguines abaisserait la glycémie de 10% par heure.

La mesure de la glycémie sur sang capillaire prélevé par piqûre du bout du doigt (ou du talon pour les jeunes enfants) ne peut pas être utilisée pour le diagnostic du diabète. En effet, les valeurs peuvent différer de plus ou moins 20% par rapport à la glycémie sur sang veineux.

Deux méthodes enzymatiques sont indifféremment utilisées en laboratoire pour déterminer la glycémie.

VII.2.1.1. Méthode à la glucose-oxydase

La glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et peroxyde d'oxygène, qui réagit en présence de peroxydase (POD) avec le chloro-4-phénol et l' amino-4-antipyrine pour former une quinonéimine, produit chromophore, qui absorbe à 505 nm.

L'absorbance du complexe coloré est proportionnelle à la concentration en glucose.

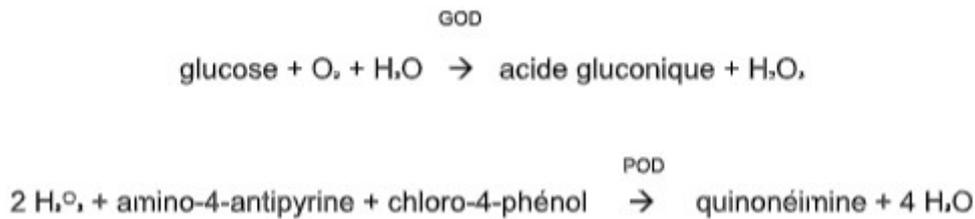


Figure 11: Principe de la mesure de glycémie par la méthode à la glucose oxydase

VII.2.1.2. Méthode à l'hexokinase

L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose par ATP en glucose-6-phosphate, lui-même réduit en 6-phosphogluconate en présence de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH), avec réduction parallèle de NAD⁺ et NADH.

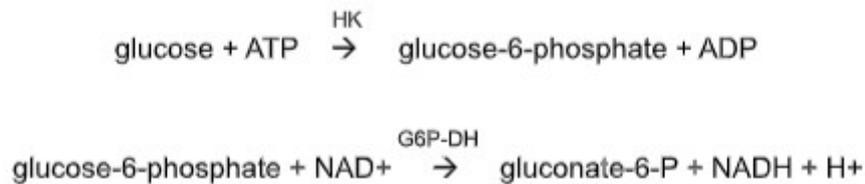


Figure 12: Principe de la mesure de glycémie par la méthode à l'hexokinase

VII.2.2. Critères biologiques de diagnostic

L'un des quatre critères suivants, retenus par l'OMS depuis 2006 et présentés sur la figure 13, suffit pour poser le diagnostic du diabète :

- **glycémie à jeun supérieure 1,26g/L à deux reprises**, le jeûne ayant duré au minimum 8h
- **glycémie supérieure à 2g/L, n'importe quand avec des signes cliniques**
- **glycémie supérieure à 2g/L, 2 heures après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)**

L'épreuve d'HGPO est réalisée avec une charge de 75g de glucose anhydre dissout dans de l'eau. Ce test qui est peu reproductible et qui immobilise le patient pendant 2 heures n'a pas d'indication en pratique courante, excepté dans le cadre d'un diabète gestationnel.

- **hémoglobine glyquée supérieure à 6,5 %**

L'hémoglobine glyquée est le reflet des glycémies moyennes des 120 jours précédents ; en France, son utilisation est réservée à la surveillance du diabète et non à son diagnostic.

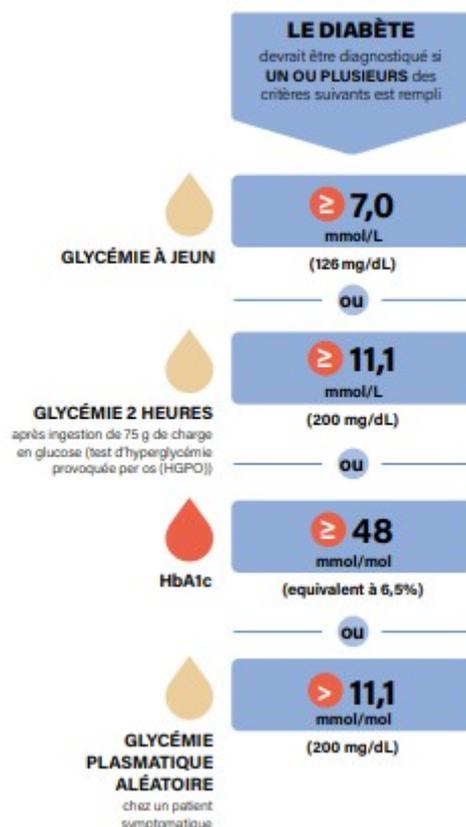


Figure 13: Critères biologiques participant au diagnostic du DT1 (22)

VII.2.3. Dosages complémentaires

L'insulinémie, le dosage plasmatique du C-peptide ou l'identification d'auto-anticorps sont éventuellement déterminés en complément.

VII.2.3.1. L'insulinémie

Son dosage permet d'explorer la sécrétion résiduelle d'insuline, au cours d'une épreuve d'HGPO. L'interprétation se fait en association avec la mesure de la glycémie.

Chez le diabétique de type 1 l'insulinémie sera basse et n'augmentera pas au cours de l'épreuve d'HGPO.

VII.2.3.2. Le C-peptide

La pro-insuline est clivée en insuline et C-peptide (peptide de connexion), qui sont libérés dans le sang de façon équimolaire. Le C-peptide a une demi-vie plus longue, il n'est pas dégradé par le foie et ne subit pas de réabsorption tubulaire. Son dosage (plasmatique ou urinaire) après un repas d'épreuve, une HGPO, ou un test au glucagon, permet d'évaluer la sécrétion résiduelle d'insuline chez un diabétique de type 1 sous insulinothérapie.

VII.2.3.3. Les auto-anticorps

La mise en évidence d'auto-anticorps (anti-IA2, anti-GAD, anti-ZnT8 et anti-insuline) permet d'affirmer le caractère auto-immun du diabète mais leur recherche n'est pas indispensable au diagnostic. D'autre part, le typage HLA n'est pas fait en routine, et n'est pas non plus nécessaire pour le diagnostic. (1)

VII.2.4. Les variations physiologiques de la glycémie

Chez l'enfant et le nouveau né ou au cours de la grossesse, la glycémie à jeun est plus faible. A partir de 50 ans, la glycémie post-prandiale s'élève de 0,10g/L tous les dix ans. L'alcool, le froid et le tabac élèvent la glycémie. (29)

Le DT1 est fréquemment associé à d'autres pathologies auto-immunes, qu'il convient de dépister lorsque le diagnostic du DT1 est posé.

VIII. PATHOLOGIES ASSOCIÉES AU DIABETE DE TYPE 1

Toutes les maladies auto-immunes sont liées par un mécanisme commun : la rupture de tolérance. Ainsi, les sujets prédisposés à la rupture de tolérance sont plus à risque de développer plusieurs maladies auto-immunes. Les diabétiques de type 1 sont donc à risque de développer d'autres maladies auto-immunes qu'il est recommandé de dépister en recherchant les auto-anticorps spécifiques d'organe de ces pathologies. (75)

20 % des enfants diabétiques de type 1 ont une autre atteinte auto-immune, et 4,3 % d'entre eux en ont 2. Le risque de développer une ou plusieurs maladies auto-immunes augmente avec l'âge puisque ces chiffres montent respectivement à 41 % et 10,4 % après 50 ans.

Les deux maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au DT1 sont la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie coéliqua. (76)

L'association de certaines maladies auto-immunes, dont le DT1, forment différents syndromes appelés polyendocrinopathies auto-immunes.

VIII.1. Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI)

Les PEAi forment un groupe hétérogène de maladies qui associent au moins deux déficits endocriniens par auto-immunité, souvent associés à d'autres maladies auto-immunes (MAI) non endocriniennes (vitiligo, maladie coéliqua, maladie de Biermer ...).

Neufeld et Blizzard ont établi une classification des polyendocrinopathies auto-immunes présentées dans le tableau 2.

| | Atteintes | Critères |
|----------------|---|---|
| PEAI de type 1 | Maladie d'Addison Hypoparathyroïdie Candidose cutanéomuqueuse | Au moins 2 composantes présentes Association possible à d'autres MAI |
| PEAI de type 2 | Maladie d'Addison Atteinte auto-immune (AI) de la thyroïde DT1 | Maladie d'Addison avec au moins 2 autres composantes Association possible à d'autres MAI |
| PEAI de type 3 | Atteinte AI de la thyroïde sans maladie d'Addison avec soit : - DT1 avec ou sans autre MAI (A) - Anémie de Biermer (B) - Vitiligo et/ou alopecie (C) | MAI de la thyroïde sans maladie d'Addison avec soit A soit B soit C Si un patient a un DT1 et une anémie de Biermer il est classé 3A |
| Autres | Tout autre combinaison de MAI spécifique d'organe ou avec des MAI non spécifiques d'organe | |

Tableau 2: Classification des PEAI selon Neufeld et Blizzard (75)

Le DT1 est retrouvé dans la PEAI de type 2 et dans la PEAI de type 3.

Pour certains auteurs toutes les PEAI (sauf la 1 qui est d'origine monogénique) sont des PEAI de type 2 car ils considèrent qu'il n'est pas nécessaire de les distinguer. (75)

La PEAI de type 1, appelée syndrome APECED est monogénique. Le diagnostic se pose sur deux critères parmi quatre : maladie d'Addison / Hypoparathyroïdie / candidose cutanéomuqueuse chronique / mutation du gène AIRE.

Le DT1 est présent dans 18 % des cas.

La PEAI de type 2, comporte toujours une insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison), le DT1 est présent dans 60 % des cas, et les thyroépathies sont fréquentes. (76)

La PEAI de type 3, peut être diagnostiquée dès l'enfance. L'atteinte thyroïdienne est toujours présente : thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, myxoedème idiopathique ou atteinte asymptomatique. Trois à quatre sous types selon les auteurs sont définis par les atteintes associées. Ainsi, la PEAI de type 3A correspond à un DT1 associé à une thyroépathie auto-immune. Une étude (n=60) menée sur 27 ans incluant des patients ayant une PEAI de type 3A, montre que le diabète apparaît en premier ce qui justifie de dépister les thyroépathies devant tout DT1. (77)

Le syndrome IPEX est un syndrome monogénique très rare lié à la mutation du gène FOXP3 situé sur le chromosome X. Cliniquement, la triade diarrhée persistante, DT1, et eczéma est d'apparition précoce (d'autres atteintes auto-immunes peuvent s'ajouter à ce tableau).

Le syndrome de la personne raide est un trouble du système nerveux central qui provoque une raideur des muscles du tronc et des spasmes intermittents douloureux, entraînant une difficulté à la marche. Dans 35 % ces cas, les patients souffrant de ce syndrome ont un DT1. (75)

VIII.2. Thyroïdites

La thyroïdite auto-immune ou thyroïdite d'Hashimoto est la pathologie le plus fréquemment associée au DT1.

Ainsi, 13 à 23 % des diabétiques de type 1 tout âge confondu ont une thyroïdite auto-immune et les enfants diabétiques sont 3 à 4 fois plus à risque d'en développer une.

Le diagnostic est souvent précoce car l'ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) recommande un dépistage des dysthyroïdies au diagnostic du diabète puis tous les deux ans. Ce dépistage comporte un dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et un dosage des anticorps antithyroperoxydase et antithyroglobine. (78)

L'hyperthyroïdie auto-immune ou maladie de Basedow est beaucoup plus rare, elle est retrouvée chez 1,5 à 4 % des diabétiques de type 1. (76)

VIII.3. Maladie cœliaque

La maladie cœliaque a une prévalence trois fois supérieure chez les enfants diabétiques de type 1 que chez les enfants en population générale.

La cinétique d'apparition est variable : parfois le diabète se déclare en premier, parfois c'est la maladie cœliaque.

Le dépistage de la maladie cœliaque se fait par le dosage des IgA anti-transglutaminase et des IgA anti-endomysium. En cas de déficit en IgA totales, le dosage est fait sur les IgG anti-transglutaminase et anti-endomysium.

L'ISPAD et la HAS recommandent un dépistage de la maladie cœliaque lors du diagnostic du DT1. (78)

VIII.4. Gastrite auto-immune : maladie de Biermer

Les adultes diabétiques de type 1 ont un risque 3 à 5 fois supérieur à celui de la population générale de développer une gastrite auto-immune. Une étude sur une cohorte de 74 patients atteints de la maladie de Biermer, retrouve un DT1 chez 31,1 % d'entre eux. (79)

Il n'y a pas de recommandations concernant le dépistage mais ce dernier peut s'effectuer par dosage des anticorps anti-cellules pariétales et de la gastrinémie. (76)

VIII.5. Arthropathies inflammatoires

La polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, et l'arthropathie idiopathique juvénile sont trois arthropathies inflammatoires auto-immunes fréquemment associées au DT1.

La polyarthrite rhumatoïde présente les mêmes facteurs de risque génétique et environnementaux que le DT1, ce qui explique le risque de survenue associée des deux maladies.

La prévalence de l'arthropathie juvénile idiopathique chez les diabétiques de moins de 20 ans est deux fois supérieure à celle en population générale. Le diabète apparaît souvent en premier, et de façon précoce. (80)

Le risque majeur dans le DT1 est le développement de complications, qu'elles soient aiguës ou chroniques. Elles sont à prévenir, à surveiller, et à traiter le plus rapidement possible si elles surviennent.

IX. COMPLICATIONS

L'évolution du DT1 peut conduire à des complications aiguës ou chroniques. Ces dernières affectent certains organes cibles : les reins, les yeux, le système nerveux périphérique, l'appareil cardiovasculaire.

IX.1. Complications aiguës

IX.1.1. Acidocétose

L'acidocétose inaugurale est la principale cause de morbidité et mortalité chez les enfants diabétiques. Dans 1 % des cas elle est compliquée d'un œdème cérébral, la cause la plus fréquente du décès. (81)

IX.1.1.1. Définition

L'acidocétose est définie selon l'American Diabetes Association (ADA) par une cétonémie supérieure à 3 mmol/L ou une cétonurie au moins égale à « ++ »¹ sur la bandelette urinaire, associée à une glycémie supérieure à 2,50 g/L et à une concentration sanguine en bicarbonates inférieure à 15 mmol/L et/ou un pH veineux inférieur à 7,3. (12)

¹La cétonurie s'exprime de « 0 » à « ++++ » ; « ++ » correspond à la fourchette 0,4 – 0,8g/L

La cétose est la première phase de l'acidocétose ; durant cette phase, le syndrome cardinal (polyurie, polydypsie, amaigrissement, sécheresse buccale) est accompagné de troubles digestifs tels que des nausées, vomissements et des douleurs abdominales, ainsi que d'une haleine caractéristique cétonémique similaire à une odeur de pomme reinette.

Ensuite survient l'acidocétose ; elle est accompagnée d'une dyspnée de Küssmaul caractérisée par une tachypnée et une profondeur accrue de la respiration. L'acidocétose provoque une déshydratation intra- et extracellulaire.

Sans prise en charge rapide, l'acidocétose génère des troubles de la conscience, c'est le coma acidocétosique. (82)

IX.1.1.2. Causes

L'acidocétose diabétique est due à une carence en insuline. Elle est inaugurale dans 20 à 50 % des cas, mais peut aussi survenir à tout moment, lors d'un apport d'insuline insuffisant. (83)

Le plus souvent, il s'agit d'une mauvaise observance du traitement. Cela peut être le cas d'adolescentes qui craignent une prise de poids à cause de l'insuline, qui souffrent de trouble du comportement alimentaire ou de dépression.

L'apport d'insuline peut être interrompu chez les utilisateurs de pompe à insuline lorsque le cathéter se bouche.

Enfin, les besoins en insuline peuvent être augmentés lors d'épisodes infectieux, ou lors de traitement par corticoïdes ou autres médicaments hyperglycémifiants. (82)

IX.1.1.3. Traitement

Le traitement repose sur une réhydratation lente et une perfusion d'insuline toutes deux par voie intraveineuse. La glycémie et le pH doivent être normalisés lentement pour éviter l'œdème cérébral qui complique environ 1% des acidocétoses. (83)

L'acidocétose est une urgence vitale : la mortalité liée à l'acidocétose est de 0,15 à 0,3 %. Cette mortalité est le plus souvent due à un œdème cérébral mais peut aussi être liée à une hypokaliémie entraînant une décompensation cardiaque ou à l'inhalation de liquide gastrique. (12)

IX.1.1.4. L'œdème cérébral

L'œdème cérébral peut être lié à l'acidocétose elle-même, ou à son traitement lorsque l'osmolalité chute trop rapidement. Il doit être suspecté devant des céphalées, des troubles du comportement, des troubles neurologiques, et ce, malgré une amélioration sur le plan biochimique. Le diagnostic se fait par IRM ou TDM cérébral mais le traitement n'attend pas de confirmation diagnostique : il s'agit d'une perfusion de mannitol à 20 % par voie intraveineuse en réanimation. (83)

Les conséquences de l'œdème cérébral peuvent être la guérison sans séquelles (55 à 70%), la guérison avec séquelles (10%), ou la mort (21 à 25%). (12)

IX.1.2. Hypoglycémies

Les hypoglycémies sont inévitables chez les diabétiques insulino-dépendants dans le cadre du maintien d'une hémoglobine glyquée correcte pour éviter les complications chroniques du diabète.

IX.1.2.1. Définition

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée d'une glycémie inférieure à 0,6 g/L (3,3 mmol/L) accompagnée de signes de neurogluopénie et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la triade de Whipple.

(84) Les signes de neurogluopénie sont des difficultés de concentration, une fatigue, une sensation de chaleur, des difficultés à parler, une incoordination, des troubles du comportement, des convulsions, un coma. (12)

Le risque d'hypoglycémie est maximal deux à cinq heures après les repas et la nuit, quand l'insulinémie est supérieure à ce qu'elle aurait été si elle avait été d'origine endogène. Les hypoglycémies nocturnes sont source d'anxiété et sont bien corrélées à une glycémie au coucher inférieure à 1,4 g/L (7,8 mmol/L). (84)

Il faut distinguer les hypoglycémies mineures des hypoglycémies majeures :

(i) Les hypoglycémies mineures sont fréquentes et ont lieu en moyenne deux à quatre fois par semaine. Le patient est conscient, il identifie l'hypoglycémie lui-même.

Les symptômes sont adrénergiques : tremblement des extrémités, transpiration, sueurs froides, pâleur, tachycardie, faim. Le patient peut se resucrer per os tout seul.

(ii) Les hypoglycémies majeures nécessitent l'intervention d'une tierce personne pour le resucrage. Plus d'un quart des diabétiques insulino-dépendants font au moins une hypoglycémie grave par an. (84)

Elles sont deux fois plus fréquentes chez les adolescents que chez les adultes (pour lesquels la neurogluopénie apparaît pour des glycémies moins basses), et ont lieu une fois sur deux dans la nuit. Chez les enfants de moins de 2 ans, le risque d'hypoglycémie sévère est supérieur car ils ne parlent pas et parce que la résorption de l'insuline en sous-cutané est plus aléatoire à cet âge. (12)

Les symptômes sont ceux de la neurogluopénie. Le coma, s'il a lieu, est d'abord agité (convulsions) puis calme.

IX.1.2.2. Causes

Il faut systématiquement chercher la cause de l'hypoglycémie, même si elle n'est pas toujours retrouvée, pour éviter qu'elle ne se reproduise. Les facteurs de risque sont l'excès d'insuline, un oubli de repas ou un repas trop léger, des troubles digestifs, un effort physique avec mauvaise adaptation du repas et/ou de l'insuline, et l'alcool.

Il existe aussi des hypoglycémies iatrogènes : un certain nombre de médicaments sont hypoglycémisants (fluoxétine, clomipramine, aspirine à forte dose par exemple), et d'autres, comme les β -bloquants cachent les signes adrénergiques de l'hypoglycémie. (84)

La non-perception des hypoglycémies est un phénomène qui peut avoir lieu quand les épisodes d'hypoglycémie sont répétés : il y a un retard ou une disparition des signes neurovégétatifs (signes adrénergiques). Le risque est de faire une hypoglycémie majeure. L'intérêt de la mesure en continu du glucose avec système d'alarme est évidente dans ces conditions. (12)

Les hypoglycémies ne sont pas mortelles sauf dans des situations très particulières où elles ont lieu quand le patient conduit ou se baigne par exemple. Elles ne laissent pas de séquelles cérébrales, sauf dans des cas extrêmes où elles sont très profondes et prolongées.

1.2.3. Traitement

Le traitement repose sur l'injection sous-cutanée, intra-musculaire, ou intra-nasale de glucagon ou sur l'administration intraveineuse lente de soluté de sérum glucosé à 30 %. L'administration ainsi que la posologie seront détaillées en partie III (§II.2.2, p.121).

IX.1.3. Risque de mortalité lié au DT1

Une étude a cherché à déterminer les ratios standardisés de mortalité (SMR) quantifiant l'augmentation de la mortalité chez les patients DT1 par rapport à la population, ainsi que les causes de décès chez les diabétiques de type 1 entre 1 en 14 ans. Pour cela, ils ont analysé 236 675 patients-année (*un patient année = une personne suivie pendant 1 an ou deux personnes suivies pendant 6 mois*) entre 1987 et 2016.

97 décès sont survenus avec un âge moyen au décès de $8,8 \pm 4,1$ ans dont 54 % étaient des garçons et 46 % des filles. Le décès était :

- (i) due à l'acidocétose dans 58 % des cas,
- (ii) due à une mort subite dans 4 % des cas,
- (iii) « liée au diabète autre cause », sans précision, dans 24 % des cas,
- (iv) « non liée au diabète » dans 14 % des cas, dont 6 % dans les accidents de la route et 2 % des suicides.

Chez les 1 - 4 ans, 19 décès sur 20 étaient liés au diabète (soit 95%), chez les 5 - 9 ans, 30 décès sur 35 y étaient liés (soit 86%) et chez les 10 - 14 ans, 34 décès sur les 42 y étaient liés (soit 81%). La cause de la mort chez les jeunes diabétiques est d'autant plus liée au diabète que l'enfant est jeune.

Le SMR sur cette période (1987 – 2016) des enfants diabétiques par rapport aux enfants de la population générale est 3,2 (IC 95 % : 2,6 – 3,9). Ce SMR a diminué avec le temps puisqu'il était de 4,2 (IC 95 % : 3,1 – 5,7) entre 1987 et 1996, de 3,0 (IC 95 % : 2,0 – 4,2) entre 1997 et 2006 et de 2,3 (IC 95 % : 1,4 – 3,4) entre 2007 et 2016. (85)

Le « dead in bed syndrome » ou « syndrome de mort au lit » est imprévisible et donc dévastateur. Il s'agit d'une mort pour laquelle aucune cause n'est identifiée, ni pendant la vie, ni lors de l'autopsie. Elle a lieu à domicile, dans un lit non dérangé chez un patient qui ne s'est pas couché dans un contexte d'hypoglycémie ou d'acidocétose. La cause sous-jacente

n'est pas connue mais elle est probablement liée à une arythmie. Ce syndrome de mort au lit a été décrit pour la première fois en 1991 par Tattersall et Gill.

L'hypothèse la plus probable propose un allongement de l'intervalle QT suivie d'une tachycardie ventriculaire dégénérée. Cet allongement de l'intervalle QT pourrait être causé par différentes choses dont l'hypoglycémie aiguë, éventuellement sur un fond de neuropathie autonome cardiaque ou d'affection génétique comme le syndrome du QT long ou une cardiomyopathie congénitale. (86)

IX.2. Complications chroniques

IX.2.1. Microangiopathies

Après plusieurs années d'hyperglycémie, des lésions apparaissent sur les parois des petits vaisseaux, entraînant des microangiopathies. Celles-ci se développent lentement, il est possible de les dépister précocement pour les traiter rapidement.

Le contrôle de l'équilibre glycémique est indispensable pour éviter l'apparition de ces complications mais aussi pour en freiner l'évolution. L'hémoglobine glyquée est un bon marqueur de risque de ces complications. En effet, la durée et l'intensité de l'hyperglycémie sont les facteurs de risque principaux.

Ces microangiopathies sont responsables de la rétinopathie diabétique, de la néphropathie diabétique et de la neuropathie diabétique. (87)

IX.2.1.1. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une atteinte bilatérale des capillaires rétiens.

A un stade précoce elle est non proliférante : l'atteinte de la microcirculation entraîne une occlusion des capillaires de la rétine et donc une ischémie et la sécrétion de facteurs proangiogéniques comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

A un stade plus avancé elle devient proliférante avec le développement anarchique de nouveaux vaisseaux très fragiles qui peuvent saigner.

Sans traitement, s'en suivent des hémorragies du vitré, un décollement de la rétine et la cécité (ultime évolution de la rétinopathie diabétique). (88) La rétinopathie diabétique est la principale cause de basse vision chez les moins de 50 ans. (89)

La quasi-totalité des diabétiques de type 1 vont développer une rétinopathie diabétique pendant les vingt premières années de la maladie et 4 % vont devenir aveugles.

Les diabétiques ont un risque de 5 à 10 % de perdre la vue. (90) Le diabète est la première cause de cécité dans les pays occidentaux chez l'adulte de 25 à 74 ans ; 90 % des cas de cécité chez les diabétiques de type 1 sont en lien avec une rétinopathie diabétique. (91)

La prévalence de la rétinopathie diabétique est de 8 % après 3 ans de diabète, 25 % à 5 ans, 60 % à 10 ans et 80 % à 15 ans. (91)

La puberté, l'adolescence et la grossesse sont des périodes à risque d'aggravation de rétinopathie et nécessitent une vigilance accrue.

Une aggravation de la rétinopathie diabétique est également observée dans 10 % des cas lors d'amélioration brutale de la glycémie (mise sous pompe à insuline ou greffe pancréatique par exemple). (92)

Le dépistage consiste en un examen du fond d'œil à la découverte du diabète (ou à partir de l'âge de 13 ans pour les découvertes plus précoces) ainsi qu'un fond d'œil annuel. De plus, dès les premiers signes de rétinopathie, des angiographies seront effectuées pour déterminer quand débiter le traitement ou pour suivre l'efficacité de ce dernier. (88)

Le traitement repose sur la correction des facteurs de risque et sur la photocoagulation panrétinienne (une technique de LASER qui permet de prévenir le développement de nouveaux vaisseaux). (88) Les traitements anti-VEGF intravitréens (anti-angiogéniques) peuvent être utilisés en traitement adjuvant. (92)

La prévalence diminue depuis les années 2000 dans les pays riches, ceci est lié à l'amélioration des techniques de dépistage, de traitement, et de prise en charge en général des patients diabétiques. (89)

IX.2.1.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est le résultat d'une atteinte glomérulaire avec une diminution des capacités de filtration du glomérule qui laisse passer les protéines dans les urines.

Elle évolue en différents stades avec dans un premier temps une microalbuminurie, ensuite une macroalbuminurie avec protéinurie puis une insuffisance rénale avec l'insuffisance rénale terminale en ultime stade. (93)

Cette complication est redoutable puisqu'elle est associée à une morbi-mortalité accrue mais qu'il n'y a pas de signes d'alerte : le dépistage est primordial. Le pharmacien se doit de le rappeler à son patient diabétique.

Le dépistage de la microalbuminurie a lieu à partir de la cinquième année qui suit le diagnostic de DT1 puis une fois par an. La microalbuminurie s'évalue avec le rapport albuminurie / créatininurie (mg/g) : si ce rapport est augmenté alors il y a microalbuminurie. Ce test est à effectuer plusieurs fois dans les trois à six mois pour confirmer le diagnostic de microalbuminurie. (94)

Au cours du DT1, la néphropathie diabétique apparaît en général entre 10 et 20 ans d'ancienneté du diabète et après 30 ans l'incidence diminue, c'est la preuve que l'ancienneté du diabète n'est pas l'unique facteur de risque. (94)

Au stade de microalbuminurie un traitement médicamenteux s'impose avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un sartan (ARA II). Au stade de macroalbuminurie (lorsque

l'excretion urinaire d'albumine dépasse 300mg par 24 heures) l'ajout d'un diurétique thiazidique et d'un inhibiteur calcique est nécessaire. (93)

Chez les diabétiques de type 1, l'introduction de l'IEC permet une diminution du risque de 60 % de la progression de la microalbuminurie vers la macroalbuminurie. (95)

IX.2.1.3. Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est le signe d'altération nerveuse secondaire au diabète. Elle comprend plusieurs syndromes, dont le principal est la neuropathie sensitivomotrice distale (90 % des neuropathiques). Cette neuropathie, qui est chronique et symétrique, est la principale cause d'ulcération du pied. L'étude EURODIAB montre qu'environ un quart des diabétiques de type 1 souffre de cette neuropathie après 7 ans de suivi (en moyenne 14 ans de diabète). (96) Elle se caractérise par une perte de sensibilité des orteils dans un premier temps, qui s'étend au pied et à la jambe, puis éventuellement au niveau des doigts et de la main. Cette perte de sensibilité peut être associée à des picotements, fourmillements, sensation de brûlure par exemple, d'autant plus marqués le soir.

Environ 50 % des neuropathies sensitivomotrices distales sont asymptomatiques et révélées lors d'un mal perforant plantaire (PI §IX.2.4.1, p.63). (97)

Les autres syndromes de neuropathie diabétique sont :

- (i) la neuropathie douloureuse qui touche 6 % des diabétiques de type 1,
- (ii) la neuropathie autonome dont la prévalence est 30 % après 20 ans de DT1. Elle présente différents symptômes en fonction de l'atteinte ; ils peuvent être cardiovasculaires, gastrointestinaux, urogénitaux, sudomoteurs (sécheresse),
- (iii) d'autres neuropathies plus rares ne seront pas évoquées. (97)

Le dépistage doit débuter 5 ans après le diagnostic du DT1 et doit avoir lieu ensuite une fois par an. (97)

L'équilibre glycémique est le seul traitement. En cas de neuropathie douloureuse, le traitement repose sur les antalgiques classiques (paracétamol, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens), certains antiépileptiques (prégabaline, gabapentine), certains antidépresseurs (venlafaxine, duloxétine) et sur l'hydratation quotidienne des tissus cutanés. (97)

IX.2.2. Macroangiopathie

La macroangiopathie est définie par l'atteinte des gros vaisseaux. L'athérosclérose est plus fréquente, plus étendue et plus précoce que chez les sujets non diabétiques. Les maladies cardiovasculaires regroupent les maladies coronariennes (angor et infarctus du myocarde), les maladies cérébrovasculaires (AVC), et les maladies artérielles périphériques (artérite). L'artérite est l'atteinte des vaisseaux du membre inférieur. Elle entraîne une douleur au

mollet à la marche ; il peut s'en suivre une ischémie et donc un risque de gangrène si la revascularisation n'est pas établie (pontage chirurgical). (98)

Une étude de cohorte (SFDT1 « suivi en France de patients avec un diabète de type 1 ») a débuté en juin 2020 ; elle a pour but de mieux comprendre les déterminants des complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 1. Pour se faire, elle va suivre pendant 10 ans (avec une visite tous les 3 ans) puis 30 ans (sans visites) 15 000 patients adultes et enfants de plus de 6 ans. (99)

Le traitement repose sur la correction des facteurs de risque. (PI §IX.2.3, p.62)

La prévention secondaire est médicamenteuse avec l'association d'une statine, d'un anti-agrégant plaquettaire et d'une drogue bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA II). (1)

IX.2.3. Facteurs de risque et prévention de ces complications angiopathiques

Les facteurs de risque des micro- et des macro-angiopathies sont résumés dans le tableau 3.

| | Rétinopathie [1] | Néphropathie [2] | Neuropathie [3] | MA [4] |
|------------------|------------------|------------------|-----------------|--------|
| Hyperglycémie | X | X | X | X |
| Hyperlipidémie | X | | X | X |
| HTA | X | X | X | X |
| Ancienneté DT1 | X | X | | X |
| Surpoids/obésité | | | X | X |
| Grande taille | | | X | |
| ATCD familiaux | | X | | |
| Tabac | | X | X | X |

**Tableau 3: Facteurs de risque des micro- et macro-angiopathies (MA)
[1] (91) [2] (93) [3] (97) [4] (100)**

La prévention des micro- et macroangiopathies repose donc sur le contrôle glycémique (objectif hémoglobine glyquée < 7%), l'équilibre lipidique, l'équilibre tensionnel (PA > 130/80 mmHg), le contrôle du poids avec une diététique ainsi qu'une activité physique adaptées, l'arrêt du tabac. (95,101)

IX.2.4. Complications infectieuses

IX.2.4.1. Pied diabétique

Le syndrome du pied diabétique est un réel problème de santé publique ; le pronostic porte souvent vers la récurrence ou l'amputation partielle du membre inférieur.

Les trois mécanismes impliqués sont la neuropathie (trouble de la sensibilité et sécheresse, troubles vasomoteurs), l'ischémie (due à la macroangiopathie) et l'infection (qui n'est pas la cause de l'ulcération, mais une complication). (102)

Le point de départ du mal perforant plantaire est une plaie par hyper-pression ou compression qui est aggravée par appui ou frottement généralement dû à un mauvais chaussage. La cicatrisation ne se fait pas correctement en l'absence de décharge, ce qui entraîne une chronicisation de la plaie et une ulcération qui laisse place à des infections secondaires et à la nécrose si une artériopathie est associée. (97)

Les facteurs de risque sont l'alcool, le tabac, les micro- et macroangiopathies sévères, un âge avancé et bien sûr l'artérite et la neuropathie. (103)

Le dépistage qui doit avoir lieu une fois par an permet de graduer le risque de 0 à 3. En fonction du grade du risque les patients diabétiques bénéficient d'une prise en charge d'un pédicure-podologue 0, 4 ou 6 fois par an. Aussi, des chaussures CHUT (chaussure thérapeutique à usage temporaire), CHUP (chaussure thérapeutique à usage prolongé), ou des semelles adaptées au besoin peuvent être prises en charge partiellement ou totalement sur prescription. (102)

Le traitement est multidisciplinaire et il consiste en la prise en charge de la plaie avec décharge voire à l'amputation s'il y a nécrose. (97)

La prévention repose sur les points suivants :

- port de chaussures fermées, en cuir souple, à lacet, avec semelle adaptée,
- port de chaussettes (y compris l'été) / ne pas marcher pieds nus,
- vérification de l'absence de corps étranger dans la chaussure avant de la mettre,
- examen quotidien des pieds après lavage à l'eau et au savon,
- hydratation quotidienne des pieds,
- ongles pas trop courts, coupés arrondis,
- consultation chez un pédicure-podologue en cas d'ongle incarné,
- non-utilisation de produits coricides mais plutôt d'une lime en cas de cors. (103)

IX.2.4.2. Autres infections

Il y a un lien établi entre le diabète et le risque infectieux.

Parmi les mécanismes, on retrouve d'une part des fonctions altérées des polynucléaires neutrophiles suite à leur exposition à des glycémies élevées et une immunité cellulaire défaillante par la diminution des lymphocytes NK (Natural Killer). D'autre part, certains

pathogènes se développent plus facilement dans des environnements riches en glucose. Et enfin, l'altération de la microcirculation peut retarder la réponse aux infections et la cicatrisation.

Une étude menée par Carey et al. révèle que 6 % des hospitalisations pour infection et que 12 % des décès pour cause infectieuse sont imputables au diabète. (104)

Par rapport à la population générale, un diabétique a un sur-risque d'infection pulmonaire de 30 %, d'infection digestive de 40 %, d'infection uro-génitale de 48 % et d'infection de la peau ou des tissus mous de 66 %. (104)

Le risque de sévérité de l'infection est supérieur également, puisque le risque d'hospitalisation est multiplié par 3,7 chez les diabétiques de type 1, surtout chez les jeunes, et le risque de décès post-infection est multiplié par 8 chez les diabétiques de type 1.

Le déséquilibre glycémique et une hémoglobine glyquée élevée augmentent le risque et la sévérité des infections.

Les infections respiratoires sont les plus fréquentes chez les diabétiques.

Le risque d'infection invasive à pneumocoque varie selon la tranche d'âge : le risque est multiplié par 3,8 chez les 2 – 15 ans, multiplié par 4,6 chez les 16 – 64 ans et enfin, multiplié 2,3 chez les plus de 65 ans.

Les diabétiques ont un sur-risque d'hospitalisation et de mortalité pour la grippe.

Les diabétiques de type 1 ont un risque de faire un zona 2,3 fois (IC 95 % : 1,77 – 3,19) plus important que les non diabétiques, et ce risque augmente avec l'ancienneté et le déséquilibre du diabète. (105)

La vaccination est aussi efficace chez les diabétiques que chez les non diabétiques. C'est pourquoi il est primordial de vacciner les diabétiques contre la grippe saisonnière, le pneumocoque ou encore le zona. (104) Le pharmacien a un rôle à jouer en expliquant à ses patients diabétiques l'importance de ces vaccinations.

Une étude (n=8142) menée entre 2015 et 2018 en Allemagne montre que le DT1 est significativement associé à la cystite aiguë (OR = 1,46, IC95 % : 1,10 – 1,95). (106)

IX.2.5. Complications musculo-squelettiques

Les complications musculo-squelettiques du membre supérieur sont fréquentes au cours du DT1, principalement après 25 ans d'évolution. Elles peuvent toucher l'épaule, le coude, le poignet ou la main, et sont plus liées à l'ancienneté du diabète qu'à son équilibre. (107)

Les troubles musculo-squelettiques sont classés en deux groupes :

(i) les pathologies rétractiles telles que la capsulite rétractile, la maladie de Dupuytren, ou la cheiroarthropathie.

(ii) les pathologies canalaies soit tendineuses comme le doigt à ressaut et la ténosynovite de Quervain, soit nerveuses comme le canal carpien pour le nerf médian, le canal de Guyon au

niveau du poignet pour le nerf ulnaire, ou le tunnel cubital au niveau du coude pour le nerf ulnaire également.

Dans l'étude DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), le suivi sur 30 ans de 1 217 sujets diabétiques de type 1, a mis en évidence des complications musculo-squelettiques chez 66 % d'entre eux : 33 % en avaient une, 20 % en avaient deux, 10 % en avaient trois et 3 % en avaient quatre ou cinq.

Une hémoglobine glyquée élevée augmente le risque d'avoir une ou plusieurs complications musculo-squelettiques, mais un diabète équilibré ne protège pas de ces dernières.

En effet, les périodes d'hyperglycémies, inévitables dans le DT1, peuvent modifier la structure des nerfs et des tendons. Ainsi, lorsqu'ils sont déformés, plus gros, ils sont plus susceptibles d'être compressés dans les zones de passage étroit.

Ces complications mal connues des endocrinologues et diabétologues, sont pourtant invalidantes au quotidien, et posent un réel problème pour l'autosurveillance glycémique, l'injection d'insuline, le changement du cathéter d'une pompe à insuline, la mise en place d'un capteur, ou encore la tenue d'un carnet de glycémies. C'est pourquoi il est indispensable d'identifier ces complications et de les traiter quand cela est possible par kinésithérapie ou par chirurgie en fonction de l'atteinte. (108)

IX.2.6. Les lipodystrophies

Les lipodystrophies, souvent lipohypertrophies, sont des zones où la masse grasseuse est désorganisée. Elles sont causées par la non-rotation des sites d'injection, et la réutilisation des aiguilles (PIII §II.1.3, p.116).

En plus d'être disgracieuses, les lipodystrophies entraînent des conséquences multiples : l'injection d'insuline dans une lipodystrophie provoque une douleur, et l'absorption imprévisible de l'insuline génère des fluctuations de la glycémie.

Les lipodystrophies disparaissent spontanément quand la zone n'est plus sollicitée. Les plus petites mettent environ 3 mois à disparaître, et les plus grosses 6 mois. (109)

Les lipodystrophies sont à rechercher par palpation au moins une fois par an. Cette fréquence est à augmenter en cas de lipodystrophies installées.

IX.2.7. Autres complications

Les fractures sont plus fréquentes chez les diabétiques de type 1 qu'en population générale, et ce, dès l'enfance. Par exemple, l'incidence de la fracture de la hanche est 5 à 6 fois supérieure chez les diabétiques de type 1. (107)

Au cours du DT1, des complications hépatiques peuvent arriver. Elles sont cependant assez rares. La glycogénose hépatique ou syndrome de Mauriac est surtout rencontrée chez les enfants. Il s'agit d'une surcharge en glycogène, pouvant être associée à un oedème insulinique et à une fibrose périsinusoidale (microangiopathie hépatique). (110,111)

La maladie parodontale est fréquente chez les diabétiques : le déséquilibre de la glycémie fragilise la dentition et particulièrement la zone parodontale. C'est une source d'infections et d'abcès dentaire. La prévention consiste à un équilibre glycémique meilleur et à une hygiène dentaire irréprochable. (98)

Les troubles sexuels sont chez des troubles de l'érection chez l'homme favorisés par l'atteinte des petits vaisseaux. Chez la femme il peut y avoir une sécheresse vaginale entraînant une dyspareunie et une augmentation de la susceptibilité aux mycoses dues à l'hyperglycémie chronique. (98)

De façon générale, toute diminution de 1 % de l'hémoglobine glyquée réduit de 30 % le risque de complications. (98) La mesure commune à la prévention des complications du DT1 est le maintien de l'équilibre glycémique. Celui-ci est permis par un traitement correctement suivi ainsi qu'une surveillance glycémique renforcée.

PARTIE 2 : TRAITEMENT ET SUIVI DU PATIENT

I. L'AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE

I.1. Les recommandations et les objectifs

L'autosurveillance glycémique (ASG) doit être pluriquotidienne et systématique. Le maintien de l'équilibre glycémique est l'objectif principal de la prise en charge, puisqu'il permet la prévention des complications aiguës et chroniques.

La HAS recommande de pratiquer l'ASG au moins quatre fois par jour mais des études ont montré que 6 au moins seraient nécessaires pour favoriser pleinement l'équilibre glycémique. (112)

Quatre mesures sont essentielles : avant les trois repas et au coucher, mais il est aussi important de contrôler sa glycémie avant la pratique d'un exercice physique ou avant l'utilisation de machines telles que les automobiles. (113)

L'intérêt de pratiquer cette ASG de façon très régulière est de déceler le plus tôt possible toute variation glycémique que ce soit vers l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie, afin d'y réagir. En effet, l'autosurveillance n'a d'intérêt que si elle est suivie d'actions : devant une glycémie trop basse ou trop élevée, le patient doit prendre une décision thérapeutique immédiate pour ramener sa glycémie dans l'intervalle cible. L'ASG est donc elle aussi inscrite dans une démarche d'éducation du patient diabétique qui doit être acteur de sa maladie.

Les valeurs cibles de la glycémie capillaires sont, de façon générale :

- 70 à 120 mg/dL avant les repas
- < 160 mg/dL deux heures après les repas. (114)

Pour éviter les hypoglycémies nocturnes, une valeur minimale, propre à chaque patient est fixée par le médecin.

Une fois mesurée, la glycémie est à reporter dans un journal de surveillance glycémique pour permettre une analyse rétroactive avec le diabétologue, dans le but d'ajuster les posologies d'insuline.

Aujourd'hui un certain nombre de lecteurs sont connectés à des applications qui enregistrent les mesures et libèrent les patients de la tenue de ces carnets d'autosurveillance. (115)

Dans la pratique, l'ASG n'est pas réalisée de façon suffisante. Une étude nationale transversale regroupant 238 pharmacies a recueilli les données de 449 patients en 2014. Parmi eux, 85 étaient diabétiques de type 1 et suivaient une insulinothérapie de type basal / bolus. Les résultats les concernant sont les suivants :

- 29,8 % d'entre eux respectaient la fréquence recommandée pour le contrôle glycémique,

- 56,5 % d'entre eux étaient capables de prendre une décision face à la glycémie,
- 81 % d'entre eux connaissaient leurs objectifs glycémiques,
- 70,4 % d'entre eux connaissaient leur objectif d'hémoglobine glyquée.

Les freins à la bonne observance de l'ASG sont techniques et psychologiques :

- la douleur,
- l'adaptation à la vie professionnelle,
- des objectifs glycémiques trop stricts,
- des résultats décevants et/ou non compris,
- et des prises de décision parfois compliquées. (116)

D'autre part, cette étude a montré que la qualité de l'auto-mesure était globalement insuffisante en termes de nettoyage de l'appareil, de conditions de stockage des bandelettes, et d'utilisation des solutions de contrôle. (117)

Ces résultats montrent qu'il y a encore beaucoup à faire en termes d'éducation du patient : le pharmacien a un rôle important à jouer.

I.2. L'autosurveillance conventionnelle

L'autosurveillance conventionnelle (discontinue) se pratique à l'aide d'un lecteur de glycémie équipé de bandelette (ou de cassette) sur laquelle une goutte de sang capillaire est déposée, comme présenté sur la figure 14.



Figure 14: Exemple de mesure de glycémie capillaire avec le lecteur AccuChek Guide (118)

I.2.1. Le prélèvement sanguin

La technique du prélèvement sanguin pour effectuer une glycémie capillaire relève de l'éducation thérapeutique du patient, elle est détaillée partie III (§II.1.1, p.114).

I.2.2. Les lecteurs

Depuis leur mise au point en 1978, les lecteurs de glycémie n'ont cessé d'évoluer. Ils sont de plus en plus petits, de plus en plus précis, de plus en plus rapides à donner un résultat, et ils nécessitent une quantité de sang de moins en moins importante. Le tableau 4 présente cette évolution. (119)

| | Poids du lecteur | Volume de sang | Délai avant lecture |
|-------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Années 1980 | 300g | 15 à 20 μ L | 2 minutes |
| Années 2020 | 60g | 0,3 à 1 μ L | 5 secondes |

Tableau 4: Evolution des lecteurs de glycémie en 40 ans : 1980 – 2020 (119)

Classiquement, la glycémie se lit directement sur le cadran du lecteur, mais il existe un lecteur de glycémie « parlant » qui dicte les étapes du prélèvement à l'oral puis qui annonce oralement le résultat en 5 secondes. (120)

I.2.3. La prise en charge

La prescription médicale doit comporter l'unité d'affichage de la glycémie souhaitée, à savoir mmol/L ou mg/dL, ainsi que le nombre de contrôles quotidiens pour que la délivrance soit adéquate.

L'assurance maladie rembourse aux adultes :

- un lecteur de glycémie tous les quatre ans, à condition qu'il soit conforme aux normes NF EN ISO 15197. (121)
- un autopiqueur tous les ans,
- les lancettes et bandelettes chaque mois en quantité nécessaire. Le lecteur Accu-Chek Mobile® utilise un système de cassettes qui permet la lecture de 50 glycémies.

Pour les enfants, l'assurance maladie rembourse le double de sorte qu'ils puissent avoir du matériel à la maison et du matériel à l'école.

Les lecteurs de glycémie remboursés sont sous la garantie du fabricant pendant au moins quatre ans. Le pharmacien précise à son patient de garder précieusement cette garantie. Si le lecteur de glycémie a un quelconque problème c'est au patient de voir directement avec le fabricant pour se le faire réparer ou remplacer. (114)

I.2.4. La cétonémie

Outre les mesures de glycémie, certains lecteurs de glycémie offrent la possibilité d'effectuer des mesures de cétonémie, normale lorsqu'elle est inférieure à 0,5 mmol/L. Pour cela, il

suffit d'introduire une bandelette spécifique dans le lecteur et de procéder de la même façon. (1,122)

La mesure de la cétonémie est recommandée chez les utilisateurs de pompe à insuline. Chez les autres patients, elle est justifiée lors d'hyperglycémie inexplicée, en cas d'affection aiguë, de stress ou lors de symptômes d'acidocétose diabétique (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

I.3. L'autosurveillance en continu

Afin d'améliorer l'ASG, des dispositifs de mesure en continue de la glycémie sont apparus en 1999.

En 2020, en France, 200 000 diabétiques avaient opté pour un système de surveillance continue de la glycémie, et l'utilisation de ces systèmes est de plus en plus répandue. (119) Elle devrait devenir la norme de soins dans les prochaines décennies. (113)

Le capteur de glycémie, est mis en place à l'aide d'un applicateur (exemples figure 15) doté d'une aiguille pour insérer un cathéter qui se retrouve au contact du sang interstitiel, présenté figure 16. Équipé d'un adhésif, il reste collé sur la peau plusieurs jours.

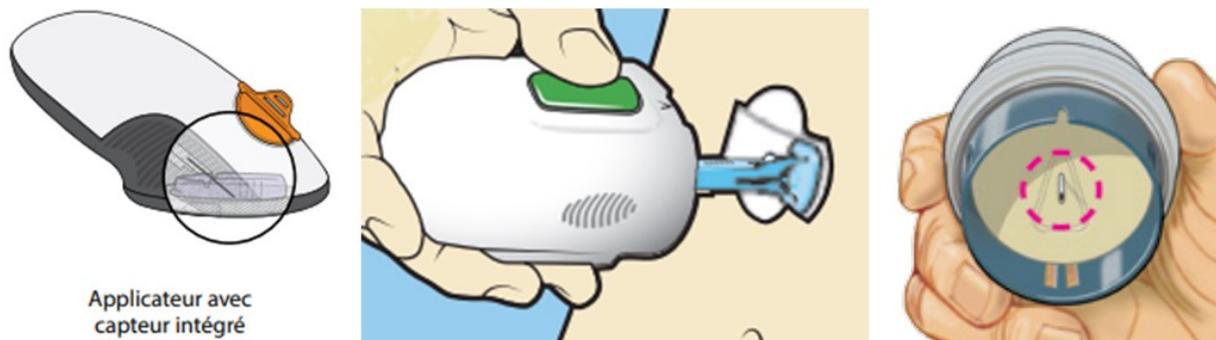


Figure 15: Exemples d'applicateurs de capteurs : à gauche celui de Dexom G6® (123), au centre celui de Gardian Connect® (124), et à droite celui du FreeStyle Libre 2® (125)

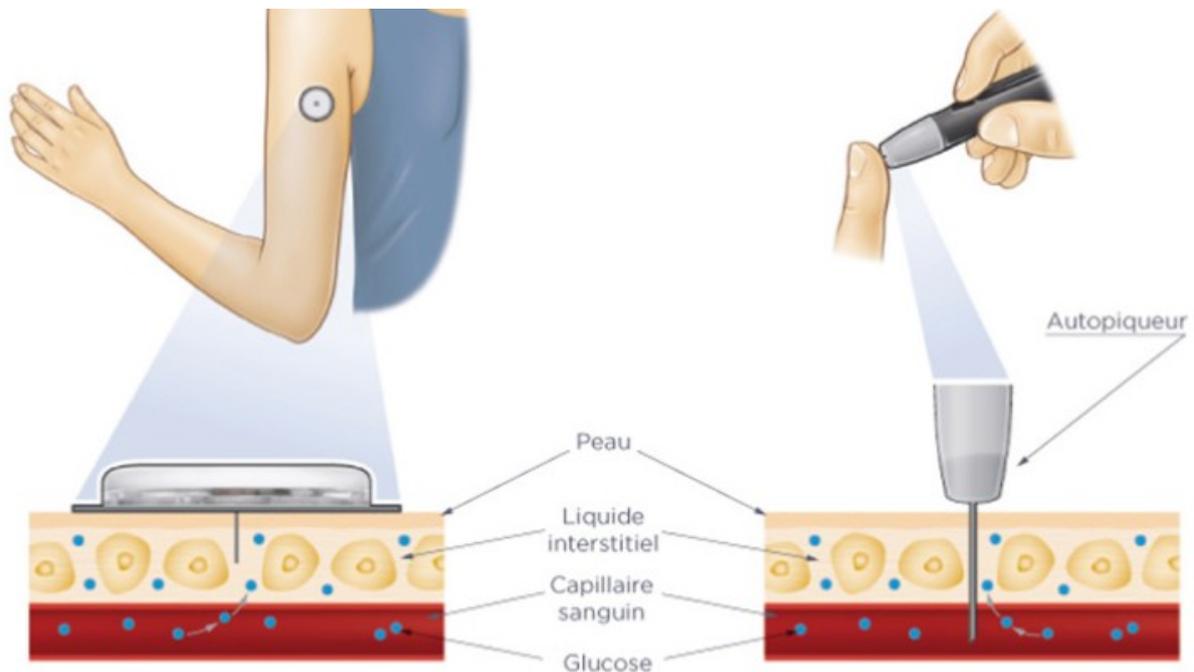


Figure 16: Différence glycémie capillaire (autopiqueur conventionnel) et concentration interstitielle de glucose (capteurs de glucose) (126)

La mesure de la glycémie dans le sang interstitiel, est généralement comparable à la glycémie capillaire (10 à 20 % d'écart). Pour maintenir cette précision, les capteurs les plus anciens nécessitent un étalonnage deux fois par jour. La glycémie interstitielle connaît un léger « retard » par rapport à la glycémie capillaire, de l'ordre de quatre minutes quand la glycémie est stable, et un peu plus lorsque les variations sont plus rapides. (115) Ce décalage est aussi lié à l'état de jeûne et au niveau d'activité du patient. (113)

Il existe deux types d'appareils de surveillance en continu :

- (i) les CGM pour Continuous Glucose Monitoring
- (ii) les FGM pour Flash Glucose Monitoring aussi appelés CGM à balayage intermittent.

Les deux systèmes permettent d'évaluer le glucose interstitiel actuel et antérieur, ainsi que la tendance pour le futur proche.

Le CGM fournit des données en continu alors que le FGM nécessite un scan pour relever les données ; c'est la différence majeure entre les deux appareillages. (127)

Certains systèmes de mesure en continu peuvent être couplés à des pompes à insuline, dans le cadre de boucle fermée (PII §II.3.5, p.92).

Les points négatifs de la surveillance en continu sont l'inconfort physique, l'image corporelle, la nécessité d'être connecté à un appareil sans arrêt, les alarmes, les problèmes liés à l'adhérence du patch. (113)

I.3.1. Les continuous glucose monitoring CGM

Le capteur est connecté à un transmetteur qui envoie en continu les données à un récepteur (smartphone ou pompe). Ces dispositifs indiquent la concentration de glucose interstitiel actuelle (moyenne des 5 dernières minutes), son évolution des quinze dernières minutes (représentée par une flèche), ainsi qu'une courbe de tendance des huit dernières heures.

Certains CGM sont dotés d'alarmes, qui s'activent en cas d'hypoglycémie ou hyperglycémie réelle ou imminente, selon les valeurs désignées par le patient avec son praticien.

Il existe des CGM « à l'aveugle », pour utilisation professionnelle : le diabétologue procède à une rétro-analyse des données issues du capteur lors de la consultation ; le patient n'a pas accès aux données. (127)

En France, les exemples sont le Dexcom G6® de Dexcom, et le Guardian Connect® de Medtronic.

Ces capteurs se gardent en place 7 à 10 jours. Ils ne sont actuellement pas disponibles en pharmacie. Ils sont dispensés suite à une formation qui a lieu à l'hôpital et sont gérés par des prestataires de santé.

Le capteur Eversense® est un capteur implantable à long terme. Son utilisation est approuvée en Europe pour 6 mois. Il est à positionner et retirer par un professionnel de santé qualifié. (127)

I.3.2. Les flash glucose monitoring FGM

Apparus en 2016, les systèmes de flash sont plus récents et les plus connus en France.

Ils donnent le taux de glucose actuel, celui des huit dernières heures ainsi qu'une flèche de tendance présentée figure 17. (128) Un scan au moins toutes les huit heures est donc indispensable pour éviter toute perte de données. (127) Pour effectuer le scan du capteur, il faut positionner le lecteur FreeStyle Libre® ou un smartphone doté de l'application FreeStyle à moins de 4 cm du capteur mais il est possible de faire un scan à travers un vêtement.

| Flèche | Variation du glucose interstitiel au cours des 15 minutes précédentes |
|-------------------|--|
| Horizontale → | < 1 mg/dL/min |
| Oblique ↗ ↘ | 1-2 mg/dL/min |
| Verticale ↑↓ | > 2 mg/dL/min |
| Absence de flèche | Changement rapide de tendance au cours des 15 dernières minutes (sommet d'un pic, par exemple) |

Figure 17: Signification des flèches de tendance FreeStyle Libre® (129)

Un avantage des FGM est leur calibrage en usine qui simplifie l'utilisation par la patient. Le nombre de scans est illimité, et un contrôle par glycémie capillaire reste recommandé si les symptômes ressentis ne correspondent pas à la mesure annoncée par le capteur. (129)

En France, il s'agit des capteurs FreeStyle Libre de 1ère, 2nde et 3ème génération. Les capteurs des trois générations ont une durée de vie de 14 jours.

Les lecteurs FreeStyle peuvent aussi être utilisés comme lecteur de glycémie et de cétonémie avec des bandelettes spécifiques.

Les patients éligibles au FreeStyle Libre sont sous insulinothérapie intensive et ont plus de quatre ans. L'assurance maladie rembourse un lecteur FreeStyle Libre tous les quatre ans (deux pour les 4 – 18 ans), ainsi que 26 capteurs par an (un tous les 14 jours), et 100 bandelettes et lancettes dans l'année. L'initiation se fait par un diabétologue pendant une période d'essai de un à trois mois, qui permet d'évaluer la tolérance cutanée et l'acceptation du port permanent d'un capteur. Ensuite, le renouvellement peut être effectué par le médecin traitant. (130)

Le capteur FreeStyle Libre 1® :

Il est remboursé depuis 2017, mais est voué à être remplacé par les générations suivantes, plus performantes.

Le capteur FreeStyle Libre 2® :

Il est remboursé en France depuis juin 2021 et possède deux fonctionnalités supplémentaires comparativement au FreeStyle Libre 1® : il propose des alarmes en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie en fonction des seuils choisis avec le médecin mais aussi en cas de perte du signal.

Les alarmes sont disponibles uniquement avec le lecteur FreeStyle Libre 2® ou l'application FreeStyle LibreLink mise à jour. (131)

Le capteur FreeStyle Libre 3® :

Il a obtenu son marquage CE en 2020, est disponible en France depuis le 18 mars 2022 et sa demande de remboursement est en cours. Cette nouvelle génération du capteur FreeStyle permet la transmission et l'enregistrement des données sur le smartphone chaque minute (ce n'est donc plus un FGM). Il n'est plus nécessaire de scanner le capteur qui a une portée de 10 mètres en l'absence d'obstacle et qui s'utilise avec l'application FreeStyle Libre 3. Les alarmes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie sont optionnelles, ce qui permet une diminution de la charge mentale tout en évitant la « fatigue des alarmes ». Le stockage des données se fait sur 14 jours avec un capteur qui devient plus fin et plus discret. En effet, il fait la taille de deux pièces de 5 centimes empilées.

Il fait partie, comme les FreeStyle Libre 1 et 2, d'un programme de recyclage via des enveloppes pré-affranchies (PIII §II.5, p.132). (132)

L'étude RELIEF (n = 74 011 patients suivis) a étudié le taux d'hospitalisations pour complications aiguës du diabète 12 mois avant et 12 mois après la mise en place du FreeStyle Libre, il a diminué de 49 % chez les diabétiques de type 1. (133)

I.3.3. Le profil glycémique ambulatoire

Le profil glycémique ambulatoire (AGP) est une option proposée par les applications qui reçoivent les données des lecteurs de glycémie en continu. Il permet d'obtenir des statistiques qui permettent d'adapter les comportements pour un meilleur équilibre glycémique. L'AGP, utilisé par un grand nombre, propose une analyse des données, synthétisée en une seule page.

Les figures 18 et 19 sont un exemple d'AGP dans l'application LibreView qui fonctionne avec les capteurs FreeStyle. On y retrouve :

(1) La quantité de données recueillies en pourcentage

Dans cet exemple, le capteur a été porté pendant 14 jours du 21 avril au 4 mai 2020 et a permis le recueil de données 75 % du temps.

(2) Des statistiques de glycémie (TIR : Time in Range ou temps dans la cible, hypoglycémies, hyperglycémies)

A droite sont mentionnées les statistiques patient de la journée : *dans cet exemple, il a passé 35 % du temps soit 8 heures et 24 minutes en hyperglycémie sévère (> 13,9 mmol/L), 34 % du temps soit 8 heures et 10 minutes dans la cible (3,9 à 10 mmol/L), et n'a pas été en hypoglycémie sévère (<3 mmol/L).*

En général l'objectif est d'être au moins 70 % du temps dans le TIR, et moins de 4 % du temps en hypoglycémie.

A gauche sont mentionnés les objectifs de temps à passer dans chaque intervalle.

(3) Un profil de glycémie qui résume les valeurs de glucose relevées sur la période comme si elles avaient eu lieu sur une seule journée.

(4) Un indicateur de gestion de la glycémie

Dans l'exemple, la moyenne de la glycémie du patient sur la période est de 11,2 mmol/L, l'estimation de l'hémoglobine glyquée est de 8,1 %, et le coefficient de variation de 38,4 % (l'objectif est généralement < 36%).

(5) Les profils glycémiques journaliers de la période sont représentés de minuit à minuit avec la date dans le coin supérieur gauche de la case. (127)

Les profils glycémiques ambulatoires éclairent la prise en charge. L'engagement du patient est actif : il analyse et adapte ses comportements dans le but de maintenir un temps dans la cible le plus long possible, tout en évitant les épisodes d'hypoglycémie.



Figure 18: Profil glycémique ambulatoire sur LibreView - haut de page (127)

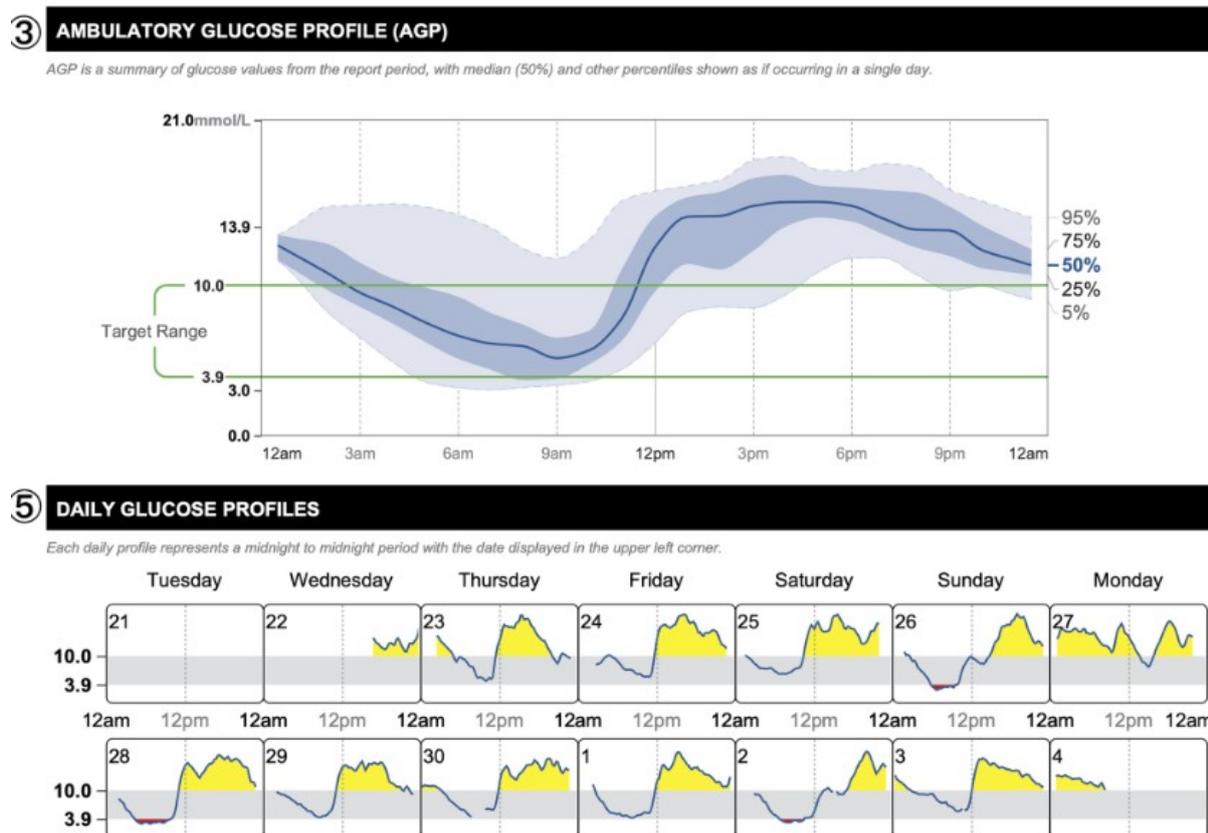


Figure 19: Profil glycémique ambulatoire sur LibreView - bas de page (127)

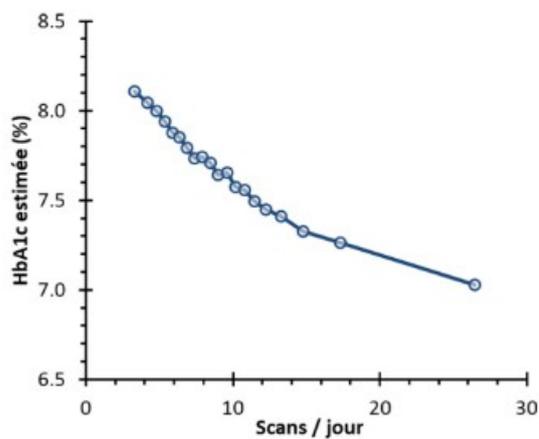
I.3.4. Etude sur l'efficacité métabolique

Une étude a été réalisée à partir de 1,25 milliard de valeurs de glycémies recueillies sur 97 788 capteurs FreeStyle Libre entre 2014 et 2018. (134) L'objectif était d'évaluer l'efficacité

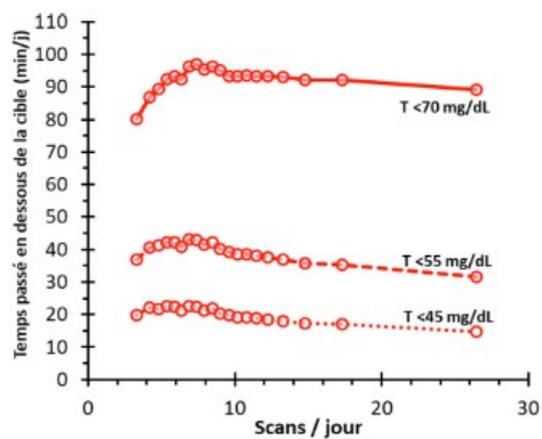
métabolique (estimation de l'hémoglobine glyquée, temps dans la cible, et hypoglycémies) en fonction du nombre de scans effectués par jour. Les sujets ont donc été classés en fonction du nombre de scans quotidiens.

La figure 20 montre que :

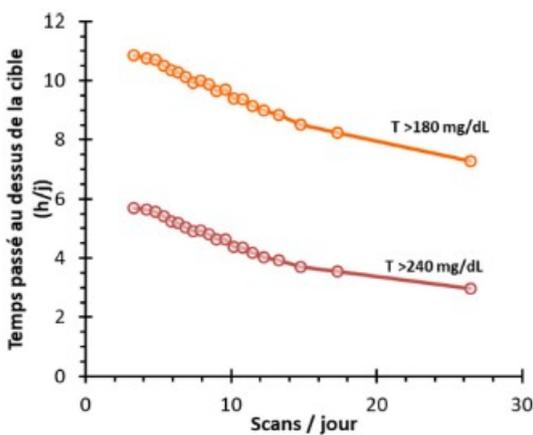
- (i) le temps passé dans la cible augmente avec le nombre de scans quotidiens,
- (ii) le temps passé au dessus de la cible diminue avec le nombre de scans quotidiens,
- (iii) le temps passé en dessous de la cible augmente quand le nombre de scans quotidiens, passe de 4 à 8 puis il diminue au-delà,
- (iv) l'estimation de l'hémoglobine glyquée diminue avec le nombre de scans quotidiens.



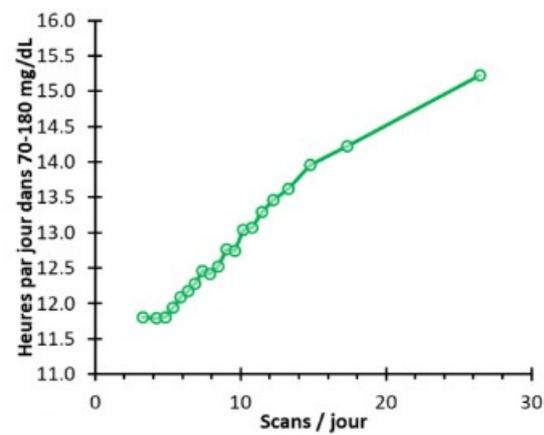
Hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) estimée (%) en fonction de la fréquence quotidienne des scans



Temps passé en dessous de la cible (T < 70, T < 55, T < 45 mg/dL) en fonction de fréquence quotidienne des scans



Temps passé au-dessus de la cible (T > 180 et T > 240 mg/dL) en fonction de la fréquence quotidienne des scans



Temps dans la cible 70-180 mg/dL (TIR 70-180) en fonction de la fréquence quotidienne des scans

Figure 20: Hémoglobine glyquée estimée en fonction de la fréquence quotidienne des scans (en haut à gauche). Temps passé en dessous (en haut à droite), au dessus (en bas à gauche) et dans (en bas à droite) la cible en fonction de la fréquence quotidienne des scans.(134)

Cette étude confirme une amélioration de l'équilibre glycémique et de l'hémoglobine glyquée mais la limite de cette étude est qu'il n'y a pas la notion du type de diabète. (134)

II. L'INSULINOTHERAPIE

Le traitement du diabète de type 1 ne permet pas la guérison, il doit être suivi « à vie ». C'est un traitement de substitution, puisqu'il s'agit d'apporter l'insuline que le pancréas ne sécrète plus de façon endogène. Le principe de l'insulinothérapie est de reproduire au mieux la pharmacocinétique physiologique représentée sur la figure 21, chez une personne saine, l'insulinémie augmente 30 à 45 minutes après le repas puis revient à son taux de base en 2 à 3 heures. (135)

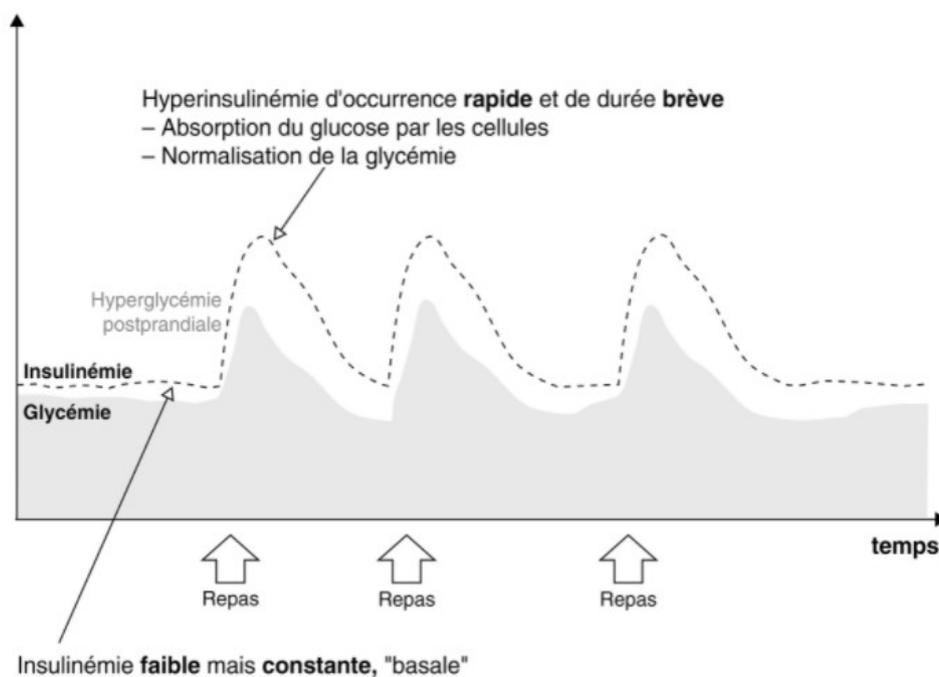


Figure 21: Sécrétion physiologique d'insuline (134)

Dans un premier temps sera exposé l'historique du traitement du diabète, puis seront décrites les différentes insulines et systèmes d'injection, ainsi que les schémas d'insulinothérapie.

II.1. Historique

Les observations cliniques du diabète sont évoquées depuis très longtemps.

Ainsi, dès le II^e siècle, Arrêté de Cappadoce décrivait la « maladie de la soif » ou la « diarrhée urineuse ». Après lui, Avicenne décrivait l'hyperphagie et la gangrène diabétique.

L'appellation « diabète sucré », utilisée pour la première fois en 1674 par Willis s'est trouvée confortée en 1776 par Dobso, qui mit en évidence la présence de sucre dans les urines des malades.

La prise en charge diététique était alors le seul espoir de reculer la mort.

Au XVIII^e siècle, Rollo fut le premier à proposer un régime, à base d'eau de chaux, de boudin, de lait, de pain, de graisse de viande et d'une solution de sulfure de potassium. Après lui, au XIX^e siècle, Bouchardat recommandait un régime hypocalorique, pauvre en glucides (tant féculents que sucres), ainsi qu'une bonne hygiène de vie et au moins un litre de vin rouge par jour.

A la même époque, Piorry proposait un régime hypercalorique pour compenser l'amaigrissement des diabétiques.

Au début du XX^e siècle, Allen et Joslin préconisaient entre 1915 et 1922 un régime de famine et des jeûnes qui amélioraient la glycosurie et les crises d'acétone mais qui entraînaient une dénutrition sévère. Le traitement par l'insuline n'est apparu qu'au début du XX^e siècle.

La preuve de l'origine pancréatique du diabète fut apportée par Lancereaux en 1887.

En 1921 Banting et Best furent les premiers à isoler l'insuline d'un pancréas de chien, et réussirent à soigner des chiens diabétiques en leur injectant cette substance.

Dès 1922, la première injection fut tentée sur un jeune homme de 14 ans. La substance présentant des impuretés fut finalement purifiée par Collin, et nommée « insuline » en avril 1922. (137,138)

II.2. Les différentes insulines

Depuis 1982, les insulines humaines sont créées par génie génétique par la technique de l'ADN recombinant. La technique consiste à insérer le gène codant l'insuline humaine dans l'ADN de microorganismes (*Saccharomyces Cerevisiae* ou *Escherichia Coli*).

L'insuline est constituée de deux chaînes polypeptidiques (A et B) reliées par des ponts disulfures ; elle est présentée sur la figure 22.

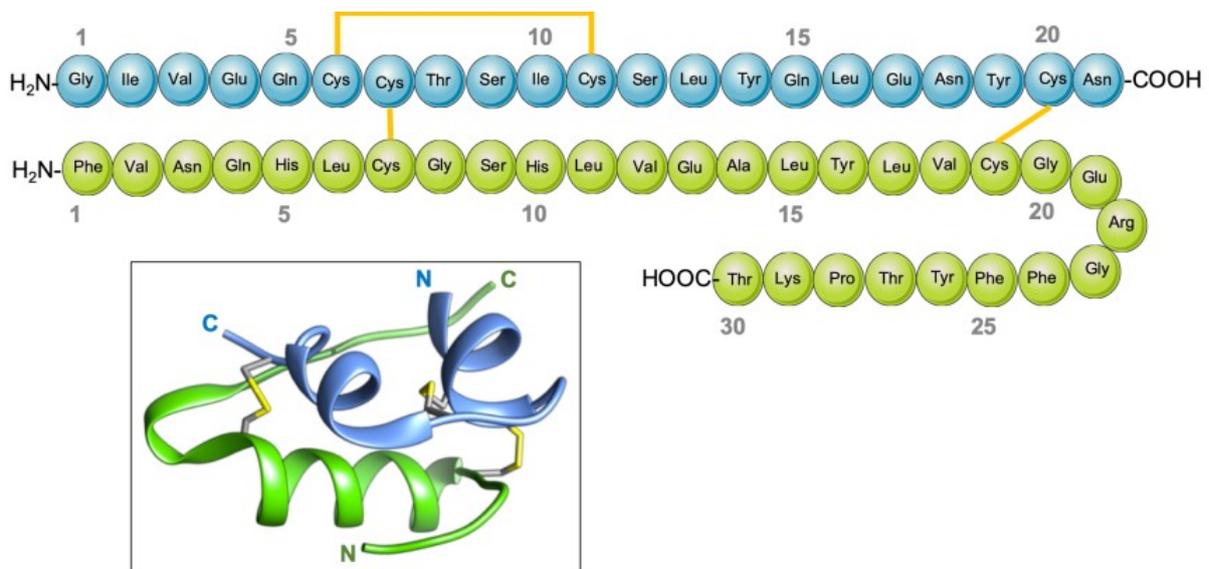


Figure 22: Structure de l'insuline : chaîne A en bleu, chaîne B en vert, ponts disulfure en jaune (139)

Spontanément, elle s'associe en dimères, et forme des hexamères en présence d'ion Zn^{2+} . L'insuline est active sous forme de monomères, et forme un complexe insoluble avec la protamine.

Les insulines sont classées selon leur cinétique d'action, paramètre essentiel à connaître pour reproduire au mieux la sécrétion physiologique.

Toutes sur liste 2, les insulines sont remboursées à 65 %, mais sont en principe prises en charge à 100 % par la sécurité sociale dans le cadre de l'ALD 8 (Affection Longue Durée - DT1).

II.2.1. Les insulines rapides

Ce sont des insulines humaines biogénétiques solubles. Elles sont les premières à avoir été mises au point et sont présentées dans le tableau 5. Elles sont généralement administrées par voie sous-cutanée mais peuvent être injectées par voie intra-veineuse à l'hôpital si la situation le nécessite (urgence).

Elles ont un effet rapide d'environ 30 à 60 minutes, avec un pic d'action entre 1,5 et 4 heures et une durée totale d'activité de 7 à 12 heures. L'injection doit avoir lieu 15 minutes environ avant la prise alimentaire.

| Insuline | Cinétique | Conservation |
|-----------|--|--|
| ACTRAPID® | Effet max en 1,5 à 3,5h Durée totale 7-8h | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 6 semaines 25°C |

| | | |
|------------------|--|--|
| UMULINE RAPIDE® | Effet max en 3 à 4h Durée totale 10 à 12h | Avant ouverture : 36 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| INSUMAN INFUSAT® | Action rapide et de courte durée | Avant ouverture : 24 mois 2-8°C Après : 2 semaines 30°C |

Tableau 5: Insulines rapides (Vidal)

La cinétique des insulines rapides est imparfaite, leurs délai et durée d'action sont trop longs. Pour pallier ces problèmes, des analogues d'insulines rapides ont été créés par génie génétique par modification d'un ou plusieurs acides aminés pour modifier la cinétique.

II.2.2 Les analogues d'insuline rapide

Les analogues rapides ont un délai d'action plus court, ce qui a pour avantage de ne pas nécessiter de délai entre l'injection et le repas. Aussi, elles couvrent mieux les hyperglycémies post-prandiales et diminuent le risque d'hypoglycémie à distance du repas. (135)

En moyenne, elles ont un délai d'action de 10 à 20 minutes, un pic d'action en 1 à 3 heures et une durée d'action entre 3 et 5 heures. De la même façon que pour les insulines rapides, elles sont administrées par voie sous-cutanée, sauf dans des situations d'urgence où la voie veineuse est possible. Elles sont présentées dans le tableau 6.

L'insuline **glulisine** est obtenue par substitution de la lysine en position B29, c'est à dire à la 29^{ème} position de la chaîne B, par un acide glutamique, et substitution de l'asparagine en position B3 par une lysine.

L'insuline **asparte** est obtenue par substitution de la proline en B28 par un acide aspartique. L'insuline asparte Fiasp, qui possède en plus un acide nicotinamique dans sa formulation a un délai d'action encore plus court.

Enfin, l'insuline **lispro** est obtenue par substitution de la proline en B28 par une lysine et substitution de la lysine en B29 par une proline (inversion des positions de la lysine et la proline en B28 et B29).

Ces modifications structurales par rapport à l'insuline humaine induisent une diminution de la dimérisation et donc une libération plus rapide sous forme active (monomères) dans la circulation. L'injection des analogues rapides est donc possible en début de repas. (140)

| Insuline | Cinétique | Conservation |
|--------------------------------------|----------------------|--|
| APIDRA® insuline glulisine | Action en 10 à 20min | Avant ouverture : 24 mois 2-8°C Après : 4 semaines 25°C |

| | | |
|---|---|--|
| FIASP® insuline asparte | Action en 5 à 15min Durée d'action 3 à 5h | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| HUMALOG® insuline lispro | Action en 15min Durée d'action 2 à 5h | Avant ouverture : 36 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| INSULINE ASPARTE SANOFI® insuline asparte | Action en 10 à 20min Effet max 1 à 3h Durée d'action 3 à 5h | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| LYUMJEV® insuline lispro | Action en 20min Effet max 1 à 3h Durée d'action 5h | Avant ouverture : 24 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| NOVORAPID® insuline asparte | Action en 10 à 20min Effet max 1 à 3h Durée d'action 3 à 5h | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C (Pumpcart : 7 jours <37°C) |

Tableau 6: Analogues d'insuline rapide (Vidal)

II.2.3. Les insulines d'action intermédiaire

Ce sont des insulines humaines biogénétiques isophanes, elles sont appelées NPH (Neutral Protamin Hagedorn) : c'est de l'insuline rapide associée à la protamine. Ce sont des suspensions, elles sont donc inutilisables par voie intraveineuse ; leur utilisation se fait exclusivement par voie sous-cutanée.

Elles ont une durée d'action longue d'environ 24h et sont présentées dans le tableau 7.

| Insuline | Cinétique | Conservation |
|--------------|---|--|
| INSULATARD® | Action après 1h30 Effet max en 4 à 12h Durée totale 24h | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 6 semaines 25°C |
| UMULINE NPH® | Effet max en 6h Durée totale 22h | Avant ouverture : 36 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |

Tableau 7: Analogues d'insuline d'action intermédiaire (Vidal)

II.2.4. Les analogues lents

Les analogues lents d'insuline ont une action plus stable que les insulines intermédiaires. Ainsi, elles réduisent les risques d'hypo- et d'hyperglycémies.

L'insuline **glargine** est obtenue par addition de deux arginines en positions B31 et B32, ce qui la rend plus basique et donc peu soluble à pH neutre, ainsi que par substitution de l'asparagine en A21 par une glycine. A pH4, pH de la solution injectable, elle se solubilise.

Ainsi, après injection sous-cutanée, la solution acide est neutralisée et forme des micro-précipités qui libèrent de petites quantités d'insuline en continu.

L'insuline **détémir** est obtenue par amidification de la lysine en position B29 par un acide myristique et délétion de la thréonine en B30. Cela permet des interactions supplémentaires entre les hexamères. Les dimères d'hexamères ainsi formés ont une liaison supérieure aux protéines plasmatiques et ont donc une diffusion plus lente après injection.

L'insuline **dégludec** est ultra-lente. Elle est obtenue par amidification de la lysine en B28 par une chaîne latérale d'acide glutamique, lui-même amidifié par un acide hexadécanedioïque et une délétion de la thréonine en B30. Les hexamères s'associent en chaînes linéaires après injection ; elles forment un dépôt sous-cutané à partir duquel l'insuline est lentement absorbée en continu. (136,141)

| Insuline | Cinétique | Conservation |
|--|---|--|
| ABASAGLAR® insuline glargine | Etat d'équilibre en 2 à 4 j Injection 1x/j | Avant ouverture : 24 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| LANTUS® insuline glargine | Durée d'action jusqu'à 24h Injection 1x/j | Avant ouverture : 36 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| LEVEMIR® insuline détémir | Durée d'action jusqu'à 24h 1 à 2 administrations par jour | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 6 semaines 30°C |
| TOUJEO® insuline glargine 300UI/mL | Effet jusque 36h Heure d'injection +/- 3h | Avant ouverture : 24 ou 30 mois 2-8°C selon le stylo Après : 6 semaines 30°C |
| TRESIBA® insuline dégludec | Durée d'action > 42h Etat d'équilibre en 2 à 4 j ! au moins 8h entre 2 injections | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 8 semaines 30°C |

Tableau 8: Analogues d'insuline lents (Vidal)

L'insuline glargine est disponible sous deux formes : dosée à 100UI/mL (Gla-100 : Lantus®), ou à 300 UI/mL (Gla-300 : Toujeo®). Lantus® fut le premier analogue lent mis sur le marché. Six essais cliniques et une méta-analyse montrent que le contrôle glycémique est équivalent pour ces deux insulines glargines (figure 23). Cependant avec la Gla-300, le risque d'hypoglycémies (dont hypoglycémies nocturnes) et la prise de poids sont moindres (figure 24). (142,143)

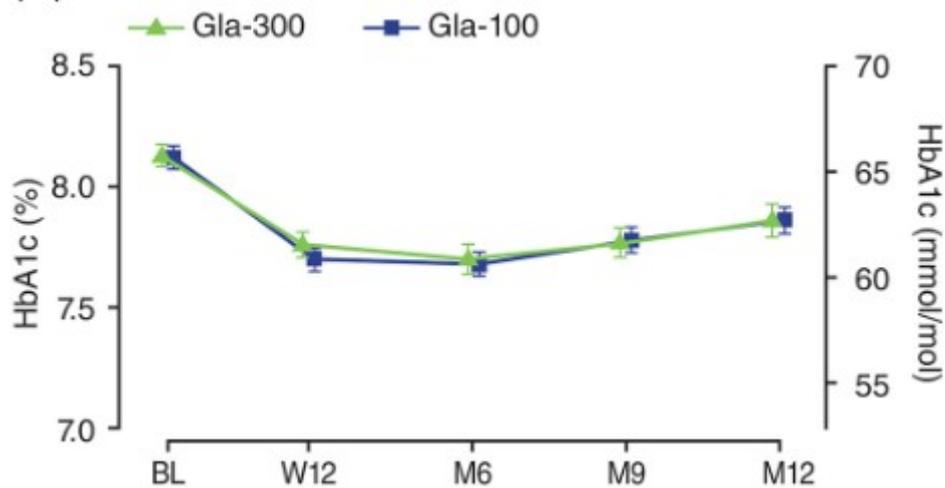


Figure 23: Efficacité du contrôle glycémique représenté par l'hémoglobine glyquée de Gla-100 vs Gla-300 (144)

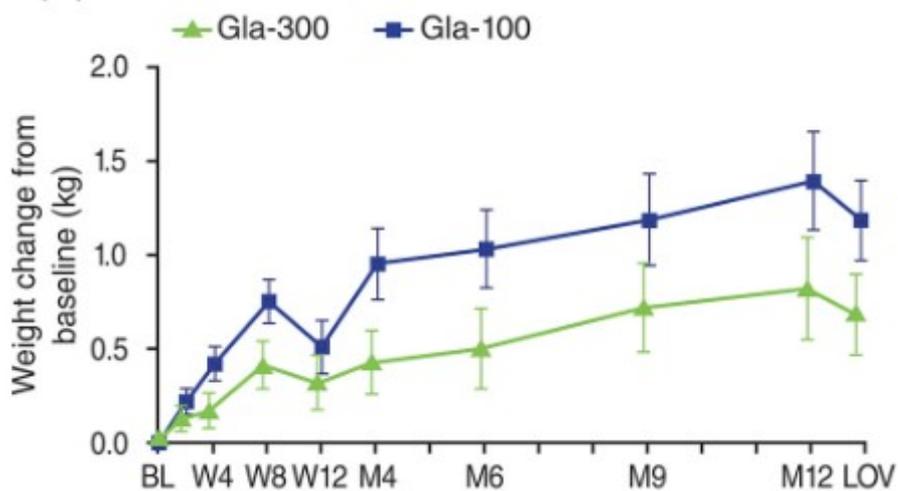


Figure 24: Prise de poids au cours du temps avec Gla-100 vs Gla-300 (144)

De plus, Gla-300 offre une flexibilité d'administration de plus ou moins trois heures ce qui peut donner au patient une meilleure qualité de vie, sans altérer le bénéfice thérapeutique. (144)

Ces deux formes ne sont pas bio-équivalentes, comme le montre la figure 25, Gla-300 présente une action plus prolongée et un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique plus plat que Lantus. Elles nécessitent donc une adaptation de doses pour passer de l'une à l'autre.

Pour passer de Gla-100 à Gla-300 il faut augmenter la dose de 10 à 18% (unité par unité pour éviter l'hypoglycémie) et pour passer de Gla-300 à Gla-100 il faut réduire la dose d'environ 20%. (143)

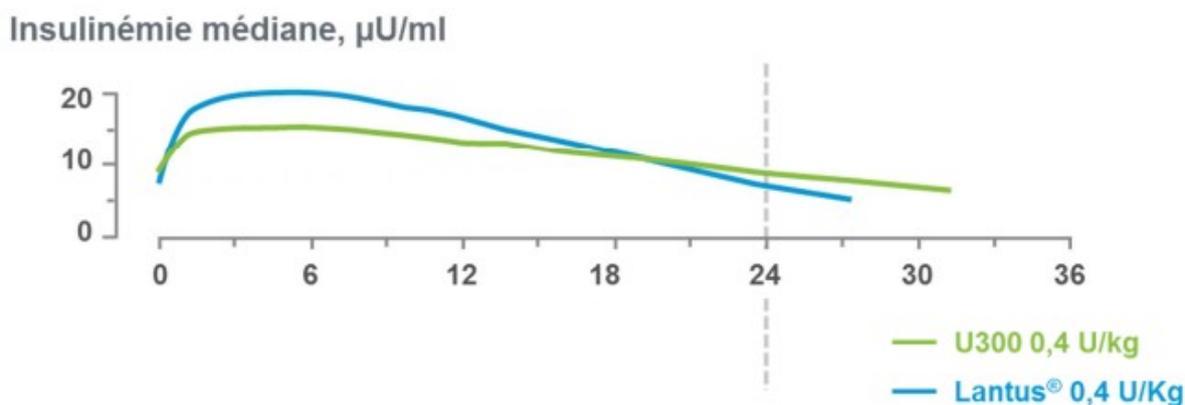


Figure 25: Non bioéquivalence entre gla-100 et gla-300 (145)

D'autre part, si Gla-300 remplace une insuline qui était administrée deux fois par jour, la dose de Toujeo® représente environ 80% de la dose totale précédemment utilisée. (146)

Le pharmacien ne manquera pas d'insister sur ces éventuels changements de doses lors de la délivrance de nouvelles insulines. De manière générale, tout changement d'insuline ou de schéma posologique nécessite une étroite surveillance de la glycémie.

II.2.5. Les insulines mélangées d'action intermédiaire

Ce sont des insulines humaines biogénétiques isophanes. Sous forme de suspension, elles sont inutilisables par voie intraveineuse. Leur utilisation se fait exclusivement par voie sous-cutanée. Leur effet est plus rapide que celui des insulines intermédiaires (1h30), mais la durée d'action est aussi longue (24 heures).

Mixtard 30® et Umuline Profil 30® contiennent 30 % d'insuline humaine rapide soluble et 70 % d'insuline humaine isophane (NPH). Ces insulines sont de moins en moins utilisées car elles ne permettent pas d'adaptation des doses aux glycémies et à la composition des repas.

| Insuline | Cinétique | Conservation |
|--------------------|---|--|
| MIXTARD® 30 | Action après 30min Effet max en 2 à 8h Durée totale 24h | Avant ouverture : 30 mois 2-8°C Après : 6 semaines 25°C |
| UMULINE PROFIL® 30 | Effet max en 3 à 4h Durée totale 22h | Avant ouverture : 36 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |

Tableau 9: Insulines mélangées d'action intermédiaire (Vidal)

II.2.6. Les analogues mélangés d'action intermédiaire

Ces analogues d'insulines pré-mélangées sont de moins en moins utilisés, parce qu'ils ne permettent pas d'ajustement de posologie au contenu du repas. Présentés sous forme de

suspension, avant chaque utilisation il est nécessaire de bien les mélanger pour remettre en suspension. Ils ont une action en 10 à 20 minutes, pour une durée de plus de 15 heures.

Humalog Mix 25[®] contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension et Humalog Mix 50[®] est un mélange 50/50 de ces deux insulines.

NovoMix 30[®] est une suspension biphasique contenant 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte protamine cristallisée. NovoMix 50[®] est un mélange à 50/50.

NB : NovoMix 70[®] n'est plus commercialisée en France depuis le 31 décembre 2021. (147)

| Insuline | Cinétique | Conservation |
|--|---|--|
| HUMALOGMIX [®] 25 ou 50 insuline lispro | Action en 15min Durée d'action 15h | Avant ouverture : 36 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |
| NOVOMIX [®] 30 ou 50 insuline asparte | Action en 10 à 20min Effet max 1 à 4h Durée d'action 14 à 24h | Avant ouverture : 24 mois 2-8°C Après : 4 semaines 30°C |

Tableau 10: Analogues d'insuline mélangés d'action intermédiaire (Vidal)

II.3. Les différents dispositifs d'administration

II.3.1. Les voies d'administration

Depuis l'invention de l'insuline, les efforts sont unis pour chercher une voie d'administration non injectable qui serait plus confortable pour le patient. (148)

II.3.1.1. La voie orale

La constitution peptidique de l'insuline la rend inutilisable en l'état par voie orale. En effet, elle serait inactivée par protéolyse dans le tractus digestif. Différents stratagèmes ont été expérimentés en innovant diverses formes galéniques telles que des comprimés muco-adhésifs, ou des nanoparticules qui encapsulent l'insuline par exemple. (149) Ces innovations sont peu performantes et nécessitent pour l'instant de très grandes quantités d'insuline ce qui rend la voie inutilisable à ce jour.

II.3.1.2. La voie inhalée

La voie pulmonaire est bien perfusée et dépourvue de protéases, ce qui a fait d'elle un candidat idéal pour l'administration d'insuline. En 2006, un aérosol d'insuline a été commercialisé, mais l'absorption étant significativement augmentée, elle exposait à un risque important d'hypoglycémie. De plus, des explorations fonctionnelles respiratoires avant et pendant le traitement ont rendu l'utilisation de cet aérosol compliqué. Il fut retiré du

marché un an plus tard. En 2015, un nouvel essai a eu lieu et la commercialisation s'est également arrêtée un an plus tard pour les mêmes raisons. (148)

II.3.1.3. La voie nasale

L'administration de l'insuline par voie nasale présente des inconvénients : l'absorption est aléatoire, elle provoque des irritations locales ainsi qu'une légère toux. Des essais sont actuellement encore en cours. (150)

II.3.2. Les seringues

Les seringues à insuline sont à usage unique, elles permettent d'injecter en sous-cutanée de l'insuline en conditionnée en flacon de 10mL :

- (i) Actrapid®, Mixtard® 30, Insulatard®, Fiasp® et Novorapid® chez NovoNordisk,
- (ii) Umuline rapide®, Umuline profil® 30, Umuline NPH®, Humalog® et Lyumjev® chez Lilly France
- (iii) Apidra® et Lantus® chez Sanofi-Aventis.

Le laboratoire BD commercialise 3 types de seringues à insuline BD Micro Fine+®, conditionnées en boîte de 100 présentées dans le tableau 11. (151)

| Seringue : volume | Nombre d'unités | Précision | Taille de l'aiguille |
|-------------------|-----------------|-----------|----------------------|
| 0,3 mL | 30 U | 1/2 U | 8 mm |
| 0,5 mL | 50 U | 1 U | 8 mm |
| 1 mL | 100 U | 2 U | 12,7 mm |

Tableau 11: Seringues BD Microfine + ® (151)

II.3.3. Les stylos

Les stylos permettent de procéder à l'injection d'insuline plus simplement qu'avec une seringue. Il en existe deux types : les stylos rechargeables et donc réutilisables, et les stylos jetables.

- (i) Les stylos réutilisables sont plus écologiques, et chaque marque a veillé à ce que chaque cartouche ait un bouchon de couleur différente pour éviter les confusions entre les insulines. Quand la cartouche est vide elle est remplacée par une nouvelle.
- (ii) Les stylos jetables sont éliminés quand ils sont vides, ils portent eux aussi, chacun une couleur différente. Ces stylos sont à armer d'aiguilles à usage unique (PIII §II.1.2.2, p.115), elles sont à éliminer par un processus spécifique (PIII §II.5, p.130).

II.3.3.1. Les stylos réutilisables

Les stylos réutilisables sont à utiliser avec des cartouches, commercialisées par boîte de 5 cartouches de 3 mL.

Chez Lilly, les stylos Humapen Savvio (rouge, bleu ou anthracite), permettent de délivrer jusque 60 unités, avec une précision de 1 unité.

Les spécialités concernées sont Humalog®, HumalogMix® 25 et 50, Lyumjev®, et Abasaglar®.

NB : Les stylos Humapen Luxura, et Humapen Savvio (vert, rose, et argenté) ont été retirés du marché en 2020.

Chez Novo-Nordisk, deux types de stylos réutilisables sont proposés :

(i) Le NovoPen permet de délivrer jusqu'à 60 unités, avec une précision de 1 unité.

(ii) Le NovoPen Echo permet de délivrer jusqu'à 30 unités, avec une précision d'une demi-unité. (152)

Ils s'utilisent avec des cartouches Penfill pour les spécialités concernées sont : Tresiba® 100UI/mL, Fiasp®, Levemir®, Novorapid®, Novomix® 30, Insulatard® et Actrapid®.

Chez Sanofi, deux types de stylos réutilisables sont également disponibles :

(i) Le AllStar Pro (bleu ou argenté) permet de délivrer jusque 80 unités, avec une précision de 1 unité

(ii) Le JuniorStar (bleu ou rouge) permet de délivrer jusque 30 unités, avec une précision d'une demi unité.

Ils sont utilisés avec les cartouches de l'insuline Asparte sanofi, Lantus, et Apidra.

II.3.3.2 Les stylos jetables

Les stylos jetables, présentés dans le tableau 12, sont commercialisés le plus souvent par boîte de 5 stylos de 3 mL, sauf :

- Toujeo SoloStar® par boîte de 3 stylos de 1,5 mL
- Toujeo DoubleStar® par boîte de 3 stylos de 3 mL
- Tresiba® 200UI/mL par boîte de 3 stylos de 3 mL

Deux types de stylos jetables sont commercialisés pour l'insuline Toujeo : le Solostar et le Doublestar, ils ont des dosages similaires donc le passage de l'un à l'autre ne nécessite pas d'adaptation de dose, sauf dans le cas où le nombre d'unités est impair car le stylo Doublestar permet de délivrer des unités de 2 en 2. Ce dernier est préconisé pour les patients qui réalisent plus de 20 unités par jour. (146)

| | Stylo | Nombre d'unités | Précision | Insulines 100UI/mL |
|-------|----------------|-----------------|-----------|---|
| Lilly | KwikPen | 1 à 60 UI | 1 UI | Humalog® 200UI/mL HumalogMix® 25 ou 50 Lyumjev® 200UI/mL Umuline Profil® Umuline NPH® |
| | | 1 à 80 UI | 1 UI | Abasaglar® |
| | KwikPen Junior | 0,5 à 30 UI | 0,5 UI | Humalog® 100U |

| | | | | |
|----------------|------------|------------|-------------------------|---|
| Novo-Nordisk | FlexTouch | 2 à 160 UI | 2 UI | Tresiba® 200U |
| | | 1 à 80 UI | 1 UI | Fiasp® |
| | FlexPen | 1 à 60 UI | 1 UI | Levemir® NovoRapid® NovoMix® 30-50 Insulatard |
| | | | | Levemir® Insulatard® |
| Innolet | 1 à 60 UI | 1 UI | Levemir® Insulatard® | |
| Sanofi-Aventis | SoloStar | 1 à 80 UI | 1 UI | Toujeo® 300UI/mL Lantus® Insuline asparte® Apidra® |
| | DoubleStar | 2 à 160 UI | 2 UI | Toujeo® 300UI/mL |

Tableau 12: Insulines disponibles en stylo jetable en France en 2022 (Vidal)

II.3.4. Les pompes à insuline

Sortie en 1963, la première pompe à insuline était volumineuse et se portait comme un sac à dos. Dès la fin des années 70, les pompes à insuline ont commencé à être plus largement répandues. Leur utilisation est en augmentation dans la plupart des pays industrialisés, mais cette augmentation est variable même au sein de ces pays. En 2018, seulement 30% des diabétiques de type 1 dans le monde ont choisi la pompe à insuline. (153)

II.3.4.1. Les types de pompe à insuline

(i) La pompe « attachée » ou externe : elle contient un réservoir et une tubulure reliée à un cathéter (ex. Minimed® 640G ou 780G, Tandem T:slim X2®, Ypsopump®)

Sur la figure 26, la pompe (1) contient un réservoir à insuline (2 ou 3 mL) sur lequel est fixée une tubulure (2) reliée à un cathéter (canule (4) + adhésif (3)).

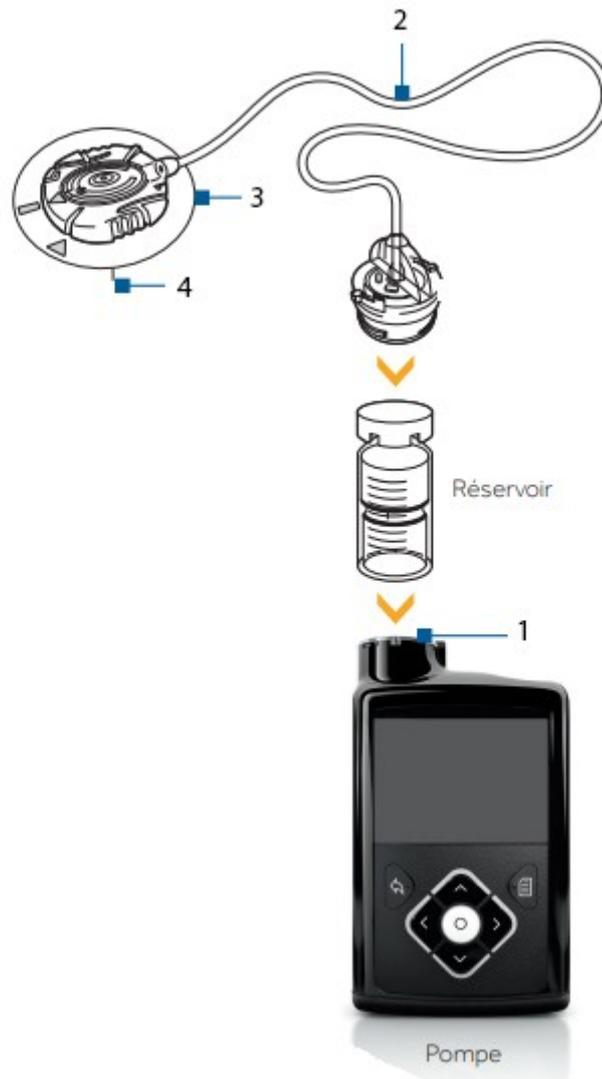


Figure 26: Exemple de pompe à insuline externe (152)

(ii) La « pompe patch » (figure 27) est directement fixée sur la peau (ex. Omnipod® ou Omnipod Dash®)

En plus d'être petites et légères, la pompe patch présente l'avantage d'être dépourvue de tubulure. (153) Son principal inconvénient est qu'elle ne peut pas être déconnectée en cas d'hypoglycémie sévère ou d'activité physique, contrairement à la pompe avec tubulure.

Elle est composée de deux parties : le pod et le PDM (Personal Diabetes Manager). Le pod contient l'insuline (réservoir de 200 unités) et est collé sur la peau. Le PDM remplit le double rôle de télécommande de la pompe et de lecteur de glycémie intégré. Le Pod administre de l'insuline via une canule selon les instructions envoyées par le PDM.

Le PDM de l'omnipod communique avec le pod par fréquences radio et fonctionne avec des piles, tandis que le PDM de l'omnipod Dash communique avec le pod par bluetooth et fonctionne sur batterie.



Figure 27: Omnipod® : la pompe patch (153)

(iii) La pompe implantable , comme son nom l'indique, se trouve à l'intérieur du corps. Elle délivre de l'insuline dans la cavité péritonéale. Cette administration intra-péritonéale permet une absorption plus rapide et plus reproductible que l'administration classique en sous-cutanée. Ainsi, les variations glycémiques sont moins importantes.

L'utilisation de ce type de pompe reste très rare, et la recharge en insuline ne s'effectue que dans les services agréés tous les 40 à 45 jours. (156) En France, 250 patients bénéficient d'une pompe implantable Minimed® de la société Medtronic. Depuis 2019, la société a arrêté la fabrication de ces pompes (en raison de trop faibles ventes), mais elle continuera à couvrir les besoins des patients sous pompe implantable. En revanche, elle ne permettra pas d'en implanter de nouvelles. Sanofi qui produit l'insuline Insuman Implantable® 400UI/mL spécifiquement pour ces pompes continuera la fabrication tant qu'il y aura des besoins. (157)

II.3.4.2. Le fonctionnement d'une pompe à insuline

La pompe à insuline permet de délivrer en continu de l'analogue d'insuline rapide pour couvrir les besoins de base, et d'effectuer des bolus.

Le « débit basal » peut être variable sur 24 heures ; il est programmé en fonction des besoins. Le débit nocturne peut, par exemple, être plus faible que le débit diurne. Ce débit peut aussi être modifié temporairement, lors d'activité physique par exemple ou d'hypoglycémie. (1)

Les bolus sont effectués en fonction des besoins : au moment des repas (bolus de repas), ou lors d'une hyperglycémie (bolus de correction). (156)

Il existe trois types de bolus, présentés figure 28:

(i) le bolus classique immédiat qui consiste en l'administration immédiate d'une dose d'insuline. Ce type de bolus est utilisé classiquement pour couvrir un repas « normal » ou une hyperglycémie.

(ii) le bolus carré qui consiste en l'administration d'insuline sur une période prolongée. Il est utilisé lors de repas pauvre en glucides mais riche en matière grasse ou lors de réception /

apéritif dînatoire lors desquels les glucides sont absorbés en petites quantités sur une longue période.

(iii) le bolus duo est la combinaison du bolus classique et du bolus carré. Il est utilisé lors de repas riches en glucides et en matières grasses.

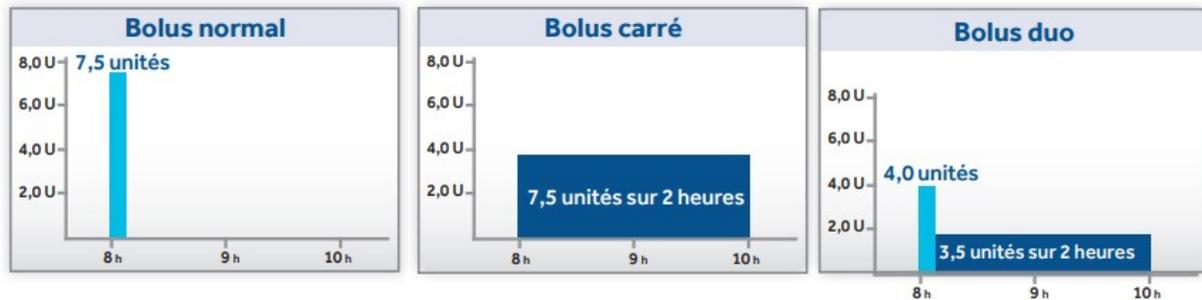


Figure 28: Bolus classique et bolus carré (154)

La mise en place d'un traitement par pompe à insuline se fait dans un centre initiateur de pompe. Le patient est ensuite suivi par un diabétologue et un prestataire de santé agréé, qui lui fournit le matériel nécessaire et intervient pour les aspects logistiques et la maintenance. Le pharmacien d'officine ne délivre que les cartouches d'insuline rapide à mettre dans les réservoirs des pompes. Il est cependant primordial pour lui de comprendre le fonctionnement des pompes à insuline ainsi que les enjeux pour comprendre au mieux son patient.

II.3.4.3. Les avantages de la pompe à insuline

Un des points forts de l'insulinothérapie par pompe à insuline est la réduction considérable du nombre de piqûres : le patient passe de 4 injections par jour minimum à une piqûre tous les trois jours pour la mise en place du cathéter. (1)

Le registre multinational SWEET (n = 16 570 patients diabétiques de type 1 âgés de 1 à 18 ans et issus de 26 pays) montre que la pompe à insuline est associée à une hémoglobine glyquée significativement inférieure comparativement aux schémas multi-injections. (115)

De plus, par rapport au schéma multi-injections, la pompe à insuline permet une diminution des hypoglycémies modérées ou sévères (y compris nocturnes) de 75% chez les adultes et les enfants. (158) Même si peu d'études ont été faites à ce sujet, la pompe à insuline offre une meilleure qualité de vie avec une augmentation des libertés alimentaires, et une diminution de l'anxiété au quotidien. (158)

II.3.4.4. Les inconvénients de la pompe à insuline

Les inconvénients liés à la tubulure et au réservoir externe des pompes externes sont résolus pour les porteurs de pompe patch. Cependant, les allergies aux contenus des adhésifs (acrylates) sont des effets indésirables communs à ces deux types de pompes. (153)

Parmi les points faibles, il faut citer les réactions au point d'injection et le risque (minime) d'infection.

Théoriquement, la pompe à insuline augmente le risque d'acidocétose (arrêt de distribution d'insuline à cause d'un cathéter bouché ou d'une tubulure coudée) mais des études ont montré que ce n'est plus le cas avec l'amélioration des technologies. (115,158)

Il est à rappeler que l'utilisation de la pompe à insuline ne dispense pas du calcul de dose pour effectuer des bolus. Des systèmes d'aide au calcul de dose existent (PIII, §II.3.6, p.126).

II.3.4.5. Les indications et contre-indications de la pompe à insuline

Les pompes à insuline sont réservées aux patients diabétiques de type 1 qui pratiquent au moins 4 injections par jour et,

- (i) qui ne parviennent pas à atteindre leur objectif d'hémoglobine glyquée malgré un traitement multi-injection bien conduit,
- (ii) qui sont sujets aux hypoglycémies sévères,
- (iii) qui sont sujets au phénomène de l'aube (augmentation de la glycémie en fin de nuit),
- (iv) qui ont des besoins nocturnes en insuline variables,
- (v) qui sont sujets à de grandes variabilités glycémiques. (158)

Les pompes à insuline sont contre-indiquées quand elles risquent de mettre le patient en danger, par exemple dans le cadre de maladies psychiatriques ou dans le cas de rétinopathies sévères. Elles sont également contre-indiquées chez les patients non ou mauvais observants. La réévaluation du bénéfice / risque est annuelle et obligatoire.

II.3.5. Les systèmes en boucle fermée : le pancréas artificiel

Le but de cette technologie est de recréer les fonctions physiologiques du pancréas. (148)

L'atout principal des systèmes en boucle fermée est la diminution de la charge mentale du patient diabétique.

Le premier système de boucle fermée hybride remboursé (depuis 28 septembre 2021) est le DBLG-1® de Diabeloop (figure 29). L'indication est stricte : « adulte diabétique de type 1 dont l'équilibre glycémique est insuffisant (hémoglobine glyquée \geq 8%) malgré une insulinothérapie intensive bien conduite sous pompe externe pendant au moins 6 mois avec au moins 4 contrôles glycémiques par jour ».

Le système en boucle fermée consiste en l'association d'une pompe à insuline, et d'un capteur de glucose qui communiquent. Ils sont associés à un algorithme informatique, qui prend la forme d'une application. C'est donc le smartphone qui calcule les doses d'insuline en fonction de la glycémie et commande directement la pompe. L'intervention de l'homme reste nécessaire pour renseigner l'application sur les repas et l'activité physique. (148)

Différents modèles ont été développés, avec différentes pompes à insuline, différents capteurs de glycémie et différents algorithmes : de nombreuses combinaisons sont sur le marché. (159)



Figure 29: Système en boucle fermée DBGL-1® de Diabeloop (158)

II.4. Les schémas d'insulinothérapie

Aucun schéma insulinique ne reproduit exactement l'insulinosécrétion physiologique du sujet sain. Les traitements par pompe sont ceux qui s'en rapprochent le plus, principalement lorsqu'ils sont couplés à une surveillance glycémique rigoureuse. (161)

II.4.1. Les doses

La dose quotidienne est variable d'un sujet à l'autre et dépend d'un certain nombre de facteurs :

- (i) l'âge, le poids, et le stade pubertaire
- (ii) l'ancienneté du diabète
- (iii) les zones d'injections et leur état
- (iv) les apports nutritionnels et l'activité physique
- (v) les habitudes de vie et les maladies intercurrentes.

La dose quotidienne moyenne équivaut à 0,6 – 0,8 UI par kilogramme. (162) Les doses sont supérieures à la puberté car les besoins sont augmentés. (163) Au moment de la lune de miel, les doses peuvent vite diminuer mais elles re-augmentent relativement vite ensuite. (161)

A l'adolescence, les patients rencontrent des difficultés à assurer un bon équilibre glycémique. En effet, la maturité sexuelle et la croissance entraînent une variabilité de la sensibilité à l'insuline. De plus, les jeunes sont davantage vulnérables à l'hypoglycémie et à l'acidocétose. Et enfin, la « crise d'adolescence » qui s'accompagne souvent d'un rejet de la maladie, complexifie davantage l'ajustement du traitement. (161)

II.4.2. Les schémas insuliniques

Les différents schémas insuliniques ne dépendent pas de l'âge du patient mais de ses besoins. Ceux-ci sont variables au cours de la vie et peuvent nécessiter de passer d'un schéma à un autre.

II.4.2.1. Le schéma à deux injections

Il consiste en l'injection avant le petit déjeuner et avant le repas du soir d'un mélange d'insuline (ou analogue) rapide et intermédiaire. (161) Il est représenté sur la figure 30.

Ce schéma n'est pratiquement plus utilisé car 66 % des patients qui le suivent, n'ont pas un équilibre glycémique contrôlé. (164)

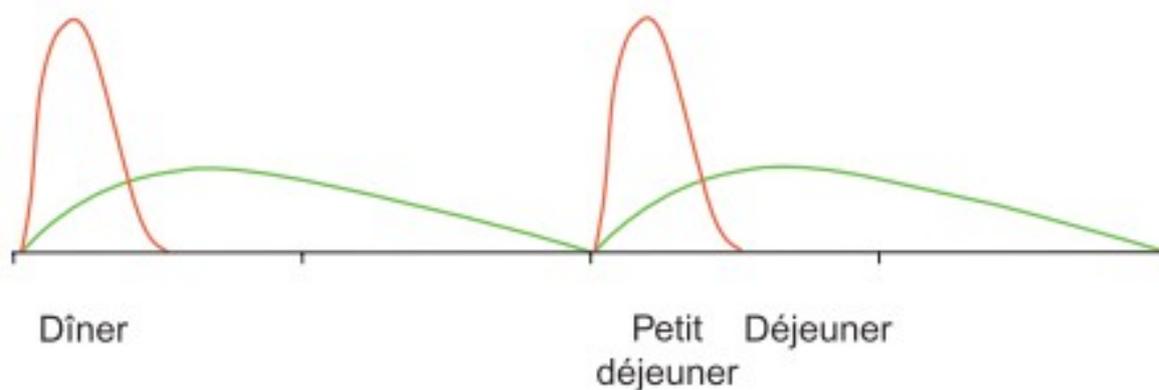


Figure 30: Schéma à 2 injections : Vert Intermédiaire, Orange Rapide (83)

II.4.2.2. Le schéma à trois injections

Il repose sur l'injection d'un mélange d'insuline (ou analogue) rapide et intermédiaire avant le petit déjeuner et avant le dîner ET d'une injection d'insuline (ou analogue) rapide avant le repas du midi. Il est représenté sur la figure 31.

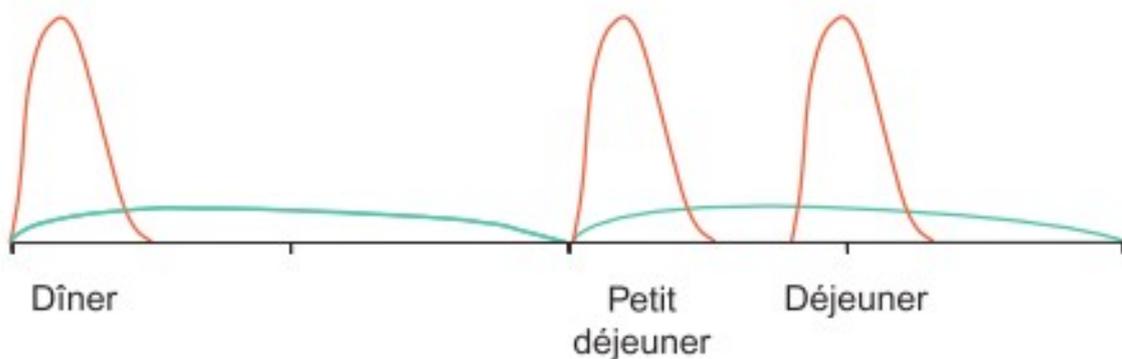


Figure 31: Schéma à 3 injections : Bleu Intermédiaire, Orange Rapide (83)

Si besoin ce schéma peut être ajusté :

- (i) le mélange insuline (ou analogue) rapide et intermédiaire du dîner peut être décalé au coucher pour pallier les hyperglycémies de fin de nuit,
- (ii) l'insuline (ou analogue) rapide du midi peut être remplacée par un mélange d'insuline (ou analogue) rapide et intermédiaire.

II.4.2.3. Le schéma « basal / bolus » = insulinothérapie intensive

C'est le schéma privilégié à l'heure actuelle. Il consiste en une injection d'analogue d'insuline lente ou ultra-lente au coucher et à l'administration d'insuline rapide voire ultra-rapide à chaque repas. (162) Il est représenté sur la figure 32.

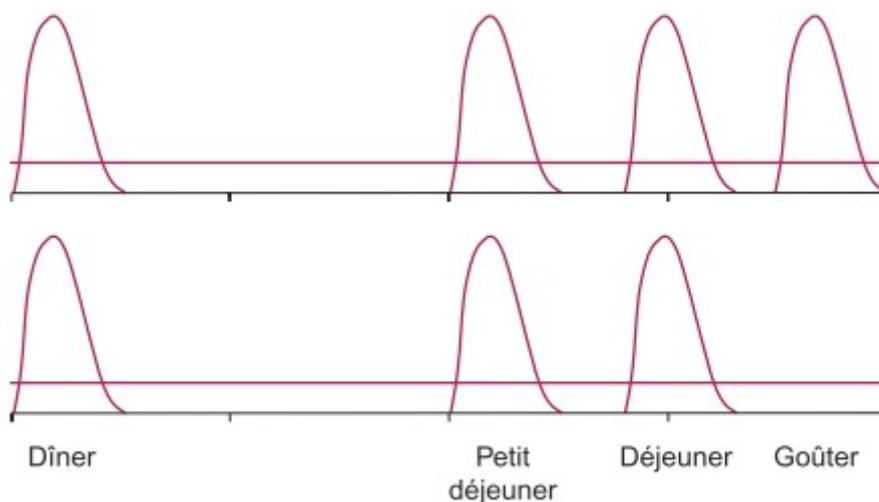


Figure 32: Schéma Basal / Bolus (83)

Dans ce schéma « basal / bolus », l'insuline lente représente en moyenne 30 à 50 % de la dose d'insuline totale. L'insuline rapide, injectée en 3 ou 4 fois, représente donc les 50 à 70 % restants.

Les mesures de glycémie faites avant les repas permettent d'en ajuster les doses. (163)

II.4.2.4. L'évolution des schémas thérapeutiques

Les endocrinologues se tournent de plus en plus vers des schémas « basal / bolus » puisqu'ils permettent un meilleur équilibre glycémique. La figure 33 représente l'évolution des schémas thérapeutiques rencontrés chez les enfants et adolescents participant aux colonies de vacances de l'Association des Jeunes Diabétiques (AJD) entre 1998 et 2007. Elle montre une diminution des schémas à doses fixes, des schémas qui contiennent des mélanges et une augmentation des schémas « basal / bolus » par injections ou par pompe à insuline.

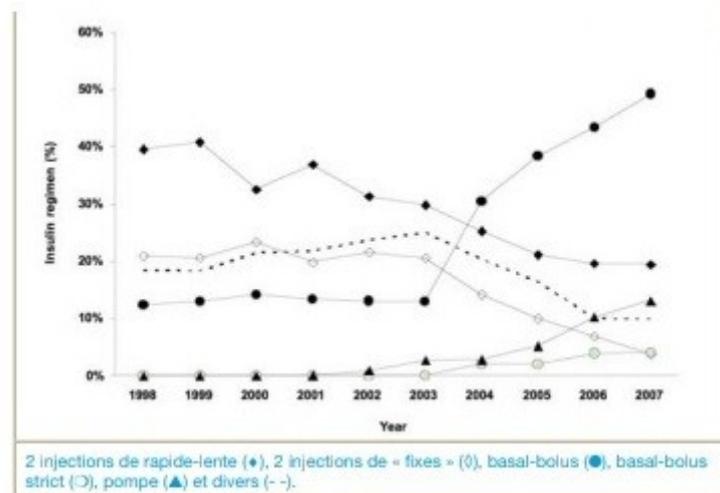


Figure 33: Evolution des schémas thérapeutiques en France chez les enfants participant aux colonies d'été de l'AJD entre 1998 et 2007 (87)

La seule limite à l'utilisation d'un tel schéma reste le niveau de compréhension du patient. La première étape est de déterminer les « besoins de base », c'est à dire la dose d'insuline basale pour assurer les besoins vitaux nécessaires aux grandes fonctions de l'organisme. Cette insuline basale doit permettre de maintenir une glycémie stable pendant 24 heures (\pm 0,3 g/L).

Pour évaluer ces besoins, un jeûne de 24 heures est effectué : ce jeûne est dans 50 % des cas total et dans 50 % des cas uniquement glucidique. Dans la moitié des cas il a lieu à l'hôpital et dans l'autre moitié des cas à la maison. (165)

Cette étape de jeûne démontre que les jeûnes religieux, classiquement interdits aux diabétiques, restent possibles. (166) (PIII, §III.5, p.136)

Au cours de ce jeûne, le patient doit pratiquer une activité physique identique à son habitude. L'insuline lente est administrée à la même quantité et à la même heure qu'habituellement (en général la dose de lente est de l'ordre de 0,3 à 0,4 UI par kilogramme, en une fois pour la glargine, en deux fois pour la détémir). Avec la pompe, la dose basale est administrée sous forme d'insuline rapide ou ultra-rapide en continue. Au cours de cette étape, la glycémie est mesurée toutes les heures ou toutes les deux heures pendant la journée, au coucher, puis dans la nuit (minuit, 3 heures, 6 heures, 8 heures). Avant le jeûne, il

peut être intéressant d'établir un profil glycémique de nuit pour observer le phénomène de l'aube (augmentation de la glycémie en fin de nuit).

Cette journée de jeûne glucidique permet aussi de comprendre l'impact des lipides sur la glycémie ; et elle permet de réaliser que pour environ un quart des patients l'insuline glargine n'est efficace que douze heures et mériterait donc d'être changée par de la détémir deux fois par jour. (166)

La seconde étape est d'évaluer les « besoins prandiaux », c'est à dire la dose d'insuline rapide à faire au moment des repas en fonction de la quantité de glucides, c'est l'établissement de ratios individuels. (165)

Ces besoins sont évalués au cours de « repas thérapeutiques » ; en général pour 10 g de glucides, il faut compter entre 1,5 et 2 unités au petit déjeuner ; entre 0,5 et 1 unité au repas du midi ; et entre 1 et 1,5 unités au repas du soir. Ces chiffres sont des moyennes, ils sont évalués individuellement.

II.5. L'insulinothérapie fonctionnelle

L'insulinothérapie classique, quel que soit le schéma insulinique suivi, impose au patient une thérapeutique rigide avec une composition et des horaires de repas fixes, et des doses d'insuline fixes. Le patient doit ainsi adapter sa vie à son traitement pour obtenir un équilibre glycémique acceptable.

Pour pallier cette lourde contrainte, l'insulinothérapie fonctionnelle (ITF) a vu le jour en France après l'arrivée des analogues rapides (1997) et lents (2003). C'est une véritable révolution dans la prise en charge du diabète : le traitement s'adapte au mode de vie, à l'alimentation et à l'activité, et plus l'inverse.

L'ITF améliore ainsi la qualité de vie des patients diabétiques de type 1, et représente aujourd'hui la prescription d'insulinothérapie de référence. (166) Par contre, elle impose un schéma de type « basal / bolus », que ce soit avec multi-injections ou pompe à insuline.

L'ITF reproduit au maximum l'insulinosecrétion physiologique et impose donc une adaptation des doses d'insuline à la quantité de glucides ingérés et une autosurveillance glycémique pour corriger tout écart dans les plus brefs délais.

II.5.1. Les objectifs de l'ITF

- (i) améliorer l'équilibre glycémique en réduisant l'hémoglobine glyquée tout en évitant la multiplication des hypoglycémies
- (ii) améliorer l'acceptation des contraintes du traitement par insulinothérapie en adaptant celui à son mode de vie. (166)

II.5.2. Les prérequis pour prétendre à l'ITF

Tout diabétique de type 1, motivé, et ne présentant pas d'obstacle (dyscalculie, déni de la maladie, dépression) devrait se voir proposer l'ITF mais ne pas se la voir imposer. En effet, certains patients équilibrés par une insulinothérapie conventionnelle choisissent de ne pas en changer. Pour ceux qui souhaitent pratiquer l'ITF, les prérequis sont les suivants :

- avoir envie d'autonomie et de responsabilisation,
- être prêt à effectuer 4 à 6 contrôles glycémiques par jour (que ce soit à l'aide d'un glucomètre classique ou d'un capteur de glycémie en continu) et être convaincu de leur utilité,
- être prêt à effectuer 4 à 6 injections d'insuline par jour, que ce soit par multi-injections ou par pompe à insuline,
- être prêt à corriger toute glycémie qui sortirait de l'objectif établi,
- être prêt à abandonner les pré-mélanges d'insulines,
- être prêt à apprendre à compter les glucides (PIII, §II.3.4, p.124)
- être prêt à faire des expériences thérapeutiques,
- être prêt à utiliser un journal de suivi et à en analyser les résultats. (166)

II.5.3. L'initiation de l'ITF

L'initiation de l'ITF se fait au cours de 24 heures de jeûne glucidique afin de déterminer les doses d'insuline basale ainsi que les ratios pour les bolus. Ces calculs ne sont pas aussi précis qu'un pancréas fonctionnel, c'est pourquoi l'étape suivante consiste à déterminer les « ratios correctifs », c'est à dire combien d'unités d'insuline rapide sont nécessaires pour ramener la glycémie dans la zone d'objectif. Le seuil de correction est, lui aussi, établi individuellement. (165) Ces bolus correctifs sont à ajouter aux doses calculées pour les repas si la glycémie pré-prandiale est supérieure à l'objectif ; et à effectuer à n'importe quel autre moment en cas d'hyperglycémie.

Les doses de correction sont calculées par la règle des 1800 : la dose totale des 24 heures divisée par 1800 indique la diminution de la glycémie (en mg/dL) qu'induit une unité de rapide. (163)

Pour finir, il est important d'évaluer les adaptations à apporter en cas d'activité physique. Ces adaptations seront évoquées plus en détail dans la suite du travail. (PIII §II.4, p.127) (165)

II.5.4. Les différentes phases d'apprentissage

- (i) connaître les valeurs glucidiques des aliments (ex : X g de glucides pour 100g d'aliment)
- (ii) connaître la quantité ingérée (ex : 150g de l'aliment donc Y g de glucides)
- (iii) connaître le nombre d'unités d'insuline à faire pour 10 g de glucides (coefficient propre à chacun, calculé avec l'équipe soignante)
- (iv) connaître sa sensibilité (à telle heure ; une unité d'insuline fait baisser ma glycémie de autant) En fonction du moment de la journée, la sensibilité à l'insuline est variable, c'est pourquoi plusieurs ratios sont à définir.

Il existe différentes aides pour compter les glucides, calculer les doses : « l'assistant bolus » des pompes à insuline, des applications, des documents. (PIII, §II.3.6, p.126)

L'ITF « au feeling » ne permet pas d'avoir de bonnes glycémies sur le long terme. (167)

II.6. Les effets secondaires de l'insulinothérapie

L'effet indésirable majeur et très fréquent car inévitable est l'hypoglycémie. Elle survient en effet dès lors que les doses d'insuline administrées sont supérieures aux besoins, qui peuvent être diminués en cas de repas insuffisamment riches en glucides ou en cas d'activité physique inhabituelle.

Les effets secondaires fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont les réactions au point d'injection et les lipohypertrophies. Les lipoatrophies sont, elles, peu fréquentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Les effets indésirables rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) sont des œdèmes, des altérations de la vue, des rétinopathies ainsi que des allergies. Aussi, très rarement peuvent survenir des dysgueusies, des myalgies ($< 1/10\ 000$). Pour finir, des amyloïdoses cutanées (plaques et papules rosées, prurigineuses qui retardent l'absorption locale de l'insuline) ont été rapportées mais leur fréquence est indéterminée. (168)

III. LES GREFFES

III.1. La greffe de pancréas

La greffe de pancréas est indiquée pour les patients présentant un DT1 instable (hypoglycémies sévères et/ou difficile à équilibrer), ou associant une insuffisance rénale terminale. La transplantation permet d'augmenter la survie en réduisant les risques de complications. (169)

La première greffe de pancréas a eu lieu en 1966. (170) En France, entre 1976 et 2015, 1923 transplantations de pancréas ont eu lieu. (169) Dans plus de neuf cas sur dix, cette greffe de pancréas est associée à une greffe rénale. (171)

Le pancréas du donneur est implanté dans la fosse iliaque droite. Les sécrétions exocrines subissent un drainage entérique ou vésical. Lors d'une greffe de pancréas, celui du receveur n'est pas retiré. (171)

La survie du patient est de 90 %, 87 %, et 70 % respectivement à 3, 5 et 10 ans (169). De plus, la survie est meilleure dans le cas d'une double greffe rein-pancréas, comparativement à une greffe rénale isolée.

III.2. La greffe d'îlots de Langerhans

La première greffe d'îlots de Langerhans a eu lieu en 1974 (170), et a permis une insulino-indépendance de quelques semaines. Aujourd'hui, la greffe d'îlots permet une insulino-

indépendance de plusieurs années, et même si elle ne permet pas la totale insulino-indépendance, elle protège des hypoglycémies sévères.

Elle consiste en l'isolement des cellules d'un donneur multi-organes, puis d'une injection dans le foie du receveur. La greffe nécessite un nombre suffisant d'îlots : plus de 10 000 îlots par kilogramme de poids corporel. Plusieurs donneurs sont généralement nécessaires, et la greffe se fait le plus souvent en 2 ou 3 injections d'îlots à quelques semaines d'intervalle.

Le CHU de Lille est le premier établissement en France à pratiquer la greffe d'îlots en routine chez les diabétiques de type 1 instables : il a reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour la culture des îlots de donneurs en laboratoire et celle de l'ARS (Agence Régionale de la Santé) pour la greffe de ceux-ci, suite à un avis favorable de l'agence de biomédecine. La HAS émet elle aussi un avis favorable permettant le remboursement à 100 % par l'assurance maladie. (172)

Selon la HAS, les indications de la greffe d'îlots sont, en dernier recours, en cas de :

- (i) DT1 chroniquement instable avec une fonction rénale conservée,
- (ii) DT1 et insuffisance rénale avec indication de greffe de rein et d'îlots (simultanée ou différée)
- (iii) DT1 avec un greffon rénal fonctionnel et une hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 7 % ou une persistance d'hypoglycémies sévères. (173)

III.3. Comparaison

Le tableau 13 présente les principales différences entre la transplantation de pancréas et celle d'îlots de Langerhans.

| | Transplantation de pancréas | Transplantation d'îlots |
|---|------------------------------------|------------------------------|
| Approche chirurgicale | Laparotomie (ouverture abdominale) | Radiologie interventionnelle |
| Insulino-indépendance à 1 an à 3 ans | 90 % 80 % | 60-70 % 25-40 % |
| Greffon fonctionnel à 1 an à 3 ans | 90 % 80 % | 90-95 % 65-70 % |
| Nombre de donneurs | 1 | 1 à 3 |
| Complications | Fréquentes et sévères | Moins fréquentes |
| Mortalité | Non négligeable ≈ 4 % | Exceptionnelle |

Tableau 13: Comparaison transplantation de pancréas et transplantation d'îlots de Langerhans

La greffe de pancréas est plus efficace à long terme mais présente une morbi-mortalité supérieure :

(i) La transplantation du pancréas présente des complications chirurgicales sévères comme la mort (4%), des risques de thrombose veineuse du greffon (10%) et de pancréatite du greffon (20%). Dans 30 % des cas, une réintervention est nécessaire.

(ii) Les complications liées à la greffe d'îlots de Langerhans sont l'hémorragie (7%) ou la thrombose (2%) portale, ainsi qu'une élévation transitoire des transaminases (16%).

IV. LES PERSPECTIVES D'AVENIR

IV.1. Point de vue technologique

IV.1.1. La mesure de la glycémie

Malgré les efforts fournis pour améliorer la qualité de vie concernant l'autosurveillance glycémique, même les appareils de mesure type capteur de dernière génération restent invasifs.

Des fluides de mesure alternatifs sont à l'étude comme :

(i) Les larmes, dans lesquelles le taux de glucose serait mesuré par un système à base de lentille de contact,

(ii) La sueur, dans laquelle le taux de glucose serait mesuré par un patch qui collerait sur la peau,

(iii) La salive, la concentration salivaire de glucose étant corrélée à la concentration plasmatique.

Il reste des obstacles à surmonter pour envisager chacune de ces voies de mesure comme la contamination de la peau, l'impact de l'activité physique sur la sueur, ou les interférences avec aliments ou bactéries présents dans la bouche. (174)

IV.1.2. La boucle fermée autonome

Les limites du pancréas artificiel à l'heure actuelle sont la gestion des repas et celle de l'activité physique.

Le pramlintide (PII §IV.3.2.1, p.106) pourrait trouver sa place pour atténuer le pic glycémique post-prandial. (174)

Pour gérer les variations glycémiques liées à l'activité physique, certains suggèrent d'ajouter la fréquence cardiaque aux algorithmes de calcul de doses. Celle-ci serait mesurée par un moniteur de fréquence cardiaque. Une des limites de cette idée est donc l'ajout d'un appareil supplémentaire, chez un patient qui en porte déjà deux. (174)

IV.1.3. Les perspectives d'avenir concernant les greffes

En 2022, les donneurs en état de mort encéphalique représentent la seule source de cellules pour la greffe d'îlots de Langerhans. L'enjeu pour l'avenir est donc de trouver d'autres

sources de cellules. Des modèles de culture cellulaire en 3D sont en cours de développement : les *Langerhanoïdes*, physiologiquement proches des îlots humains. (175)

Les autres perspectives d'évolution comprennent la recherche de sites de transplantation alternatifs comme l'omentum (entre deux feuillets de péritoine) qui permettraient de diminuer les thromboses et hémorragies, effets secondaires liés à la transplantation hépatique des îlots. (176)

De plus, améliorer les techniques de production, de conservation et de transport des îlots de Langerhans permettrait de diminuer le nombre d'îlots nécessaires à la greffe, ce qui rendrait le recours à un seul donneur possible. (176)

Pour finir, des techniques d'« immuno-isolation » avec encapsulation du greffon sont en cours de mise au point pour pallier les problèmes d'immunosuppression chronique qu'engendrent les greffes. On parle de pancréas bioartificiels. Deux projets européens promus en France sont au stade de mise au point chez l'animal (BIOCAPAN et BIOSID). (176)

IV. 2. Point de vue biologique

IV.2.1. Remplacement des cellules bêta (174)

Les limites liées aux transplantations de pancréas ou d'îlots de Langerhans ont orienté la recherche vers de nouvelles sources de cellules β , potentiellement illimitées, et supprimant la question de l'immunosuppression.

IV.2.1.1. Xénotransplantation

C'est une transplantation pour laquelle le donneur n'est pas de la même espèce que le receveur. C'est une réponse possible à la pénurie de donneurs d'îlots. Les principaux obstacles à la xénotransplantation d'îlots de porcs sont le rejet chronique, la transmission d'infections et l'apparition d'une réaction inflammatoire. L'idée serait de développer un îlot porcin génétiquement modifié pour entamer des études cliniques. (174)

IV.2.1.2. Cellules souches

L'objectif est de créer des cellules productrices d'insuline à partir de cellules souches. Actuellement, les protocoles ont une faible efficacité de différenciation, avec seulement 45 % de cellules β produites. Différentes équipes travaillent sur des techniques d'encapsulation pour cacher les nouvelles cellules transplantées du système immunitaire ; les difficultés sont liées à l'équilibre nécessaire entre perméabilité et défense contre la réponse immunitaire de l'hôte. (174)

IV.2.2. Thérapie génique

La thérapie génique consiste à délivrer ou manipuler du matériel génétique à l'intérieur de la cellule dans un but thérapeutique, pour traiter une maladie.

Des études ont montré la possibilité de produire de l'insuline à partir de cellules qui n'y étaient pas prédestinées, comme les kératinocytes ou les fibroblastes, par des méthodes de transfert ex-vivo. In vivo, le transfert de gènes est réalisé via des vecteurs viraux qui modifient des cellules comme les hépatocytes pour produire de l'insuline de façon glucose-dépendante dans les modèles murins. Il n'y a pas d'études chez l'homme, mais malgré des difficultés liées à l'intégration chromosomique des gènes, à la sécurité des vecteurs viraux et à la réponse immunitaire contre le vecteur viral, les expérimentations chez l'animal sont prometteuses d'avenir. (174)

IV. 3. Point de vue pharmacologique

IV.3.1. L'immunothérapie

Les premières interventions immunitaires ont eu lieu dès 1980 avec l'utilisation de la Ciclosporine (immunosuppresseur) pour réduire voire supprimer les injections d'insuline. Très vite ces traitements à large spectre ont été arrêtés car ils induisaient de trop nombreux effets indésirables dont principalement une toxicité rénale et une recrudescence des infections. (177)

L'enjeu actuel est de développer des immunothérapies ciblées et spécifiques pour rétablir la tolérance. L'immunothérapie est approuvée et utilisée dans d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis par exemple. Concernant le DT1, de nombreuses molécules visant différentes voies d'immunothérapie sont à l'étude et dont la plupart sont présentées dans les tableaux 14 à 16. Ces molécules ciblent les lymphocytes T (tableau 14), les lymphocytes B (tableau 15) ou des cytokines (tableau 16).

| Molécule | Résultats actuels | Année |
|---|---|---------------|
| TEPLIZUMAB Ac monoclonal anti-CD3 | Perte de peptide C 2 ans après le diagnostic Bénéfice possible sur les besoins en insuline Pas de différence significative HbA1c | 2013 (180) |
| | Préservation de la production d'insuline et réduction de l'utilisation d'insuline exogène chez certains patients atteints de DT1 d'apparition récente | 2013 (181) |
| | Retard de la progression vers le DT1 clinique chez les sujets à haut risque | 2019 (182) |
| | Amélioration de la fonction des cellules bêta, reflétée par l'ASC moyenne du peptide C | 2021 (183) |
| OTELIXIZUMAB Ac monoclonal anti-CD3 | Forte doses : diminution du peptide C mais réactivation fréquente d'EBV(Virus d'Epstein-Barr) Faible doses : études DEFEND 1 et 2, bonne tolérance (pas de réactivation d'EBV) mais pas d'efficacité | (184,185) |
| ANTITHYROGLOBULINE ATG | + GCSF : préservation des lymphocytes Treg, et de | 2014 |

| | | |
|--|--|------------|
| Préparation d'anticorps polyclonaux anti-thymocytes | la fonction des cellules β chez les patients DT1 | (186) |
| | Brève cure : pas de préservation des cellules β à 2 ans, mais préservation du peptide C chez les plus âgés | 2016 (187) |
| | Faible dose : ralentissement du déclin du peptide C et réduction hbA 1c dans le DT1 d'apparition récente | 2018 (188) |
| | MELD-ATG : essai en cours d'INNODIA | 2022 |
| ALEFACEPT anti-CD2 Protéine de fusion 2xLF3A-Ig | Préservation de la sécrétion de peptide C Réduction de l'utilisation d'insuline | 2016 (178) |
| ABATACEPT Anti-CD80/86 Protéine de fusion CTLA4-Ig | Ralentissement du déclin de la fonction des cellules β Amélioration de l'HbA 1c dans le DT1 d'apparition récente L'effet bénéfique a été maintenu pendant au moins 1 an après l'arrêt des perfusions | 2014 (179) |
| ISCALIMAB Ac monoclonal anti-CD40 | Etude INNODIA en cours | 2022 |
| IMCY-0098 Imotope (nouvelle classe d'immunothérapie) | Etude de phase 1 d'innocuité validée Etude INNODIA IMPACT en cours | 2022 |

Tableau 14: Molécules d'immunothérapie ciblant les lymphocytes T

| Molécule | Résultats actuels | Année |
|---|---------------------------------|------------|
| RITUXIMAB Ac monoclonal anti-CD20 | Retard de la chute du peptide C | 2014 (189) |

Tableau 15: Molécule d'immunothérapie ciblant les lymphocytes B

| Molécule | Résultats actuels | Année |
|-----------------------------|--|------------|
| Agoniste IL2 | Prévention du diabète par augmentation de la population des lymphocytes Treg | 2013 (193) |
| ANAKINRA Anti-IL1 | Bonne tolérance chez les enfants nouvellement diagnostiqués DT1 | 2011 (194) |
| | Tolérance mais non efficacité en tant que traitement seul, | 2013 (195) |

| | | |
|---|---|----------------|
| | pourrait être plus efficace en association avec des molécule qui ciblent l'immunité adaptative | |
| | Amélioration de la sensibilité à l'insuline Amélioration de l'hbA1c sur 4 semaines | 2015 (196) |
| CANAKINUMAB Anti-IL1 | Tolérance mais non efficacité en tant que traitement seul, pourrait être plus efficace en association avec des molécule qui ciblent l'immunité adaptative | 2013 (195) |
| ETANERCEPT Anti-TNF α | Diminution hbA1c et augmentation insuline endogène | 2009 (197) |
| GOLIMUMAB Anti-TNF α | Diminution hbA1c et augmentation insuline endogène chez enfants et jeunes adultes récemment diagnostiqués | 2020 (198) |
| SARILUMAB Ac monoclonal anti-IL6 | Chez les DT1 qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde, plus grande diminution d'hbA1c qu'avec les antirhumatismaux classiques (méthotrexate) | 2020 (199) |
| Anti-IL21 + Liraglutide | Pourrait préserver la fonction des cellules β dans le DT1 récemment diagnostiqué | 2021 (190) |
| IXEKIZUMAB Ac monoclonal anti-IL17 | Essai commence en septembre 2022 | (191) |
| USTEKINUMAB Ac monoclonal anti-p40 (p40 est une sous-unité commune à IL12 et IL23, proinflammatoires) | Etude pour voir si peut prévenir la diminution du peptide C et induire une réponse clinique | (192) (189) |

Tableau 16: Molécule d'immunothérapie ciblant des cytokines

IV.3.2. Les autres médicaments à l'étude

IV.3.2.1. Pramlintide

Le pramlintide est un analogue de l'amyline sécrétée physiologiquement avec l'insuline, et déficiente dans le DT1. (200) Il améliore les taux de glucose après le repas dans une certaine

mesure, en ralentissant la vidange gastrique et en inhibant la sécrétion de glucagon. (201) Il n'est pour l'instant approuvé qu'aux Etats-Unis, en complément de l'insuline prandiale. Son utilisation est limitée compte tenu des effets indésirables, à savoir nausées et hypoglycémies post-prandiales. Il n'est pas commercialisé en France. (202)

IV.3.2.2. Metformine

Par son effet positif sur la résistance à l'insuline, la metformine peut trouver sa place dans la prise en charge du DT1 chez les enfants et adolescents ou chez les personnes obèses : les études montrent une diminution des besoins en insuline ainsi qu'une perte de poids. Néanmoins, chez les patients qui présentent un DT1 de longue date et/ou des complications cardiovasculaires, la metformine n'a pas amélioré le contrôle glycémique, ni diminué les besoins en insuline. (202,203)

IV.3.2.3. Inhibiteurs SGLT-2

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose (SGLT2) limitent l'absorption de glucose et favorisent son excrétion rénale. En Europe, l'utilisation de certains inhibiteurs SGLT-2 est approuvée en complément d'insuline car ils permettent une diminution des doses d'insuline, un meilleur contrôle glycémique ainsi qu'une réduction du poids. (202,204)

En France dapagliflozine (Forxiga) et empagliflozine (Jardiance) ne sont pas recommandés dans le DT1 car des essais ont montré qu'ils augmentaient le risque d'acidocétose (le mécanisme n'est pas établi). (205–207)

IV.3.2.4. Analogues GLP-1

Les analogues GLP-1 (Glucagon Like Peptide - 1) suppriment l'activité de sécrétion du glucagon par les cellules α pancréatiques, augmentent la satiété et ont un effet insulinothéropique chez les patients qui ont une activité résiduelle des cellules β .

Largement utilisée dans le diabète de type 2, le liraglutide (Victoza ou Saxenda) trouve sa place en thérapeutique complémentaire dans le DT1 chez les patients présentant un C-peptide détectable ou présentant un surpoids en permettant une diminution des doses d'insuline, une perte de poids et une diminution modeste de l'hémoglobine glyquée (sans augmenter le risque d'hypoglycémie). (208–211)

L'utilisation n'est pas recommandée en France à l'heure actuelle. (212)

3.2.5. Vérapamil

Le vérapamil est un inhibiteur calcique classiquement utilisé dans les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, angor, infarctus du myocarde, tachycardies). Dans des modèles murins, il a favorisé la survie de cellules β fonctionnelles. (213) Un essai de phase II a montré que le vérapamil permet de mieux préserver la sécrétion post-prandiale de

peptide-C comparé au placebo. Reste à déterminer quelle est sa place dans la stratégie de prise en charge du DT1. (214) INNODIA a une étude en cours. (73)

V. SUIVI DU PATIENT ATTEINT DE DT1

Les objectifs du suivi sont de vérifier l'observance, poursuivre l'éducation, vérifier les zones et techniques d'injection, vérifier l'ASG et la tolérance, jauger l'autonomie, mesurer l'hémoglobine glyquée, surveiller l'apparition de nouveaux facteurs de risques et l'apparition de complications ainsi que programmer les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque. Le suivi global peut être assuré par le médecin traitant, un endocrinologue ou un diabétologue. Si le diabète est déséquilibré ou que le patient présente des complications, il est préférable de l'orienter vers un diabétologue.

Le tableau 17 reprend les différentes étapes annuelles du suivi d'un diabétique de type 1.

| Spécialiste | Objet | Fréquence |
|--|---|---|
| Médecin traitant Endocrinologue Diabétologue | Mesure des pressions artérielles Suivi pondéral Évaluation de l'HbA1c (*) | Au moins tous les 3 mois |
| Ophthalmologue | Fond d'oeil pour dépistage de la rétinopathie | Au moins tous les ans |
| Dentiste | Bilan dentaire et gencives Soins de prévention | Au moins tous les ans |
| Cardiologue | ECG de repos | Au moins tous les ans |
| Pédicure-podologue | Examen des pieds (plaie/lésion) Test de sensibilité au monofilament | Au moins tous les ans |
| Bilan biologique | HbA1c Glycémie veineuse à jeun Bilan lipidique (**) Bilan rénal (***) | Tous les 3 mois Tous les ans Tous les ans Tous les ans |

Tableau 17: Visites chez les spécialistes dans le cadre du suivi

(*) L'hémoglobine glyquée représente l'état de glycation des protéines sanguines au cours des trois derniers mois (durée de vie du globule rouge) et reflète donc la glycémie moyenne du trimestre passé. De façon générale, l'objectif pour les diabétiques de type 1 est d'atteindre une HbA1c inférieure à 7 %.

(**) Le bilan lipidique comprend le dosage du cholestérol total et du HDL-cholestérol, le calcul du LDL-cholestérol, et le dosage des triglycérides.

(***) Le bilan de la fonction rénale comprend la microalbuminurie, la créatininémie ainsi que la clairance à la créatinine. (78,215,216)

Les patients diabétiques peuvent être amenés à rencontrer d'autres professionnels dans leur parcours de soin :

- le pédiatre et le gériatre prennent la place du médecin généraliste pour les populations cibles,
- le diététicien participe à la prise en charge du poids, aide à atteindre les objectifs nutritionnels, et à maîtriser la gestion de l'alimentation dans le cadre d'insuffisance rénale chronique (apports en sel, en eau et en protéines). Lors de l'éducation thérapeutique pour l'ITF, le diététicien informe le patient sur le décompte des glucides,
- les professionnels du sport interviennent auprès des patients dont les objectifs d'activité physique ne sont pas atteints,
- l'infirmier réalise les injections d'insuline et les glycémies aux personnes qui n'en sont pas ou plus capables,
- le psychiatre, et/ou le psychologue, prend en charge l'aspect psychologique de la maladie, qui n'est pas à négliger, les troubles des conduites alimentaires, les troubles addictifs dont le sevrage tabagique par exemple, avec éventuellement l'intervention d'un addictologue,
- le néphrologue intervient dans la surveillance et le suivi des complications rénales,
- le podologue participe à la prise en charge de la correction des contraintes biomécaniques avec les chaussures et orthèses,
- le kinésithérapeute participe à la réadaptation fonctionnelle et rééducation en cas de plaie du pied, perte musculaire ou amputation par exemple,
- l'ergothérapeute participe lui aussi à la rééducation post-amputation,
- les professionnels du médico-social dont l'assistante sociale peuvent intervenir également pour aider les diabétiques à gérer certains aspects de leur quotidien. (78)

Le pharmacien d'officine se doit d'orienter le patient vers l'un des professionnels pré-cités dès lors qu'il perçoit des difficultés.

PARTIE 3 : EDUCATION ET ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT

I. LES RESSOURCES ET MISSIONS DU PHARMACIEN

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité qui a une forte implication dans l'accompagnement des patients. C'est un interlocuteur privilégié puisqu'il n'est pas nécessaire de prendre rendez-vous pour le rencontrer, et qu'il est disponible sur une grande amplitude dans la semaine. Plusieurs missions lui sont donc confiées pour participer à l'éducation du patient ainsi que l'aider à être acteur de sa santé. Seront décrits dans la suite de ce travail les différentes ressources dont le pharmacien dispose ainsi que les missions qu'il remplit au quotidien.

I.1. Les ressources à la disposition du pharmacien

Pour accompagner les patients, de façon générale, le pharmacien d'officine dispose de différents outils : le conseil, le bilan partagé de médication, l'entretien pharmaceutique, ou encore l'éducation thérapeutique. (217)

Ces dispositifs, bien que différents mais éventuellement complémentaires, ont un objectif commun qui est de sécuriser le patient, de promouvoir le bon usage du médicament, ainsi que l'adhésion au traitement.

En effet, la pratique pharmaceutique est de plus en plus centrée sur l'accompagnement du patient, qui a besoin de conseils, de garanties, de sécurité, et d'écoute. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité est ainsi un interlocuteur privilégié.

Le conseil est l'ensemble des informations et des connaissances transmises par le pharmacien au patient sur ce qu'il convient de faire ou de ne pas faire, afin d'assurer le bon usage du médicament et des dispositifs médicaux ainsi que le respect des règles hygiéno-diététiques.

Le bilan partagé de médication consiste à faire le point sur les médicaments prescrits aux patients chroniques de plus de 65 ans qui ont plus de 5 médicaments sur leur ordonnance. Il a pour objectif de réévaluer l'intérêt de chacun d'entre eux, de discerner des redondances thérapeutiques, des effets secondaires modifiables. Suite à cet entretien, le pharmacien peut envoyer au médecin traitant du patient des propositions d'intervention pharmaceutique (suggestion de modification ou suppression de lignes sur l'ordonnance) que ce dernier prendra en compte ou non.

A l'heure actuelle les pharmaciens réalisent des entretiens pharmaceutiques pris en charge par la sécurité sociale (un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques la première année -50€- puis deux entretiens thématiques les années suivantes -30€-) avec les patients

sous anticoagulant oral (Anti-vitamine K - AVK ou anticoagulants oraux directs - AOD), avec ceux utilisant des corticoïdes par voie inhalée et avec ceux traités par chimiothérapie orale. Ce type d'entretien avec le pharmacien d'officine devrait prochainement être proposé aux diabétiques ; les modalités seront définies en 2023. (218)

Une étude de cohorte réalisée en 2017 (n=60) a mis en évidence une valeur ajoutée au suivi officinal de l'éducation thérapeutique du patient diabétique. (219)

- dans le groupe témoin il n'y a eu aucune évolution de l'hémoglobine glyquée entre l'inclusion, le suivi à 6 mois et celui à 12 mois,

- dans le groupe ayant uniquement bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique à l'hôpital au sein d'une équipe pluridisciplinaire, l'hémoglobine glyquée était significativement plus faible au 6^{ème} mois par rapport à l'inclusion,

- dans le groupe ayant bénéficié de ce même programme et du suivi renforcé à l'officine, l'hémoglobine glyquée était significativement plus basse à 6 mois et à 12 mois par rapport à l'inclusion.

Cette étude suggère que l'intervention éducative du pharmacien d'officine entraîne un bénéfice durable dans le temps concernant l'hémoglobine glyquée.

Les pharmaciens sont impliqués quotidiennement dans le soutien à l'autogestion des diabétiques : différentes revues montrent que les interventions menées par les pharmaciens peuvent améliorer de façon significative les résultats des patients diabétiques. (220–222)

Ces interventions peuvent être l'éducation aux complications, au bon usage des médicaments et du matériel médical, ou simplement des conseils sur le mode de vie.

Le soin pharmaceutique consiste en un échange, une transmission d'information pour le développement de connaissances qui associent le savoir (ensemble de connaissances), le savoir-être (les attitudes à adopter) et le savoir-faire (la pratique). (217)

I.2. Les missions du pharmacien dans l'accompagnement des patients

Au quotidien, le pharmacien d'officine est attentif à l'observance, assure la pharmacovigilance, joue un rôle dans le dépistage et la prévention des maladies, et s'assure du bon suivi clinico-biologique de ses patients.

I.2.1. Vérifier et favoriser l'observance

Le pharmacien d'officine a une grande importance dans le suivi de l'observance des traitements. Il a différents moyens pour identifier une inobservance : retard dans les renouvellements, patient qui exprime le non-besoin de telle ou telle boîte, boîtes non ouvertes retournées pour le Cyclamed².

² Cyclamed est un éco-organisme, une association française qui a vu le jour en 1993, dont la principale mission est de collecter en toute sécurité les médicaments non utilisés rapportés par les particuliers, afin de préserver l'environnement et la santé publique.

Rappeler simplement le mode de prise ou l'importance de la bonne utilisation n'est pas suffisant pour résoudre les problèmes d'inobservance qui sont généralement liés à un problème sous-jacent de non compréhension, de difficulté de prise ou même de non acceptation de la maladie. Le pharmacien adopte alors une posture éducative, développe une écoute active, attentive, et bienveillante pour déceler les difficultés, et trouver des solutions adaptées dans une relation de confiance soignant-soigné. Le pharmacien fait preuve d'empathie et n'émet aucun jugement. Les mesures correctrices ne seront suivies par le patient que s'il prend conscience des bénéfices du changement proposé.

La préparation des doses à administrer est une bonne méthode pour favoriser l'observance mais malheureusement impossible à mettre en place dans le cas du DT1. Des applications mobiles avec des rappels de prise (d'injection ici) peuvent s'avérer être une bonne aide pour les patients qui oublient de procéder à l'injection de l'insuline basale par exemple. Aussi, il existe des stylos « intelligents » qui gardent en mémoire l'heure et la dose de la dernière injection. (223)

Le dispositif Mallya® de Roche, se clipse sur les stylos jetable KwikPen, FlexPen et Solostar. Il enregistre la dose et l'heure de chaque injection d'insuline. Les données sont envoyées par bluetooth, en temps réel, sur une application mobile (Gluci-Chek) ; ces dernières peuvent être partagées avec les professionnels de santé. Il est représenté figure 34. (224)



Figure 34: Dispositif de mémoire de doses Mallya®

Les stylos réutilisables NovoPen Echo et NovoPen 6 (figure 35) de NovoNordisk sont dotés d'un système de mémoire de dose. Les données, stockées pendant 3 mois, peuvent être transférées sur une application mobile (DiabNext) en maintenant le stylo contre le point NFC du smartphone. (225)



Figure 35: Stylo NovoPen 6

Pour favoriser l'observance, le pharmacien discute également de l'organisation de la prise des traitements, et il peut, si le patient en a besoin, éditer un plan de prise. Ce plan de prise

peut être par exemple réalisé sous la forme d'un tableau à double entrée (médicament / heure de la journée) rempli avec des croix et éventuellement des conseils de prise (en mangeant, avant le repas).

Dans le cadre de l'insulinothérapie fonctionnelle, les doses d'insuline sont adaptées à différents éléments : glycémie, composition qualitative et quantitative du repas, stress ou activité physique éventuels, tels que détaillé précédemment.

I.2.2 Assurer la pharmacovigilance

Le pharmacien propose également d'effectuer les déclarations de pharmacovigilance lorsqu'un patient lui rapporte un évènement indésirable lié à un médicament. Les déclarations sont réalisées par les professionnels de santé, les patients ou les associations de patients. Elles concernent les évènements indésirables qui ont eu lieu dans les conditions normales d'utilisation mais aussi dans le cadre de surdosage, mésusage, ou erreur médicamenteuse. La pharmacovigilance est pilotée au niveau national par l'ANSM et assistée au niveau régional par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Elle dure toute la vie du médicament, après sa mise sur le marché. (226)

I.2.3. Rôle dans le dépistage et la prévention

Le pharmacien occupe une place dans le dépistage et la prévention : il se doit d'être alerté par les signes cliniques annonciateurs d'un diabète décrits en première partie, à savoir le syndrome polyuro-polydypsique, et l'amaigrissement inexplicé. A ce moment il oriente urgemment le patient vers son médecin généraliste ou même aux urgences si son état général est dégradé.

Il a aussi la possibilité d'effectuer des glycémies capillaires dans le cadre de campagnes de dépistage, même si elles visent plus les diabétiques de type 2. (PI §VI.1, p.46)

I.2.4. Informations sur le suivi

Le pharmacien est présent pour aider le patient à comprendre sa maladie. Il prend le temps d'expliquer le rôle de chaque insuline, et il informe le patient des différents effets indésirables possibles, à savoir principalement hypoglycémie et lipodystrophie (PII §II.6, p.99). Il aide le patient à organiser la prise des médicaments, et lorsque cela s'avère compliqué, le pharmacien peut lui proposer de réaliser un plan de prise comme détaillé précédemment, ou même suggérer le passage d'une infirmière à domicile (prescription à voir avec le médecin traitant).

Enfin, le pharmacien prend le temps de réexpliquer au patient diabétique les différentes étapes nécessaires à son suivi (PII §V, p.107), ainsi que l'intérêt et l'objectif de chacun de ces suivis.

II. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

L'article L.1161-1 du Code de la Santé Publique indique que « L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ».

L'article L.1161-2 précise que « Les programmes d'éducation thérapeutique du patient sont conformes à un cahier des charges national » et « mis en œuvre au niveau local après autorisation des agences régionales de santé », ils sont « évalués par la haute autorité de santé ».

A titre d'exemple, au CHU de Lille, l'UTEP (Unité Transversale d'Education du Patient) créée en 2011 propose 4 programmes d'éducation thérapeutique en lien avec le DT1 :

- « Comment vivre avec mon diabète en milieu carcéral »,
- « Insulinothérapie fonctionnelle »,
- « Semaine pompe à insuline »,
- « Prise en charge éducative des patients diabétiques de type 1 hospitalisés pour un déséquilibre de diabète ».

L'article L.5125-1-1 du Code de la Santé Publique stipule que « les pharmaciens d'officine, peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L.1161 ». Pour participer à l'élaboration de séances d'éducation thérapeutique, le pharmacien d'officine doit suivre une formation d'une quarantaine d'heures sous forme d'enseignements théoriques et pratiques, validée par l'ARS.

Un programme d'éducation thérapeutique se décline en quatre phases :

1. Le **diagnostic éducatif** consiste en un entretien au cours duquel sont définis les besoins et les attentes du patient,
2. Le **programme d'éducation thérapeutique personnalisé** permet de formuler les compétences que le patient doit acquérir en fonction de son projet individuel,
3. Les **séances d'éducation thérapeutique** sont individuelles ou collectives et sont dirigées par des équipes pluridisciplinaires, selon le programme établi pour chaque patient,
4. L'**évaluation des compétences** réalisée à l'issue du contrôle des connaissances et des compétences acquises aboutit à une synthèse rédigée par l'équipe pluridisciplinaire avant d'être transmise au médecin traitant. Suite à cela, des actions peuvent être mises en place comme un suivi diététique, infirmier ou psychologique par exemple. Le patient peut aussi être orienté vers un autre programme d'éducation complémentaire. (227)

Les points détaillés par la suite sont différents thèmes qui peuvent être abordés au cours de programmes d'éducation thérapeutique, ou simplement lors du passage de patients à l'officine. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a lieu tout au long de la maladie, lors de la découverte, à l'introduction d'un nouveau médicament ou d'un nouveau dispositif

médical, en sortie d'hospitalisation, lors de l'apparition de complications, à la demande du patient.

II.1. Maîtriser les gestes du quotidien

Le pharmacien, en discutant avec le patient, s'assure que ce dernier maîtrise les gestes du quotidien, à savoir le prélèvement capillaire, l'injection d'insuline, la pose d'un capteur ou d'une pompe à insuline, et la gestion des complications.

II.1.1. Le prélèvement capillaire

Un lavage préalable des mains à l'eau tiède suivi d'un séchage soigneux sont indispensables pour éliminer d'éventuels résidus alimentaires, de crèmes, ou de gel hydroalcoolique. De plus, ce lavage à eau chaude permet de dilater les capillaires et facilite ainsi l'extraction de la goutte de sang.

L'autopiqueur, réglable sur différentes intensités, est équipé d'une lancette à usage unique. Afin de réduire les manipulations, certains autopiqueurs sont équipés d'un barillet à six lancettes, à changer donc, toutes les six mesures.

Une piqûre est réalisée sur le côté du doigt. Pour limiter la douleur, il est préférable d'éviter de piquer dans la pulpe des doigts. D'autre part, il est recommandé d'éviter de prélever sur le pouce et l'index : les doigts « de la pince », qui sont les plus sollicités dans la vie quotidienne. Il existe des sites de prélèvement alternatifs comme la paume des mains, l'avant-bras, le mollet ou la cuisse. Des embouts d'autopiqueurs spécifiques sont nécessaires pour prélever au niveau de ces sites. L'idée est de diminuer la douleur, mais le prélèvement au bout du doigt reste le plus fiable.

Le pharmacien présente au patient la façon dont s'utilise le glucomètre qu'il lui délivre, met les piles en place et effectue le premier démarrage. Il est important que le patient sache comment fonctionne l'appareil avant de sortir de la pharmacie. Aussi, le pharmacien s'assure de la capacité du patient à pratiquer l'autosurveillance glycémique, selon les modalités définies précédemment. Si ce n'est pas le cas, il doit suggérer le passage d'un infirmier à domicile pour s'en charger (une prescription du médecin traitant est nécessaire pour la prise en charge). Il s'assure également que le patient ait connaissance de ses objectifs glycémiques et qu'il soit en mesure d'adopter le comportement adéquat en conséquence.

Le pharmacien distribue aux patients les carnets de glycémie mis à disposition par les laboratoires, s'ils n'utilisent pas de lecteur qui permette d'enregistrer les données et de les transférer sur des applications mobiles. Il insiste encore sur l'importance de ce carnet de suivi pour se rendre compte de l'efficacité du traitement et entraîner une éventuelle adaptation de posologie.

Très sensibles à la température, les lecteurs de glycémie ne doivent pas être exposés à la chaleur, sinon ils pourraient ne plus fonctionner correctement.

II.1.2. La technique d'injection

Le pharmacien reprend avec le patient la technique d'injection afin de s'assurer qu'elle soit maîtrisée.

II.1.2.1. Les étapes de l'injection

L'insuline s'injecte avec des mains propres, lavées à l'eau et au savon si besoin et bien séchées, sur une peau propre. Il n'est pas nécessaire d'utiliser d'antiseptique ou d'alcool quand les mesures d'hygiène de base sont respectées. Si la peau est souillée, il faut laver les mains et le site d'injection à l'eau et au savon et bien les sécher.

L'insuline froide entraîne une douleur à l'injection. Ainsi, tout nouveau flacon ou stylo doit être sorti du réfrigérateur au moins une heure avant l'injection.

Pour les insulines insolubles (Insulatard, Umuline, Umuline Profil, Mixtard, NovoMix, HumalogMix) la remise en suspension par retournement (10 fois) est indispensable. Il ne faut pas secouer ou rouler les flacons et stylos dans les paumes des mains car cette technique s'avère beaucoup moins efficace que le retournement.

II.1.2.2. Manipulation avec un stylo :

Concernant la manipulation des stylos à insuline, les éléments suivants sont indiqués au patient :

(i) Fixer une aiguille (figure 36) neuve sur le stylo : enlever le film protecteur, visser l'aiguille sur le stylo en le maintenant bien droit (une aiguille fixée de travers risque d'entraîner des fuites), retirer le capuchon extérieur, et enfin, retirer le capuchon intérieur.



Figure 36: Aiguille BD Micro-Fine Ultra™®

(ii) Avant chaque utilisation du stylo il faut purger 2 unités en pointant le stylo vers le haut. Si une goutte apparaît au bout de l'aiguille le stylo est prêt à être utilisé. Ce procédé permet d'éliminer d'éventuelles bulles d'air, et de vérifier que l'aiguille n'est pas bouchée.

Après la purge, si aucune goutte ne sort de l'aiguille, il faut répéter l'opération, jusqu'à quatre fois maximum ; après quoi il faudra changer l'aiguille s'il n'y a toujours pas de goutte.

(iii) Ensuite, il faut programmer la dose (figure 37) en utilisant le bouton situé à l'extrémité du stylo, en le tournant jusqu'à ce que la dose choisie apparaisse dans la fenêtre de sélection.



Figure 37: Sélection de la dose (108)

(iv) Palper le site d'injection pour vérifier l'absence de lipodystrophie ou autre anomalie cutanée (inflammation, oedème, cicatrice, grain de beauté, racine de poil), en s'assurant d'avoir respecté la « rotation des sites d'injection » (PIII §II.1.3.2, p.117).

(v) Procéder à l'injection, avec ou sans pli cutané (PIII §II.1.3.3, p.118) en maintenant l'aiguille à 90°. Pour que l'injection de la dose soit totale, il faut appuyer lentement et sur le bouton presseur avec le pouce.

(vi) Veiller à maintenir le stylo en position une dizaine de secondes avant de le retirer perpendiculairement à la peau pour éviter tout reflux d'insuline. Pour la même raison, le point d'injection ne doit pas être massé.

(vii) Jeter l'aiguille immédiatement après injection dans une poubelle DASRI (PIII §II.5, p.130).
(109)

L'injection d'insuline ne doit pas avoir lieu à proximité d'un capteur de glycémie pour éviter de perturber le flux de glucose localement.

En pharmacie d'officine les seringues pour injecter de l'insuline n'étant plus jamais demandées, leur manipulation, qui doit donc être réservée à des situations très particulières, ne sera pas abordée ici.

II.1.3. Les points clés liés à l'injection d'insuline

II.1.3.1. Pourquoi ne faut-il pas réutiliser les aiguilles ?

Les aiguilles à insuline sont à usage unique. Une aiguille usagée (figure 38) est abîmée et non stérile. Sa réutilisation augmente les risques d'infection, de douleur à l'injection, de blocage du flux d'insuline, et d'apparition de lipodystrophies.



Figure 38: Aiguilles neuve et réutilisée

II.1.3.2. Pourquoi faut-il procéder à la rotation des sites d'injection ?

L'injection d'insuline peut se faire au niveau de quatre zones : l'arrière des bras, l'abdomen, le haut des fesses, ou les cuisses. Il est primordial de procéder à une « rotation des sites d'injection », pour limiter le risque de lipodystrophie.

La vitesse de libération d'insuline dans ces zones n'étant pas équivalente, il est recommandé de faire l'injection d'une même heure dans une même zone. Cette vitesse est maximale dans l'abdomen, diminuée dans les bras, encore moindre dans les cuisses et enfin minimale dans les fesses.

Sur une même zone, il est souhaitable d'espacer l'injection d'au moins un centimètre par rapport à la précédente. Il est donc recommandé de :

- choisir une zone pour chaque moment d'injection
- découper chaque zone en quatre cadrans comme sur la figure 39
- utiliser pendant une semaine le même cadran

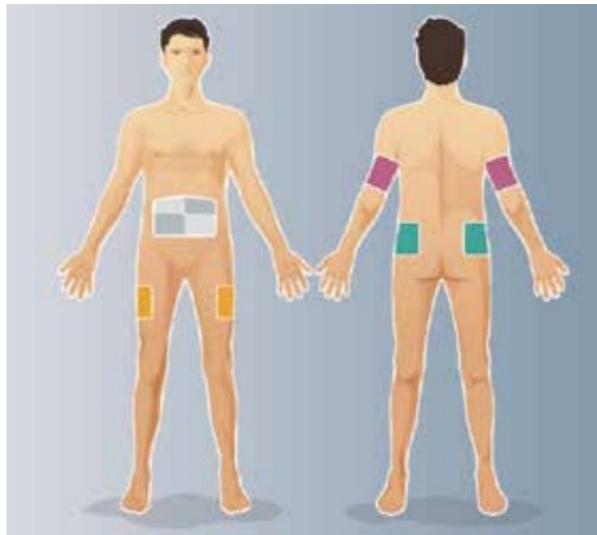


Figure 39: Rotation des points d'injection

Dans la région abdominale, il faut éviter les 3 cm autour du nombril (le tissu y est plus épais et l'absorption moindre), comme présenté sur la figure 40.

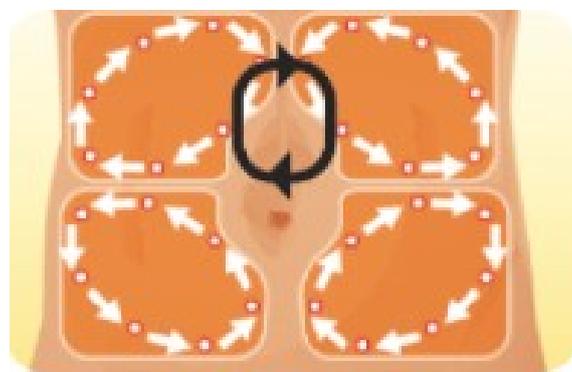


Figure 40: Rotation au sein de la zone du nombril

Dans la région des bras, la technique d'injection est décrite sur la figure 41.



Figure 41: Technique d'injection dans le bras

II.1.3.3. Quelle taille d'aiguille choisir ?

Le débit sanguin étant variable dans le derme et le fascia musculaire, l'injection d'insuline doit se faire dans le tissu sous-cutané (figure 42) où le débit sanguin est faible mais constant. D'autre part, Frid et Linde ont montré que la capacité de résorption de l'insuline est la même dans le tissu sous-cutané qu'il soit superficiel ou profond. (228)

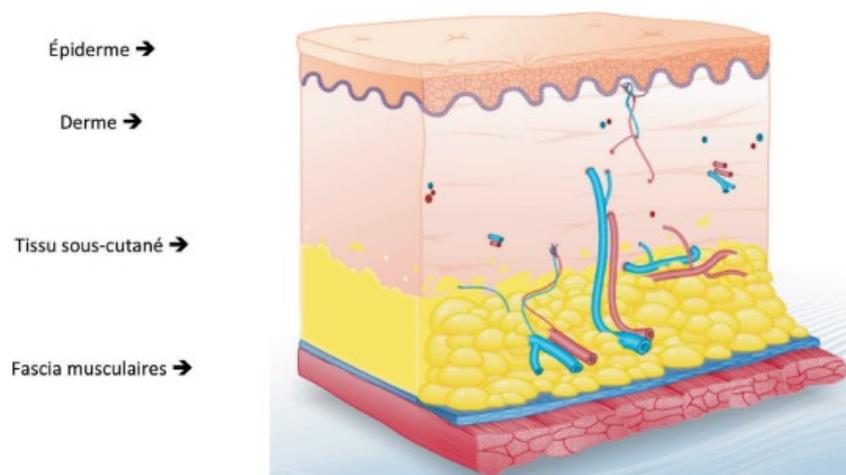


Figure 42: Composition de l'espace sous-cutané

L'épaisseur totale de l'épiderme et du derme est constante quel que soit l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la corpulence ou le site d'injection : entre 2 et 2,5 mm. En utilisant des aiguilles courtes de 4mm le risque d'injecter dans l'épiderme ou le derme est quasi nulle si l'injection se fait bien à 90°.

Quant à l'épaisseur du tissu sous-cutané, elle est variable, et peut mesurer moins de 6 mm. Le risque en utilisant des aiguilles longues (8mm, 12.7mm) est de procéder à une injection intra-musculaire or la résorption d'insuline y est plus importante. Les risques sont la douleur, l'apparition d'un hématome, et surtout le surdosage qui entraîne l'hypoglycémie.

Afin d'éviter d'injecter l'insuline en intra-musculaire, il est possible de réaliser un pli cutané comme représenté sur la figure 43. Ce pli doit être réalisé avec deux doigts, en prenant bien

soin de ne pas prendre le tissu musculaire dans le pli. L'injection se fait de la même façon que sans pli : piquer à 90°, attendre 10 secondes, retirer l'aiguille, et enfin relâcher le pli. (229) Il est donc recommandé d'utiliser des aiguilles courtes, de 4 ou 5 mm pour tout le monde, y compris les sujets obèses.



Figure 43: Geste pli cutané

II.1.3.4. Pourquoi faut-il retirer l'aiguille du stylo après l'injection ?

Quand la température diminue, l'insuline se comprime et laisse de la place pour l'air qui va pénétrer dans la cartouche et ainsi créer des bulles d'air.

Quand la température augmente, l'insuline se dilate, et s'écoule par l'aiguille laissée en place ; de l'insuline est ainsi gaspillée.

Il ne faut donc pas laisser l'aiguille sur le stylo après utilisation, ni la préparer à l'avance.

II.1.3.5. La conservation de l'insuline

Les conditions de conservation sont détaillées pour chaque insuline dans les tableaux 5 à 10. (PII §II.2, p.78)

Avant leur ouverture, les insulines sont conservées entre 2 et 8°C. Le pharmacien se doit de rappeler au patient de stocker rapidement ses insulines au réfrigérateur (en évitant la porte), et de lui fournir une pochette de transport isotherme en précisant que les insulines doivent être sorties de la pochette avant d'être mises au réfrigérateur.

Après ouverture, les insulines se conservent 4 à 6 semaines jusque 25 ou 30°C.

II.1.4. Pose du capteur ou de la pompe

La pose de la pompe ou du capteur est apprise avec le personnel hospitalier lors de la séance d'initiation, cependant le pharmacien peut revenir sur le geste avec le patient si ce dernier a des doutes.

Par exemple, pour le capteur Freestyle une vidéo de démonstration est disponible sur le lien suivant : https://www.freestylelibre.ch/fr_CH/videos/replacing-your-sensor.html

Pour retirer le capteur usagé, il suffit de tirer de manière franche sur le côté de l'adhésif.

Une lingette d'alcool est fournie dans la boîte du nouveau capteur pour désinfecter la zone choisie pour la pose. Le système est doté d'un applicateur pour mettre le capteur en place. Une fois positionné et scanné, le nouveau capteur est fonctionnel au bout d'une heure. Il

s'arrête automatiquement après 14 jours de fonctionnement, c'est le lecteur qui informe le patient qu'il faut en changer. (230)

Si le capteur se décolle avant la fin des 14 jours, il n'y a aucun moyen de le remettre en place, il faut en reposer un autre, ou réaliser des glycémies capillaires.

Pour la pose du dispositif de perfusion des pompes, il y a également des systèmes d'applicateur. Chaque modèle est différent, les patients ont bénéficié d'un apprentissage lors de la « séance d'initiation » et des manuels d'utilisation sont disponibles sur internet.

Pour les pompes à tubulure, il est recommandé de faire une boucle de sécurité fixée avec du sparadrap (figure 44), pour éviter que le cathéter ne s'arrache sous l'effet du poids de la pompe.



Figure 44: Double boucle de sécurité tubulure pompe à insuline - AID

Il est préférable de changer le réservoir et la tubulure tous les trois jours afin d'éviter les complications cutanées et une éventuelle obstruction. Le changement de cathéter est à effectuer de préférence avant un bolus pour identifier rapidement un éventuel dysfonctionnement. Il est également recommandé de réaliser une glycémie deux heures après le changement du cathéter.

Le nouveau cathéter mis en place, une purge doit avoir lieu (0,3 à 0,7 U, selon la longueur du cathéter, voir selon la notice).

Pour finir, la pompe ne doit pas être déconnectée plus de deux heures, sinon le patient encourt un risque de cétose dû à la carence d'insuline.

II.2. Identifier les déséquilibres de la glycémie

Les signes cliniques des déséquilibres de la glycémie ont été décrits en première partie (§IX.1.2, p.57).

II.2.1. L'hypoglycémie modérée

Reconnaître les signes d'une hypoglycémie est primordial pour permettre un resucrage le plus vite possible et éviter la complication en hypoglycémie sévère. Rappeler les signes cliniques est donc le rôle du pharmacien : tremblement des extrémités, transpiration, sueurs

froides, pâleur, tachycardie, faim, difficulté de concentration. Tous ces signes ne sont pas systématiquement présents simultanément, et chaque patient doit identifier ceux qui lui sont propres.

Le resucrage immédiat par un équivalent de 15g de sucre est requis : trois carrés de sucre, un verre de soda, un verre de jus de fruit, ou une solution de resucrage ultra-rapide comme GlucoPulse®.

II.2.2. L'hypoglycémie sévère

Une hypoglycémie est dite sévère lorsqu'elle requiert l'intervention d'une tierce personne pour le resucrage. Cette partie concerne donc l'éducation à la famille, à l'entourage. Le pharmacien doit s'assurer que l'entourage du patient maîtrise la technique d'administration du glucagon qui est une hormone hyperglycémisante. L'injection doit avoir lieu en cas d'hypoglycémie sévère lorsque le patient ne peut pas absorber de sucre *per os*.

Il n'y a pas de danger à faire une injection de glucagon, même s'il s'avérait qu'il ne s'agissait pas d'une hypoglycémie. Même s'il est préférable, le contrôle de la glycémie n'est donc pas obligatoire.

Le glucagon existe sous deux formes :

- le Glucagen-Kit® par voie injectable,
- le Baqsimi® par voie nasale.

Si la personne est inconsciente, elle sera en premier lieu placée en position latérale de sécurité.

II.2.2.1. Le Glucagen-Kit®

Il se présente sous la forme d'un flacon avec de la poudre et d'une seringue pré-remplie d'un millilitre d'eau (figure 45). Il se conserve au réfrigérateur jusqu'à la date de péremption, ou 18 mois à température ambiante, et s'utilise de la façon suivante :

- retirer le film plastique et enlever le capuchon de l'aiguille
- insérer l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon de poudre
- injecter l'eau présente dans la seringue dans le flacon : la dissolution est instantanée
- prélever le mélange et garder 0,5mL ou 1mL à partir de 25kg
- injecter dans le bras, le ventre, la cuisse ou la fesse, en sous-cutané ou en intramusculaire.

(231)

Le glucagon active la glycolyse hépatique et est donc inactif quand les stocks de glycogène sont épuisés en cas d'activité physique intense ou lors d'hypoglycémies répétées. Le glucagon met environ 10 minutes à agir et sa demi-vie est courte (3 à 6 minutes). La poursuite du resucrage *per os* est nécessaire pour reconstituer les réserves de glycogène hépatique et éviter la rechute de l'hypoglycémie. (84) Il n'y a pas de danger à administrer du glucagon à un diabétique inconscient, même s'il s'avère qu'il ne s'agissait pas d'une hypoglycémie.



Figure 45: Glucagen Kit® (230)

II.2.2.2. Le Baqsimi®

Remboursé depuis le début de l'année 2022, il se présente sous la forme d'un spray nasal (figure 46) qui contient une dose unique. Il se conserve à température ambiante (< 30°C) et s'utilise, chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 4 ans, de la façon suivante :

- retirer le film plastique protecteur en tirant sur la languette rouge (juste avant utilisation, il ne faut pas le préparer en avance sinon la dose est perdue)
- insérer l'embout dans l'une des narines en tenant le dispositif entre l'index et le majeur, le pouce positionné sur le piston
- appuyer complètement sur le piston jusqu'à ce que la ligne verte ne soit plus visible.

L'absorption au niveau de la muqueuse nasale se fait passivement, il n'y a pas besoin d'inhaler ni d'inspirer profondément.

Tout comme le glucagon en injection il agit en une dizaine de minutes et la personne doit continuer le resucrage *per os* lorsqu'elle reprend connaissance. (233,234)



Figure 46: Baqsimi®

II.2.3. L'hyperglycémie

L'hyperglycémie est à prendre en charge par l'injection d'un bolus d'insuline en fonction de la valeur de la glycémie et des ratios correctifs établis avec l'endocrinologue. Une fois la correction faite, le contrôle régulier de la glycémie est nécessaire pour vérifier que l'hyperglycémie est bien corrigée, et qu'elle ne s'est pas transformée en hypoglycémie suite à une correction surévaluée.

La mesure de la cétonémie est nécessaire à partir d'une glycémie de 2,5g/L. Elle est positive à partir de 0,5g/L et nécessite une visite aux urgences à partir de 3g/L car le risque de coma acidocétosique est élevé. La mesure de la cétonurie est possible à la place, elle est réalisée en déposant de l'urine sur une bandelette urinaire. La cétonémie et la cétonurie se corrigent avec l'euglycémie, suite à l'injection d'insuline.

II.3. Règles hygiéno-diététiques : Alimentation

L'alimentation est le troisième des trois piliers indispensables au traitement du diabète : insuline, activité physique, alimentation. L'alimentation prend une place importante dans la santé de chacun, encore plus dans la vie d'un diabétique. Elle a un impact direct sur la glycémie, et sur la santé en général. Les diabétiques de type 1 doivent manger équilibré, comme devrait le faire toute personne. D'autre part, s'alimenter est un acte qui se vit en société, ce qui peut compliquer sa bonne pratique.

II.3.1. Une alimentation équilibrée

L'alimentation équilibrée apporte tout ce qui est nécessaire pour l'organisme : glucides, lipides, protéines, minéraux et vitamines. La répartition actuellement conseillée pour les macronutriments chez l'adulte préconise de consommer 50 à 55 % de glucides, 30 à 35 % de lipides et 10 à 15 % de protéines. (ANSES, 2016) L'alimentation équilibrée est composée de trois repas principaux : petit-déjeuner, déjeuner et dîner, auxquels peuvent s'ajouter chez les enfants une collation vers 10h et un goûter vers 16h.

Il est important de prendre le temps de manger, de ne pas se précipiter, de bien mâcher, en évitant de faire autre chose en même temps (comme regarder la télévision), afin de respecter les sensations alimentaires de satiété. D'autre part, le patient diabétique doit veiller à limiter sa consommation de boissons alcoolisées et de boissons sucrées, respectivement hypoglycémiantes et hyperglycémiantes.

II.3.2. En cas d'insulinothérapie conventionnelle

Les diabétiques qui suivent un schéma insulinaire à 2 ou 3 injections ont élaboré des « assiettes types » avec leur diététicien ou diabétologue. Ces assiettes types sont composées de façon équilibrée et comportent une quantité fixe de glucides adaptée à la dose d'insuline prévue pour chaque moment de la journée. Ils apprennent les équivalences pour avoir la

même quantité de glucides entre différents aliments de la même famille pour tout de même être en mesure de varier leurs repas.

II.3.3. En cas d'insulinothérapie fonctionnelle

Au contraire, les diabétiques qui pratiquent l'ITF composent leurs assiettes en fonction de leurs envies et calculent ensuite la dose d'insuline nécessaire en conséquence. Evidemment, les repas doivent tout de même avoir une composition équilibrée. Apprendre à compter les glucides fait alors partie de l'éducation du patient.

II.3.4. Apprendre à compter les glucides

Le comptage des glucides est un outil de planification de repas qui consiste en la prise de conscience des aliments qui comportent des glucides ainsi que de leur effet sur la glycémie. Cette méthode a un impact positif sur le contrôle métabolique ; elle diminue l'hémoglobine glyquée tout en limitant les hypoglycémies et elle améliore la qualité de vie.

L'American Academy of Nutrition and Dietetics a identifié trois niveaux de comptage de glucides : (235)

(i) Le *niveau 1* : Il s'agit de comprendre que les glucides ingérés augmentent la glycémie. A ce niveau, les patients consomment une quantité constante de glucides par repas. Ils connaissent les portions équivalentes à 10-12g de glucides pour les différentes sources de glucides. Ce niveau est plutôt réservé aux patients qui pratiquent des schémas à 2 ou 3 injections fixes d'insuline.

(ii) Le *niveau 2* : Il faut savoir évaluer l'évolution de la glycémie par rapport aux glucides consommés et l'activité physique prévue.

(iii) Le *niveau 3* : C'est le comptage des glucides avancé. Il implique d'utiliser un rapport insuline/glucides. Ce rapport est dépendant de la sensibilité à l'insuline, c'est à dire à la quantité de glucides couverte par une unité d'insuline. Il est déterminé individuellement par l'équipe pédagogique lors de l'initiation à l'ITF à l'hôpital. Le ratio est plus élevé le matin et le soir, il est plus bas le midi.

La méthode empirique pour le calculer est de diviser 500 (matin), 450 (soir) ou 300 (midi) par la dose totale quotidienne d'insuline.

Le facteur de sensibilité à l'insuline est lui aussi à prendre en compte, il permet de définir l'algorithme de correction : *environ 1800 divisé par la dose totale quotidienne d'insuline*. Le résultat de ce ratio indique de combien (en mg/mL) une unité d'insuline fait baisser la glycémie. (235)

Enfin, ce niveau demande de s'intéresser à l'index glycémique des aliments. L'index glycémique d'un aliment exprime la réponse glycémique qu'il entraîne après avoir été consommé par rapport à une quantité de glucides équivalente de glucose pur. L'index glycémique correspond à l'aire glycémique mesurée pendant deux heures suivant la prise d'une portion d'un aliment contenant 50g de glucides multipliée par 100 et divisée par l'aire glycémique mesurée après ingestion de 50g de glucose. Il s'exprime donc en pourcentage et

prend en compte le niveau d'élévation de la glycémie ainsi que la durée. Il a été montré que la consommation d'aliments à index glycémique bas améliore le contrôle glycémique. (236) Les aliments à index glycémique bas font donc moins monter la glycémie post-prandiale mais de façon plus prolongée que les aliments à index glycémique élevé. Les féculents à index glycémique bas sont par exemple les lentilles, l'orge ou le quinoa.

II.3.5. L'impact de la composition globale de l'assiette

Les lipides et protéines ingérés en même temps que des glucides modifient la réponse glycémique à ces derniers. L'American Diabetes Association (ADA) recommande l'éducation au comptage des lipides et protéines pour calculer plus précisément la dose d'insuline nécessaire à un repas. (237)

II.3.2.1. Les lipides

Les lipides alimentaires consommés simultanément à des glucides modifient la glycémie post-prandiale. Ils retardent la vidange gastrique, l'augmentation de la glycémie post-prandiale est donc différée. (238) De plus, un apport en lipides conséquent entraîne une insulino-résistance. (239)

II.3.2.2. Les protéines

De la même façon, la glycémie post-prandiale est augmentée par ajout de protéines à la composition du repas, après 5 heures (en stimulant la sécrétion de glucagon et la néoglucogénèse à partir des acides aminés (239)). En plus, les effets des lipides et des protéines s'additionnent. (238)

II.3.6. Les aides et outils disponibles

Un exemple d'atelier est « la roulette des glucides », qui permet de déterminer la quantité d'un féculent donné nécessaire pour avoir Xg de glucides, ou à l'inverse savoir combien de glucides sont présents dans la portion de Xg de féculents. Cet outil est présenté figure 47. Une roulette sera réalisée également pour les desserts, ou pour les aliments du petit-déjeuner.

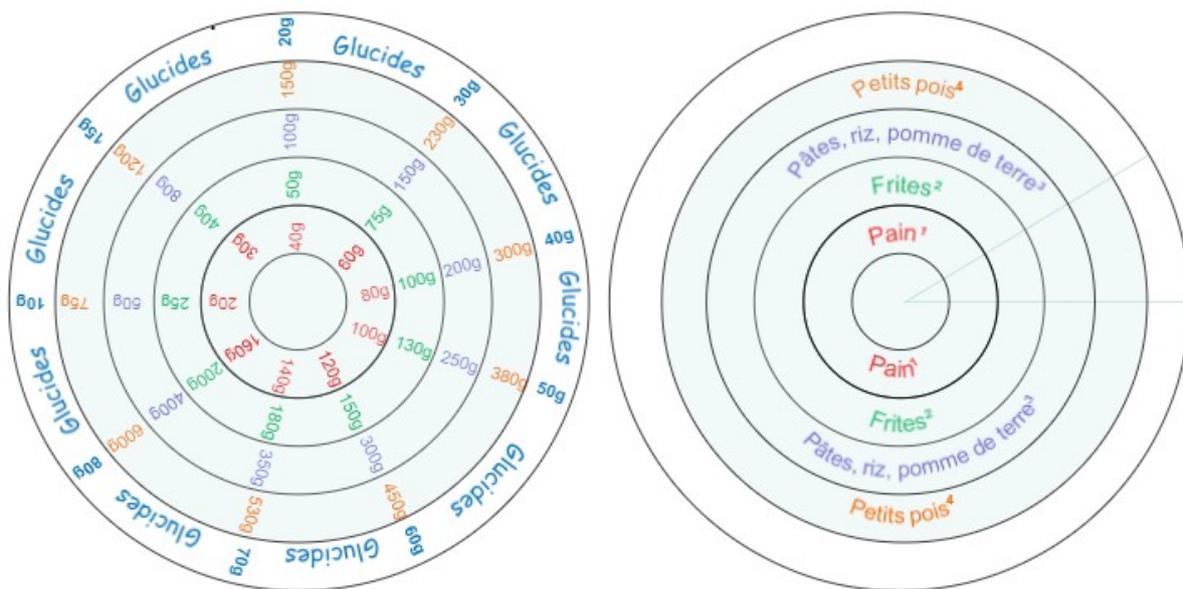


Figure 47: Roulette des glucides (236)(1) quantité de pain, de chips (2) quantité de frites, de châtaignes (3) quantité de pâtes, de riz, de pomme de terre, de semoule, de légumes secs, de maïs (4) quantité de petits pois, de flageolets, de fèves, de purée de pomme de terre en flocons

Il existe des applications « compteur de glucides » sur smartphone comme « Glucocompteur » ou sur le site DinnoSanté par exemple.

Apprendre à lire les étiquettes des produits est primordial pour permettre l'accès aux nouveautés. Des produits qui semblent similaires peuvent avoir une composition totalement différente. Les étiquettes indiquent les ingrédients par ordre de masse décroissante mais aussi la composition nutritionnelle qui détaille la quantité de glucides, dont les sucres simples. Il faut porter une attention particulière car les quantités sont données pour 100g de produit, il faut donc procéder à une règle de 3 pour déterminer la quantité de glucides présente dans la portion mangée.

L'injection d'insuline doit avoir lieu avant le repas (généralement 10 minutes) ou au tout début en ce qui concerne les insulines ultra-rapides.

Adapter de façon précise les doses d'insuline à la composition qualitative et quantitative de l'assiette s'avère être très compliqué (index glycémique des glucides, quantités de protéines et lipides). A cela s'ajoutent la prise en compte de la glycémie pré-prandiale et de l'activité physique passée et/ou à venir. Dans ce contexte, l'importance de l'éducation thérapeutique n'est pas à démontrer. Le pharmacien, à son échelle, peut distribuer des recettes équilibrées proposées par un diététicien par exemple, ou donner des conseils nutritionnels. Egalement, il peut faire connaître les applications « compteur de glucides » comme « Glucocompteur » (créée par le CHU de Toulouse en partenariat avec Sanofi) ou « aide au calcul de bolus » comme « GlucoLog » par exemple. Ces applications doivent être paramétrées au préalable

avec l'endocrinologue pour remplir les objectifs glycémiques, les unités de calcul, les ratios d'insuline pour le matin, le midi, le soir, les ajustements (en pourcentage) lors d'activité physique légère, modérée ou intense, de courte, moyenne, ou longue durée.

II.4. Règles hygiénodététiques : Activités physiques

II.4.1. Les bénéfices de l'activité physique sur le DT1

Associée au traitement médicamenteux et à un équilibre alimentaire, l'activité physique est un point clé dans la prise en charge du DT1. (122)

En effet, la pratique d'exercice physique régulier participe à l'amélioration du contrôle glycémique, lipidique et cardiovasculaire, à la réduction de l'hémoglobine glyquée, à la diminution des doses d'insuline, à la perte de poids et à la réduction du tour de taille. (240,241) Elle est également favorable au moral et à la qualité de vie, les jeunes diabétiques souffrant plus fréquemment de dépression que les autres jeunes. (242)

Le pharmacien rappelle régulièrement aux patients l'intérêt de la pratique sportive pour toutes ces raisons.

L'exercice physique régulier entraîne une augmentation de la masse musculaire, qui consomme du glucose, même au repos, ce qui participe à l'équilibre glycémique à long terme. (243)

Les recommandations préconisent 150 minutes d'activité physique par semaine, réparties sur au moins trois jours, sans jamais plus de deux jours consécutifs sans exercice. (244)

Plus de 60 % des diabétiques ne parviennent pas à tenir cet objectif, principalement en raison de leurs craintes liées à l'hypoglycémie. L'éducation, au cours de laquelle peut intervenir le pharmacien, est indispensable pour faire disparaître ces freins à la pratique d'une activité physique régulière. (244)

Il est primordial de connaître les différents types d'activité physique et leurs conséquences sur la glycémie pour pouvoir donner des conseils adaptés à chaque situation.

II.4.2. Les différents types d'activité physique et leurs conséquences

L'activité physique ne sera bénéfique qu'avec une surveillance glycémique étroite et une adaptation des doses d'insuline et/ou de prise de glucides, anticipée ou non, en adéquation avec le type d'effort, sa durée et son intensité. (245)

II.4.2.1. L'exercice aérobie

Il s'agit d'activités d'intensité modérée sur une longue durée, en d'autres termes, d'activités d'endurance. Elles peuvent entraîner une diminution prolongée de la glycémie.

Le risque **d'hypoglycémie** est présent pendant et après l'effort. (246)

La marche, le cyclisme, la natation, ou encore le jogging sont des exemples d'activité aérobie. (247)

II.4.2.2. L'exercice anaérobie

Il s'agit d'activités d'intensité élevée sur une courte durée, d'exercices courts ou répétitifs. Ce type d'activités entraîne une sécrétion de catécholamines qui favorisent la glycolyse hépatique et entraînent donc une **augmentation de la glycémie**. (246)

Le lancer de poids, l'entraînement contre résistance, la musculation, ou encore le sprint sont des exemples d'activité anaérobie. (247)

Cet effet hyperglycémiant de certaines activités n'est pas ou très peu connu des patients, le pharmacien trouve donc facilement sa place dans la démarche d'éducation lorsqu'un patient ne comprend pas ses résultats glycémiques après le sport.

Les sports collectifs qui consistent en l'association de moments en aérobie et de moments en anaérobie n'améliorent pas la glycémie pendant l'effort mais sont associés à une diminution des hypoglycémies nocturnes. (248)

II.4.3. Les conseils d'adaptation

La surveillance de la glycémie avant, pendant et après l'effort est indispensable pour réagir en conséquence. (243) Les exigences énergétiques des activités physiques sont imprévisibles, d'autant plus qu'un éventuel stress, lié à la compétition ou à la performance, peut augmenter la glycémie. (206) L'entourage se doit donc d'être sensibilisé et éduqué au contrôle glycémique et à la reconnaissance d'une hypoglycémie. (246)

II.4.3.1. Avant une activité physique programmée

Il convient de pratiquer un contrôle glycémique : la fourchette glycémique recommandée avant l'activité physique est :

- (i) 1,30 – 1,80 g/L avant une activité aérobie
- (ii) 0,90 – 1,30 g/L avant une activité anaérobie. (122)

Si la glycémie avant l'effort est supérieure à 2,7 g/L, la mesure de la cétonémie est requise, et l'effort est à différer. Si la cétose est effectivement présente, l'injection d'analogue rapide est nécessaire, et l'activité physique pourra être engagée lorsque la cétonémie sera inférieure à 0,5 mmol/L. (244) En effet, la lipolyse et la cétogénèse consécutives au manque d'insuline sont accentuées par les hormones contre-régulatrices (catécholamines, glucagon, cortisol) de l'activité physique et aggravent la cétose. (122)

Les patients sous injections doivent s'assurer de ne pas faire la dernière injection d'insuline dans les muscles sollicités par l'activité, car la vasodilatation autour de ceux-ci risque d'augmenter l'absorption. (122)

Pour éviter l'hypoglycémie liée à un exercice aérobie, il est conseillé de diminuer la dose d'insuline précédent l'effort.

- Si l'exercice aérobie a lieu *moins de trois heures après la dernière injection d'insuline*, il se fait sous insuline active. Dans ce cas, il est recommandé de réduire ce bolus précédent de 30 à 50 % en fonction du type, de la durée et de l'intensité de l'effort à venir.
- Si l'exercice aérobie a lieu *plus de trois heures après le dernier bolus*, il est recommandé pour les porteurs de pompe de modifier le débit de base de 50 % une heure avant l'effort. Pour les autres, il est recommandé de procéder à une prise de glucides.
- Certains patients sous pompe à insuline préfèrent enlever la pompe, dans ce cas cela doit être pour maximum deux heures. (122)
- Enfin, pour ceux qui portent un couple de capteur / pompe connecté qui possède la fonction « arrêt avant hypoglycémie », c'est la pompe qui diminue ou arrête le débit de façon autonome lorsque la glycémie baisse.
- Pour ceux qui utilisent un système en boucle fermée le patient doit renseigner l'activité physique programmée dans son dispositif. Des études sont actuellement en cours pour lever cette nécessité en utilisant un couplage à capteurs de fréquence cardiaque par exemple. (243)

Pour l'exercice anaérobie, qu'il ait lieu sous ou hors insuline active, l'hyperglycémie sera transitoire et généralement spontanément résolutive. Il n'y a donc aucune modification ni correction à faire, le risque d'hypoglycémie post-effort étant présent. La surveillance étroite de la glycémie permettra d'agir en conséquence si besoin. (122)

Une étude encore en cours montreraient que l'injection sous-cutanée d'une mini-dose de glucagon avant l'effort serait plus efficace que la diminution de la dose d'insuline dans la prévention des hypoglycémies liées à l'effort. (249)

II.4.3.2. Pendant l'effort

Pendant l'effort, la prise de glucides peut s'avérer nécessaire. Elle peut être sous la forme de :

- (i) gel très concentré en glucides (60 à 70g de glucides / 100g dont 45 à 65g de sucres simples d'assimilation rapide).
- (ii) poudre (90g de glucides / 100g dont 50g de sucres simples d'assimilation rapide). Se diluant dans l'eau, elle a l'avantage d'hydrater et de fournir en plus des minéraux et des vitamines.

Ces présentations sont à tester en avance, les goûts et la tolérance étant propres à chacun. (243)

Si une hypoglycémie a lieu pendant une activité physique, l'arrêt immédiat et le resucrage sont la marche à suivre. S'il s'agit d'une hypoglycémie sévère, il faudra privilégier le passage d'une solution de sérum glucosé 30 % par voie intraveineuse car le glucagon risque d'être inefficace, les réserves en glycogène hépatiques étant faibles suite à l'effort physique. (244)

Les porteurs de pompe doivent protéger leur pompe des chocs, et positionner un adhésif sur le cathéter pour éviter que la sueur ne le décolle ou qu'il ne s'arrache. Cette recommandation vaut également pour les porteurs de capteurs de glycémie. (244)

II.4.3.3. Après l'effort

Le patient analyse les variations glycémiques liées à son activité physique pour anticiper au mieux les suivantes si cela est possible.

Le sportif de haut niveau doit être davantage attentif à ses pieds, pour éviter les plaies ou les mycoses. (246)

II.4.4. Les interdictions

De nos jours, plus aucun sport n'est interdit aux diabétiques. Certains restent néanmoins déconseillés comme la plongée sous-marine, ou les sports extrêmes comme le parachutisme ou la course automobile. (244)

Il est important de savoir pour les sportifs de haut niveau que l'insuline est inscrite sur la liste des substances dopantes de l'agence mondiale antidopage (AMA). Son utilisation est donc interdite en compétition ainsi qu'en dehors. Les diabétiques doivent faire une demande préalable d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT). (246)

II.5. La gestion des déchets

Les patients diabétiques sont producteurs de déchets de soins qu'il convient de trier. En 2015, seuls 57 % des patients avaient connaissance du dispositif de tri existant. Le rôle du pharmacien est donc primordial pour l'expliquer, et démontrer son importance.

La plupart des déchets est prise en charge par l'éco-organisme DASTRI, agréée pour la deuxième fois pour une durée de 6 ans (2017-2022) par les ministères de la santé et de l'environnement, et financé par les entreprises du médicament et du dispositif médical.

Ces déchets pris en charge par DASTRI sont dénommés DASRI pour Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux, ou DASRIe, lorsqu'il s'agit de déchets électroniques.

Il existe 12 catégories de DASRI piquants, coupants ou tranchants, représentés sur la figure 48. On y retrouve les auto-piqueurs, les lancettes, les seringues, les aiguilles, les cathéters, et les applicateurs de capteurs utilisés par les patients diabétiques.



Figure 48: Que mettre dans la boîte jaune DASTRI

Les DASRIe sont les capteurs de glucose DEXCOM G6® et la pompe patch Omnipod®. Les patients peuvent déposer les DASRI(e) dans des contenants disponibles en pharmacie sur simple présentation d'ordonnance depuis 2013. Il s'agit de petites ou grandes boîtes en plastique jaunes à couvercle vert pour les DASRI ou des petits cartons violets pour les DASRIe (figure 49).



Figure 49: Les boîtes jaunes patients pour DASRI et Carton violet patient pour DASRIe

Le patient dépose ensuite ses contenants dans un des 20 000 points de collecte disponibles en France et répertoriés sur le site dastrif.fr (19 000 pharmacies et 1 000 déchetteries). En pharmacie, les contenants des patients sont stockés dans (figure 50) :

- des caisses en carton jaunes (50L) pour les boîtes jaunes fermées définitivement par les patients
- de grands fûts en plastique jaunes (50L) pour les DASRI rapportés dans des contenants non sécurisés
- des caisses en carton violettes (50L) pour les petites boîtes violettes de DASRIe.



Figure 50: Les contenants de DASRI à la pharmacie

Un opérateur passe trimestriellement à la pharmacie pour renouveler ces contenants. Il vérifie les contenus, les pèse, et remet au pharmacien un bordereau de suivi à conserver pendant 5 ans. Les caisses en carton violettes sont, elles, collectées deux fois par an. Cette opération de collecte est effectuée par différentes sociétés en fonction des régions. Les DASRI et DASRIe ne sont pas mélangés parce qu'ils n'ont pas le même avenir : les DASRI sont

traités, ils ne font pas l'objet de recyclage mais de valorisation énergétique et sont éliminés par incinération. Les DASRIe sont recyclés.

Attention ce système n'a rien à voir avec *Cyclamed* qui récupère les médicaments non utilisés pour les recycler ! (p.110)

Le cas particulier des capteurs FreeStyle® :

A la fin de l'année, les 26 capteurs usagés sont à placer dans une enveloppe de collecte dédiée et affranchie à renvoyer par la poste. Cette enveloppe se commande directement par le patient sur le site de FreeStyle. L'applicateur du capteur est, quant à lui, à placer dans les boîtes jaunes DASRI. (250)

III. LES CONSEILS DU QUOTIDIEN

Le pharmacien, disponible et empathique aide le patient diabétique à affronter différentes situations particulières. Le moment de la découverte de la maladie, l'organisation à l'école, le permis de conduire, les voyages, la pratique du ramadan, ou encore la planification d'une grossesse sont des étapes particulières dans la vie du patient où le pharmacien est présent : il adopte une posture d'écoute et apporte des réponses aux questionnements.

III.1. La découverte du diabète

La découverte du diabète, chez soi ou chez son enfant est générateur de stress, d'incompréhensions, et de multiples questions. Être bien accompagné est primordial pour vivre cette annonce le plus sereinement possible.

Le pharmacien aide à la compréhension de la maladie. En effet, à la sortie de l'hôpital, après un diagnostic de DT1, le patient est noyé d'informations qu'il n'a pas forcément totalement comprises, et retenues. Le pharmacien est présent pour répondre à toutes les interrogations du patient, et peut aussi les anticiper en abordant différents thèmes avec lui (ASG, injection, physiopathologie, complications, suivi, etc).

Il est aussi important de rappeler l'existence de diverses associations de patients dont principalement l'AJD (Association de Jeunes Diabétiques), et la FFD (Fédération Française du Diabète). L'AJD propose par exemple des camps de vacances pour les enfants diabétiques de type 1, cela permet aux jeunes de partir en colonie en toute sécurité avec des infirmiers et des spécialistes du diabète, mais surtout avec d'autres jeunes qui souffrent de la même maladie : ils se sentent moins seuls, et cela a un impact positif sur le moral et dans la vie des jeunes diabétiques.

D'autre part il existe sur ameli.fr un espace « Sofia » dédié à tous les diabétiques, auquel ils peuvent adhérer gratuitement. Sa mission est d'accompagner les patients pour mieux connaître leur maladie, et bénéficier de conseils personnalisés délivrés par des infirmiers conseil.

Enfin des centres spécialisés « diabète et obésité » comme le CETRADIMN (Centre d'Education et de TRAitement du Diabète et des Maladies de la Nutrition) à Roubaix peuvent être une bonne voie d'accompagnement.

Le changement radical dans la vie du patient peut nécessiter l'accompagnement d'un psychologue, et/ou l'intervention d'une assistance sociale pour l'aider dans ses démarches.

Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, est invité à rappeler l'existence de ces divers organismes devant des patients se sentant seuls, perdus, incompris.

III.2. L'école

En 2020, on comptait en France 25 000 élèves diabétiques de type 1. (251)

La circulaire n° 2003-135 du 08 septembre 2003 a pour objectif d'harmoniser les conditions d'accueil en collectivités des enfants présentant des troubles de la santé. (252) Elle précise :

(i) qu'il est obligatoire de favoriser l'intégration de l'enfant diabétique de la même façon que les autres dans les collectivités,

(ii) qu'il faut trouver des aménagements pour que l'enfant puisse réaliser ses contrôles glycémiques et injections d'insuline,

(iii) que l'accès à la cantine est un droit (avec des éventuels aménagements si nécessaire).

L'enfant diabétique est un élève comme les autres, il a les mêmes capacités physiques et intellectuelles. Il doit pratiquer les activités sportives, avoir la possibilité d'aller au réfectoire, participer aux sorties et voyages scolaires, comme tous les enfants. Rien ne le distingue des autres élèves en dehors des quelques aménagements spécifiés dans le Projet d'Accueil Individualisé (PAI).

Le **PAI** est une démarche d'accueil de l'enfant, il n'est pas obligatoire mais très recommandé. Il est rédigé suite à la rencontre des différents intervenants dans le quotidien de l'enfant, à savoir ses parents, ses enseignants, l'infirmière scolaire ou le médecin de l'éducation nationale, le directeur de l'école. Il s'agit d'un document écrit dans lequel sont décrites les modalités d'aménagements ainsi que les conditions d'intervention de chacun.

Peuvent être ajoutés au PAI les ordonnances du médecin traitant ou du diabétologue avec les modalités de prise, un éventuel régime alimentaire ainsi que le protocole d'urgence à suivre.

Un PAI peut être élaboré pour la crèche, la garderie, l'école primaire, le collège, le lycée, les centres de loisirs ou centres de vacances. Le PAI peut aussi être modifié en cours d'année. (253)

L'enfant diabétique doit pouvoir effectuer un contrôle glycémique, se resucrer, boire et aller aux toilettes pendant la classe. L'interdiction d'utilisation de téléphone portable ne s'applique pas aux élèves diabétiques.

Concernant le **cours d'éducation physique et sportive**, le professeur doit être informé du diabète de l'enfant et posséder du sucre sur lui. L'élève doit participer à toutes les activités,

en maintenant simplement une vigilance plus accrue. Il doit faire un contrôle glycémique avant, pendant, et après le cours de sport. Le diabète ne dispense pas un enfant de sport, sauf s'il est en hypoglycémie ou en hyperglycémie avec cétose.

A la **cantine**, quelques adaptations suffisent, elles doivent être mentionnées dans le PAI : un féculent doit être proposé à chaque repas. L'enfant ne doit boire que de l'eau.

Pour les **voyages scolaires**, deux situations distinctes se présentent :

(i) si l'enfant est autonome, il se gère seul sous la surveillance d'un adulte (infirmière ou enseignant) et un appel quotidien est passé au responsable légal

(ii) si l'enfant n'est pas autonome, il faut prévoir un adulte accompagnant (infirmière libérale ou parent).

Les élèves et étudiants diabétiques peuvent bénéficier d'aménagements pour le passage **d'examen** ou de concours. Ils peuvent en effet avoir besoin de temps pour réaliser une glycémie, se resucrer, ou sortir de la salle. Tout cela entraîne un décompte de temps qui sera ajouté à la fin de l'épreuve. Cette durée supplémentaire ne peut excéder un tiers du temps total de l'épreuve. Ils doivent en effectuer la demande, l'année n ou n-1 en fonction de l'examen. (253)

L'AJD est un partenaire reconnu du ministère de l'éducation nationale, elle met à disposition des « Fiches Ecole » pour les enfants sous pompe à insuline ou schéma multi-injections. Elles concernent par exemple, la gestion de l'hypoglycémie, l'internat, la restauration scolaire, une journée à l'école. Des « fiches techniques » peuvent également être proposées par l'AJD, comme par exemple pour l'injection de glucagon, la mesure de la glycémie capillaire, ou encore l'utilisation du FreeStyle Libre.

III.3. Le permis de conduire

Dès leur inscription à l'auto-école que ce soit en conduite accompagnée ou non, les diabétiques de type 1 doivent cocher l'affirmation suivante sur le formulaire : « *atteint à sa connaissance d'une affection et/ou d'un handicap susceptible d'être incompatible avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou de donner lieu à la délivrance d'un permis de conduire de validité limitée* ». Une fausse déclaration entraîne une annulation du permis, deux ans d'emprisonnement ainsi que 4500 € d'amende. (254)

D'après l'article R-226-1 du Code de la Route et l'arrêté du 28 mars 2022, les personnes présentant les affections listées dans l'annexe 1, sont soumises à un contrôle médical par un médecin agréé par le préfet pour obtenir leur permis de conduire. (255)

Les personnes diabétiques sous traitement risquant d'induire des hypoglycémies sont donc concernés par ce dispositif. (256)

A l'issue, de ce contrôle, le médecin peut émettre :

- un avis de compatibilité temporaire si le patient a conscience du risque hypoglycémique et qu'il contrôle régulièrement sa glycémie (en particulier lorsqu'il s'apprête à conduire). Cet avis peut être valable pour une durée de 6 mois à 5 ans maximum (2 ans maximum à partir de 60 ans et 1 an à partir de 76 ans).

- un avis d'incompatibilité si le patient n'a pas conscience du risque d'hypoglycémie ni de la conduite à tenir si cette dernière surgit.

- un avis d'incompatibilité temporaire si le patient est sujets aux hypoglycémies sévères. Cette incompatibilité est valable 3 mois après la dernière crise ayant nécessité l'intervention d'une tierce personne. (257)

Pour les conducteurs de poids lourds ou les conducteurs de véhicule léger à but professionnel (chauffeur de taxi, ou de bus par exemple), l'avis de compatibilité temporaire peut être délivré pour une durée maximale de 3 ans.

Concrètement, les patients doivent se soumettre, à leur propre initiative, à ce contrôle médical ; ils doivent :

- télécharger et imprimer le formulaire Cerfa n°14880*01 « Avis médical »
- prendre rendez-vous chez un médecin agréé
- se présenter à la visite médicale
- faire une demande de permis en ligne sur le site de l'agence nationale des titres sécurisés (ANTS) si le certificat est favorable
- recevoir leur permis par voie postale. (258)

La Fédération Française des Diabétiques a conscience des difficultés qu'imposent ces démarches, d'autant plus qu'avec les technologies actuelles le protocole pourrait être allégé. Elle se mobilise notamment pour allonger la durée d'avis de compatibilité temporaire et aussi pour la prise en charge de la visite médicale qui coûte actuellement 36 euros (non remboursé).

III.4. Les voyages

Un voyage, quel qu'il soit, entraîne une perte de repères alimentaires (nouveaux aliments, organisation différente des repas) et physiques (randonnées, natation, vélo ou au contraire farniente). C'est pourquoi être bien renseigné avant de partir est primordial.

Il est important que le diabète soit stabilisé avant le départ, et que le voyage soit planifié ; d'autant plus si le voyage est lointain ou de longue durée. Mieux vaut éviter les voyages bon marché où les itinéraires sont parfois très longs et imprévisibles.

Le patient doit s'informer sur les vaccinations nécessaires et les règles sanitaires de base du pays où il se rend, tout comme n'importe quel voyageur. Il doit également se tenir au courant

des dispositifs de soins, des services de diabétologie ainsi que des équipements sanitaires du pays visité. Il peut trouver ces renseignements auprès d'associations locales (listées sur le site de la FID), ou après du consulat et de l'ambassade.

Les documents à avoir pour le voyage sont :

- les coordonnées de son médecin traitant
- une ordonnance lisible, nominative et en cours de validité, listant les insulines, le matériel pour l'ASG, les aiguilles, le glucagon,
- une ordonnance de secours si possible rédigée en anglais (même si l'insuline est universelle)
- un certificat en anglais mentionnant le diabète,
- si le patient est porteur d'une pompe à insuline, il doit être en possession d'un certificat particulier.

Lors d'un voyage en avion, il est fortement recommandé de dispatcher le matériel (insuline, aiguille, lancettes, bandelettes etc) dans le bagage cabine et dans le bagage en soute. Ainsi, le patient ne se trouve pas démuni s'il perd ou se fait voler l'un des deux bagages. En soute, il n'y a pas de problème pour la conservation de l'insuline puisqu'il fait plus de 4°C, mais pour se rassurer, il est possible de transporter les insulines dans un sac isotherme.

Les porteurs de pompe à insuline doivent se signaler lors du contrôle de sécurité, deux solutions s'offrent à eux :

- ils déconnectent la pompe et la mettent dans la bannette prévue à cet effet
- ils ne la déconnectent pas, ne passent pas le portique de sécurité, mais se soumettent à une palpation (c'est la seule option pour les personnes disposant d'une pompe implantable).

Concernant le décalage horaire, les doses sont à ajuster, il faut ajuster le traitement à la nouvelle heure locale au moment de l'arrivée. Les porteurs de pompe à insuline règlent la nouvelle heure sur l'appareil dès l'atterrissage.

A la plage, une attention particulière est portée au soin des pieds, surtout s'il y a présence d'une neuropathie.

Lors des voyages en voiture, un contrôle strict de la glycémie est nécessaire, et une pause toutes les deux heures est fortement recommandée. Du sucre et une bouteille d'eau doivent être à portée de main, et si un malaise se présente, il ne faut pas attendre la prochaine aire de repos mais s'arrêter immédiatement sur la bande d'arrêt d'urgence. (259–262)

III.5. Le jeûne religieux : exemple du ramadan

Le ramadan constitue l'un des cinq piliers de l'Islam, et consiste en un jeûne qui se prolonge du lever jusqu'au coucher du soleil pendant 30 jours chaque année. C'est une obligation pour les musulmans en bonne santé dès la puberté.

Les diabétiques en sont exempts en raison de leur état de santé, mais un grand nombre d'entre eux tient tout de même à faire le ramadan, et les professionnels de santé doivent être présents pour les entourer dans cette démarche.

Des effets bénéfiques sont à attribuer au ramadan : un impact positif sur le mental, de la maîtrise de soi, une perte éventuelle de poids, et une diminution de certaines addictions (fumer ou consommer de l'alcool rompt le jeûne).

Des effets plus négatifs sont à prendre en compte : la perturbation du rythme circadien avec une augmentation de la fatigue, le stress, la déshydratation et les risque de complications liés au diabète comme l'hypoglycémie voire l'hypoglycémie sévère, l'hyperglycémie voire la cétose et le coma. (263,264)

Une évaluation pré-ramadan est recommandée par la FID et la DAR (Alliance internationale du diabète et du ramadan) 6 à 12 semaines avant, afin de stratifier le risque. Un score est calculé à l'issue de cette évaluation. Si ce score est élevé le jeûne est probablement dangereux, si le score est modéré la sécurité du patient est incertaine, et enfin si le score est faible, jeûner est probablement sans risque. (264)

Dans ce dernier cas, une éducation spécifique au jeûne est tout de même recommandée, elle améliore généralement l'expérience du patient et surtout diminue les risques de complications.

Les thèmes abordés dans l'éducation au jeûne sont principalement la reconnaissance des complications, l'indispensable hydratation, la surveillance renforcée de la glycémie, les aliments à éviter (à index glycémique élevé), l'activité physique qui doit être légère à modérée et qui est conseillée juste avant ou juste après le repas qui suit le coucher du soleil. Le patient doit rompre le jeûne si sa glycémie est inférieure à 0,7 g/L, supérieure à 3 g/L, si son état général se détériore, ou si une maladie intercurrente s'installe.

Bien entendu, une glycémie capillaire ou une injection d'insuline ne rompent pas le jeûne. (265)

Un ajustement des schémas insuliniques peut s'avérer nécessaire, avec par exemple une diminution de l'insuline basale. (264)

Il existe une application DAR-SAFA, elle a pour objectif d'accompagner les diabétiques prévoyant de pratiquer le jeûne du ramadan.

III.6. La vaccination

Le diabète est un facteur de risque de forme plus grave de certaines pathologies comme la grippe, les infections à pneumocoque ou la Covid19. (104) C'est pourquoi il est absolument nécessaire de rappeler aux patients que certaines vaccinations sont fortement recommandées. Concernant les vaccinations dans l'enfance, obligatoires ou non, les DT1 suivent les mêmes schémas et recommandations que les autres enfants.

L'arrêté du 21 avril 2022, fixe une liste élargie des vaccins que les pharmaciens d'officine peuvent administrer ; sur cette liste figurent entre autres les vaccinations recommandées chez le diabétique telles que la vaccination contre les infections à pneumocoque, ou contre le tétanos. (266)

Le patient peut se créer un carnet de vaccination électronique sur mesvaccins.net, qui propose des rappels par mail. D'autre part, le « DP-vaccin » permet au pharmacien, lorsqu'il ouvre le dossier pharmaceutique du patient (si tant est qu'il ait été créé) de visualiser les vaccins enregistrés pendant 21 ans, depuis le décret du 24 février 2015. (267)

III.6.1. Vaccination contre la grippe

Pour la grippe saisonnière, la vaccination est à renouveler chaque année car le virus mute et évolue dans le temps : les vaccins sont adaptés au fur et à mesure en fonction des souches ayant circulé l'année précédente. Certaines affections peuvent déséquilibrer le diabète, le vaccin, lui, ne le déséquilibre pas.

Les diabétiques sont plus sujets aux complications de la grippe que les personnes saines : pneumonie, détresse respiratoire, décompensations. (268) C'est pourquoi la vaccination antigrippale est recommandée pour les diabétiques par l'OMS, la HAS et l'ADA. (269)

La vaccination est prise en charge à 100 % avec un bon envoyé à tous les patients DT1 par la sécurité sociale. Si toutefois ils ne recevaient pas ce document, les pharmaciens sont en mesure d'imprimer un bon vierge et de le remplir. (270)

Depuis la saison 2019/2020, la vaccination contre la grippe peut être effectuée à l'officine. Ceci a été mis en place dans le but d'élargir la couverture vaccinale globale, et a permis de l'augmenter de 34 % en 2020. (271)

Au bout de 15 jours la protection est efficace, et ce, pendant environ 6 mois, c'est pourquoi il est recommandé de faire le vaccin avant la fin novembre au plus tard, il ne faut pas attendre le début de l'épidémie.

III.6.2. Vaccination contre le pneumocoque

Les infections à pneumocoque sont diverses et peuvent être graves comme des méningites ou pneumonies qui peuvent conduire au décès. Les sujets diabétiques ont un risque plus élevé de contracter une infection à pneumocoque que les sujets non diabétiques. (272) La vaccination leur est donc recommandée par l'ADA et l'HCSP (Haut Conseil de Santé Publique), selon le schéma suivant : une dose de Prévenar13, puis une dose de Pneumovax 8 semaines plus tard. Un rappel a lieu après 5 ans. (273)

III.6.3. Vaccination contre le tétanos

Les diabétiques sont les personnes les plus à risque de contracter le tétanos, avec les usagers de drogues injectables. Ceci s'explique par les plaies chroniques dont peuvent souffrir les diabétiques. Le schéma est le même qu'en population générale : primovaccination dans l'enfance (2, 4 et 11 mois), rappels à 6 et 11 ans, puis tous les 20 ans à l'âge adulte et enfin tous les 10 ans à partir de 65 ans. (269,273)

III.6.4. Vaccination contre le zona

Le risque de zona, qui est une réactivation de la varicelle, augmente pour tous à partir de 65 ans. Au cours du DT1, le risque de développer un zona est 2,3 fois plus élevé que chez les non diabétiques (IC 95 % : 1,77 - 3,19) (105). L'HCSP recommande la vaccination en une dose chez les patients âgés de 65 à 74 ans, car elle permet une réduction du risque d'atteinte oculaire (responsable d'une baisse d'acuité visuelle) et une diminution des douleurs. (269,273)

III.6.5. Vaccination contre la COVID-19

Les diabétiques de type 1 font partie des personnes les plus vulnérables vis-à-vis des infections au SARS-CoV-2. (272) C'est pourquoi ils ont fait partie des premières personnes à avoir accès à la vaccination contre la Covid-19. Ils avaient la possibilité, comme les autres, de se faire vacciner dans les pharmacies d'officine. Devant la réticence importante de cette vaccination, le rôle du pharmacien est primordial.

III.7. L'affection longue durée ALD

Le diabète de type 1 fait partie de l'Affection Longue Durée (ALD) n°8. Le dispositif permet la prise en charge à 100 % des pathologies qui nécessitent un traitement long et coûteux. C'est le médecin qui fait la demande d'ALD pour le patient, lorsque celle-ci est acceptée, une mise à jour de la carte vitale est à faire. Ne seront pris en charge que les soins et médicaments prescrits sur une ordonnance bizona dans la partie relative à l'affection en question. L'ALD n'est octroyée que pour une durée limitée (10 ans depuis 2017) et son renouvellement est nécessaire pour continuer d'en bénéficier. (274)

III.8. La continuité des soins

Le dossier pharmaceutique (DP) et le dossier médical partagé (DMP) coexistent et sont complémentaires. A terme, l'objectif serait que le DP alimente le DMP.

Le DP ne recense que les produits délivrés à la pharmacie, prescrits ou non, remboursés ou non, et il est alimenté instantanément.

Le DMP, lui, recense des résultats d'examen, des antécédents médicaux, un historique de soins. Par contre, seules les prestations remboursées y figurent, à l'issue de ce remboursement. (275)

III.8.1. Le dossier pharmaceutique DP

Il s'agit d'un dossier informatique créé par un pharmacien d'officine, après accord express du patient. Il permet d'avoir une traçabilité sur :

- des médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois
- des médicaments biologiques délivrés au cours des 3 dernières années

- des vaccins délivrés les 21 dernières années.

Sont précisés le nom, la quantité et la date des produits délivrés.

Le pharmacien peut consulter ce dossier s'il est en possession de la carte vitale du patient, sauf si ce dernier s'y oppose. Dans ce cas, la mention « refus de consultation » est notifiée par le pharmacien. Les avantages de ce dossier pharmaceutique sont de plusieurs types : vérification par le pharmacien de non contre-indication lors de la délivrance de produits ; dépannage de médicaments chroniques si le patient est en déplacement et a oublié son ordonnance ; non-chevauchement des délivrances avec d'autres pharmacies.

La démarche est gratuite, et la loi d'accélération et de simplification de l'action publique prévoit une ouverture automatique du DP dans les années à venir. (276)

III.8.2. Le dossier médical partagé DMP et « Mon Espace Santé »

Le dossier médical partagé créé fin 2018 est un carnet de santé informatisé et sécurisé auquel ont accès le patient et les professionnels de santé qui l'entourent. Depuis le 1^{er} juillet 2021, plus aucun DMP n'a été ouvert et depuis 2022, il est remplacé par « Mon Espace Santé ». Il s'agit d'une plateforme (site et application) composée d'une messagerie sécurisée, d'un agenda de santé, d'un catalogue d'applications référencées par l'état, et qui reprend les données du DMP. (277) Il contient entre autres, des comptes rendus d'hospitalisation et d'exams d'imagerie, des résultats d'analyses biologiques, la mention des allergies.

Cela a été créé dans le but de renforcer la collaboration entre les professionnels, de regrouper toutes les données de santé au même endroit, d'avoir un accès immédiat aux informations d'un patient, et d'éviter la redondance de prescription.

Ce dossier non obligatoire est créé et alimenté par le patient lui-même ainsi que par les professionnels de santé à qui le patient choisi de laisser ou non l'accès.

III.9. Prévoir une grossesse

Lorsque les femmes sont en âge d'être mère, le diagnostic de leur DT1 a la plupart du temps été posé plusieurs années auparavant. Le diabète est ancré dans leur mode de vie, elles ont l'habitude de le gérer. Seulement, avec la grossesse et ses variations physiologiques, les habitudes vont devoir être réévaluées ; d'autant plus que l'équilibre du diabète aura un impact direct sur la santé materno-foetale. A l'heure actuelle, les grossesses de femmes diabétiques sont sécuritaires si tant est qu'elles soient suivies de près. Le pharmacien est informé relativement vite de la grossesse des patientes et doit être présent pour accompagner la femme diabétique qui attend un enfant.

La première chose est de planifier la grossesse. Il faut parler à son médecin traitant, endocrinologue ou gynécologue du « projet bébé » pour que ce dernier prenne place dans les meilleures conditions possibles. En effet, durant la période pré-conceptionnelle, les femmes seront amenées à être supplémentées en acide folique : 1mg par jour les trois mois précédant la grossesse et pendant le premier trimestre, puis 0,4mg par jour jusqu'à

l'accouchement voire la fin de l'allaitement. Elles devront également obtenir un bon équilibre glycémique pour limiter les risques de complications.

Les complications les plus fréquentes sont la fausse-couche, la malformation foetale (malformations cardiaques et rénales principalement), la macrosomie et la prématurité. Plus l'hémoglobine glyquée est élevée plus le risque de complications augmente, c'est pourquoi l'objectif est de maintenir une hémoglobine glyquée inférieure 7 % voire 6,5 %, et ce de la phase pré-conceptionnelle à l'accouchement.

De plus, tout comme les femmes non diabétiques, avoir un IMC (Indice de masse corporelle) compris entre 18 et 25 kg/m² est recommandé pour débiter une grossesse. Si ce n'est pas possible, une perte de poids de 5 à 10 % permet déjà de réduire le risque de complications. Les femmes diabétiques sont aussi amenées à limiter la prise de poids pendant la grossesse, un trop fort gain de poids est un facteur de risque de macrosomie.

Concernant l'équilibre glycémique, les valeurs de glycémie pré- et post-prandiale sont plus strictes, car l'excès de glucose sanguin est transféré au fœtus qui sécrète plus d'insuline et qui risque alors une trop forte prise de poids.

D'autre part, les besoins insuliniques varient au cours de la grossesse, ce qui implique un ajustement continu des ratios : les besoins augmentent doucement jusqu'à la 9^{ème} semaine, puis diminuent jusqu'à la 16^{ème} semaine pour finalement ré-augmenter jusqu'à la 37^{ème} semaine. En plus, pendant le deuxième trimestre, l'insulinorésistance est plus marquée le matin.

Il est fortement recommandé aux femmes ayant un projet de grossesse de rencontrer un diététicien ou un nutritionniste pour anticiper ces variations de besoins.

Les hypoglycémies sévères compliquent 50 % des grossesses, elles ont principalement lieu au cours du premier trimestre. A moins d'être prolongées ou répétées, elles n'ont pas de conséquences pour le fœtus.

Peu fréquente, l'acidocétose est à éviter à tout prix, car elle peut être nocive voire fatale pour le fœtus.

Les femmes doivent aussi s'adapter à leurs nausées ou vomissements, effets secondaires fréquents de la grossesse, et adapter leurs doses d'insuline en fonction.

Si la grossesse est anticipée, planifiée avec une équipe de soin, correctement suivie, et que le diabète est activement traité, le risque de complications est très fortement réduit. La majorité des femmes, entourées des professionnels, parvient à contrôler convenablement leur diabète, et à donner naissance à un enfant en bonne santé.

Il est à rappeler que le risque de développer un DT1 pour l'enfant d'une mère diabétique est de 2 % (PI §IV.1, p.38). (278,279)

III.10. Les métiers interdits

Certains métiers sont interdits aux diabétiques de type 1, et cela n'est pas évident pour le patient de se rendre compte qu'il n'a pas accès à tous les métiers. Le pharmacien peut être

une oreille attentive et un soutien dans les phases où l'acceptation de la maladie et de ses conséquences sur la vie est plus difficile. Ces métiers sont :

- personnel navigant technique de l'aéronautique civile,
- contrôleur de la navigation aérienne,
- sapeur-pompier,
- personnel du réseau ferré national,
- personnel des armées (et école militaire). (280)

Suite aux avancées dans la prise en charge du DT1, le Sénat a adopté en 2021 une proposition de loi pour mettre fin aux métiers interdits pour les personnes atteintes de maladies chroniques dont le diabète. (281)

III.11. La carte du diabétique

Il est recommandé à tous les diabétiques de type 1 de porter sur eux une « carte de diabétique » (figure 51) sur laquelle le diabète et le traitement sont mentionnés dans plusieurs langues.

Ainsi, si le patient fait un malaise alors qu'il est seul, les secours informés, prennent plus rapidement les bonnes décisions. Ces bonnes raisons de disposer de cette carte peuvent être énoncées par le pharmacien qui se retrouve face à un patient qui refuse de la porter sur soi.



Figure 51: Carte du diabétique - Fédération Française du Diabète

CONCLUSION

Le DT1, maladie chronique auto-immune la plus fréquente de l'enfance et de l'adolescence, est de mieux en mieux comprise mais il reste encore des pans à élucider. La recherche des facteurs environnementaux ainsi que des gènes responsables et déclencheurs de la pathologie est toujours en cours dans le but de développer des thérapies préventives adaptées.

Le dépistage des proches est un point majeur : un dosage précoce des auto-anticorps incriminés permet d'évaluer le risque de DT1, entraînant un suivi régulier et une prise en charge plus rapide, permettant éventuellement de repousser l'apparition du DT1 clinique, de limiter le risque de complications ou de tester des molécules d'immunothérapie prometteuses d'avenir.

Outre l'administration pluri-quotidienne d'insuline, il a été décrit au cours de ce travail que le traitement comporte trois autres piliers fondamentaux :

- l'autosurveillance glycémique,
- l'alimentation, et
- l'activité physique.

La prise en charge des patients diabétiques de type 1 est globale et pluridisciplinaire : le groupe de professionnels de santé formés qui accompagne le patient diabétique favorise l'adhésion au traitement.

Malgré les évolutions des dernières années concernant les dispositifs d'administration d'insuline et de surveillance glycémique, le DT1 reste une pathologie lourde, représentant une grande charge mentale. La recherche, notamment en termes de boucles fermées intelligentes, laisse tout de même un avenir prometteur aux futurs malades.

Chaque professionnel de santé impliqué à son rôle à jouer pour l'éducation thérapeutique du patient, afin de le rendre acteur de sa santé. Le pharmacien trouve sa place aux côtés du patient durant toutes les épreuves qu'il traverse en tant que malade : de l'explication du traitement et des règles hygiéno-diététiques, à l'insertion à l'école, au jeûne religieux, en passant par la volonté d'une grossesse, le pharmacien apporte conseils et clés au patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hartemann A, Grimaldi A. Guide pratique du diabète. 2019.
2. WHO. Classification of diabetes mellitus [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 1]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
3. Dirlewanger M, Klee P. La cause du diabète dicte le traitement. *Pädiatrie*. 2008;1:18–23.
4. Jeker LT, Lè Ne Bour-Jordan H, Bluestone JA. Breakdown in Peripheral Tolerance in Type 1 Diabetes in Mice and Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012;2:1–13. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>
5. Mallone R. Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta. *MCED*. 2017;79–84.
6. Marchand L, Thivolet C. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC - Endocrinol - Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 17];13(4):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941>
7. Campbell-Thompson ML, Atkinson MA, Richardson SJ, Rowe PA, Tracy S, In PA, et al. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56:2541–3.
8. INSERM. Le rôle des cellules immunitaires innées dans le développement du diabète de type 1 [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://presse.inserm.fr/le-role-des-cellules-immunitaires-innees-dans-le-developpement-du-diabete-de-type-1/5888/>
9. Boitard C. Les diabètes : de la génétique à l’environnement *Diabetes*. *Bull Acad Natl Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 20];204:493–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.03.007>
10. Boitard C. Le diabète de type 1. Des biomarqueurs à une prévention. *Bull Acad Natl Med*. 2017;201:297–310.
11. Paschou S et al. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Sep 10];7(1):38–46. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/7/1/EC-17-0347.xml>
12. Louvigné M, Decrey A, Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Coutant R. Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l’enfant. *EMC - Endocrinol - Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 17];12(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017>
13. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2021 Sep 10];2(11). Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/11/a007641.full>

14. Leroy C, Fajardy I, Fontaine P. Utilisation en pratique clinique des marqueurs d'auto-immunité antipancréatique. *Corresp en Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* 2013;17(3):48–53.
15. Diagnostic d'un diabétique de type 1 [Internet]. [cited 2022 Apr 30]. Available from: https://www.memobio.fr/html/bioc/bi_did_dix.html
16. Les causes du diabète - Ajd [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: https://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-causes-du-diabete/#Prevention_du_diabete
17. ClinicalKey Student: Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques [Internet]. [cited 2021 Jul 2]. Available from: <https://clinicalkeymeded.elsevier.com/#/books/9782294762284/cfi/6/52!/4/2/8/2/6/4/4/2/4/28/2@0:2.79>
18. Diabète– Santé publique France [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>
19. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. 2018;
20. Guilmin-Crépon S, Reynaud R. Le diabète de type 1 en pédiatrie : un point de vue épidémiologique et de santé publique. 2020 [cited 2021 Aug 17]; Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
21. DIAMOND. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetes UK Diabet Med.* 2006;23:857–66.
22. Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID 9ème édition. 2019.
23. Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID 8ème édition. 2017.
24. Fédération Internationale du Diabète. Atlas du diabète de la FID 6ème édition. 2013.
25. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: A systematic review. *BMC Public Health.* 2015;15(1).
26. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 23];373:2027–33. Available from: www.thelancet.com
27. Simon D. Épidémiologie du diabète. EMC [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 17];13(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941>

28. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010–2015. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Mar 1;149:200–7.
29. Vaubourdolle M. *Biochimie Hématologie*. 4eme ed. Wolters K, editor. 2013.
30. Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic Twins. n [Internet]. 2008 [cited 2022 May 13];359(26):2849–50. Available from: <http://authors.nejm.org>
31. Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O’sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 25];477:70–80. Available from: www.elsevier.com/locate/mce
32. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009 Jun 1;41(6):703–7.
33. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of Type 1A Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Dec 10 [cited 2022 May 13];360(16):1646–54. Available from: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMra0808284>
34. Robertson CC, J Inshaw JR, Onengut-Gumuscu S, Chen W-M, Flores Santa Cruz D, Yang H, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet* [Internet]. 2021;53:962–71. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00880-5>
35. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 16 [cited 2022 May 13];360(16):1646–54. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/19369670/>
36. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O, Cooper NJ, Quinlan AR, Mychaleckyj JC, et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2022 May 13];47(4):381–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/25751624/>
37. Qu HQ, Bradfield JP, Bélisle A, Grant SFA, Hakonarson H, Polychronakos C. The type 1 diabetes association of the IL2RA locus. *Genes Immun* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 May 13];10 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/19956099/>
38. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* [Internet]. 2007 [cited 2022 May 13];39(7):857–64. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/17554260/>

39. Habib T, Funk A, Rieck M, Brahmandam A, Dai X, Panigrahi AK, et al. Altered B Cell Homeostasis Is Associated with Type 1 Diabetes and Carriers of the PTPN22 Allelic Variant. *J Immunol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 May 13];188(1):487–96. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/188/1/487>
40. Dendrou CA, Plagnol V, Fung E, Yang JHM, Downes K, Cooper JD, et al. Cell-specific protein phenotypes for the autoimmune locus IL2RA using a genotype-selectable human bioresource. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 May 13];41(9):1011–5. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/19701192/>
41. Cerosaletti K, Schneider A, Schwedhelm K, Frank I, Tatum M, Wei S, et al. Multiple autoimmune-associated variants confer decreased IL-2R signaling in CD4+ CD25(hi) T cells of type 1 diabetic and multiple sclerosis patients. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 23 [cited 2022 May 13];8(12). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/24376757/>
42. Garg G, Tyler JR, Yang JHM, Cutler AJ, Downes K, Pekalski M, et al. Type 1 Diabetes-Associated IL2RA Variation Lowers IL-2 Signaling and Contributes to Diminished CD4+CD25+ Regulatory T Cell Function. *J Immunol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 May 13];188(9):4644–53. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/188/9/4644>
43. Durinovic-Belló I, Wu RP, Gersuk VH, Sanda S, Shilling HG, Nepom GT. Insulin gene VNTR genotype associates with frequency and phenotype of the autoimmune response to proinsulin. *Genes Immun* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 May 13];11(2):188–93. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/20054344/>
44. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, Greenbaum C, Concannon P, Buckner JH. Genetic Variation in PTPN22 Corresponds to Altered Function of T and B Lymphocytes. *J Immunol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2022 May 13];179(7):4704–10. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/179/7/4704>
45. Padilla-Martínez F, Collin F, Kwasniewski M, Kretowski A. Systematic Review of Polygenic Risk Scores for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2021 Oct 28];21(5). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1703/htm>
46. Cerolsaletti K, Hao W, Greenbaum CJ. Genetics Coming of Age in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42:189–91. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci18-0039>
47. Clinical Key. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. [Internet]. [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www-clinicalkey->

com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294761119000184#s0120

48. Dimeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes [Internet]. Vol. 391, The Lancet. 2018. Available from: www.thelancet.com
49. Halimi S, Mallone R, Tubiana-Rufi N. Comment expliquer l'incidence croissante du diabète de type 1 pédiatrique ? Rôle de l'environnement. Médecine des Mal Métaboliques [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];14(5):393–400. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
50. Moltchanova E V, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. Diabet Med. 2009;26:673–8.
51. Dubois-Laforgue D. Virus coxsackie et diabète de type 1 : un pas supplémentaire.... Médecine des Mal Métaboliques. 2015;9:46–7.
52. Jaïdane H, Sauter P, Sane F, Goffard A, Gharbi J, Hober D. Enteroviruses and type 1 diabetes: towards a better understanding of the relationship. Rev Med Virol. 2010;20:265–80.
53. INSERM. Diabète de type 1, une maladie auto-immune de plus en plus fréquente [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>
54. SFEndocrino [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <http://www.sfendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1>
55. Virtanen SM, Hyppö Nen E, Läärä E, Vähäsalo P, Kulmala P, Savola K, et al. Cow's Milk Consumption, Disease-Associated Autoantibodies and Type 1 Diabetes Mellitus: a Follow-up Study in Siblings of Diabetic Children. Vol. 15, Diabet. Med. 1998.
56. Bonifacio E, Pflüger M, Marienfeld S, Winkler C, Hummel M, Ziegler A-G. Maternal type 1 diabetes reduces the risk of islet autoantibodies: relationships with birthweight and maternal HbA1c. Diabetologia. 2008;51:1245–52.
57. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus. JAMA Pediatr [Internet]. 2013;167(9):808–15. Available from: <https://jamanetwork.com/>
58. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. The Lancetancet [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];387:2340–8. Available from: www.thelancet.com
59. Virtanen SM, Takkinen H, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Salmenhaara M, Uusitalo L, et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. Diabetic. 2011;965–71.

60. Craig ME, Kim KW, Isaacs SR, Penno MA, Hamilton-Williams EE, Couper JJ, et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2019;62:1823–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4942-x>
61. R.C. Parslow, P. A. McKinney, G.R.Law, A. Staines, R. Williams HJB. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water : an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997;40:550–6.
62. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2007;298(12):1420–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
63. Lamb MM, Frederiksen B, Seifert JA, Kroehl M, Rewers M, Norris JM. Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 2015;58:2027–34.
64. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Bulsara MK, Cinek O, Rosenbauer J, et al. Maternal Age at Birth and Childhood Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis of 30 Observational Studies. *Diabetes* [Internet]. 2010;59:486–94. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org>
65. Hara N, Alkanani AK, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, Frank DN, et al. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clin Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];146:112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2012.12.001>
66. Schlienger J-L. Johann Conrad Brunner (1653-1727), “inventeur” du premier diabète expérimental. *Médecine des Mal Métaboliques-Décembre*. 2018;12(8):705–8.
67. Uusitalo U, Liu ; Xiang, Yang J, Carin R;, Aronsson A, Hummel S, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016;170:20–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
68. Stene LC, Gale EAM. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56:1888–97.
69. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood Vaccination and Type 1 Diabetes [Internet]. Vol. 350, *N Engl J Med*. 2004. Available from: www.nejm.org
70. Legifrance. Arrêté du 1er août 2016 [Internet]. 2016. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032967712/>
71. Le dépistage - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cited 2021 May 14]. Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-depistage>
72. Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/>

73. Etude Innodia [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://thedearylabbtest.weebly.com/etude-innodia1.html>
74. Rigalleau V, Monlun M, Foussard N, Blanco L, Mohammedi K. Diagnostic du diabète. EMC [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 17]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939>
75. Humbert L, Espiard S, Sendid B, Vantyghem M-C. Polyendocrinopathies auto-immunes. EMC [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 13];16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941>
76. Gueorguieva I. Autres maladies auto-immunes associées au diabète. Diabétologie de l'enfant. 2018;239–46.
77. Rekik N, Mnif F, Salah S Ben, Feki MM, Charfi N, Masmoudi H, et al. Diabète de type 1 et maladies thyroïdiennes auto-immunes au cours des polyendocrinopathies auto-immunes : à propos de 60 cas. Diabetes Metab. 2009;35:87.
78. Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'adulte - Guide Affection longue durée [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 14]. Available from: www.has-sante.fr
79. Cadiot G, Marchal A. Gastrite chronique non liée à Helicobacter pylori : du diagnostic au traitement. Post'U [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 14];123–31. Available from: www.tncd.org
80. Caré W, Bialé L, Legendre P. Arthropathies inflammatoires et diabète de type 1: conduite à tenir diagnostique. Médecine des Mal Métaboliques [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 13];15:488–95. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
81. Bailly-Salin J, Afanetti M, Chevret L. Oedème cérébral aigu au cours de l'acidocétose diabétique de l'enfant. Springer. 2012;21:606–12.
82. Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H. L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention. Rev Med Brux. 2010;31:71–6.
83. Polak M, Robert J-J. Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant. EMC - Pédiatrie. 2009;1–8.
84. Lemoël F, Mion C, Levraut J. Urgences métaboliques du diabète sucré. EMC - Médecine d'urgence. 2011;1–19.
85. Donzeau A, Piffaretti C, Jossens | Anne, Levailant | Lucie, Bouhours-Nouet N, Amsellem-Jager J, et al. Time trend in excess mortality in children with type 1 diabetes from 1987 to 2016 in mainland France. Pediatr Diabetes [Internet]. 2021;23:38–44. Available from: www.OpenEpi.com
86. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: The mystery of the "dead in bed" syndrome. Lett to Ed. 2008;91–3.

87. Robert J-J. Diabète de type 1 : diagnostic, traitement par l'insuline, équilibre glycémique et complications. *Rev Francoph des Lab.* 2009;409:19–21.
88. SNOF. Rétinopathie diabétique [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.snof.org/encyclopedie/rétinopathie-diabétique>
89. Delyfer M, Delcourt C. Épidémiologie de la rétinopathie diabétique dans les données internationales et françaises. *Médecine des Mal Métaboliques.* 2018;12(7):553–8.
90. ISPAD. Le diabète de l'enfant et de l'adolescent. 2011 [cited 2021 Aug 13]; Available from: www.changingdiabetesaccess.com
91. Marazova K. Rétinopathie diabétique [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/retinopathie-diabetique/>
92. Massin P, Feldman-Billard S. Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique. *Médecine des Mal Métaboliques- Décembre* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 20];10:774–84. Available from: <http://www.sfdiabete.org/>
93. Fougere E. La néphropathie diabétique. *Actual Pharm* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 20];594:55–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2020.01.016>
94. Samsu N. Diabetic Nephropathy : Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021;1–17. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
95. Thervet E. Prévention et traitement de la néphropathie diabétique. *Rev Prat.* 2017;67:708–12.
96. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, et al. Large-Fiber Dysfunction in Diabetic Peripheral Neuropathy Is Predicted by Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Aug 22];32(10):1896–900. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/32/10/1896/25946/Large-Fiber-Dysfunction-in-Diabetic-Peripheral>
97. Ha Van G. Le syndrome du pied diabétique. Masson E, editor. 2019.
98. Rhbali H. Faire face au diabète de type 1. Ellipses. 2019.
99. Riveline J-P, Sablone L, Cosson E. SFDT1, une cohorte française de suivi de personnes vivant avec un diabète de type 1. *Médecine des Mal Métaboliques* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 28];15:380–6. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
100. De Ferranti SD, De Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Apr 21];37(10):2843–63. Available from:

<https://diabetesjournals.org/care/article/37/10/2843/31068/Type-1-Diabetes-Mellitus-and-Cardiovascular>

101. Leon B, Maddox T. Diabetes and cardiovascular disease : Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(13):1246–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i13.1246>
102. Martini J, Grumbach M-L, Hartemann A, Bertoglio J. Référentiel de bonnes pratiques. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2015;9.
103. Fougere É. Le pied diabétique. *Actual Pharm* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 21];588:57–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2019.05.030>
104. Sultan A, Bauduceau B. Risque infectieux au cours du diabète : parlons-en ! *Médecine des Mal Métaboliques* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 13];14(1):13–20. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
105. Chen HH, Lin IC, Chen HJ, Yeh SY, Kao CH. Association of Herpes Zoster and Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jul 4];1–8. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155175>
106. van den Boom L, Kalder M, Kostev K. Prevalence of urinary system, pelvic organ, and genital tract disorders among women with type 1 diabetes in Germany. *Prim Care Diabetes*. 2021 Apr 1;15(2):257–61.
107. Picard S, Vasilevski D, Fagherazzi G. Troubles musculosquelettiques au cours du diabète de type 1. *Médecine des Mal Métaboliques* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 27];1–7. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
108. Picard S. Complications musculosquelettiques du membre supérieur au cours du diabète de type 1 : ce que les diabétologues doivent savoir. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2016;10(4):320–8.
109. Omedit. Bon Usage des insulines et de leurs stylos [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 26]. Available from: http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/module_administration_insuline.html
110. Pauwels A. Diabète et foie. *La Lett l’Hépatogastroentérologie*. 2009;12(3):70–3.
111. Mahevas T, Gobert D, Letourmy JM, Gafosse M, Mekinian A, Fain O. Oedèmes révélant un syndrome de Mauriac : complications du diabète de type 1. *La Rev Médecine Interne*. 2015 Jun 1;36.
112. Hanaire H. Autosurveillance glycémique et insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2010;4(1):8–11.

113. Cherubini V, Cooke DW, Miller R, Marks BE, Wolfsdorf JI. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes Front Endocrinol* [Internet]. 2020;11(128). Available from: www.frontiersin.org
114. Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. [cited 2022 Apr 28]; Available from: www.has-sante.fr
115. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 11];394. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
116. Hanaire H. Autosurveillance glycémique et insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1. 2010;4(1):7–11.
117. Detournay B, Guerci B, Benhamou P-Y, Durain D, Bahloul A, Jeanbat V, et al. Pratiques de l'autosurveillance glycémique en France : données d'une enquête nationale. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2017;11(5):458–67.
118. Accu-Chek Guide [Internet]. 2021 [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.accu-chek.fr/lecteurs-de-glycemie/guide>
119. SNITEM. Innovations en diabétologie. 2020 [cited 2022 Feb 17]; Available from: www.presse-infosplus.fr
120. VIDAL. VOX lecteur de glycémie parlant [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/parapharmacie/vox_lecteur_de_glycemie_parlant-179652.html
121. HAS. DIABEO. 2016.
122. Brie Durain D, Daubit D, Desserprix A. Prise en charge des patients vivant avec un diabète traités par pompe à insuline externe portable et/ou utilisant la mesure continue de glucose. *SFD Paramédical*. 2022.
123. DEXCOM G6 Notice d'utilisation.
124. Guardian Connect System User Guide.
125. FreeStyle Libre Manuel d'Utilisation.
126. Diabète 66. Nos dossiers [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.diabete66.fr/category/nos-dossiers/page/5/>
127. Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinici E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.14528>
128. Picard S, Lukas-Croisier C, Jan P, Gouet D. Conseils pratiques pour apprendre aux personnes vivant avec un diabète de type 1 à optimiser l'utilisation des flèches de

- tendance du FreeStyle Libre. Médecine des Mal Métaboliques [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 28]; Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
129. Picard S. Le capteur de glucose en vraie vie. Médecine des Mal Métaboliques [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 9];14:584. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
 130. AMELI. Auto-surveillance glycémique du patient diabétique (système Freestyle Libre) [Internet]. 2021 [cited 2022 May 3]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/suivi/auto-surveillance-glycemique-du-patient-diabetique-systeme-freestyle-libre>
 131. Capteur FreeStyle Libre 2 [Internet]. 2022 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.freestylelibre.fr/libre/produits/capteur.html>
 132. Capteur FreeStyle Libre 3 [Internet]. 2022. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.freestylelibre.fr/libre/produits/FreeStyleLibre3.html>
 133. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Jun 30];44(6):1368–76. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/33879536/>
 134. Riveline J-P, Guerci B, Wojtuszczyzn A, Dunn TC. La fréquence des scans du capteur de glucose FreeStyle Libre réalisés par le patient diabétique au quotidien est associée à de meilleurs paramètres de suivi de son profil glucosé : analyse de 312 millions d’heures de suivi en vraie vie en France. Médecine des Mal Métaboliques [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 9];14:585–93. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
 135. Radermecker R, Sepulchre E. Les pompes à insuline et les insulines d’aujourd’hui. Urgences métaboliques [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 2];23–6. Available from: [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/202742/1/urgences metab diab 2013.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/202742/1/urgences%20metab%20diab%202013.pdf)
 136. Hennebelle T. Antidiabétiques - Pharmacognosie - ClinicalKey Student [Internet]. Masson E, editor. 2020 [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294743108000115#hl0001009>
 137. Schlienger J-L. Le traitement du diabète avant l’insuline. Médecine des Mal Métaboliques [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 28];15:340–6. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm

138. Diabète Québec. Le traitement du diabète, de 1921 à aujourd'hui [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/histoire-du-diabete/le-traitement-du-diabete-de-1921-a-aujourd'hui/>
139. Ciszak E, Smith GD. Crystallographic Evidence for Dual Coordination around Zinc in the T3R3 Human Insulin Hexamer. *Biochemistry*. 1994 Feb 1;33(6):1512–7.
140. Antidiabétiques - Pharmacognosie - ClinicalKey Student [Internet]. [cited 2022 Feb 12]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294743108000115>
141. Les informations à connaître avant d'utiliser Tresiba[®]. [cited 2022 Feb 11]; Available from: <http://ansm.sante.fr>.
142. Brown MA, Meagan Brown CA. The role of Toujeo, insulin glargine U-300, in the treatment of diabetes mellitus. *Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28:503–9.
143. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojas M, Espinasse M, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 29];20(1):121–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661585/>
144. Potier L. Le point sur un médicament. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2019;13(2).
145. HAS. Commission de la transparence - Toujeo 300UI/mL sol inj stylo prérempli. 2015;
146. VIDAL. Toujeo solostar 300 U/ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. [cited 2022 Apr 11]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/toujeo_solostar_300_u_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-156160.html#posologie_et_mode_d_administration
147. Lilly. HUMALOG MIX25 et MIX50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche ou en stylo pré-rempli.
148. Biniguer E. Accompagner le patient diabétique à l'officine. *Le Moniteur des pharmacies*; 2019.
149. Chast F. Nouvelles insulines : innovations moléculaires, galéniques et biopharmaceutiques. *Bull Acad Natl Med*. 2017;201:1255–68.
150. McGill JB, Peters A, Buse JB, Steiner S, Tran T, Pompilio FM, et al. Comprehensive Pulmonary Safety Review of Inhaled Technosphere[®] Insulin in Patients with Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jul 7];40(10):973–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720187/>

151. BD. Seringues BD Micro-Fine + [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.bd.com/fr-fr/offerings/diabetes-care/solutions-bd/injection/bd-micro-fine-syringes>
152. Novo Nordisk. Risque d'erreur médicamenteuse en lien avec la mise à disposition de la spécialité Tresiba disponible en deux concentrations : 100 U/mL et 200 U/mL [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <http://ansm.sante.fr>.
153. Thompson B. Insulin Pumping Patches : Emerging Insulin Delivery Systems. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2019;13(1):8–10. Available from: <https://doi.org/10.1177/1932296818814541>
154. Guide de démarrage, pompe à insuline Minimed 670G. 2018;
155. Diabète LAB. Pompe patch : l'absence de fil change tout ? [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://diabetelab.federationdesdiabetiques.org/pompe-patch-fil/>
156. Wunna W, Tsoutsouki J, Chowdhury A, Chowdhury TA. Advances in the management of diabetes: new devices for type 1 diabetes. *Postgr Med J* [Internet]. 2021;97:384–90. Available from: <http://pmj.bmj.com/>
157. VIDAL. Insuman Implantable 400 UI/ml sol p perf [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/insuman_implantable_400_ui_ml_sol_p_perf-135060.html#posologie_et_mode_d_administration
158. Hanaire H. Pompes à insuline externes et implantables dans le diabète de type 1 : bénéfices et perspectives. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2012;6(6):477–83.
159. Boscarì F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AML, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 9];28:180–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.023>
160. Diabeloop automatise et personnalise le traitement du diabète de type 1 [Internet]. 2021 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.diabeloop.fr/produits>
161. VIDAL. Diabète de type 1 : Prise en charge [Internet]. 2022 [cited 2021 Jul 2]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1708/diabete_de_type_1/prise_en_charge
162. Buyschaert M, Preumont V, Maiter D. L'insulinothérapie en 2021. *Louvain Med*. 2021;140:2–7.

163. Beltrand J, Polak M. Traitement du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. *Trait Médecine Akos* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 13];19:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939>
164. Vaubourdolle M. Médicaments. 4ème. Le moniteur, editor. 2013.
165. Penfornis A, Mohn A, Kavan C, Bourcelot E, Zimmermann C, Penfornis A, et al. Insulinothérapie fonctionnelle : un modèle d'approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2012;6:469–76.
166. Sachon C. Insulinothérapie fonctionnelle. *EMC - Endocrinol - Nutr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 12];11(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941>
167. Compter les glucides pour maîtriser le diabète de type 1 [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.dinnosante.fr/fre/33/etre-attentif-a-sa-sante/etre-attentif-a-sa-sante/compter-les-glucides-pour-maitriser-le-diabete-de-type-1>
168. VIDAL. Diabète de type 1 : Traitements [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1708/diabete_de_type_1/traitements#d1906e516
169. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. Transplantation de Pancréas [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/content/transplantation-de-pancreas>
170. Baertschiger R, Morel P, Berney T. La transplantation d'îlots de Langerhans ou de pancréas dans le traitement du diabète de type 1. *Rev Med Suisse*. 2006;2:1462–6.
171. MSD. Transplantation pancréatique : Immunologie, troubles allergiques [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-pancreatique>
172. Stanek A. Le CHU de Lille : premier établissement de France à greffer des îlots de Langerhans en routine chez un patient DT1. 2021;
173. Haute Autorité de Santé - Transplantation d'îlots pancréatiques [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114652/fr/transplantation-d-ilots-pancreatiques
174. Boscari F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 17];22:217–40. Available from: / [pmc/articles/PMC7985920/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3485920/)
175. Papoz A, Clément F, Laporte C, Tubbs E, Gidrol X, Pitaval A. Les Langerhanoïdes, des organoïdes d'îlots pancréatiques. *médecine/sciences* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022

- May 10];38:52–8. Available from: https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/full_html/2022/01/msc200620/msc200620.html
176. Benhamou P-Y. Quelle place pour la transplantation d'îlots dans la prochaine décennie ? *Médecine des Mal Métaboliques*. 2018;12(2):221–3.
 177. Bluestone JA, Buckner JH, Herold KC. Immunotherapy: Building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science (80-)* [Internet]. 2021 Jul 30 [cited 2022 May 20];373(6554):510–6. Available from: <https://www-science-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1126/science.abh1654>
 178. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, DiMeglio LA, Rendell MS, Felner EI, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest* [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2022 Jul 27];125(8):3285–96. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
 179. Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Costimulation Modulation With Abatacept in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes: Follow-up 1 Year After Cessation of Treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Jul 27];37:1069–75. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/4/1069/32143/Costimulation-Modulation-With-Abatacept-in>
 180. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, et al. Teplizumab Preserves C-Peptide in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 Jul 27];62:3901–8. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/11/3901/33919/Teplizumab-Preserves-C-Peptide-in-Recent-Onset>
 181. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, et al. Teplizumab (Anti-CD3 mAb) Treatment Preserves C-Peptide Responses in Patients With New-Onset Type 1 Diabetes in a Randomized Controlled Trial. *Diabetes* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2022 Jul 27];62:3766–74. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/11/3766/33894/Teplizumab-Anti-CD3-mAb-Treatment-Preserves-C>
 182. Herold KC, Bundy BN. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603–16.
 183. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2022 Jul 27];13(583). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/33658358/>
 184. Aronson R, Gottlieb PA, Christiansen JS, Donner TW, Bosi E, Bode BW, et al. Low-Dose Otelixizumab Anti-CD3 Monoclonal Antibody DEFEND-1 Study: Results of the

- Randomized Phase III Study in Recent-Onset Human Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Jul 27];37(10):2746–54. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/10/2746/30753/Low-Dose-Otelixizumab-Anti-CD3-Monoclonal-Antibody>
185. Ambery P, Donner TW, Biswas N, Donaldson J, Parkin J, Dayan CM. Efficacy and safety of low-dose otelixizumab anti-CD3 monoclonal antibody in preserving C-peptide secretion in adolescent type 1 diabetes: DEFEND-2, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-centre study. *Diabet Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 27];31(4):399–402. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/24236828/>
 186. Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Michels AW, Rosenthal SM, Shuster JJ, et al. Antithymocyte globulin/G-CSF treatment preserves β cell function in patients with established type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2015 Jan 2;125(1):448–55.
 187. Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, Willi SM, Fisher LK, Moran A, et al. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jul 27];59(6):1153–61. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/27053235/>
 188. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, Krischer JP, Bundy BN, Miller JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves β -Cell Function and Improves HbA 1c in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jul 27];41(9):1917–25. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/30012675/>
 189. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. B-Lymphocyte Depletion With Rituximab and β -Cell Function: Two-Year Results. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Jul 27];37(2):453–9. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/2/453/29418/B-Lymphocyte-Depletion-With-Rituximab-and-Cell>
 190. Von Herrath M, Bain SC, Bode B, Clausen JO, Coppieters K, Gaysina L, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jul 27];9(4):212–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662334/>
 191. Essais cliniques sur Diabète sucré de type 1: Ixékizumab, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04589325>

192. Marwaha AK, Chow S, Pesenacker AM, Cook L, Sun A, Long SA, et al. A phase 1b open-label dose-finding study of ustekinumab in young adults with type 1 diabetes. *Immunother Adv* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jul 27];2(1):1–13. Available from: /pmc/articles/PMC8769169/
193. Hartemann A, Bensimon G, Payan C. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):295–305.
194. Sumpter K, Adhikari S, Grishman EK. Preliminary studies related to anti-interleukin-1 β therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):656–67.
195. Moran A, Bundy B, Becker DJ. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset : two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905–15.
196. Van Asseldonk EJP, Van Poppel PCM, Ballak DB, Stienstra R, Netea MG, Tack CJ. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2015 Oct 1;160(2):155–62.
197. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albini C, Fournier S, et al. Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Jul 27];32(7):1244–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/19366957/>
198. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y, et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2022 Jul 27];383(21):2007–17. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/33207093/>
199. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, John GS, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: Post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2022 Jul 27];22(1):1–12. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-020-02229-5>
200. Martin C. The Physiology of Amylin and Insulin. *diabetes Educ* [Internet]. 2006;32(3):101–4. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/presentations/>
201. Riddle MC, Nahra R, Han J, Castle J, Hanavan K, Hompesch M, et al. Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 1 Diabetes by 24-Hour Fixed-Dose Coadministration of Pramlintide and Regular Human Insulin: A Randomized, Two-Way

- Crossover Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jul 5];41(11):2346–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213882/>
202. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 17];64(5):1037–48. Available from: [/pmc/articles/PMC8012324/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35012324/)
203. Liu YS, Chen CN, Chen ZG, Peng Y, Lin XP, Xu LL. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jul 5];36(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390336/>
204. Tandon S, Ayis S, Hopkins D, Harding S, Stadler M. The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Jul 5];23(2):350–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14221>
205. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, Beitelshes AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jul 5];7(12):949–58. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858719301548/fulltext>
206. VIDAL. Forxiga 10 mg cp pelliculé [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>
207. VIDAL. Jardiance 10 mg cp pelliculé [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-10-mg-cp-pellic-144138.html>
208. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, Vistisen D, Madsbad S, Andersen HU, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: The Lira Pump trial—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jul 5];22(4):492–500. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13911>
209. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jul 5];22(10):1742–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14090>
210. Dimitrios P, Michael D, Vasilios K, Konstantinos S, Konstantinos I, Ioanna Z, et al. Liraglutide as Adjunct to Insulin Treatment in Patients with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2020 Mar 5;16(4):313–26.

211. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *AM J Heal Pharm* [Internet]. 2019;76(21):1739–47. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/76/21/1739/5587313>
212. VIDAL. Victoza 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/victoza_6_mg_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-94254.html
213. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A. Preventing β -Cell Loss and Diabetes With Calcium Channel Blockers. *Diabetes* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2022 Jul 5];61(4):848–56. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/61/4/848/15920/Preventing-Cell-Loss-and-Diabetes-With-Calcium>
214. Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med* 2018 [Internet]. 2018 Jul 9 [cited 2022 Jul 5];24(8):1108–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0089-4>
215. AMELI. Surveillance du diabète : les fondamentaux [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/surveillance-fondamentaux/surveillance-fondamentaux>
216. Fédération Française des Diabétiques. Votre suivi médical du diabète.
217. Renet S, Cornillet N, Huon JF, Decottignies A. L'accompagnement du patient dans la pratique pharmaceutique : point sur les dispositifs formalisés. *Ann Pharm Françaises*. 2020 Nov 1;78(6):525–33.
218. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 31 mars 2022.
219. Foucault-Fruchard L, Bizzoto L, Allemang-Trivalle A, Renoult-Pierre P, Antier D. Compared benefits of educational programs dedicated to diabetic patients with or without community pharmacist involvement. *Prim Health Care Res Dev* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 30];21. Available from: </pmc/articles/PMC7681120/>
220. Iqbal M, Khan A, Syed Sulaiman S. A Review of Pharmacist-led Interventions on Diabetes Outcomes: An Observational Analysis to Explore Diabetes Care Opportunities for Pharmacists. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 30];11(4):299–309. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/31619911/>
221. Fazel MT, Bagalagel A, Lee JK, Martin JR, Slack MK. Impact of Diabetes Care by Pharmacists as Part of Health Care Team in Ambulatory Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jun

- 30];51(10):890–907. Available from: https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1177/1060028017711454?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
222. Van Eikenhorst L, Taxis K, van Dijk L, de Gier H. Pharmacist-led self-management interventions to improve diabetes outcomes. A systematic literature review and meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 Dec 14 [cited 2022 Jun 30];8. Available from: [/pmc/articles/PMC5735079/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35735079/)
223. Vuillet-A-Ciles H, Mrozovski JM. Le rôle du pharmacien dans l'observance. *Actual Pharm*. 2019 May 1;58:32–5.
224. Accu-Check. Mallya [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.accu-check.fr/accessoire-stylos-insuline/mallya>
225. Glooko XT. NovoPen 6 stylo à insuline connecté est compatible avec DIABNEXT [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://glookoxt.com/fr/le-stylo-novopen-6-se-connecte-a-lapplication-diabnext/>
226. Ministère de la santé et de la prévention. La pharmacovigilance, surveillance des médicaments [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
227. CHV. L'éducation thérapeutique du patient diabétique au centre hospitalier de Vendôme.
228. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep 1;91(9):1231–55.
229. Halimi S, Durain D. Les principales recommandations du nouveau référentiel international de la technique d'injection : le point de vue du diabétologue et le point de vue de l'infirmière. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2017;11(5):398–402.
230. FreeStyle Abbott. Brochures & manuels [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://www.freestyle.abbott/ch-fr/support/guides-manual.html>
231. VIDAL. GLUCAGEN KIT 1 mg/ml pdre/solv p sol inj [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/glucagen_kit_1_mg_ml_pdre_solv_p_sol_inj-7582.html#posologie_et_mode_d_administration
232. VIDAL. GLUCAGEN KIT (glucagon) : rappel d'un lot [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/19986-glucagen-kit-glucagon-rappel-d-un-lot.html>

233. VIDAL. BAQSIMI 3 mg pdre nasal en récipient unidose [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from:
https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/baqsimi_3_mg_pdre_nasal_en_recipient_unidose-208685.html#posologie_et_mode_d_administration
234. Comment utiliser BAQSIMI®, poudre nasale de glucagon 3mg [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.baqsimi.ca/fr/consumer/how-to-use-baqsimi>
235. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L, Santi E, Mancini G, Rogari F, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients* [Internet]. 2018 Jan 22 [cited 2022 Jul 12];10(109). Available from: </pmc/articles/PMC5793337/>
236. Diabète Quebec. Indice glycémique [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/alimentation/aliments-et-nutriments/lindice-glycemique/>
237. ADA. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jul 23];38(1):41–8. Available from: https://diabetesjournals-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/care/article/38/Supplement_1/S41/37287/7-Approaches-to-Glycemic-Treatment
238. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of Fat, Protein, and Glycemic Index on Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management in the Continuous Glucose Monitoring Era. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jul 18];38(6):1008–15. Available from: <https://diabetesjournals-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/care/article/38/6/1008/37384/Impact-of-Fat-Protein-and-Glycemic-Index-on>
239. Smart CEM, Evans M, O’Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both Dietary Protein and Fat Increase Postprandial Glucose Excursions in Children With Type 1 Diabetes, and the Effect Is Additive. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Aug 22];36(12):3897–902. Available from:
<https://diabetesjournals.org/care/article/36/12/3897/33211/Both-Dietary-Protein-and-Fat-Increase-Postprandial>
240. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May 1;139:380–91.
241. Czenczek-Lewandowska E, Grzegorzczak J, Mazur A. Physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes and contemporary methods of its assessment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 30];24(4):179–84. Available from: <https://doi.org/10.5114/pedim.2018.83364>

242. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R, Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Psychosocial impact of type 1 diabetes mellitus in children, adolescents and their families. Literature review. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jul 4];89:391–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000300391&lng=en&nrm=iso&tlng=en
243. Duclos M, Berne C, Tschudnowsky M, Descatoire A, Gautier JF, de Kerdanet M, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur l'activité physique chez les patients avec un diabète de type 1. *Médecine des Mal Métaboliques*. 2019 Oct 1;13(6):483–535.
244. Kouam C, Paquot N. Le sport chez le diabétique de type 1 : intérêts et précautions. *Rev médicale liège*. 2020;75(10):653–9.
245. Bastin M. Brèves : Exercice physique et diabète 1 : quelles modalités ? *Médecine des Mal Métaboliques*. 2019;13(8):741.
246. Radermecker RP, Systemans S, Bekka S, Kaux JF. Diabète de type 1 et sport de haut niveau/professionnel. *Sci Sports*. 2019 Dec 1;34(6):374–80.
247. Colberg SR. Nutrition and Exercise Performance in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Dec 1;44(8):750–8.
248. Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2022 Jun 8];28(7):824–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2011.03274.x>
249. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, Beck RW, Verdejo AS, Wolpert H, et al. Mini-Dose Glucagon as a Novel Approach to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jun 8];41:1909–16. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/9/1909/40732/Mini-Dose-Glucagon-as-a-Novel-Approach-to-Prevent>
250. FreeStyle Diabète. Que faire de mes déchets ? [Internet]. 2021 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.freestylediabete.fr/recyclage>
251. Diabète de type 1, 25 000 élèves : une scolarité qui pique [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://informations.handicap.fr/a-diabete-type-1-eleves-scolarite-qui-pique-30029.php>
252. Legifrance. Accueil en collectivité des enfants et des adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période. [Internet]. 2003. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=1894>

253. AJD. La scolarité [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/vivre-avec-le-diabete/la-scolarite/>
254. AJD. Le permis de conduire [Internet]. [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/vivre-avec-le-diabete/le-permis-de-conduire/>
255. Legifrance. JORF n° 0079 du 03/04/2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=8dD3wEzkeHMp59Q_y7Jrp2jXbwEqgi4p1G3fTjIpsFU=
256. Cimino L, Deneufgermain A, Lalau JD. Permis de conduire et diabète sucré. *Presse Med.* 2015 Oct 1;44(10):1042–7.
257. Fédération Française des Diabétiques. Permis de conduire et diabète : clarifications [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/permis-de-conduire-et-diabete-clarifications-et-evolutions-de-la-reglementation>
258. Les services de l'état dans le Nord. Visite médicale chez un médecin agréé par le préfet du Nord [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.nord.gouv.fr/Demarches-administratives/Permis-de-conduire/Visite-medicale-et-tests-psychotechniques/Visite-medicale-chez-un-medecin-agree-par-le-prefet-du-Nord-medecin-de-ville>
259. AMELI. Diabète : voyager en toute sécurité [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-vivre-quotidien/vie-pratique/voyager-securite-diabete>
260. Fédération Française des Diabétiques. Mon traitement en voyage [Internet]. [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/traitements/voyage>
261. Faut-il un certificat spécifique pour le voyage ? [cited 2022 Jun 24]; Available from: www.dgac.fr
262. Aebi A, Golay A. Les diabétiques en voyage. *Rev Med Suisse* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jun 24]; Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-19/les-diabetiques-en-voyage>
263. Alawadi F, Alsaeed M, Bachet F, Bashier A, Abdulla K, Abuelkheir S, et al. Impact of provision of optimum diabetes care on the safety of fasting in Ramadan in adult and adolescent patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Nov 1;169.

264. Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, Mohammad Alamoudi R, Alawadi F, Bajaj HS, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Mar 1;185.
265. Ahmed SH, Chowdhury TA, Hussain S, Syed A, Karamat A, Helmy A, et al. Ramadan and Diabetes: A Narrative Review and Practice Update. *Diabetes Ther* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jun 20];11:2477–520. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-020-00886-y>
266. Legifrance. Arrêté du 21 avril 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045638970>
267. Legifrance. Décret n° 2015-208 du 24 février 2015 portant sur les durées d’accessibilité et de conservation dans le dossier pharmaceutique des données relatives à la dispensation des vaccins et des médicaments biologiques [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000030285459>
268. Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre. La grippe et les personnes diabétiques. 2016.
269. Sultan A, Bauduceau B, Baron S, Brunot S, Casanova L, Chaumeil C, et al. Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD) : vaccination chez la personne diabétique. *Médecine des Mal Métaboliques* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 23];14. Available from: www.em-consulte.com/revue/mmm
270. Cespharm. Vaccination antigrippale à l’officine : fiche d’information professionnelle. 2019.
271. USPO. Vaccination contre la grippe : une mobilisation essentielle des pharmacies d’officine [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://uspo.fr/vaccination-contre-la-grippe-une-mobilisation-essentielle-des-pharmacies-dofficine/>
272. Huin C. COVID19 et diabète. *Diabète et obésité*. 2020;15(132):58–64.
273. CHU Montpellier. Vaccination et Diabète.
274. Centre européen d’étude du Diabète. Diabète de type 1 [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/diabete-de-type-1/>
275. Ordre National des Pharmaciens. DP et DMP : deux outils complémentaires [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/DP-et-DMP-deux-outils-complementaires>

276. Service public. Dossier pharmaceutique [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>
277. Service public. Qu'est-ce que le dossier médical partagé (DMP) ? [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10872>
278. Brazeau A-S, Godbout A. Diabète de type 1 et grossesse : planifier, optimiser, adapter. *Nutr Sci en évolution La Rev.* 2018 Apr 20;15(3):16–20.
279. AJD. La grossesse [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/vivre-avec-le-diabete/la-grossesse/>
280. Encore aujourd'hui, des métiers restent interdits aux diabétiques [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://infos-diabete.com/metiers-interdits-diabetiques/>
281. Sénat. Diabète et emploi [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.senat.fr/questions/base/2020/qSEQ200214408.html>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : LANGE
Prénom : Cécile

Titre de la thèse : Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1

Mots-clés : Diabète de type 1, pharmacien, éducation thérapeutique du patient, prise en charge, insulinothérapie
Type 1 diabete, pharmacist, patient education as topic, patient care management, insulin therapy

Résumé :

Le diabète de type 1, mondialement réparti, est la maladie auto-immune la plus fréquente de l'enfance et de l'adolescence. Multifactorielle, cette maladie fait intervenir une prédisposition génétique ainsi que des facteurs environnementaux.

A l'heure actuelle le traitement repose sur l'association d'une insulinothérapie et le respect de règles hygiéno-diététiques concernant l'alimentation et l'activité physique. De plus, l'équilibre glycémique nécessite une autosurveillance glycémique stricte. Le pharmacien d'officine est présent pour accompagner le patient diabétique tout au long de sa vie, de part ses conseils et à travers l'éducation thérapeutique.

Membres du jury :

Président : Pr Thierry Brousseau, PU-PH, CHU de Lille - Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme Julie Dumont, MCU - Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme Bénédicte Herbaux, pharmacien d'officine - Lezennes