

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

Soutenue publiquement le 22 octobre 2025

Par Mme Héloïse Leroy

**Le teplizumab : un nouveau traitement qui préserve
les cellules β pancréatiques dans le diabète de type 1**

Membres du jury :

Président : Docteur Philippe Gervois – MCU HDR, Laboratoire de biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Docteur Emmanuel Hermann – MCU HDR, Laboratoire d'immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Docteur Anne Rogel – MCU, Laboratoire d'immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Docteur Bertrand Gosselin – Pharmacien titulaire, Pharmacie Centrale, Roncq

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaines	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Espagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bio inorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAUX	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

A mon directeur de thèse Monsieur Hermann Emmanuel, je vous remercie pour votre accompagnement, vos précieux conseils et votre soutien constant tout au long de ce travail.

A mon président de jury, Monsieur Gervois Philippe, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A Madame Rogel Anne, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de prendre le temps de juger mon travail.

A Monsieur Gosselin Bertrand, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris sur le métier de pharmacien et merci infiniment d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

A Madame Gosselin et à toute l'équipe de la pharmacie Centrale, merci non seulement pour tout ce que vous m'avez transmis, mais également pour tous les bons moments passés ensemble, dont je garderai un souvenir précieux.

A Martin, merci d'être à mes côtés chaque jour, merci pour tout le soutien que tu m'apportes, merci d'avoir supporté mes quinze mille questions, merci pour tout.

A mes parents, ma sœur, Cyril, Elise et Théophile, merci pour votre amour, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours soutenu.

A mes grands-parents qui j'en suis certaine auraient été heureux de partager ce moment avec moi.

A mes amis, merci pour tous ses merveilleux moments passés à vos côtés et pour votre présence constante. Merci d'avoir toujours été là, aussi bien dans les instants de joie que dans les moments de doute et de fatigue.

Merci à Anne d'avoir été une excellente binôme toute au long de ces années.

Merci à Agathe, Camille, Clémence et Marie d'être toujours à mes côtés depuis la maternelle.

A Lucie et Chloé qui donnent un sens tout particulier à cette thèse.

Table des matières

Introduction.....	23
I. Généralités du diabète de type 1.....	25
A. Histoire et épidémiologie.....	25
1. Histoire	25
2. Epidémiologie.....	26
B. Physiopathologie.....	28
1. Maladie auto-immune	28
a. Rupture de tolérance	28
b. Immunité innée	29
c. Auto-anticorps.....	29
2. Progression de la maladie.....	30
a. Les stades du diabète.....	30
b. Phase de lune de miel	32
3. Signes cliniques et objectifs thérapeutiques.....	33
C. Facteurs de risque.....	34
1. Facteurs génétiques.....	34
2. Facteurs environnementaux	36
D. Les complications.....	36
1. Complications aiguës	36
a. Hypoglycémie	36
b. Acidocétose	38
2. A long terme	39
a. Microangiopathies.....	39
b. Macroangiopathies	42
II. Les traitements et le rôle du pharmacien.....	44
A. Les insulines	44

1. Les différents types d'insuline	44
a. Insulines ordinaires	45
b. Analogues rapides	45
c. Insulines d'action intermédiaire	46
d. Insulines mixtes	46
e. Analogues lents	46
2. Biosimilaires	47
B. Le Glucagon	48
1. Rôle du glucagon	48
2. Glucagen Kit® et Baqsimi®	49
C. Dispositifs médicaux d'autosurveillance et de traitement	50
1. Dispositifs d'auto-mesure	50
2. Les pompes	51
D. Le rôle du pharmacien	53
1. Les bonnes pratiques d'utilisation	53
a. Conservation	53
b. Administration	54
c. Elimination	54
2. Règles hygiéno-diététiques	55
a. Alimentation	55
b. Activité physique	56
3. Vaccinations	57
III. Teplizumab, nouveauté dans le diabète de type 1	59
A. Les biothérapies	59
1. Définition	59
2. Les biothérapies testées dans le DT1	59
B. Le teplizumab	61

C. Les essais cliniques	63
1. Etudes de phase II	63
2. Essai PROTEGE	65
3. Essai TrialNet-10 (TN-10) / at risk	65
4. Essai PROTECT	68
5. Essai PROTECT EXTENSION.....	69
6. Les effets indésirables.....	69
D. Le teplizumab en pratique	70
1. Au niveau américain.....	71
2. Au niveau européen	72
3. Au niveau français.....	72
a. Définition.....	72
b. Conditions d'accès.....	73
Conclusion.....	75
Bibliographie	77
Annexes.....	83

Table des figures

Figure 1 : Nombre de jeunes de moins de 20 ans vivant avec un DT1 entre 2012 et 2023 (5)	26
Figure 2 : Schéma de la progression du diabète de type 1 (DT1) depuis la susceptibilité génétique jusqu'au diagnostic clinique (13)	31
Figure 3 : Les différents stades du DT1 (11)	32
Figure 4 : Structure moléculaire de l'insuline humaine (27)	44
Figure 5 : Illustration de la préparation et de l'injection du glucagon nasal (45)	49
Figure 6 : Lecteur FreeStyle 2 plus® (48)	51
Figure 7 : Schéma d'une pompe externe avec cathéter (49)	52
Figure 8 : Schéma d'une pompe externe sans cathéter (49)	52
Figure 9 : Schéma du teplizumab et de sa cible (64)	61
Figure 10 : Mécanisme d'action du teplizumab (10)	62
Figure 11 : ASC du peptide C chez les répondeurs, les non-répondeurs et les sujets témoins (67)	64
Figure 12 : Effets du teplizumab sur le développement du diabète de type 1 (69) ..	66
Figure 13 : Le traitement par teplizumab est associé à un effet durable sur la progression du diabète de type 1 après 923 jours de suivi (70)	67

Table des annexes

Annexe 1 : Guide Tziel® pour les professionnels de santé	83
Annexe 2 : Guide Tziel® pour les patients	88

Introduction

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante, responsable à long terme de multiples complications. Sa prévalence connaît une croissance alarmante : on estimait à 200 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde en 1990, contre près de 830 millions en 2022 (1). L'Organisation Mondiale de la Santé le qualifie désormais de pandémie non contagieuse.

Il existe plusieurs formes de diabète. Le plus fréquent est le diabète de type 2, qui représente environ 92 % des cas. Il résulte d'une insulinorésistance des cellules et apparaît le plus souvent après l'âge de 40 ans. Il est étroitement associé au mode de vie, alimentation déséquilibrée, sédentarité et peut néanmoins être influencé par des facteurs génétiques.

A l'opposé, certaines formes sont plus rares, elles représentent environ 2 % des cas. C'est le cas des diabètes monogéniques de type MODY (Maturity Onset-Type Diabetes of Youth), liés à la mutation d'un seul gène, ou encore du diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), caractérisé par une destruction auto-immune lente et progressive des cellules β pancréatiques.

Le diabète de type 1, qui représente environ 6 % des cas, survient le plus souvent pendant l'enfance. Il est provoqué par une destruction auto-immune des cellules β pancréatiques, entraînant une carence absolue en insuline. Les causes exactes de ce processus demeurent inconnues, bien que des facteurs génétiques, environnementaux et infectieux soient suspectés.

A ce jour, le traitement principal du diabète de type 1 repose sur des injections quotidiennes et répétées d'insuline. Ce traitement substitutif permet aux patients de maintenir une espérance de vie proche de celle de la population générale, mais reste contraignant et n'apporte pas de guérison. Il expose également à des problèmes d'observance pouvant favoriser la survenue de complications chroniques.

Les avancées récentes de la recherche ouvrent toutefois de nouvelles perspectives thérapeutiques. Le développement des pancréas artificiels offre une autorégulation via une diffusion des besoins en insuline automatisée, réduisant la dépendance à l'intervention du patient. Par ailleurs, la greffe d'îlots de Langerhans constitue une alternative permettant une sécrétion endogène d'insuline, toutefois cette approche nécessite un traitement immunosupresseur. Enfin l'apparition d'approches immunomodulatrices telles que le teplizumab, un anticorps monoclonal anti-CD3, représente une innovation majeure. Sans guérir la maladie, ce traitement vise à préserver les îlots de Langerhans résiduels et à retarder l'apparition de la phase clinique nécessitant l'insulinothérapie.

I. Généralités du diabète de type 1

A. Histoire et épidémiologie

1. Histoire

Les premières mentions du diabète remontent à la Chine, vers 4000 av. J.-C., où l'on évoquait une « urine sucrée » ou « urine de miel ». Durant l'Antiquité égyptienne (vers 1550 av. J.-C.), à cette observation s'ajoutent des signes tels qu'une soif intense et un amaigrissement. À la même époque, en Inde, les médecins Charaka et Sushruta décrivent deux formes de la maladie : l'une touchant des personnes maigres, l'autre affectant des individus financièrement plus aisés, probablement en lien avec une alimentation riche en sucre.

Au II^e siècle, Arétée de Cappadoce, médecin romain, associe pour la première fois le terme « diabète » à cet ensemble de symptômes. Issu du grec *diabêtēs*, signifiant « qui traverse », ce mot fait référence à la fuite excessive d'urines. Il décrit alors le diabète comme une maladie rare, grave et rapidement mortelle, caractérisée par une polyurie intense.

Bien que quelques avancées aient eu lieu aux XVI^e et XVII^e siècles, notamment l'identification du sucre dans les urines et le rôle présumé du pancréas, c'est au XIX^e siècle, avec l'émergence de la médecine expérimentale, que les connaissances progressent réellement.

En 1869, le médecin allemand Paul Langerhans découvre, au sein du tissu pancréatique, de petites structures distinctes, qu'on appellera plus tard les îlots de Langerhans et qui joueront un rôle clé dans la compréhension du diabète.

En 1889, deux chercheurs allemands démontrent que l'ablation du pancréas chez le chien entraîne un tableau clinique similaire au diabète, réversible par greffe pancréatique. En 1893, Édouard Laguesse, professeur à la faculté de médecine de Lille, suggère que les îlots de Langerhans sécrètent une substance régulant la glycémie. Cette substance sera nommée insuline pour la première fois en 1909.

Enfin, en 1922, la première injection d'insuline porcine est administrée avec succès à un jeune patient en coma diabétique, grâce aux travaux de Banting et Macleod.

Ce moment marque la naissance du premier traitement permettant de vivre avec le diabète.

2. Epidémiologie

Le diabète de type 1 (DT1) est une pathologie auto-immune qui touche environ 0,3 % de la population mondiale, soit près de 8,42 millions de personnes en 2021 (2). Cette forme de diabète représente environ 5 à 10 % de l'ensemble des diabètes diagnostiqués. En France, on estime qu'environ 25 000 enfants et adolescents de moins de 20 ans sont atteints de DT1 (3). L'incidence annuelle chez les moins de 15 ans est de l'ordre de 15 nouveaux cas pour 100 000 enfants, un chiffre qui a doublé en deux décennies, passant de 20 300 jeunes en 2012 à 31 400 en 2023 (4).

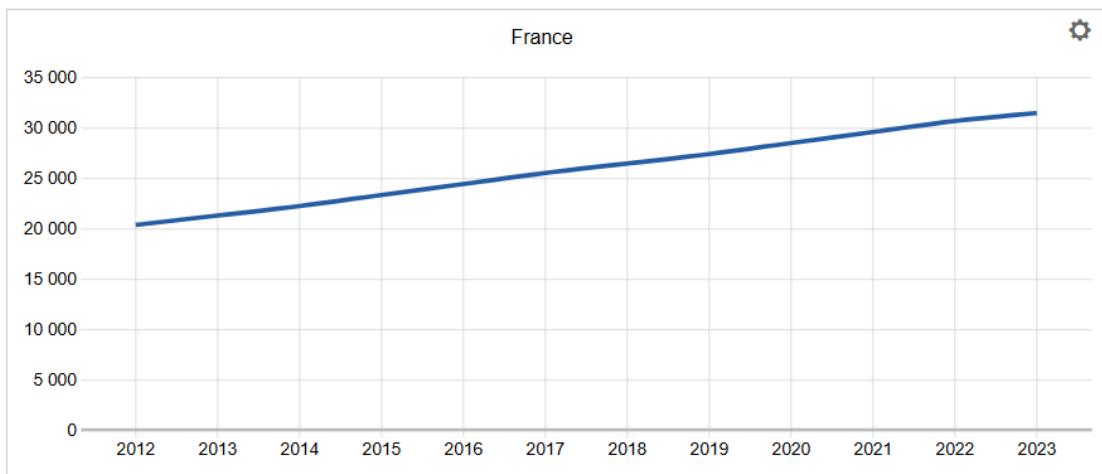


Figure 1 : Nombre de jeunes de moins de 20 ans vivant avec un DT1 entre 2012 et 2023 (5)

Chez l'enfant, on observe depuis plusieurs années une évolution marquée de l'épidémiologie, avec non seulement une augmentation de l'incidence, mais aussi une survenue de plus en plus précoce de la maladie. Des cas sont désormais diagnostiqués chez des enfants très jeunes, dès l'âge d'un an, bien que cela reste rare. Cette tendance vers un début plus précoce suggère une implication croissante de facteurs environnementaux encore mal définis, en interaction probable avec une susceptibilité génétique.

Traditionnellement, le DT1 se déclare avant l'âge de 35 ans, avec un pic d'incidence observé à l'adolescence. L'âge médian au moment du diagnostic se situe autour de 18 ans. Toutefois, la maladie peut survenir à tout âge, y compris à l'âge adulte, ce qui complique son identification, notamment lorsqu'elle est confondue à tort avec un diabète de type 2. Ces formes tardives, parfois désignées sous le terme de LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), sont souvent sous-diagnostiquées (3).

Le sex-ratio est proche de 1, indiquant que filles et garçons sont atteints dans des proportions similaires. Par ailleurs, les variations géographiques de l'incidence sont importantes : les taux les plus élevés sont observés en Europe du Nord et en Amérique du Nord, tandis que les pays d'Asie et d'Afrique subsaharienne présentent des taux plus faibles, mais en croissance rapide (6).

Les projections estiment qu'entre 13,5 et 17,4 millions de personnes vivront avec un DT1 à l'horizon 2040, avec une augmentation particulièrement marquée dans les pays à faibles revenus (7). Cette évolution confirme que le DT1 constitue un enjeu majeur de santé publique. En réponse, des initiatives de sensibilisation, comme la campagne lancée en 2023 par l'Association Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD) avec le soutien de Santé Publique France, visent à mieux faire connaître les signes précoce du DT1 et à favoriser un diagnostic plus rapide, afin de limiter les complications liées aux retards de prise en charge.

Plus globalement, le diabète (toutes formes confondues) représente une charge sanitaire importante à l'échelle mondiale. Sa prévalence était estimée à 9,3 % en 2019 (soit 463 millions de personnes), et elle devrait atteindre 10,2 % d'ici 2030 et 10,9 % en 2045, avec près de 700 millions de personnes concernées. Il s'agit d'une des dix premières causes de mortalité chez l'adulte, avec environ 4 millions de décès recensés en 2017 (8).

B. Physiopathologie

1. Maladie auto-immune

Une maladie auto-immune est caractérisée par une perte de la tolérance immunologique vis-à-vis du soi. Cette rupture de tolérance conduit à l'activation pathologique de lymphocytes T ou B et à la production autoanticorps entraînant des lésions tissulaires. C'est une pathologie chronique et souvent multifactorielle.

Dans le DT1, il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, ciblant exclusivement le pancréas et plus précisément les cellules β des îlots de Langerhans. La réponse auto-immune implique plusieurs acteurs du système immunitaire.

Parmi eux, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques auto-réactifs, ils infiltrent les îlots et induisent la destruction des cellules β par apoptose, notamment via l'activation de la voie Fas/FasL. Cette infiltration lymphocytaire constitue la base de l'insulite (9). On trouve également des lymphocytes T CD4 qui vont augmenter la réponse immunitaire en stimulant des lymphocytes B à produire des auto-anticorps.

a. Rupture de tolérance

La physiopathologie du DT1 implique en premier lieu une défaillance des mécanismes de tolérance immunitaire. Au cours du développement du système immunitaire, les lymphocytes T, dans le thymus subissent un processus de sélection négatif visant à éliminer les cellules auto-réactives. Cependant, certaines cellules échappent à ce contrôle central et nécessitent une tolérance périphérique, où elles sont normalement supprimées par des mécanismes de régulation via l'action des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les Treg exercent leur fonction immunosuppressive en sécrétant des cytokines contribuant à l'équilibre entre réponse pro- et anti-inflammatoire et au maintien de l'homéostasie immunitaire.

Dans le DT1, un déséquilibre quantitatif et qualitatif des Treg joue un rôle majeur dans la rupture de la tolérance immunitaire. Des polymorphismes génétiques affectant la voie du récepteur de l'IL-2 peuvent perturber la signalisation IL-2/IL-2R, essentielle à la survie et à la fonction des Tregs. Cette altération favorise la prolifération de lymphocytes T effecteurs auto-réactifs, qui attaquent les cellules β et détruisent progressivement la capacité de sécrétion d'insuline. De plus, chez les patients atteints

de DT1, les Treg sécrètent de façon inappropriée des cytokines pro-inflammatoire exacerbant la réponse inflammatoire. Il a été démontré que les Tregs CD4⁺Foxp3⁺ eux-mêmes présentent des signes de dysfonctionnement fonctionnel dans le DT1, confirmant leur rôle central dans la perte de la tolérance immunitaire et le déclenchement de la destruction auto-immune des cellules β (10).

b. Immunité innée

L'événement initial déclenchant cette réponse auto-immune dirigée contre les cellules β reste mal compris. Il est probable qu'il survienne au sein même des îlots et implique des signaux de l'immunité innée.

Les îlots pancréatiques sont peuplés physiologiquement par des cellules de l'immunité innée, notamment par des macrophages qui représentent jusqu'à 80 % des cellules immunitaires intra-îlot résidents mais également par des monocytes et des neutrophiles. Ils peuvent influencer à la fois l'homéostasie tissulaire et la fonction des cellules β .

Lorsque les cellules β subissent des stress, elles libèrent des signaux inflammatoires (cytokines, chimiokines) qui activent les cellules immunitaires innées. Les macrophages pancréatiques captent les protéines β (y compris l'insuline), présentent ces antigènes aux lymphocytes T adaptatifs et favorisent l'infiltration de nouveaux effecteurs auto-réactifs. Cela déclenche un cercle vicieux d'activation immunitaire et de destruction progressive des cellules β , conduisant à l'insulite et à l'auto-immunité.

c. Auto-anticorps

Ce processus d'auto-immunité débute bien avant la phase clinique de la maladie. On peut détecter la présence d'auto-anticorps des mois voire des années avant les premiers symptômes d'un DT1. On retrouve cinq auto-antigènes principaux :

- Les anti-îlot (ICA), ils sont très spécifiques du DT1 mais disparaissent rapidement.
- Les anti-GAD (glutamate décarboxylase)
- Les anti-IA2 (protéine associée à l'insulinome)

- Les anti-insuline (IAA), ils sont différents de ceux que l'on retrouve à la suite d'une insulinothérapie. Ils sont donc présents avant tout traitement.
- Les anti-ZnT8 (transporteur de zinc)

Tous ces auto-anticorps semblent être des témoins d'une réponse immunitaire plutôt que des acteurs directs de la destruction des cellules β . En effet, cette destruction semble principalement médiée par des mécanismes cellulaires.

La présence d'un seul auto-anticorps confère un risque relativement faible de développer un DT1. En revanche, la détection simultanée de plusieurs auto-anticorps est fortement associée à un risque accru de progression vers la maladie.

Ce processus auto-immun entraîne une destruction progressive et silencieuse des cellules β des îlots de Langerhans, entraînant une diminution continue de la production d'insuline, à l'origine de l'apparition des manifestations cliniques du DT1.

2. Progression de la maladie

a. Les stades du diabète

Le DT1 est une maladie évolutive, dont le développement s'étend sur plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. La Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) a proposé une classification en trois stades permettant de mieux comprendre et d'identifier les différentes phases de cette progression (11).

- Stade 1 :

Il se caractérise par la présence d'au moins deux auto-anticorps dirigés contre les cellules β du pancréas. A ce stade, la personne est asymptomatique sans perturbation de sa glycémie. Ce stade est le reflet d'une auto-immunité silencieuse.

Le risque de développer un DT1 clinique est alors à 5 ans de 43.5%, à 10 ans de 69.7% et à 15 ans de 84.2%. (12)

- Stade 2 :

L'auto-immunité persiste et s'accompagne de modifications du métabolisme glucidique (dysglycémie), avec des anomalies détectables lors des tests de tolérance au glucose

mais toujours sans symptômes cliniques apparents. Ce stade marque la transition vers une altération progressive de la sécrétion insulinique.

A ce stade, le risque de progression vers un DT1 clinique est de 60% à 2 ans et de 75% à 5 ans. (12)

- Stade 3 :

C'est le stade clinique du DT1. Il correspond à l'apparition des premiers signes classiques de la maladie (polyurie, polydipsie, amaigrissement, fatigue) associés à une insulinopénie significative nécessitant une insulinothérapie.

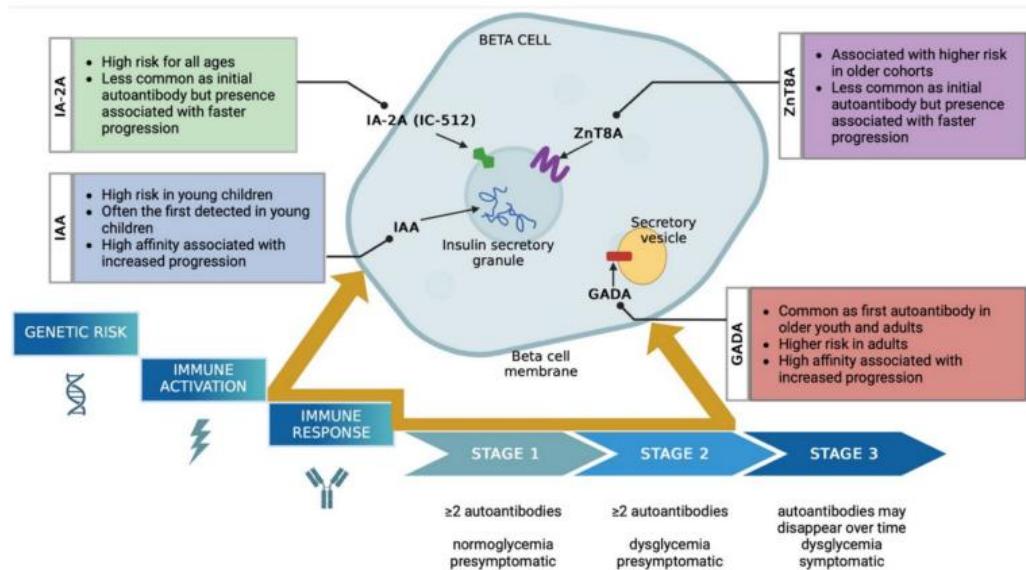


Figure 2 : Schéma de la progression du diabète de type 1 (DT1) depuis la susceptibilité génétique jusqu'au diagnostic clinique (13)

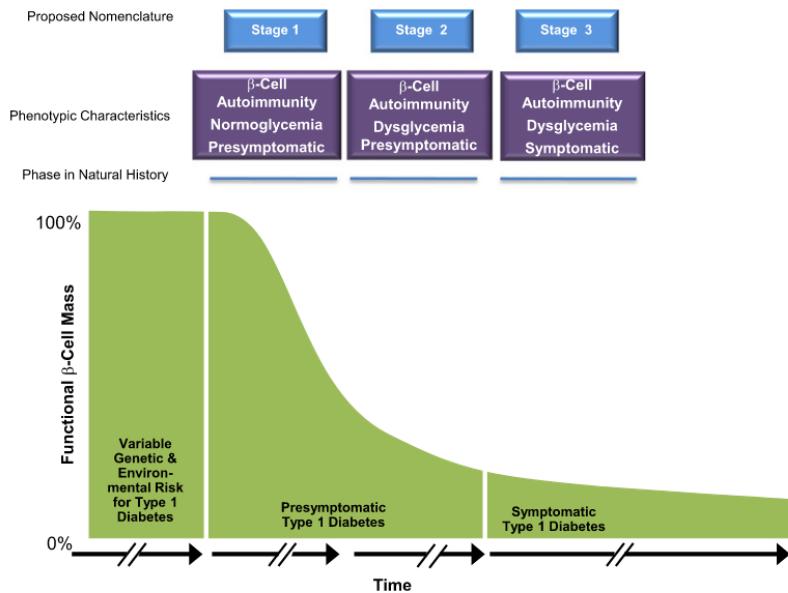


Figure 3 : Les différents stades du DT1 (11)

La classification en stade du DT1 permet d'établir un cadre standardisé pour identifier et suivre les phases précoces de la maladie, avant l'apparition des symptômes cliniques. Elle permet d'identifier précocement les individus à risque, de surveiller l'évolution de la maladie et d'envisager des stratégies d'intervention en amont de la phase symptomatique. En intégrant les dimensions immunologiques et métaboliques, cette approche ouvre la voie à une médecine plus préventive et personnalisée, en particulier dans le cadre des essais cliniques sur les immunothérapies et les traitements de préservation des cellules β .

b. Phase de lune de miel

Après le diagnostic initial du DT1 et l'instauration d'un traitement insulinique, certains patients connaissent une période transitoire appelée phase de lune de miel.

Elle se caractérise par une réduction significative des besoins en insuline exogène, liée à une récupération partielle et temporaire de la fonction des cellules β pancréatiques restantes. Cette reprise d'activité est marquée par une augmentation du peptide C, marqueur de la sécrétion résiduelle d'insuline endogène.

Les mécanismes à l'origine de cette phase sont mal compris. L'hypothèse est que l'hyperglycémie constante a épuisé les cellules β , l'instauration d'insuline soulage ce

stress, permettant aux cellules β dysfonctionnelles de sécréter à nouveau de l'insuline (14).

La durée de cette phase est variable, allant de quelques semaines à plusieurs mois. Elle semble plus fréquente lorsque l'âge au moment du diagnostic est plus élevé. Il est essentiel d'informer le patient du caractère transitoire de cette amélioration, afin d'éviter toute confusion avec une éventuelle rémission complète de la maladie.

Le peptide-C ou le peptide de connexion est une molécule issue du clivage de la proinsuline en insuline mature et en peptide C. Ce clivage a lieu dans l'appareil de Golgi des cellules β des îlots de Langerhans, la libération du peptide C dans la circulation sanguine se fait de manière équimolaire à celle de l'insuline endogène. Contrairement à l'insuline, le peptide C est biologiquement inactif sur la régulation glycémique, mais il constitue un marqueur fiable de la sécrétion résiduelle d'insuline endogène chez les patients DT1. Par ailleurs, des travaux suggèrent que le peptide C pourrait exercer des effets bénéfiques sur la micro vascularisation, les fonctions rénales et nerveuses, d'où l'importance de maintenir une sécrétion même minime chez les DT1 (15).

3. Signes cliniques et objectifs thérapeutiques

Les premiers signes cliniques n'apparaissent qu'une fois qu'une grande majorité (80 à 90 %) des cellules β sont détruites. L'installation des symptômes est souvent rapide et brutale. Le tableau clinique typique repose sur un syndrome cardinal associant :

- Polyurie (augmentation du volume des urines)
- Polydipsie (soif excessive)
- Amaigrissement rapide, malgré un appétit conservé voire accru (polyphagie)

Ces manifestations résultent d'une hyperglycémie dépassant le seuil rénal de réabsorption du glucose (environ 1,8 g/L), induisant une glycosurie osmotique responsable de la diurèse excessive. L'amaigrissement rapide reflète la carence en insuline, qui empêche les cellules d'utiliser le glucose comme source d'énergie et entraîne la mobilisation des réserves lipidiques et protéiques.

Chez l'enfant, certains signes sont plus spécifiques, notamment l'énurésie secondaire (réapparition de l'émission involontaire d'urine chez un enfant propre), une cassure de la courbe staturo-pondérale, ou des troubles de l'attention. L'examen clinique peut également révéler une fonte musculaire, une déshydratation (plis cutanés, sécheresse des muqueuses), voire des signes d'acidose métabolique. En l'absence de prise en charge, le tableau peut évoluer vers une acidocétose diabétique, forme de décompensation aiguë engageant le pronostic vital.

Le diagnostic repose sur des mesures biologiques : une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L ou une glycémie post-prandiale ≥ 2 g/L, associée à une cétonurie ou cétonémie positive. Cela confirme l'hyperglycémie due à un manque d'insuline.

Une fois le diagnostic posé, le suivi métabolique repose sur plusieurs indicateurs de contrôle glycémique, parmi lesquels l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est la référence. Elle reflète la moyenne des glycémies sur les 3 mois précédents. L'objectif thérapeutique général chez l'adulte est un taux d'HbA1c < 7 %, bien que des cibles plus souples soient parfois retenues selon l'âge, les comorbidités ou le risque hypoglycémique. Chez l'enfant, les recommandations récentes suggèrent une cible ≤ 7 % tout en prévenant les hypoglycémies sévères.

Le suivi comprend également la surveillance quotidienne de la glycémie capillaire ou continue (via capteur), l'évaluation des épisodes d'hypoglycémie, et la fréquence des hyperglycémies post-prandiales. Les recommandations préconisent un temps passé dans la cible glycémique de 0,7 à 1,80 g/L supérieur à 70 %.

Ainsi, la reconnaissance précoce des signes cliniques et l'instauration d'un suivi métabolique rigoureux sont essentiels pour limiter les risques de complications aiguës (acidocétose, hypoglycémie sévère) et chroniques (micro- et macroangiopathies).

C. Facteurs de risque

1. Facteurs génétiques

Le DT1 est défini comme une maladie auto-immune avec des marqueurs clairement identifiés, il est également établi qu'une prédisposition génétique peut également expliquer la pathogénicité du DT1 même si 90 % des cas de DT1 sont des cas sporadiques (16).

Chez les diabétiques de type 1 environ 6 à 10 % ont des antécédents familiaux au premier degré, soit une prévalence vingt fois supérieure à celle de la population générale. Si on s'intéresse aux jumeaux homozygotes, ils ont un taux de concordance d'environ 50% soit une prévalence 100 fois supérieure à celle de la population générale (17).

Les recherches ont montré que la principale région génétique impliquée dans la susceptibilité au DT1 se situe au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Environ 90 % des patients atteints de DT1 présentent une positivité pour les allèles HLA-DR3 et/ou HLA-DR4, contre seulement 50 % dans la population générale. La présence simultanée de ces deux allèles (HLA-DR3/DR4) augmente considérablement le risque de développer la maladie, avec un risque relatif multiplié par 30 à 40 (16) .

D'autres gènes du CMH, notamment les allèles HLA-DQ, jouent également un rôle important. L'association HLA-DQ2/DQ8, rare dans la population générale, est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de DT1 (18).

Ces gènes codent pour des molécules impliquées dans la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T. Leur spécificité favorise la reconnaissance et la présentation d'auto-antigènes, contribuant ainsi à l'activation inappropriée du système immunitaire contre les cellules β pancréatiques.

Malgré le rôle majeur du CMH, la prédisposition au DT1 semble être de nature polygénique. Le risque de développer un DT1 résulterait de l'interaction de plusieurs gènes issu à la fois du CMH et en dehors de celui-ci. 10 % de la prédisposition génétique au DT1 est dû au gène de l'insuline, dont certaines variantes influencent la tolérance immunitaire à l'insuline endogène (19).

Cependant les facteurs génétiques ne peuvent pas à eux seuls expliquer le déclenchement du processus auto-immun.

2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux pourraient également jouer un rôle dans le déclenchement de la réaction auto-immune du DT1. De nombreuses études ont été menées, ou sont en cours, afin d'explorer ces facteurs. Toutefois, aucune d'entre elles n'a permis, à ce jour, d'établir de manière concluante la responsabilité directe d'un facteur spécifique.

Parmi les facteurs étudiés, nous retrouvons les infections virales, plusieurs virus ont été incriminés (paramyxovirus, CMV, rotavirus...) et notamment les entérovirus pour lesquels on a retrouvé de l'ARN viral au niveau des îlots de Langerhans (20).

Des chercheurs ont montré que les paratopes des anticorps anti-GAD étaient à la fois dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans et également contre des constituants viraux, notamment ceux de la famille des virus Coxsackie (21).

L'alimentation pourrait également jouer un rôle. L'allaitement maternel serait un facteur protecteur. En effet, une étude a montré une augmentation modeste du risque de DT1 chez les enfants non allaités ou seulement durant une courte période (risque relatif de 1.5) (16). Certains facteurs nutritionnels ont également été évoqués, comme la bêta-caséine du lait de vache, l'âge d'introduction du gluten ou encore une carence en vitamine D, mais aucune explication simple n'a pu être établie à ce jour.

D. Les complications

Dans le diabète de type 1, l'ensemble des complications découle d'un déséquilibre de la glycémie. Elles peuvent survenir à court ou à long terme et toucher un ou plusieurs organes.

1. Complications aiguës

a. Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication fréquente chez les diabétiques et notamment chez les diabétiques de type 1 du fait des injections d'insuline pluriquotidiennes.

L'hypoglycémie est définie comme une glycémie inférieure à 70 mg/dL. On parlera d'hypoglycémie sévère lorsque la glycémie est inférieure à 54 mg/dL.

L'hypoglycémie concerne l'ensemble des personnes atteintes de diabète, y compris celles présentant un bon équilibre glycémique. Toute modification du mode de vie est susceptible d'influencer la glycémie. Par exemple, un changement dans les habitudes alimentaires (sauter un repas, manger plus tard que d'ordinaire ou consommer un repas léger et pauvre en féculents (pain, pâtes, riz)) est un facteur de risque d'hypoglycémie. Une activité physique imprévue ou plus intense que prévu, si elle n'est pas anticipée, en est également une cause fréquente.

Le stress, qu'il soit psychologique (anxiété) ou physique (fluctuation hormonale, maladie), a lui aussi un effet direct sur la régulation de la glycémie. Enfin, certaines substances peuvent induire une hypoglycémie, notamment les boissons alcoolisées ou certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou certains antibiotiques.

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie sont en grandes parties liées à l'activation du système nerveux autonome, provoquant des sueurs, des bouffées de chaleur, des tremblements, des palpitations et une sensation de faim. Ce sont ces symptômes qui constituent les premiers signaux d'alerte.

En cas d'hypoglycémie plus sévère, des signes liés à un apport insuffisant de glucose au cerveau peuvent apparaître : maux de tête, vision floue ou double, confusion, agitation, convulsions. Dans les cas les plus graves, une hypoglycémie peut conduire au coma.

Chez certains patients diabétiques de longue date ou sujets à des hypoglycémies fréquentes, ces symptômes peuvent ne plus se manifester : on parle alors d'hypoglycémie asymptomatique ou inconsciente.

La prise en charge d'une hypoglycémie repose principalement sur un resucrage rapide, visant à restaurer une glycémie dans les normes. Le traitement initial consiste en l'administration de 15 g de glucides à absorption rapide, ce qui équivaut à trois morceaux de sucre, une briquette de jus de fruit, ou une cuillère à soupe de miel ou de confiture.

Une réévaluation glycémique est préconisée après 15 minutes. Si la glycémie est inférieure à 80 mg/dL, une seconde prise de 15 g de glucides rapides est indiquée. Une fois la normoglycémie atteinte, il est conseillé d'ingérer une source de glucides

complexes (pain, féculents, fruits riches en amidon) afin de maintenir une glycémie stable et prévenir une récidive hypoglycémique.

En présence d'une hypoglycémie sévère, c'est-à-dire lorsque le patient est incapable d'assurer un resucrage oral la prise en charge repose sur l'administration de glucagon. Celle-ci peut être réalisée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou nasale, selon les dispositifs disponibles et le contexte clinique.

b. Acidocétose

L'acidocétose diabétique est une complication aiguë du diabète, caractérisée par une augmentation de l'acidité du sang due à l'accumulation de corps cétoniques, des substances toxiques produites en réponse à un déficit en insuline. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de ce trouble métabolique, notamment une intoxication alcoolique, le jeûne ou la dénutrition. Toutefois, le DT1 en reste la cause principale et l'acidocétose constitue fréquemment l'un des premiers signes révélateurs de la maladie. Elle peut également survenir en cas d'interruption ou d'insuffisance d'apport en insuline, comme lors d'une infection aiguë, d'un traumatisme ou d'un stress physiologique accru.

L'acidocétose se déclenche lorsque le déficit en insuline empêche le glucose de pénétrer dans les cellules, provoquant une hyperglycémie et une carence énergétique intracellulaire. En réponse, l'organisme libère des hormones hyperglycémiantes (glucagon, cortisol, catécholamines) pour compenser ce déficit. Ces hormones stimulent la production hépatique de glucose (via la néoglucogenèse et la glycogénolyse) et la lipolyse, entraînant la libération d'acides gras. Sous l'effet du glucagon, ces acides gras sont transformés en corps cétoniques, une source alternative d'énergie pour le cerveau et les muscles en cas de déficit en glucose. L'absence d'insuline empêche de freiner ce processus, entraînant une accumulation excessive de corps cétoniques et, par conséquent, une acidose métabolique.

Cliniquement, l'acidocétose diabétique associe les signes de l'hyperglycémie à d'autres manifestations : respiration rapide et profonde, déshydratation sévère, troubles digestifs, douleurs musculaires, haleine à odeur fruitée (due à l'élimination de

l'acétone par voie respiratoire), hypothermie et altération de la conscience pouvant évoluer jusqu'au coma hypotonique, engageant le pronostic vital.

La prise en charge constitue une urgence médicale. Selon la sévérité, elle peut se faire en milieu ambulatoire ou en service de réanimation. Le traitement repose sur l'administration d'insuline pour corriger la glycémie et freiner la production de cétones, une réhydratation rapide pour corriger la volémie et un apport glucidique contrôlé pour rétablir l'équilibre métabolique.

2. A long terme

Un déséquilibre glycémique chronique, caractérisé par des hyperglycémies répétées et une HbA1c durablement au-dessus des valeurs cibles peut, au bout de 10 à 20 ans, entraîner une altération progressive des vaisseaux sanguins à l'origine de multiples complications.

a. Microangiopathies

Les microangiopathies sont caractérisées par des atteintes des petits vaisseaux sanguins artériels en particulier des artéries et des capillaires artériolaires. La microangiopathie peut conduire à trois complications fréquentes : la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Comme elles atteignent les petits vaisseaux elle va également altérer la cicatrisation. Toutes plaies chez le diabétique, même mineurs doivent être suivies car elles peuvent facilement se transformer en ulcère et s'infecter. Un bon contrôle de la glycémie peut prévenir et retarder l'apparition de ces complications mais lorsqu'elles sont installées il est difficile voire impossible de les guérir entièrement.

La rétinopathie

La rétinopathie diabétique concerne environ 50 % des patients atteints de DT1 (22) et constitue la première cause de cécité chez les personnes de moins de 50 ans (23). L'hyperglycémie chronique fragilise la paroi des capillaires rétiniens entraînant une perte d'étanchéité puis la rupture de ces vaisseaux.

Le premier stade de la maladie, appelé rétinopathie non proliférante, se manifeste par une augmentation de la perméabilité capillaire, la formation de microanévrismes, d'hémorragies et d'ischémies. À ce stade, la vision est généralement préservée. En l'absence de prise en charge, la maladie peut évoluer vers la rétinopathie proliférante, stade avancé caractérisé par une néovascularisation anormale. Ces vaisseaux nouvellement formés, très fragiles, peuvent provoquer une hémorragie vitréenne, un décollement de la rétine ou encore un glaucome néovasculaire. C'est à ce stade que les symptômes visuels apparaissent : vision troublée par des corps flottants, photopsies (points lumineux), et parfois une baisse brutale, indolore et sévère de l'acuité visuelle.

Un œdème maculaire peut survenir à tout moment, quel que soit le stade de la rétinopathie. Il résulte de l'accumulation de liquide dans la rétine centrale (macula) et altère directement la vision centrale.

La prise en charge repose d'abord sur la prévention, avec un contrôle rigoureux de la glycémie et de la pression artérielle. En cas de rétinopathie avancée ou d'œdème, différents traitements peuvent être proposés : la photocoagulation panrétinienne au laser permet de limiter la formation de néovaisseaux, une vitrectomie est indiquée en cas d'hémorragie, et des injections intraoculaires d'anti-VEGF (anti-Vascular Endothelial Growth Factor) sont utilisées pour traiter l'œdème maculaire.

La sévérité de la rétinopathie dépend de plusieurs facteurs, notamment l'ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique (en particulier l'HbA1c) et la pression artérielle. Il s'agit d'une affection longtemps silencieuse, dont les signes apparaissent tardivement. Ainsi, la meilleure stratégie reste la prévention, par un bon contrôle métabolique (HbA1c < 7 %) et une consultation ophtalmologique annuelle.

La néphropathie

La néphropathie diabétique est une complication microvasculaire qui affecte les vaisseaux sanguins rénaux entraînant progressivement une insuffisance rénale chronique. Elle concerne 40 % des patients atteints de DT1 (24). Dans les cas les plus avancés, elle peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale, nécessitant une dialyse, voire une greffe rénale.

L'hyperglycémie chronique provoque une glycosylation des protéines glomérulaires responsables d'un épaississement de la membrane basale du glomérule et une sclérose glomérulaire. Cette altération structurelle nuit à la fonction des néphrons qui perdent progressivement leur capacité de filtration, conduisant à une insuffisance rénale.

La néphropathie diabétique évolue lentement et de façon silencieuse : les premiers symptômes apparaissent souvent tardivement, lorsque près de 80 % des néphrons sont déjà détruits. À ce stade, les signes cliniques incluent des œdèmes, une fatigue persistante, une perte d'appétit, une hypertension artérielle, des mictions fréquentes et une soif intense.

La prise en charge repose essentiellement sur la prévention et la détection précoce. Un bilan de la fonction rénale doit être effectué chaque année, incluant la mesure de la microalbuminurie et de la créatinémie. Il est important de maintenir un bon équilibre glycémique et de réduire les facteurs de risque associés tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le tabagisme. En cas de microalbuminurie, l'introduction d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) est recommandée. Ces médicaments permettent non seulement de réduire la pression artérielle, mais offrent également un effet protecteur sur les reins.

La neuropathie

La neuropathie diabétique est une complication liée à une ischémie secondaire à la microangiopathie, survenant fréquemment chez les personnes atteintes de DT1. Le type le plus courant est la polyneuropathie symétrique distale, qui touche environ 20 % des patients après 20 ans d'évolution de la maladie.

Cette neuropathie résulte d'une dégénérescence axonale affectant principalement les neurones sensoriels. Contrairement aux motoneurones, les corps cellulaires de ces neurones, situés en dehors de la barrière hémato-encéphalique, sont plus exposés aux effets délétères de l'hyperglycémie. L'excès chronique de glucose entraîne une accumulation intracellulaire dans les cellules de Schwann, provoquant une

surproduction de pyruvate et de lactate, altérant la fonction mitochondriale. Ce déséquilibre énergétique touche en priorité les petites fibres nerveuses responsables de la douleur et des sensations anormales (dysesthésies).

La polyneuropathie symétrique affecte les extrémités des membres, notamment des mains et des pieds. Elle se caractérise par des paresthésies, des dysesthésies ou des pertes douloureuses de la sensibilité tactile, vibratoire, proprioceptive ou thermique. Au niveau des membres inférieurs, cette altération sensorielle représente un risque majeur, en effet la diminution de la perception des traumatismes mineurs peut favoriser l'apparition de plaies chroniques conduisant à l'apparition d'un mal perforant, d'un pied diabétique.

Les principaux facteurs de risque de la neuropathie diabétique incluent l'hyperglycémie, hypercholestérolémie, l'hypertension et le tabac. Bien que l'hyperglycémie soit la cause de la neuropathie, la normalisation de la glycémie ne semble pas avoir d'impact sur les douleurs (8).

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique de la neuropathie diabétique. La prise en charge repose sur une approche multidimensionnelle comprenant, le contrôle de la glycémie, des soins réguliers des pieds et un traitement symptomatique de la douleur. Chez les patients présentant une perte de sensibilité, une autosurveillance quotidienne des pieds est essentielle afin de repérer rapidement d'éventuelles lésions mineures et ainsi prévenir leur évolution vers des plaies chroniques.

b. Macroangiopathies

Les macroangiopathies désignent les complications vasculaires affectant les grandes artères. Elles sont causées par la formation de plaques d'athéroscléroses engendrées par l'hyperglycémie et les dyslipémies. Elles incluent des pathologies telles que l'angor, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Chez les patients atteints d'un DT 1 le risque de mortalité cardiovasculaire est environ dix fois plus élevé que dans la population générale (25). D'autres données montrent

que près de 30 % des adultes diabétiques de type 1 ayant plus de 20 ans d'évolution de la maladie présentent une forme de macroangiopathie (26).

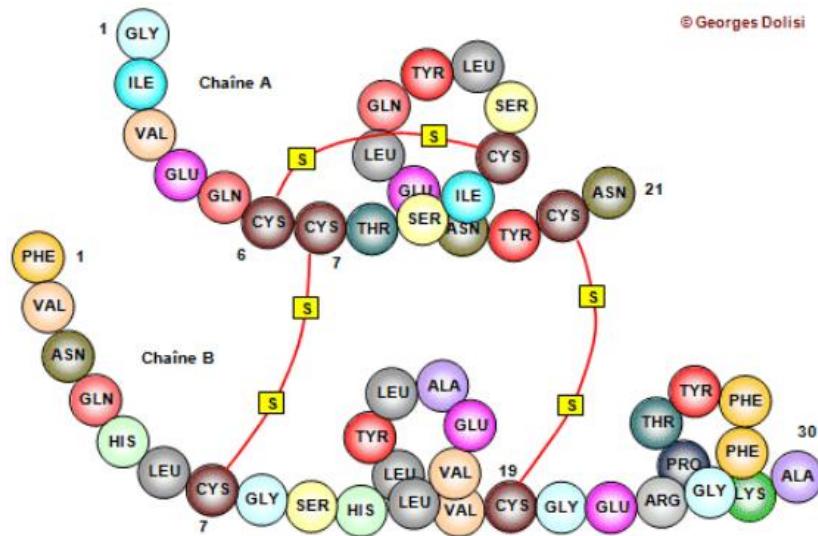
Les facteurs de risque associés incluent l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme. Ces éléments renforcent le risque athérogène, même chez les patients jeunes. Une prise en charge intensive de la glycémie, avec un objectif d'HbA1c inférieur à 7% voire inférieur à 6,5%, réduit significativement le risque de complications cardiovasculaires à long terme (25). Ainsi, la prévention des macroangiopathies repose sur un contrôle strict de la glycémie, mais aussi sur une approche globale des facteurs cardiovasculaires.

II. Les traitements et le rôle du pharmacien

A. Les insulines

1. Les différents types d'insuline

L'insuline humaine est une protéine de 6 000 Daltons composée de deux chaînes reliées entre elles par deux ponts disulfures.



ALA = alanine ; ARG = arginine ; ASN = acide aspartique ; ASP = asparagine ; CYS = cystéine ; GLN = glutamine ; GLU = acide glutamique ; GLY = glycine ou glycocolle ; HIS = histidine ; ILE = isoleucine ; LEU = leucine ; LYS = lysine ; MET = méthionine ; PHE = phénylalanine ; PRO = proline ; SER = sérine ; THR = thréonine ; TRP = tryptophane ; TYR = tyrosine ; VAL = valine

Figure 4 : Structure moléculaire de l'insuline humaine (27)

L'extraction de l'insuline à partir de pancréas de porc remonte aux années 1920. Cette avancée majeure a permis de sauver la vie de nombreux patients diabétiques, auparavant condamnés faute de traitement. Toutefois, cette insuline d'origine animale restait éloignée de l'insuline physiologique : elle était administrée par voie sous cutanée, contrairement à l'insuline endogène sécrétée directement dans le système porte, et sa demi-vie était bien plus longue que les 4 minutes de l'insuline naturelle.

L'objectif des recherches qui ont suivi a donc été de concevoir des insulines dont les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques se rapprochent au maximum de celles de l'insuline humaine. À partir des années 1990, grâce aux progrès du génie génétique et à l'utilisation de l'ADN recombinant, il est devenu possible de

produire des analogues d'insuline plus performants, permettant un meilleur contrôle glycémique.

Aujourd'hui, toutes les insulines utilisées sont issues de biotechnologies. Leur structure moléculaire est modifiée, et des excipients sont ajoutés pour leur conférer des profils d'action variés, mieux adaptés aux besoins des patients.

a. Insulines ordinaires

L'insuline ordinaire est une insuline humaine recombinée qui n'a subi aucune modification structurelle, elle est identique à l'insuline physiologique. Historiquement c'est la première insuline à avoir été utilisée.

Cependant, elle est de moins en moins utilisée, le délai et la durée d'action étant longs. Les spécialités commercialisées sont Actrapid® et Umaline Rapide®. Leur délai d'action est de 30 minutes et leur durée d'action comprise entre 5 et 8 heures (28,29).

b. Analogues rapides

Les premiers analogues rapides sont apparus en 1996. Ils ont un délai d'action plus rapide que l'insuline ordinaire, qui permet de diminuer le pic glycémique post-prandial et une durée d'action plus courte évitant ainsi les hypoglycémies à distance des repas. Ces analogues sont obtenus par génie génétique en modifiant la séquence d'acide aminée de l'insuline entraînant une dissociation plus rapide des chaînes d'insuline dimérisées.

Sur le marché, on retrouve l'insuline lispro - Humalog®, elle résulte d'une inversion entre la lysine B29 et la proline B28. L'insuline asparte – Novorapid® et son biosimilaire Insuline Asparte Sanofi®, il s'agit d'une substitution de la proline en B29 par l'aspartate. L'insuline glulisine – Apidra® c'est une substitution de l'asparagine B3 en lysine et de la lysine en B29 par du glutamate. Ces trois insulines ont un délai d'action de 15 minutes et une durée d'action comprise entre 2 et 5 heures (30–32).

Il existe également un analogue ultra-rapide. C'est une insuline asparte à laquelle a été ajouté du nicotinamide et de la L-arginine qui améliorent la stabilité et le taux d'absorption de l'insuline. Elle est commercialisée sous le nom Fiasp® avec un délai d'action de 7,5 minutes et une durée d'action de 3 à 5 heures.

c. Insulines d'action intermédiaire

L'insuline isophane, également appelée NPH (Neutral Protamine Hagedorn), est la première insuline à longue durée d'action, développée dès les années 1930. Il s'agit d'une insuline humaine à laquelle on a ajouté de la protamine, ce qui prolonge son effet. Elle présente une durée d'action comprise entre 16 et 24 heures, pour un délai d'action d'environ 1 heure.

Les spécialités commercialisées sont Insulatard® et Umaline NPH®. Elles sont peu utilisées en monothérapie mais on les retrouve dans des associations avec des analogues rapides. On parle alors d'insuline mixte (33,34).

d. Insulines mixtes

Les insulines mixtes sont des associations fixes combinant une insuline intermédiaire avec un analogue rapide, leur conférant un profil cinétique particulier. Elles présentent un délai d'action court et une durée d'action longue. Elles sont particulièrement intéressantes pour les patients car elles permettent de réduire le nombre d'injections quotidiennes, favorisant ainsi une meilleure observance.

Parmi ces insulines, on retrouve Humalog Mix 25® et Humalog Mix 50®. C'est une association d'insuline NPH et d'insuline lispro, avec un délai d'action de 15 minutes et une durée d'action de 15h. Novomix 30®, Novomix 50® et Novomix 70® associent, quant à elles, de l'insuline NPH et d'insuline asparte avec un délai d'action de 15 minutes et une durée d'action entre 14 et 24 heures. Le nombre qui suit la spécialité indique le pourcentage d'anologue rapide contenu dans le mélange (35,36).

e. Analogues lents

Les analogues lents sont des insulines basales conçues pour couvrir les besoins en insuline en dehors des périodes post-prandiales. Leur longue durée d'action permet généralement une seule injection quotidienne, ce qui facilite le traitement.

L'insuline glargin est le premier analogue basal développé. Elle résulte de modifications structurelles sur les deux chaînes de l'insuline : l'asparagine en position

A21 est remplacée par une glycine, et deux arginines sont ajoutées en fin de chaîne B. Ces modifications déplacent le point isoélectrique de la molécule, la rendant soluble à pH acide mais précipitant à pH physiologique au moment de l'injection. Cette précipitation forme un dépôt sous-cutané, libérant l'insuline lentement, ce qui explique sa longue durée d'action. Elle est commercialisée sous les noms Lantus® et Abasaglar® (biosimilaire), avec un délai d'action de 2 à 4 heures et une durée comprise entre 20 et 24 heures (37,38).

Toujeo® est une forme concentrée de glargin (300 UI/mL contre 100 UI/mL). Cette concentration plus élevée réduit le volume injecté, limitant ainsi la surface de contact avec les tissus sous-cutanés. Il en résulte une absorption plus lente et plus régulière, prolongeant l'effet jusqu'à 36 heures (39).

L'insuline détémir (Levemir®) est modifiée par l'ajout d'une chaîne d'acide gras (acide myristique) en position B29, favorisant son association à l'albumine et son auto-agrégation. Cela ralentit sa dissociation et prolonge son action de 14 à 20 heures (40).

Enfin, l'insuline dégludec (Tresiba®) possède une chaîne d'acide gras plus longue, ce qui accentue encore son auto-association et sa liaison à l'albumine. Elle se dissocie donc encore plus lentement, offrant une durée d'action supérieure à 42 heures (41).

2. Biosimilaires

Un médicament biosimilaire est défini par l'article L.5121-1 1 15° du code de la santé publique comme : « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison des différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. » (42).

Les insulines Abasaglar® et Insuline Aspartate Sanofi® répondent à cette définition.

Cependant, un arrêté du 20 février 2025 limite la possibilité, pour les pharmaciens, de substituer un médicament biologique de référence par son biosimilaire à neuf groupes spécifiques (filgrastim, pegfilgrastim, ranibizumab, téripalatide, étanercept,

adalimumab, enoxaparine, follitropine alfa et époétine) (43). Les insulines ne figurent pas dans cette liste.

Selon un avis de l'ANSM de décembre 2024, la substitution des insulines présente des risques d'erreurs (prescription, dispensation, administration) pouvant entraîner des effets indésirables graves, voire mortels. Une vigilance accrue est requise pour certaines populations comme les enfants ou les femmes enceintes, chez qui l'équilibre glycémique est plus difficile à atteindre. Par ailleurs, il n'existe actuellement pas d'outil à jour permettant aux pharmaciens de vérifier la compatibilité entre les différentes insulines et les pompes à insuline disponibles en France.

En conséquence, l'ANSM exclut pour le moment toute substitution, que ce soit à l'initiation ou en cours de traitement, pour les spécialités contenant de l'insuline asparte, glargin ou lispro (44).

B. Le Glucagon

1. Rôle du glucagon

Le glucagon joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme glucidique. Produite par les cellules α des îlots de Langerhans, cette hormone hyperglycémante agit principalement sur le foie. Elle stimule la glycogénolyse hépatique, c'est-à-dire la dégradation du glycogène en glucose et inhibe sa synthèse, permettant ainsi une élévation rapide de la glycémie pour restaurer un taux normal de glucose sanguin.

Dans une moindre mesure, le glucagon limite également le stockage du glucose circulant sous forme de glycogène. La transformation du glycogène en glucose se fait assez rapidement et explique l'essentiel de l'effet hyperglycémiant recherché en cas de coma hypoglycémique.

Par ailleurs, le glucagon stimule la néoglucogenèse hépatique à partir du glycérol et des acides aminés. Ce processus, plus lent, n'intervient pas dans la correction immédiate de l'hypoglycémie, mais peut contribuer au rebond hyperglycémie tardif post-hypoglycémie.

2. Glucagen Kit® et Baqsimi®

Glucagen Kit® est une solution injectable contenant 1 mg de glucagon. Il est indiqué chez les patients diabétiques de type 1 présentant une hypoglycémie sévère avec impossibilité de se resucrer par voie orale. L'injection peut être réalisée par voie intramusculaire ou sous-cutané : la dose est de 0,5 mg chez l'enfant de moins de 25 kg et de 1 mg au-delà. Bien qu'elle puisse être administrée par un proche, la reconstitution du produit avant injection peut s'avérer complexe pour une personne non formée. De plus, sa conservation au réfrigérateur peut en limiter l'accessibilité en situation d'urgence.

Basqsimi®, quant à lui, est un dispositif nasal unidose contenant 3 mg de glucagon. Il est indiqué chez les patients de plus de 4 ans atteints d'un DT1 présentant une hypoglycémie sévère avec impossibilité de se resucrer par voie orale. Son mode d'administration est plus simple et rapide que celui du GlucaGen Kit®, bien qu'il nécessite aussi l'intervention d'un tiers.

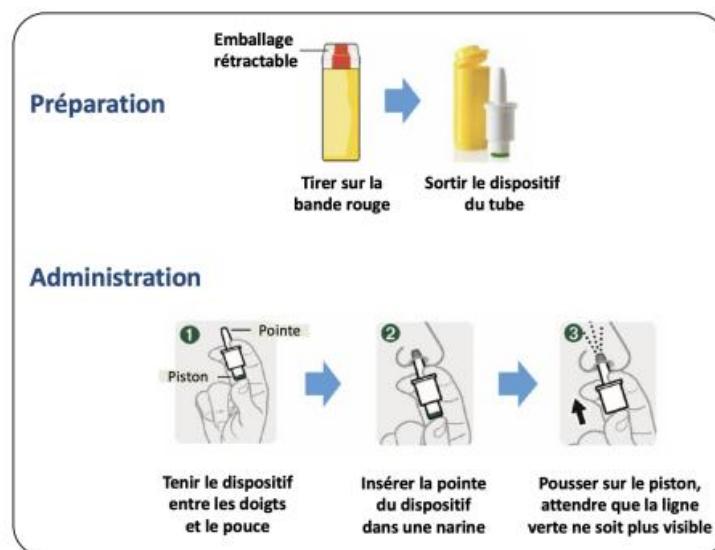


Figure 5 : Illustration de la préparation et de l'injection du glucagon nasal (45)

Le glucagon est alors absorbé au niveau des muqueuses nasales. Les données pharmacologiques ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques dès 5 minutes après l'administration avec une concentration plasmatiques maximales atteinte en 15 minutes. (46)

Il a été démontré une non-infériorité du glucagon en poudre nasale par rapport au glucagon en intramusculaire dans le traitement d'une hypoglycémie. Le taux de réussite à 30 minutes est de 98,7% pour les patients traités par glucagon en poudre nasale et de 100% pour les patients traités par glucagon intramusculaire. En ce qui concerne le délai moyen du traitement de l'hypoglycémie, il était de 16,2 minutes pour le groupe traité par glucagon nasal et de 12,2 minutes pour le groupe traité par glucagon intramusculaire (46). Toutefois, ce chiffre ne tient pas compte du temps de préparation nécessaire pour le glucagon injectable, ce qui peut jouer en faveur de la forme nasale en pratique.

C. Dispositifs médicaux d'autosurveillance et de traitement

1. Dispositifs d'auto-mesure

L'automesure de la glycémie joue un rôle essentiel dans la gestion du diabète. Elle permet au patient de suivre de manière pluriquotidienne leur taux de glucose sanguin, les rendant ainsi acteurs de leur propre prise en charge. Cette autonomie leur permet d'ajuster leur traitement de manière proactive, réduisant ainsi les risques liés aux fluctuations glycémiques.

Les premiers dispositifs d'autosurveillance sont apparus dans les années 1980 : il s'agissait de lecteurs de glycémie capillaire. Le patient doit se piquer la pulpe du doigt pour obtenir une goutte de sang et mesurer son taux de glucose. Bien que cette méthode soit fiable, elle présente plusieurs limites : elle nécessite entre 4 et 8 piqûres quotidiennes, entraînant à la longue une perte de sensibilité au niveau des doigts, et elle ne permet pas de visualiser les variations glycémiques entre les prises de mesure.

Pour pallier ces limites, de nouveaux dispositifs de mesure continue du glucose (CGM) ont été développés. Ces systèmes enregistrent en temps quasi réel l'évolution du taux de glucose, offrant une vision dynamique de la glycémie. Les capteurs, généralement placés à l'arrière du bras, mesurent toutes les minutes environ la concentration de glucose dans le liquide interstitiel.

Par exemple, avec les capteurs FreeStyle®, il a été démontré qu'une fréquence élevée de scans (jusqu'à 14 par jour) est associée à une baisse significative de l'HbA1c estimée (jusqu'à -0,8 %), tout en augmentant le temps passé dans les plages cibles (47).



Figure 6 : Lecteur FreeStyle 2 plus® (48)

Cependant, il est important de noter que le glucose mesuré dans le liquide interstitiel diffère légèrement du glucose sanguin mesuré par voie capillaire. Le glucose interstitiel, situé à l'extérieur des capillaires, reflète les variations glycémiques avec un léger décalage. Ainsi, en cas de changements rapides, après un repas ou en situation d'hypoglycémie soudaine le capteur peut accuser un retard par rapport à la réalité sanguine.

En conséquence, bien que la mesure continue du glucose soit un outil très efficace, elle ne remplace pas complètement la mesure capillaire. Il est recommandé de toujours disposer d'un lecteur de glycémie capillaire pour confirmer les valeurs, notamment en cas de symptômes d'hypo- ou d'hyperglycémie non encore détectés par le capteur.

2. Les pompes

Les pompes à insuline ont marqué une avancée majeure dans la prise en charge du DT1, en remplaçant les injections multiples quotidiennes. Il s'agit de dispositifs portables programmés pour délivrer de l'insuline en continu, de façon personnalisée et automatisée.

Il existe plusieurs types de pompes. Les plus courantes sont les pompes externes, composées d'un boîtier contenant le réservoir d'insuline, relié à une canule sous-cutanée via un cathéter. Certaines de ces pompes peuvent être couplées à un CGM. On parle alors de boucle semi-fermée : la pompe ajuste automatiquement le débit d'insuline basale selon les données du capteur. Toutefois, l'utilisateur doit toujours entrer manuellement la quantité de glucides consommés avant les repas.

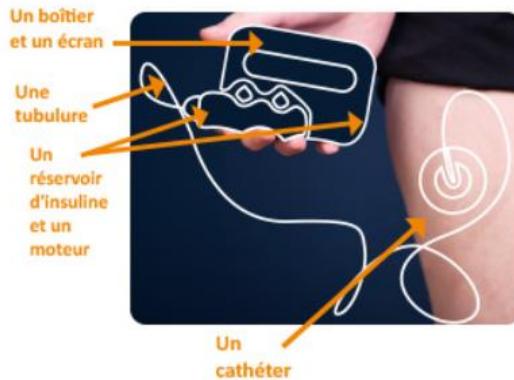


Figure 7 : Schéma d'une pompe externe avec cathéter (49)

On trouve également des pompes patch, directement fixées sur la peau, sans tubulure. Elles sont plus discrètes, offrent une plus grande liberté de mouvement et sont généralement contrôlées à distance via une application mobile.



Figure 8 : Schéma d'une pompe externe sans cathéter (49)

Le choix du dispositif n'a pas d'incidence sur le type d'insuline utilisé. Dans les deux cas l'insuline sera un analogue rapide, administré en continu sous forme de débit basal, complété par des bolus avant chaque repas.

L'utilisation d'une pompe présente de nombreux avantages : elle offre une plus grande flexibilité (horaires des repas, activité physique, ajustement des doses en temps réel) et une précision accrue dans l'administration de l'insuline. Cela peut améliorer significativement l'équilibre glycémique et réduire les hypoglycémies, en particulier nocturnes.

Cependant, son usage exige une formation rigoureuse, une bonne autonomie dans la gestion du diabète, et une vigilance constante. En cas de dysfonctionnement ou de déconnexion, l'absence d'analogues peut rapidement entraîner une acidocétose.

D. Le rôle du pharmacien

1. Les bonnes pratiques d'utilisation

a. Conservation

L'insuline est une protéine thermosensible dont la stabilité peut être altérée par de mauvaises conditions de conservation, notamment l'exposition à des températures extrêmes. Elle ne doit en aucun cas être congelée, ni exposée à des températures supérieures à 30 °C, au risque d'une dénaturation irréversible. Avant ouverture, les insulines doivent être conservées entre 2 °C et 8 °C et utilisées jusqu'à la date de péremption inscrite sur l'emballage.

Il est primordial de sensibiliser les patients à l'importance de la localisation du stockage dans le réfrigérateur. Certaines zones, telles que la partie supérieure ou le bac à légumes, peuvent présenter des variations thermiques inappropriées. La porte du réfrigérateur est également à éviter en raison de ses fluctuations thermiques fréquentes liées aux ouvertures répétées. Par ailleurs, il est recommandé de conserver les stylos et flacons d'insuline dans leur conditionnement secondaire afin de limiter l'exposition à la lumière qui est également un facteur d'altération de stabilité.

Après ouverture, les insulines doivent être conservées à température ambiante entre 15 °C et 25 °C, pour une durée maximale de 28 jours. Il existe deux exceptions : l'insuline détémir (Levemir®) qui peut être conservée jusqu'à 42 jours, et l'insuline dégludec (Tresiba®) jusqu'à 56 jours après ouverture. Il est fortement recommandé d'indiquer la date de première utilisation sur le dispositif afin d'éviter l'administration d'une insuline potentiellement dégradée. Passé ce délai, tout reste de produit doit être éliminé.

b. Administration

L'administration de l'insuline s'effectue par voie sous-cutanée à l'aide de dispositifs tels que des stylos injecteurs, des seringues ou des pompes à insuline. Les principaux sites recommandés pour l'injection sont l'abdomen (en évitant une zone de 2 cm autour de l'ombilic), le haut des cuisses et la face externe des bras.

Il est important de changer régulièrement de site d'injection pour éviter les complications locales, notamment les lipodystrophies. Celles-ci correspondent à des modifications du tissu graisseux sous la peau, souvent causées par des injections répétées au même endroit, une mauvaise technique ou par la réutilisation des aiguilles.

Ces anomalies peuvent perturber l'absorption de l'insuline, entraînant des variations de la glycémie parfois difficiles à contrôler. Pour limiter ces risques, il est essentiel d'éduquer les patients à bien faire tourner les sites d'injection, à surveiller l'état de leur peau, et à utiliser une aiguille neuve à chaque injection.

c. Elimination

Les patients diabétiques ont une obligation légale de trier leurs déchets de soins. Ils doivent utiliser des collecteurs jaunes DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux) pour les dispositifs piquants, coupants et tranchants (aiguilles à stylo, lancettes, barilets auto-piqueur...), qu'ils peuvent ramener en pharmacie pour une élimination sans risque de piqûre.

En avril 2024, DASRI en collaboration avec Sanofi et Lilly ont lancé un programme de recyclage des stylos pré-remplis sans aiguille. Il est actuellement expérimenté dans 4

régions : Hauts- de-France, Grand-Est, Auvergne- Rhône-Alpes et Occitanie. L'objectif est de collecter ces stylos pour permettre de séparer les différentes fractions matière et en particulier le plastique afin de les orienter vers des exutoires adaptés. Ces stylos étaient jusqu'à présent incinérés (50).

2. Règles hygiéno-diététiques

L'insulinothérapie est le seul traitement médicamenteux pour les patients atteint d'un DT1. Cependant il existe un certain de nombre de paramètre sur lesquels le patient peut intervenir pour maintenir un équilibre glycémique et prévenir les comorbidités.

a. Alimentation

L'alimentation recommandée pour les personnes atteintes de DT1 repose, comme pour la population générale, sur une alimentation variée, équilibrée et adaptée aux besoins individuels. Aucun groupe d'aliments n'est exclu, y compris les glucides, qui demeurent essentiels au bon fonctionnement métabolique, notamment pour le cerveau et les muscles. Toutefois, chez ces patients, la gestion des apports glucidiques revêt une importance particulière, car elle conditionne directement l'adaptation des doses d'insuline, et donc le maintien de la glycémie dans les plages cibles.

L'objectif nutritionnel principal est de limiter les variations glycémiques postprandiales tout en préservant un bon équilibre nutritionnel global. Ainsi, une alimentation riche en fibres (issues des fruits, légumes, légumineuses et céréales complètes), à faible indice glycémique et pauvre en sucres simples contribue à une meilleure stabilité de la glycémie. Elle permet également la réduction des risques de complications à long terme, notamment microvasculaires (rétinopathie, néphropathie) et macrovasculaires (maladie cardiovasculaire, AVC).

Certains travaux ont exploré l'intérêt des régimes pauvres en glucides (low-carbohydrate diets, LCD) dans la prise en charge du DT1. Ces régimes pourraient améliorer le contrôle glycémique et réduire les besoins en insuline, en particulier les pics postprandiaux. Toutefois, ces approches doivent être interprétées avec prudence. En effet, les LCD sont souvent associés à une augmentation de l'apport en graisses,

notamment saturées, ce qui peut favoriser l'apparition d'une hypercholestérolémie et majorer le risque cardiovasculaire (51).

De plus, les données actuelles sur ces régimes sont encore limitées, issues majoritairement d'études observationnelles de faible envergure. Les risques associés (hypoglycémies sévères, acidocétose, déséquilibres nutritionnels ou encore carences) ne sont pas négligeables et nécessitent une évaluation rigoureuse au cas par cas. Ainsi, ces approches ne peuvent être envisagées qu'avec un suivi médical étroit et une éducation thérapeutique renforcée.

b. Activité physique

L'activité physique est définie comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques, qui entraîne une dépense énergétique supérieure à celle du métabolisme de repos (52). Elle englobe non seulement les activités physiques de la vie quotidienne (comme marcher, jardiner, faire le ménage ou monter les escaliers), mais aussi les exercices physiques planifiés et les activités physiques qui sont des pratiques sportives plus structurées. L'enjeu principal est de lutter contre la sédentarité, reconnue comme un facteur de risque majeur de morbi-mortalité, en particulier chez les personnes atteintes de diabète.

Dans cette population, la pratique régulière d'une activité physique adaptée contribue à une meilleure gestion de la glycémie. Elle favorise la réduction des besoins en insuline, améliore la sensibilité à l'insuline, stabilise la glycémie postprandiale et participe à une diminution des taux d'HbA1c. À plus long terme, l'activité physique permet également de réduire les risques de complications chroniques, notamment cardiovasculaires, qui représentent une cause majeure de mortalité dans cette population.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande un minimum de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au moins cinq jours par semaine, soit un total de 150 minutes hebdomadaires (53). Cette activité peut être fractionnée au cours de la journée. Il est toutefois important de souligner que tout gain d'activité physique, même de faible intensité ou inférieur aux recommandations en termes de durée, peut avoir un impact positif sur la santé métabolique, à condition qu'il soit régulier.

Chez les patients diabétiques, la pratique d'une activité physique nécessite une préparation adaptée. Le type, la durée, l'intensité et le moment de l'activité peuvent influencer la réponse glycémique, avec un risque potentiel d'hypoglycémie, particulièrement en cas d'effort prolongé ou non anticipé. Il est donc souvent nécessaire d'adapter l'insulinothérapie et/ou les apports glucidiques en amont, pendant ou après l'activité. Une bonne connaissance de son traitement, un suivi glycémique renforcé, ainsi qu'un accompagnement éducatif sont indispensables pour sécuriser la pratique sportive.

3. Vaccinations

Le risque infection chez les personnes diabétiques est plus élevé que dans la population générale. Ces patients présentent une susceptibilité plus importante aux infections sévères, ce qui se traduit par un taux d'hospitalisation plus élevé. Ce risque est d'autant plus marqué en présence de comorbidités associées, telles que les maladies cardiovasculaires ou l'insuffisance rénale. On estime que le risque d'hospitalisation pour infection est multiplié par 3,7 chez une personne présentant un DT1 (54).

Dans ce contexte, la prévention des infections représente un enjeu majeur. La vaccination constitue un levier essentiel pour réduire la morbi-mortalité liée aux pathogènes évitables. Il est donc impératif de renforcer les stratégies de vaccination ciblant cette population à risque.

La société francophone du diabète (SFD) recommande plusieurs vaccins pour les personnes diabétiques (54) :

- Vaccination antigrippale

Chez les personnes diabétiques, la grippe saisonnière expose à un risque accru de complications sévères, en particulier d'hospitalisation et de décès. C'est pourquoi une vaccination annuelle est donc fortement recommandée. En France, la couverture vaccinale chez les diabétiques est insuffisante (inférieur à 50% (55)) et notamment chez les patients de moins de 65 ans.

- Vaccination antipneumococcique

La grippe et les infections à pneumocoque présentent une synergie, la surinfection à pneumocoque étant fréquente après un épisode grippal. Le risque de contracter une infection à pneumocoque est 2,3 fois supérieure à la population générale. En France, la couverture vaccinale reste très faible, avec moins de 5% des patients adultes identifiés comme à risque (56). L'arrivée du Prevenar 20® et son schéma d'administration à dose unique devrait contribuer à une meilleure observance et donc une meilleure couverture vaccinale.

- Vaccination antitétanique

Le tétanos reste une menace non négligeable chez les personnes diabétiques, en raison de la fréquence des plaies chroniques, notamment au niveau des pieds, qui peuvent constituer des portes d'entrée pour la bactérie. La vaccination repose sur un vaccin tétravalent (tétanos, diphtérie, poliomyélite, coqueluche), avec des rappels recommandés à 25, 45 et 65 ans, puis tous les 10 ans au-delà.

- Vaccination contre le zona

Le risque de zona est 2,3 fois plus élevé chez les personnes diabétiques. Ce risque augmente avec l'ancienneté et la complexité du diabète (57). Depuis décembre 2024, le vaccin Shingrix® est utilisé, il est administré en deux doses, à 2 mois d'intervalle.

- Vaccination contre l'hépatite B

Les personnes diabétiques présentent un risque accru de progression vers une forme sévère d'hépatite B, pouvant évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Le schéma vaccinal recommandé consiste en trois doses d'EngerixB20® administrées aux mois 0, 1–2 et 6.

Enfin, il est important de souligner que l'ensemble de ces vaccins peuvent être prescrits et administrés par le pharmacien, facilitant ainsi l'accès à la vaccination pour les patients diabétiques.

III. Teplizumab, nouveauté dans le diabète de type 1

A. Les biothérapies

1. Définition

Une biothérapie est défini par l' article L.5121-1, 14° du code de la santé publique comme : « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (58).

Une thérapie biologique, ou biothérapie désigne donc un traitement innovant issu du vivant, produit à l'aide de systèmes biologiques tels que des cellules vivantes, des levures ou des bactéries. Contrairement aux médicaments de synthèse chimique, ces traitements ciblent de manière plus spécifique certains mécanismes moléculaires ou cellulaires impliqués dans diverses pathologies, notamment les maladies auto-immunes, les cancers, les maladies inflammatoires chroniques ou encore les pathologies d'origine génétique.

2. Les biothérapies testées dans le DT1

Au cours des dernières décennies, de nombreuses stratégies immunomodulatrices ont été explorées dans le but de ralentir la progression du DT1. Ces tentatives thérapeutiques s'appuient sur une compréhension croissante des mécanismes immunopathologiques de la maladie, en ciblant les différents acteurs de l'immunité innée et adaptative.

Les premiers essais ont porté sur l'utilisation d'immunosuppresseurs non spécifiques, tels que l'azathioprine et la cyclosporine. Bien que ces traitements aient montré des résultats initiaux encourageants avec un ralentissement de la destruction des cellules β , les effets se sont révélés transitoires. En effet la réduction des doses entraînait une perte d'efficacité, limitant leur pertinence pour un usage prolongé (59,60).

L'immunité humorale a également été ciblée, notamment à travers l'emploi du rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20. Il a été évalué dans un essai

clinique de phase 2. Ce traitement a permis une diminution limitée de l'activation des lymphocytes T induite par les lymphocytes B, sans toutefois produire d'effet durable sur l'évolution du DT1 (61).

D'autres approches ont visé la neutralisation de certaines cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF- α et l'IL-1 β , impliquées dans l'inflammation et la destruction des cellules β . Ainsi, des molécules comme l'étanercept (anti-TNF- α), l'anakinra (inhibiteur de l'IL-1) ou encore le canakinumab (anticorps ciblant l'IL-1 β) ont été étudiées, sans qu'un bénéfice clinique significatif n'ait pu être démontré (62,63).

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge par insulinothérapie, l'espérance de vie des personnes atteintes de DT1 demeure inférieure à celle de la population générale, en grande partie en raison d'un excès de mortalité cardiovasculaire. Ce constat renforce l'intérêt porté aux stratégies d'intervention précoce visant à prévenir ou à retarder l'apparition du DT1.

Toutefois, la plupart des essais cliniques menés chez des patients récemment diagnostiqués n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants, probablement en raison de la destruction déjà avancée des cellules β au moment du traitement. (10)

Dans ce contexte, le teplizumab émerge comme une approche innovante. Il s'agit à ce jour de la première biothérapie ayant démontré une capacité à retarder significativement l'apparition du DT1 chez les patients à haut risque. Son développement constitue une avancée majeure vers une médecine préventive du DT1.

B. Le teplizumab

Le teplizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 ciblant le CD3 (cluster de différenciation 3), coexprimé avec le récepteur des cellules T (TCR) à la surface des lymphocytes T.

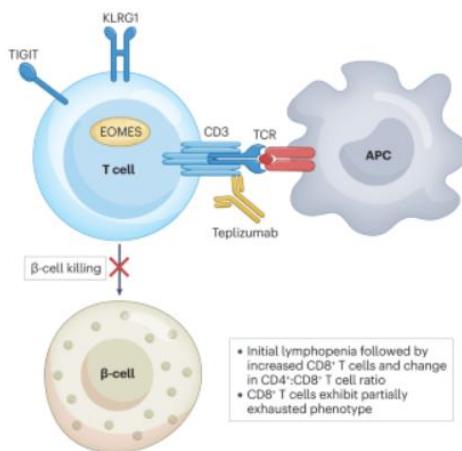


Figure 9 : Schéma du teplizumab et de sa cible (64)

Le teplizumab est un dérivé du muromonab, le tout premier anticorps monoclonal murin anti-CD3 approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1986. Le muromonab était utilisé pour traiter les rejets aigus d'allograftes rénales, hépatiques et cardiaques résistants aux corticoïdes. Toutefois, le muromonab a été associé à une immunogénicité élevée et à des effets indésirables graves, notamment des syndromes de relargage cytokinique, ce qui a conduit à son retrait du marché en 2013.

Le teplizumab, une version humanisée du muromonab, a été développé afin de réduire son immunogénicité. Pour cela, deux substitutions ont été introduites dans la région Fc de l'anticorps, limitant ainsi son interaction avec les récepteurs Fc et réduisant la libération de cytokines.

Initialement évalué dans le traitement du rejet de greffe d'organe et du rhumatisme psoriasique, le teplizumab a par la suite montré un intérêt thérapeutique prometteur dans les formes précliniques du DT1 (65).

Le teplizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la molécule CD3, un composant transmembranaire essentiel du complexe TCR, exprimé à la surface de

tous les lymphocytes T matures (CD4 et CD8). Ensemble, le TCR et le CD3 forme l'unité fonctionnelle responsable de la reconnaissance des antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) via les molécules du CMH. Le complexe CD3 est constitué de plusieurs chaînes (γ , δ , ϵ et ζ) qui assurent la transduction du signal intracellulaire lors de la reconnaissance d'un antigène par le TCR. Cette signalisation déclenche des réponses clés telles que l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Dans le contexte du DT1, cette activation conduit à la destruction des cellules β pancréatiques par des lymphocytes T auto-réactifs.

Le teplizumab agit en se liant au CD3 et induit un signal agoniste partiel. Il empêche ainsi l'activation des lymphocytes T auto-réactifs, notamment les lymphocytes T CD8 cytotoxiques, principaux responsables de la destruction des cellules β . Ce mécanisme induit un état d'épuisement fonctionnel de ces cellules et réduit leur production de cytokines pro-inflammatoire comme le TNF- α et l'IFN- γ . Parallèlement, le teplizumab favorise l'expansion des lymphocytes T régulateurs, contribuant à restaurer la tolérance immunologique. Ce rééquilibrage immunitaire permet de préserver la fonction résiduelle des cellules β , de réduire les besoins en insuline exogène, et ce de manière durable, avec des bénéfices cliniques observés jusqu'à cinq ans après l'administration. Ainsi, il représente une approche innovante pour retarder ou modifier le cours du DT1 en ciblant précisément les mécanismes immunopathologiques sans altérer la compétence immunitaire à long terme (10,65,66).

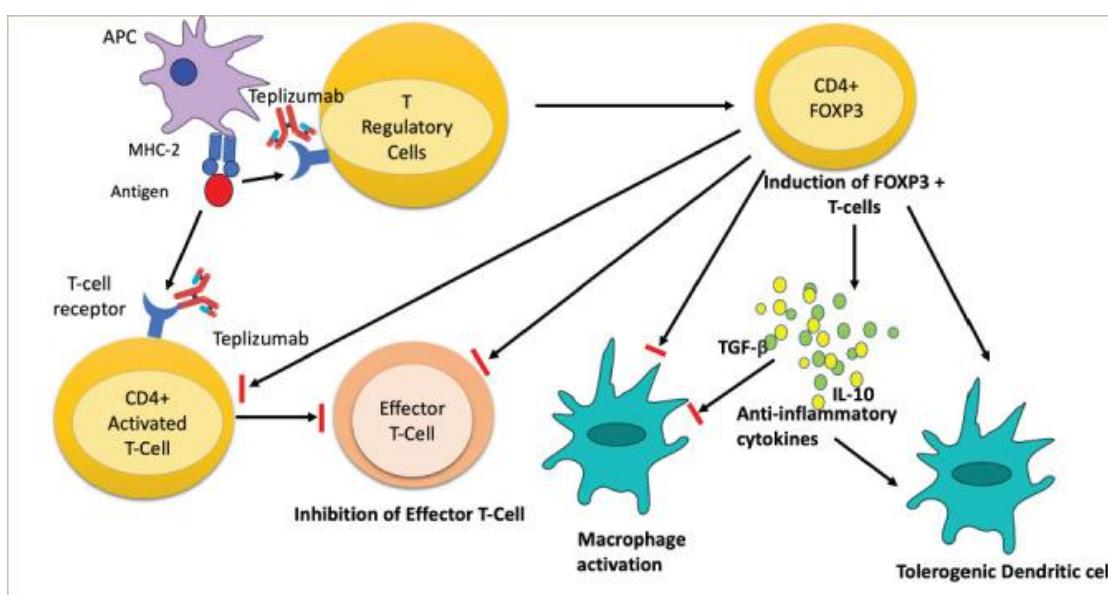


Figure 10 : Mécanisme d'action du teplizumab (10)

C. Les essais cliniques

1. Etudes de phase II

Depuis une vingtaine d'années différents essais cliniques ont montré que le teplizumab était une stratégie efficace pour maintenir la fonction des cellules β dans un DT1.

Dans une étude pionnière publiée en 2002 dans le *New England Journal of Medicine*, Herold et al. (66) ont évalué l'effet du teplizumab chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un DT1. Cet essai randomisé contrôlé incluait 24 patients traités dans les six semaines suivant le diagnostic, dont 12 ont reçu un cycle de 14 jours d'anticorps. Les résultats à un an ont montré une préservation significative de la fonction des cellules β pancréatiques, évaluée par la réponse en peptide-C postprandial, chez 75 % des patients traités contre seulement 17 % dans le groupe contrôle. Cette amélioration fonctionnelle s'est accompagnée d'une réduction des besoins en insuline exogène et d'une meilleure maîtrise glycémique (HbA1c). Sur le plan immunologique, une diminution du ratio CD4+/CD8+ a été observée chez les répondeurs, suggérant un effet immunomodulateur spécifique. Le traitement a été globalement bien toléré, avec des effets indésirables transitoires et non graves (fièvre, rash, anémie modérée).

Dans une étude publiée en 2013 par Herold et al (67), ont cherché à évaluer si deux cycles de teplizumab administrés à un an d'intervalle peuvent ralentir la diminution de la fonction des cellules β plus durablement.

Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, ouvert, mené entre 2005 et 2011. Il a été mené chez 52 patients de 8 à 30 ans diagnostiqués dans les 8 semaines précédant l'inclusion dans l'étude et porteur d'au moins un autoanticorps. Ils ont reçu une perfusion de teplizumab pendant 14 jours qui a été renouvelée un an plus tard. Ce groupe a été comparé à un groupe témoin (n=27) qui n'a reçu aucune perfusion. Le critère principal d'évaluation est la variation du peptide C deux ans après le début de la maladie.

L'étude à 2 ans, a montré chez le groupe traité par teplizumab une diminution plus lente du peptide C ($-0,28$ nmol/L) comparé au groupe témoin ($-0,46$ nmol/L) soit une augmentation de 75 % ($P = 0.002$) par rapport au groupe témoin.

Le second cycle de teplizumab semble prolonger l'effet protecteur mais de manière variable. En effet, l'étude a mis en évidence qu'au sein du groupe ayant reçu le teplizumab, 55% des sujets ont présenté une perte $\geq 40\%$ de leur réponse initiale en peptide C à 24 mois. Cette perte est similaire au groupe témoin. A l'inverse 45 % des sujets traités ont perdu moins de 40 % de leur réponse initiale en peptide C.

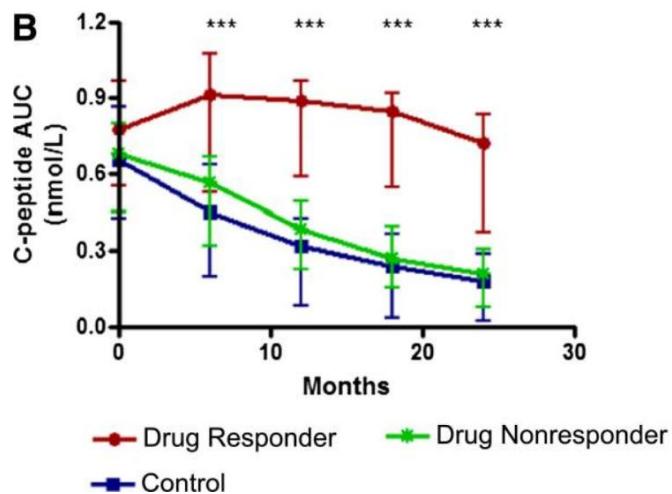


Figure 11 : ASC du peptide C chez les répondeurs, les non-répondeurs et les sujets témoins (67)

Les auteurs ont également constaté qu'au sein du groupe traité par teplizumab, certains patients présentaient une réponse au traitement nettement plus marquée, suggérant l'existence de sous-groupes plus sensibles à l'immunothérapie. L'ASC du peptide C à chaque point temporel est indiquée pour les répondeurs (ligne rouge) et les non-répondeurs (ligne verte) dans le groupe traité par le médicament et pour les sujets témoins (ligne bleue).

Les patients répondeurs au traitement présentaient dès le départ un meilleur contrôle glycémique (HbA1c plus bas, moins d'insuline) et un profil immunologique distinct.

Cette étude conclue que le traitement par teplizumab préserve la production d'insuline et réduit l'utilisation d'insuline exogène chez certains patients atteints de DT1 d'apparition récente et met en évidence l'importance de facteurs métaboliques et immunitaires dans l'efficacité de l'immunothérapie.

L'objectif de l'étude était de tester si une deuxième cure de teplizumab à un an améliorait la réponse clinique. La deuxième cure ne semble pas avoir un impact sur le groupe traité dans son ensemble. On constate néanmoins que la deuxième cure

permet de maintenir les taux de peptides C chez les répondeurs mais l'absence de comparaison avec un groupe recevant une seule cure empêche de le confirmer.

2. Essai PROTEGE

Dans une étude publiée en 2013, Hagopian et al. (68) ont évalué l'efficacité et la tolérance du teplizumab chez des patients récemment diagnostiqués avec un DT1. L'essai PROTEGE, de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a inclus 516 patients âgés de 8 à 35 ans, dont le diagnostic de DT1 remontait à moins de 12 semaines.

Les participants ont été répartis en quatre groupes recevant soit une dose complète de teplizumab pendant 14 jours à l'inclusion et à 26 semaines, soit une dose réduite sur 14 jours, soit une dose complète sur 6 jours suivie de placebo, soit un placebo.

Le critère principal d'évaluation était la combinaison d'une insulinothérapie < 0,5 U/kg/j et d'une HbA1c < 6,5 % à un an mais il n'a pas été atteint.

En revanche, plusieurs critères secondaires ont montré des résultats cliniquement pertinents. Les patients ayant reçu la dose complète sur 14 jours ont présenté une préservation significative et durable du peptide C pendant deux ans, signe d'un maintien de la fonction des cellules β . Cette préservation était particulièrement marquée chez certains sous-groupes : diagnostic \leq 6 semaines, âge 8–17 ans, HbA1c initiale < 7,5 %, besoins en insuline < 0,4 U/kg/j, AUC initiale du peptide C > 0,2 nmol/L. Une tendance à la réduction des besoins en insuline exogène a également été observée.

En conclusion, bien que le critère principal n'ait pas été atteint, l'essai PROTEGE démontre que le teplizumab, administré tôt et à pleine dose, peut préserver significativement la fonction β -cellulaire sur deux ans, avec un profil de tolérance acceptable.

3. Essai TrialNet-10 (TN-10) / at risk

Dans un essai randomisé de phase 2, mené en double aveugle contre placebo et publié par Herold et al. dans le *New England Journal of Medicine* en 2019, le teplizumab a été évalué chez 76 sujets non diabétiques mais à haut risque de développer un diabète de type 1, apparentés à un malade et présentant au moins deux

auto-anticorps et une dysglycémie modérée. Les participants, âgés de 8 à 49 ans (dont 72 % avaient 18 ans ou moins), ont reçu une unique cure intraveineuse de 14 jours de teplizumab ou de placebo, puis ont été suivis tous les six mois via un test oral de tolérance au glucose. La durée médiane de suivi de cette étude était de 745 jours.

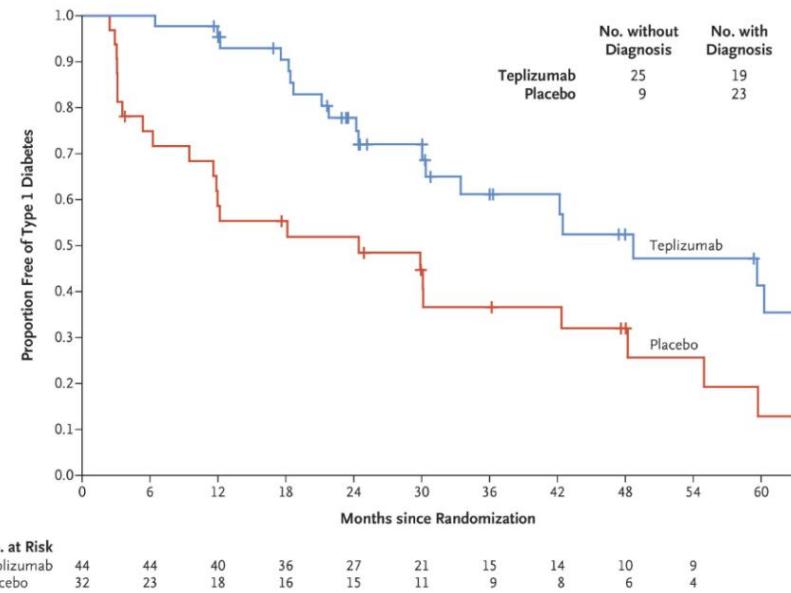


Figure 12 : Effets du teplizumab sur le développement du diabète de type 1 (69)

Les résultats ont montré un retard significatif dans la progression vers le stade 3 clinique du diabète.

Le délai médian était de 48,4 mois pour le groupe traité contre 24,4 mois pour le groupe placebo ($p = 0,006$). Le taux annuel d'apparition du diabète était de 14,9 % dans le groupe teplizumab contre 35,9 % dans le groupe placebo, avec une différence particulièrement marquée au cours de la première année (7 % vs 44 %).

Sur le plan immunologique, le traitement a induit une lymphopénie transitoire et une éruption cutanée, mais surtout une augmentation des lymphocytes T CD8⁺ co-exprimant KLRG1 et TIGIT (cellules présentant un profil d'« épuisement partiel ») et une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α) potentiellement associée à un effet protecteur. Ce profil d'efficacité précoce, combiné à des marqueurs immunitaires spécifiques, suggère que le teplizumab exerce un effet modulateur durable de la réponse auto-immune, ouvrant la voie à l'utilisation préventive de cette stratégie thérapeutique chez les sujets à risque (69).

Ces résultats ont été confirmés et approfondis dans une étude de suivi prolongé, issue de l'essai TN-10, qui visait à évaluer les effets à plus long terme d'une seule cure de 14 jours de teplizumab.

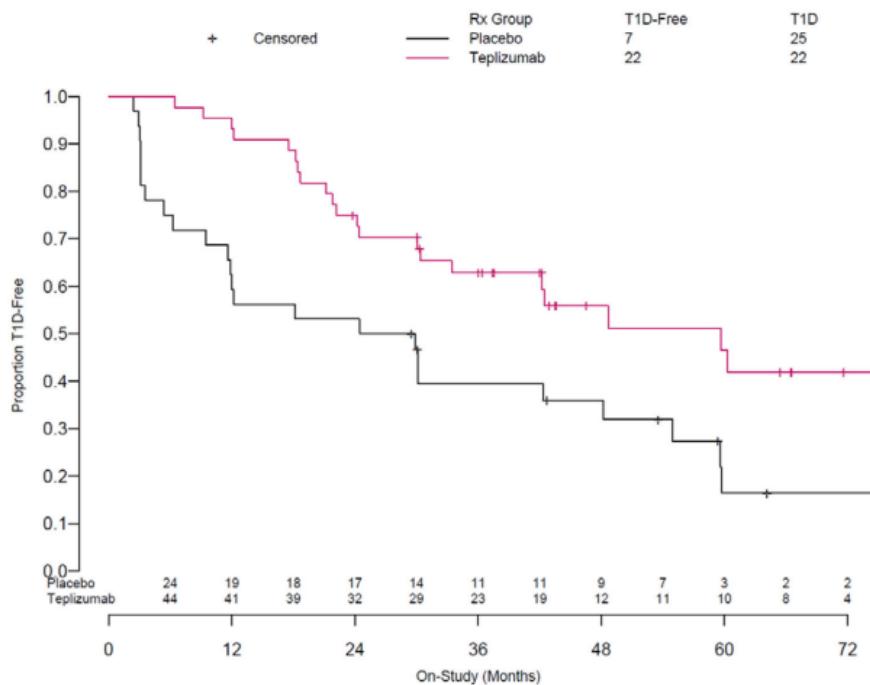


Figure 13 : Le traitement par teplizumab est associé à un effet durable sur la progression du diabète de type 1 après 923 jours de suivi (70)

Cette analyse, menée sur une période médiane de 923 jours, a confirmé le bénéfice clinique du traitement, avec un délai médian de progression vers le diabète de stade 3 allongé à 59,6 mois (environ 5 ans) dans le groupe traité, contre 27,1 mois (environ 2 ans) dans le groupe placebo.

Par ailleurs, le teplizumab a permis une amélioration de la sécrétion d'insuline, évaluée par la réponse du peptide C, ainsi qu'une préservation de la fonction des cellules β . Cette réponse a été corrélée à un épuisement accru des lymphocytes T CD8 $^{+}$ effecteurs, caractérisés par une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces résultats ont conduit à la conclusion que le teplizumab permet de retarder la progression vers un DT1 clinique chez les sujets à haut risque (70).

Les sujets ayant participé aux essais cliniques TrialNet, qu'ils aient été randomisés dans le bras teplizumab ou dans le bras placebo, et ayant développé un diabète de type 1, sont éligibles pour inclusion dans l'étude *TrialNet Long-Term Investigational Follow-Up* (LIFT). L'étude LIFT a pour objectif d'assurer un suivi longitudinal approfondi

sur l'évolution de la maladie et l'impact du teplizumab. À ce jour, aucune donnée issue de cette cohorte n'a encore été publiée.

4. Essai PROTECT

L'essai PROTECT est un essai randomisé de phase III, en double aveugle et contrôlé par placebo mené entre 2019 et 2023.

Il a évalué l'efficacité du teplizumab chez des enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans récemment diagnostiqués d'un DT1 (moins de 6 semaines après le diagnostic). Un total de 328 participants a été inclus, répartis entre un groupe recevant deux cures intraveineuses de teplizumab (administrées sur 12 jours à 26 semaines d'intervalle) et un groupe placebo.

Le critère principal était la préservation de la fonction des cellules β pancréatiques, mesurée par l'aire sous la courbe du peptide C stimulé lors d'un test de tolérance au repas mixte après 78 semaines.

Les résultats ont montré que le teplizumab permettait une conservation significative de la fonction endocrine résiduelle (différence moyenne ajustée de 0,13 pmol/mL ; $p < 0,001$), avec 94,9 % des patients conservant un seuil clinique de sécrétion d'insuline ($\geq 0,2$ pmol/mL) contre 79,2 % dans le groupe placebo. Bien que les critères secondaires (dose d'insuline, HbA1c, temps dans la cible glycémique) n'aient pas atteint de significativité statistique, des tendances favorables ont été observées.

Le profil de tolérance est resté globalement satisfaisant, avec des effets indésirables attendus tels qu'une lymphopénie transitoire, des éruptions cutanées ou un syndrome de relargage cytokinique de faible intensité. Toutefois, plusieurs limites doivent être soulignées. L'étude a été conduite exclusivement chez des sujets pédiatriques, limitant ainsi la généralisation des résultats à la population adulte nouvellement diagnostiquée. De plus, la durée de suivi (78 semaines) reste relativement courte pour évaluer l'effet à long terme sur la progression de la maladie auto-immune. Enfin, bien que le critère principal ait été atteint, l'absence de différence statistiquement significative sur les critères cliniques secondaires, tels que l'équilibre glycémique ou la réduction des besoins en insuline, limite la portée pratique immédiate des résultats. Ces éléments justifient la nécessité d'études complémentaires, à plus long terme et sur des

populations plus diverses, pour confirmer l'intérêt du teplizumab en phase post-diagnostic DT1 (71).

5. Essai PROTECT EXTENSION

L'essai PROTECT EXTENSION constitue une prolongation à long terme de l'étude PROTECT. Il s'agit d'une étude non interventionnelle visant à recueillir des données supplémentaires sur la sécurité du teplizumab, ainsi que sur divers paramètres cliniques tels que les concentrations en peptide C, les doses quotidiennes d'insuline et les taux d'HbA1c, pendant une période supplémentaire de 42 mois.

Ainsi les deux essais, PROTECT et PROTECT EXTENSION permettront de collecter des données sur une durée totale de 60 mois soit un suivi de 5 ans.

Aucun médicament ni placebo ne sera administré au cours de cette phase. Les participants seront évalués tous les 6 mois jusqu'au mois 42. La fin de l'étude est prévue pour novembre 2026 (72).

6. Les effets indésirables

Grâce aux différents essais cliniques qui ont été menés sur le teplizumab, il est possible d'établir un profil de sécurité du teplizumab.

La majorité des effets est survenue pendant l'injection ou juste après. Généralement ils ont disparu spontanément.

Les effets indésirables survenant chez plus de 10 % des patients traités par teplizumab sont : la lymphopénie, la leucopénie, la neutropénie, la diminution du bicarbonate sanguin et l'éruption cutanée.

Les effets indésirables graves ont été signalés chez 12.4% des patients sous teplizumab et chez 8.2% pour le groupe témoin. Parmi les événements indésirables graves, on retrouve, le syndrome de relargage des cytokines (SRC), les infections graves, la lymphopénie et les réactions d'hypersensibilité.

Le SRC est un effet indésirable grave qui est survenu chez 5 % des patients traités contre 1% dans le groupe contrôle. Il se manifeste généralement durant les 5 premiers jours de traitement par des symptômes tels que fièvre, fatigue, nausées, céphalées, myalgies, arthralgies et l'élévation des enzymes hépatiques. La prémédication par antipyrétiques, antihistaminiques ou antiémétiques est recommandée pour limiter sa survenue et une adaptation du schéma posologique peut être nécessaire en cas de forme sévère.

Environ 78 % des patients traités développent une lymphopénie transitoire, contre 11 % sous placebo. Dans la majorité des cas, les taux lymphocytaires commencent à remonter après le cinquième jour de traitement et reviennent à la normale dans les deux semaines suivant la fin du traitement. Moins de 1 % des patients ont présenté une lymphopénie sévère (< 500 cellules/ μ L) persistante au-delà d'une semaine.

Une légère augmentation du risque d'infections graves (3,5 % vs 2 % sous placebo) a été rapportée, incluant des cas de gastroentérite, pneumonie, cellulite, abcès et sepsis. L'utilisation du teplizumab est déconseillée chez les patients présentant une infection active ou chronique sévère.

Des cas d'hypersensibilité aiguë ont été décrits, incluant urticaire, éruptions cutanées, angioœdème, vomissements, bronchospasme et de rares cas de maladie sérique. En cas de réaction sévère, l'arrêt immédiat du traitement est requis.

Le teplizumab pouvant interférer avec la réponse immunitaire, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués dans les 8 semaines précédent, pendant et jusqu'à 1 an après le traitement. Les vaccins inactivés ou à ARN messager doivent être évités durant les 2 semaines précédent, pendant et jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement.

D. Le teplizumab en pratique

Le teplizumab est commercialisé sous le nom Tzield® et appartient depuis mars 2023 au laboratoire Sanofi Winthrop Industrie. Il est disponible sous forme d'une solution à diluer pour perfusion à 1 mg/ml. En tant que traitement récemment autorisé, son

accessibilité varient selon les régions, notamment entre les Etats-Unis, l'Union Européenne et la France.

1. Au niveau américain

La Food and Drug Administration (FDA) est l'agence réglementaire américaine chargée de la surveillance des denrées alimentaires, des médicaments et des produits de santé. Elle joue un rôle central dans l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments.

En novembre 2022, la FDA a approuvé le teplizumab comme premier traitement d'immunoprévention capable de retarder l'apparition du DT1 stade 3 chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus, présentant un DT1 stade 2 (73). Cette décision repose principalement sur les données d'efficacité et de sécurité issues de l'essai clinique TN-10.

Malgré son caractère innovant, cette autorisation soulève deux défis majeurs. Le premier concerne l'identification des patients éligibles, car l'AMM cible une population essentiellement non diagnostiquée. En effet, il n'existe pas encore de programme de dépistage généralisé du DT1 à un stade préclinique, en dehors des cadres de recherche. La mise en place d'un programme structuré de dépistage, accompagné d'une meilleure information des professionnels de santé sur les stades précoce du DT1, apparaît donc essentielle. Toutefois, les preuves d'efficacité du dépistage en population générale sont encore limitées et les méthodes optimales restent à définir. Le second défi réside dans le coût du traitement, estimé à environ 200 000 \$ par cycle, ce qui représente un frein important à son accessibilité et à son intégration dans la pratique clinique.

Malgré ces obstacles, le teplizumab représente une avancée majeure, en ouvrant la voie à l'exploration de l'immunomodulation comme stratégie thérapeutique préventive dans le DT1.

2. Au niveau européen

L'Agence européenne des médicaments (EMA), créé en 1995, est un organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est situé à Amsterdam.

Sa mission principale est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elle est notamment responsable des AMM pour ses états membres.

À ce jour, aucune AMM n'a été délivrée pour le teplizumab au niveau européen. Le dossier est actuellement en cours d'évaluation par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), avec pour indication le retardement à la fois de l'apparition du stade 3 du DT1 et de la progression de la maladie à ce stade.

3. Au niveau français

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est l'autorité française chargée de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits de santé. Elle évalue les médicaments avant leur mise sur le marché, surveille leurs effets indésirables et peut prendre des mesures en cas de risque pour la santé publique.

Il n'y a pas d'AMM pour le teplizumab au niveau national mais il existe depuis novembre 2024 un accès compassionnel pour le teplizumab.

a. Définition

Le dispositif d'accès compassionnel a remplacé les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Il autorise à titre dérogatoire, l'utilisation de médicaments sans AMM ou hors indication approuvée, afin de traiter des pathologies graves ou rares, lorsque aucun traitement adapté n'est disponible.

Ce dispositif s'adresse aux patients ne pouvant pas être inclus dans un essai clinique et pour lesquels la mise en place du traitement ne peut être différée.

Par ailleurs, il garantit la prise en charge financière de ces médicaments par l'assurance maladie, facilitant ainsi un accès rapide et sécurisé à des options thérapeutiques innovantes. Toutefois, l'accès compassionnel reste soumis à des

critères stricts, notamment en termes de suivi médical et de gestion des risques et ne doit pas se substituer aux essais cliniques contrôlés, qui restent la norme pour évaluer rigoureusement les bénéfices et effets indésirables des nouvelles thérapies.

b. Conditions d'accès

L'accès compassionnel du Tzield® est autorisé pour retarder l'apparition d'un DT1 de stade 3 chez les adultes et les enfants à partir de 8 ans atteints de DT1 de stade 2. Cette autorisation est conditionnée par la présence d'au moins deux auto-anticorps anti-îlots de Langerhans (anti-GAD, anti-IAA, anti-IA2 et anti-ZnT8) associée à une dysglycémie, en l'absence d'hyperglycémie avérée. Il est également important de s'assurer que les antécédents cliniques du patient ne suggèrent pas un diabète de type 2.

Le traitement consiste en une cure de 14 jours à raison d'une perfusion quotidienne, avec des doses croissantes de teplizumab.

Sanofi, en collaboration avec l'ANSM, a publié deux guides relatifs à l'utilisation du Tzield®, dont l'un est à destination des professionnels de santé (**Annexe 1**). Ce document synthétise les informations essentielles concernant l'administration du traitement, notamment la confirmation du stade 2 du DT1, les examens biologiques à réaliser en amont, les recommandations vaccinales, ainsi que les précautions en cas de grossesse ou d'allaitement. Il détaille également les principaux effets indésirables graves associés au teplizumab, tels que le syndrome de relargage des cytokines, la lymphopénie, les infections graves, les réactions d'hypersensibilité, et fournit des recommandations à leur prise en charge.

Le second guide, destiné aux patients (**Annexe 2**), a pour objectif de leur fournir une information claire et accessible sur le traitement par Tzield®. Il décrit le déroulement du protocole thérapeutique ainsi que les précautions à observer avant, pendant et après les perfusions. Une attention particulière est portée à l'identification des effets indésirables potentiels afin de favoriser une prise en charge rapide en cas de survenue. Ce document s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique, visant à responsabiliser le patient dans la compréhension et le suivi de son traitement.

Conclusion

Le diabète de type 1 reste une maladie auto-immune complexe, dont la prise en charge repose aujourd’hui principalement sur l’insulinothérapie, améliorée par l’évolution constante des dispositifs de délivrance et de surveillance. Une compréhension approfondie de ses mécanismes physiopathologiques et des complications potentielles est essentielle pour guider une prise en charge globale et ainsi limiter la morbidité à long terme.

Le teplizumab marque une avancée majeure en démontrant qu’une intervention immunomodulatrice peut retarder l’apparition du DT1 de plusieurs années chez des sujets à haut risque.

Cependant, plusieurs zones d’ombre persistent : l’efficacité d’une seconde cure pour prolonger l’effet protecteur n’a pas encore été confirmée ainsi que l’extension de l’indication à des tranches d’âge plus jeunes, notamment les enfants de moins de 8 ans. Ils représentent un enjeu crucial, puisque la maladie y est souvent plus agressive et évolue plus rapidement.

L’évolution récente des connaissances et l’émergence de traitements capables de modifier l’histoire naturelle de la maladie, tels que le teplizumab, confèrent au dépistage un rôle stratégique inédit. L’identification précoce d’individus au stade préclinique, grâce au dosage des auto-anticorps des îlots permet non seulement de réduire l’incidence des présentations inaugurales sévères comme l’acidose diabétique, mais ouvre également la possibilité d’intervenir pour retarder significativement l’apparition de la maladie clinique.

Cette approche, jusqu’à présent limitée aux sujets à haut risque génétique, doit désormais être envisagée à plus large échelle. En effet, la majorité des nouveaux cas surviennent sans antécédents familiaux.

La mise en œuvre de programmes de dépistage élargis pose toutefois des défis organisationnels, éthiques et économiques et requiert un accompagnement adapté pour atténuer l’impact psychologiques d’un résultat positif.

L'approbation récente de teplizumab par la FDA ouvre une ère prometteuse, mais son utilisation clinique reste aujourd'hui restreinte. Bien que son administration après le diagnostic permette de préserver les cellules β , elle n'améliore pas significativement l'HbA1c. malgré ces limites, l'arrivée du teplizumab et la compréhension croissante des mécanismes physiopathologiques du DT1 constituent une avancée majeure vers une prise en charge plus préventive et personnalisée du DT1.

Bibliographie

1. OMS-Diabète [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Mallone R, Bismuth E, Thivolet C, Benhamou PY, Hoffmeister N, Collet F, et al. Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1–2. Prise de position d’experts français. Médecine Mal Métaboliques. sept 2024;18(5):405-32.
3. chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 1 [Internet]. Société Française d’Endocrinologie. 2022 [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-1/>
4. Le diabète en France continue de progresser | Santé publique France [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/le-diabete-en-france-continue-de-progresser>
5. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 16 sept 2025]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&i=dt1_prev_0_19ans.dt1_inf20_n&s=2022&t=a01&view=map1
6. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. 1 p.
7. mgozlan. Le Diabète dans tous ses états. 2022 [cité 11 déc 2024]. La prévalence mondiale du diabète de type 1 devrait plus que doubler d’ici 2040. Disponible sur: <https://www.le-diabete-dans-tous-ses-etats.precidiab.org/diabete-de-type-1/la-prevalence-mondiale-du-diabete-de-type-1-devrait-plus-que-doubler-dici-2040/>
8. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. Ann Palliat Med. 31 mars 2023;12(2):39098-398.
9. Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, Campbell PD, Kay TWH, Atkinson MA, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. J Exp Med. 16 janv 2012;209(1):51-60.
10. Thakkar S, Chopra A, Nagendra L, Kalra S, Bhattacharya S. Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review. TouchREVIEWS Endocrinol. nov 2023;19(2):22-30.
11. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. oct 2015;38(10):1964-74.
12. Khine A, Quandt Z. From Prediction to Prevention: The Intricacies of Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. Curr Diab Rep. 24 juin 2025;25(1):38.

13. Khine A, Quandt Z. From Prediction to Prevention: The Intricacies of Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* déc 2025;25(1):38.
14. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies | Physiological Reviews | American Physiological Society [Internet]. [cité 8 août 2025]. Disponible sur: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00003.2010?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
15. PEPTIDE_C.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PEPTIDE_C.pdf
16. PhiliPs JC, RadeRmeCkeR RP. de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. *Rev Med Liège.*
17. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun.* août 2002;3(5):235-49.
18. Mallone R. Le diabète de type 1: une maladie auto-immune et de la cellule bêta. 2017;
19. Boitard C. Les diabètes : de la génétique à l'environnement. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mai 2020;204(5):493-9.
20. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 4 juin 2016;387(10035):2340-8.
21. Radermecker R, Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefèvre PJ, De Mol P. [Viral implications in the etiopathogenesis of type 1 diabetes: current update]. *Rev Med Liege.* oct 1998;53(10):597-602.
22. Rétinopathie diabétique : Prévalence et facteurs de risque chez 1464 patients adultes atteints de diabète de type 1 | SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/media/retinopathie-diabetique-prevalence-et-facteurs-de-risque chez-1464-patients-adultes-atteints>
23. SNOF [Internet]. 2011 [cité 17 déc 2024]. Les maladies de la vue. Disponible sur: <https://www.snof.org/public/expliquer/les-maladies-de-la-vue>
24. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Néphropathie diabétique - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/maladies-gomérulaires/néphropathie-diabétique>
25. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 22 déc 2005;353(25):2643-53.
26. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Total Mortality in Adults with Type 1 Diabetes: Scottish Registry Linkage Study. *PLoS Med.* 2 oct 2012;9(10):e1001321.

27. insulines.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/pharmacie/recommandations/document/insulines>
28. actrapid-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/actrapid-epar-product-information_fr.pdf
29. Résumé des caractéristiques du produit - UMULINE RAPIDE 100 UI/mL, solution injectable en cartouche - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62619550&typedoc=R>
30. humalog-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/humalog-epar-product-information_fr.pdf
31. Insulin aspart Sanofi, INN - insulin aspart [Internet]. [cité 16 sept 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/insulin-aspart-sanofi-epar-product-information_fr.pdf
32. apidra-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/apidra-epar-product-information_fr.pdf
33. insulatard-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_fr.pdf
34. Résumé des caractéristiques du produit - UMULINE NPH KWIKPEN 100 UI/1 mL, suspension injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60464222&typedoc=R>
35. Humalog, INN-insulin lispro [Internet]. [cité 16 sept 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/humalog-epar-product-information_fr.pdf
36. novomix-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/novomix-epar-product-information_fr.pdf
37. lantus-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/lantus-epar-product-information_fr.pdf
38. abasaglar-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/abasaglar-epar-product-information_fr.pdf
39. toujeo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_fr.pdf

40. Levemir, INN-insulin detemir [Internet]. [cité 16 sept 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/levemir-epar-product-information_fr.pdf
41. tresiba-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_fr.pdf
42. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765
43. Arrêté du 20 février 2025 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051253918>
44. ANSM [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Actualité - Avis de l'ANSM en date du 20/12/2024 sur les conditions de mise en œuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargin et insuline lispro. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-20-12-2024-sur-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-insuline-asparte-insuline-glargine-et-insuline-lispro>
45. Revue Médicale de Liège - Le médicament du mois. Le glucagon nasal (Baqsimi®), nouveau traitement du coma hypoglycémique [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: <https://rmlg.uliege.be/article/3664?lang=en>
46. baqsimi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_fr.pdf
47. Riviline JP, Guerci B, Wojtusciszyn 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 Mal Métaboliques. 1 nov 2020;14(7):585-93.
48. FreeStyle Libre 2 System | FreeStyle Libre US [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.freestyle.abbott/us-en/products/freestyle-libre-2.html>
49. Pompe - AJD [Internet]. 2023 [cité 18 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/vivre-avec-un-diabete-de-type-1/prise-en-charge-du-diabete-de-type-1/la-pompe/>
50. Recypen | Dastri [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/recypen-accueil/>
51. Nguyen É, Wong K, Lalanne-Mistrih ML, Rabasa-Lhoret R, Brazeau AS. Association between low-carbohydrate-diet score, glycemia and cardiovascular risk

- factors in adults with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1 sept 2024;34(9):2143-54.
52. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep Wash DC 1974.* 1985;100(2):126-31.
53. Consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé chez l'adulte.
54. Bauduceau B, Galtier F, Nougaret G, Sultan A. L'opinion des professionnels de santé sur la question de la vaccination des personnes diabétiques. *Médecine Mal Métaboliques.* févr 2020;14(1):64-8.
55. Wyplosz B, Fernandes J, Raguideau F, Leboucher C, Goussiaume G, Moïsi J. COVARISQ (estimation de la COuverture VAccinale des adultes à RISQues) : taux de vaccination des malades atteints de comorbidités en France en 2017. *Médecine Mal Infect.* sept 2020;50(6):S179-80.
56. Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes.
57. Chen HH, Lin IC, Chen HJ, Yeh SY, Kao CH. Association of Herpes Zoster and Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE.* 12 mai 2016;11(5):e0155175.
58. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765?dateVersion=26%2F06%2F2025&etatArticle=ABROGE_DIFF&etatArticle=VIGUEUR&etatTexte=ABROGE_DIFF&etatTexte=VIGUEUR&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=1&pageSize=10&query=Article+L.5121-1&searchField=ALL&searchType=ALL&tab_selection=code&typePagination=ARTICLE&typeRecherche=date
59. Cook JJ, Hudson I, Harrison LC, Dean B, Colman PG, Werther G, et al. Double-Blind Controlled Trial of Azathioprine in Children With Newly Diagnosed Type I Diabetes. *Diabetes.* 1 juin 1989;38(6):779-83.
60. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, Carel JC, Frament N, Boitard C, et al. Limited Duration of Remission of Insulin Dependency in Children With Recent Overt Type I Diabetes Treated With Low-Dose Cyclosporin. *Diabetes.* 1 oct 1990;39(10):1264-72.
61. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Rituximab, B-Lymphocyte Depletion, and Preservation of Beta-Cell Function. *N Engl J Med.* 26 nov 2009;361(22):2143-52.
62. Moran A, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet.* 1 juin 2013;381(9881):10.1016/S0140-6736(13)60023-9.

63. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, Buchlis J, Albini C, Fourtner S, et al. Etanercept Treatment in Children With New-Onset Type 1 Diabetes: Pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care*. 14 avr 2009;32(7):1244-9.
64. Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, Biru N, Brusko TM, Walker LSK. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. juin 2024;24(6):435-51.
65. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care*. 22 août 2023;46(10):1848-56.
66. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 Monoclonal Antibody in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 30 mai 2002;346(22):1692-8.
67. 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: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. nov 2013;62(11):3766-74.
68. 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*. nov 2013;62(11):3901-8.
69. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 15 août 2019;381(7):603-13.
70. Sims EK, Bundy B, 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*. 3 mars 2021;13(583):eabc8980.
71. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 23 juill 2025]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2308743?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
72. Provention Bio, a Sanofi Company. A Multicenter, Multinational Extension of Study PRV-031-001 to Evaluate the Long-Term Safety of Teplizumab (PRV-031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Adolescents With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 avr [cité 28 juill 2025]. Report No.: NCT04598893. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598893>
73. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes | FDA [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20221205123108/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>

Annexes

Annexe 1 : Guide Tziield® pour les professionnels de santé

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM



Guide pour les professionnels de santé

Version 1 - décembre 2024

Ce guide est destiné aux professionnels de santé (prescripteurs spécialistes (endocrinologues, diabétologues, endocrinologues pédiatriques, pédiatres), infirmiers, pharmaciens hospitaliers) impliqués dans la prise en charge des patients traités par teplizumab.

Ce guide contient des informations importantes sur la sécurité d'emploi du teplizumab que les professionnels de santé doivent connaître lors de la prise en charge de patients traités par TZIELD (teplizumab). Avant toute prescription/délivrance/administration de teplizumab aux patients, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour obtenir des informations complètes ainsi que le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) en vigueur dans le cadre de l'accès compassionnel.

Déclaration des effets indésirables

Tout effet indésirable ou toute erreur médicamenteuse ou risque d'erreur doit être déclaré auprès du laboratoire en accord avec le protocole d'utilisation thérapeutique en vigueur dans le cadre de l'accès compassionnel.

CONTENU

Objectifs de ce guide

4

Eligibilité des patients :

4

- Confirmer le stade 2 du diabète de type 1
- Paramètres biologiques avant le début de la perfusion
- Vaccinations avant et après la perfusion
- Grossesse et allaitement

4

5

5

5

5

5

6

7

7

Effets indésirables graves possibles de TZIELD et comment les atténuer :

- Syndrome de relargage des cytokines
- Lymphopénie
- Infections graves
- Réaction d'hypersensibilité

3

Objectifs de ce guide

Le TZIELD (Teplizumab) est indiqué pour retarder l'apparition du diabète de type 1 de stade 3 (DT1) chez les adultes et les patients pédiatriques à partir de 8 ans atteints de DT1 de stade 2.

Ce guide contient des informations importantes sur l'administration de TZIELD que vous devez connaître avant de commencer le traitement par TZIELD. Il est conçu pour aider les professionnels de santé à informer le patient/représentant légal/aidant et à gérer les effets indésirables graves possibles associés à l'utilisation de TZIELD :

- Syndrome de relargage des cytokines (SRC),
- Lymphopénie,
- Infections graves et,
- Réactions d'hypersensibilité.

Pour les patients mineurs ou n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, fournir les informations à leurs parents/représentant légal/aidant et s'assurer qu'ils les comprennent clairement.

Éligibilité des patients

1 | Confirmer le stade 2

TZIELD est uniquement destiné aux patients adultes et pédiatriques à partir de 8 ans ayant reçu un diagnostic de DT1 de stade 2.

Par conséquent, le DT1 de stade 2 doit être confirmé par les critères suivants :

- Au moins 2 auto-anticorps positifs contre les cellules des îlots pancréatiques :
 - Auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase65 (GAD) ;
 - Auto-anticorps anti-insuline (IAA) ;
 - Auto-anticorps anti-IA-2 (insulinoma associated protein 2) (IA-2A) ;
 - Auto-anticorps du transporteur de zinc 8 (ZnT8A).
- Dysglycémie sans hyperglycémie objectivée à l'aide d'un test oral de tolérance au glucose ou d'une méthode alternative, le cas échéant.
- Les antécédents cliniques du patient ne suggèrent pas un diabète de type 2.

2 | Paramètres biologiques avant le début de la perfusion

L'initiation de TZIELD n'est **pas recommandée** chez les patients présentant :

- Numération lymphocytaire inférieure à 10^9 lymphocytes/l ;
- Hémoglobine inférieure à 100 g/l ;
- Numération plaquettaire inférieure à 150×10^9 plaquettes/l ;
- Numération absolue des neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9$ neutrophiles/l ;
- Augmentation des ALAT ou ASAT supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou de la bilirubine supérieure à 1,5 fois la LSN ;
- Signes biologiques ou cliniques d'infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr ou le cytomegalovirus ;

- Infection grave active ou infection active chronique autre que les infections cutanées localisées.

3 | Vaccinations avant et après la perfusion

La sécurité d'emploi de l'immunisation avec des vaccins vivants atténués chez les patients traités par TZIELD n'a pas été étudiée.

TZIELD peut interférer avec la réponse immunitaire à la vaccination et diminuer l'efficacité du vaccin.

Administrer toutes les vaccinations adaptées à l'âge avant de commencer le traitement par TZIELD

- Administrer des vaccins vivants atténués au moins 8 semaines avant le traitement ;
- Administrer des vaccins inactivés ou à ARNm au moins 2 semaines avant le traitement.

Vaccination après le traitement

- Les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés jusqu'à 52 semaines après le traitement ;
- Les vaccins inactivés ou à ARNm ne sont pas recommandés 6 semaines après le traitement.

4 | Grossesse et allaitement

Grossesse : Les patientes doivent informer leur professionnel de santé d'une grossesse connue ou suspectée, car elles ne doivent pas recevoir de TZIELD pendant la grossesse ni dans les 30 jours avant une grossesse prévue.

Allaitement : Informez une femme allaitante qu'elle doit interrompre l'allaitement, tirer et jeter le lait maternel pendant le traitement et pendant les 20 jours après l'administration de TZIELD afin de réduire l'exposition au médicament chez le nourrisson allaité.

Réactions indésirables graves possibles de TZIELD et comment les atténuer

Réactions indésirables possibles liées à la perfusion	Comment atténuer ces effets indésirables
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	
Un SRC a été observé chez des patients traités par TZIELD. Les manifestations du SRC incluaient : <ul style="list-style-type: none">■ fièvre,■ nausées,■ fatigue,■ maux de tête,■ myalgie,■ arthralgie,■ augmentation des ALAT, ASAT et augmentation de la bilirubine totale	Prémédication avant la perfusion de teplizumab pendant les 5 premiers jours d'administration avec : <ol style="list-style-type: none">1) un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dans le respect des règles de bon usage ou paracétamol2) un antihistaminique, et/ou3) envisager l'utilisation d'un antiémétique.

Réactions indésirables possibles liées à la perfusion	Comment atténuer ces effets indésirables
Ces symptômes sont généralement survenus au cours des 5 premiers jours de traitement.	Administrer des doses supplémentaires de prémédication au-delà du jour 5 si nécessaire.
Surveiller les enzymes hépatiques ALAT, ASAT et bilirubine pendant le traitement.	
Interrompre le traitement chez les patients qui développent une élévation des ALAT ou ASAT de 5 fois la LSN ou de la bilirubine de 3 fois la LSN.	
Traiter les symptômes du SRC avec des antipyrrétiques, des antihistaminiques et/ou des antiémétiques.	
Si un SRC sévère se développe, envisagez de suspendre temporairement l'administration pendant 1 à 2 jours (et d'administrer les doses restantes pour terminer le cycle complet de 14 jours sur des jours consécutifs) ou d'arrêter le traitement.	
→ Informez les patients de ces signes et symptômes et, si ils surviennent, demandez-leur de contacter rapidement leur médecin pour recevoir un traitement adéquat.	
Lymphopénie	
Les effets liés à l'utilisation de TZIELD comprenaient une lymphopénie.	
Pour la plupart des patients traités par teplizumab qui présentaient une lymphopénie, le nombre de lymphocytes a commencé à se rétablir après le cinquième jour de traitement et est revenu à une valeur de prétraitement dans les 2 semaines suivant la fin du traitement et sans interruption du traitement.	
→ Informez les patients de la nécessité de surveiller la numération des globules blancs (prises de sang régulières), et de l'arrêt possible de TZIELD si le nombre de globules blancs est trop faible pendant une période prolongée.	

Réactions indésirables possibles liées à la perfusion	Comment atténuer ces effets indésirables
Infections graves	
Des infections bactériennes et virales sont survenues chez des patients traités par TZIELD, notamment :	
■ gastro-entérite, ■ cellulite, ■ pneumonie, ■ abcès, et ■ sepsis.	
■ Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement par TZIELD.	
■ Si une infection grave se développe, traiter de manière appropriée et interrompre le traitement par TZIELD.	
→ En cas de symptômes d'infection, demander aux patients de consulter un médecin rapidement pour recevoir un traitement adéquat.	
Réactions d'hypersensibilité	
Réactions d'hypersensibilité aiguë, notamment :	
■ maladie sérique, ■ angioédème, ■ urticaire, ■ rash, ■ vomissements et ■ bronchospasme	
sont survenues chez les patients traités par TZIELD.	
■ TZIELD est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris une anaphylaxie, au teplizumab ou à l'un de ses excipients.	
■ En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, interrompre l'utilisation de TZIELD et traiter rapidement.	
→ Si de tels symptômes surviennent, demandez aux patients de consulter rapidement un médecin pour recevoir un traitement adéquat.	



Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Information médicale :

Métropole	0 800 394 000	Service & appel gratuits
DROM-COM	0 800 626 626	Service & appel gratuits

Formulaire de contact :
www.sanofimedicalinformation.com



Diffusé sous l'autorité de l'ANSM



Guide pour les patients

Version 1 – décembre 2024

Objectifs de ce guide

Ce guide contient des informations importantes sur le traitement par TZIELD et certains effets indésirables graves qui pourraient survenir lors du traitement par TZIELD :

- Syndrome de relargage des cytokines (SRC),
- Lymphopénie,
- Infections graves,
- Réactions allergiques.

Pour les patients mineurs ou n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, le représentant légal ou un aidant doit lire ce guide.

Veuillez lire la notice pour obtenir des informations complètes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Ces effets indésirables doivent être déclarés par l'un de vos professionnels de santé au laboratoire en accord avec le protocole d'utilisation thérapeutique applicable au titre de l'accès compassionnel.

CONTENU

Pourquoi votre médecin vous a prescrit TZIELD ? 4

Comment le traitement par TZIELD est-il organisé ? 4

Quels sont les effets indésirables graves possibles lors de l'utilisation de TZIELD ? 5

■ Syndrome de relargage des cytokines 5

■ Lymphopénie 6

■ Infections graves 6

■ Réactions allergiques 6

Autres informations à connaître 7

■ Vaccination 7

■ Grossesse et allaitement 7

3

Pourquoi votre médecin vous a prescrit TZIELD ?

TZIELD est un traitement pour les adultes et les enfants à partir de 8 ans atteints de diabète de type 1 (DT1) de stade 2. Il permet de retarder l'apparition d'un diabète de type 1 de stade 3, qui se produit lorsque votre corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline seul et peut nécessiter des injections d'insuline.

Comment le traitement par TZIELD est-il organisé ?

Vous recevrez TZIELD par voie intraveineuse une fois par jour, tous les jours pendant 14 jours. Chaque perfusion de TZIELD durera au moins 30 minutes. Pour des raisons de sécurité, la dose de TZIELD sera progressivement augmentée au cours des premiers jours de perfusion. Si vous manquez une perfusion, votre médecin pourra suivre votre traitement le lendemain pour terminer le cycle de 14 jours.

Vous ne recevrez pas 2 perfusions le même jour.

Avant, pendant et après votre traitement par TZIELD, votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier :

- votre fonction hépatique (fonctionnement de votre foie),
- votre numération formule sanguine (taux de certains éléments de votre sang),
- des éventuels signes biologiques ou cliniques d'infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr (EBV, mononucléose) ou le cytomégalovirus (CMV) et,
- si vous avez actuellement une infection grave ou chronique active.

Il vérifiera également la présence d'effets indésirables, et vous prescrira un traitement si nécessaire.

Votre médecin peut également arrêter temporairement ou complètement votre traitement par TZIELD, si vous développez des problèmes hépatiques, si vous avez une infection grave ou si votre numération sanguine reste trop faible.

4

Quels sont les effets indésirables graves possibles pouvant survenir lors de l'utilisation de TZIELD ?

Les effets indésirables ci-dessous peuvent être graves, bien que tous les patients ne les présentent pas.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un **syndrome de relargage des cytokines** a été observé chez des patients traités par TZIELD. Les signes et symptômes du SRC peuvent inclure :

- fièvre,
- sensation de fatigue,
- douleurs musculaires et articulaires,
- nausées,
- maux de tête,
- augmentation des enzymes hépatiques (fonctionnement du foie) dans votre sang.

Ces signes et symptômes peuvent apparaître au cours des 5 premiers jours du traitement par TZIELD.

Avant de recevoir votre perfusion de TZIELD, au cours des 5 premiers jours de traitement, votre médecin vous prescrira des médicaments pour éviter / réduire les symptômes de ce syndrome inflammatoire.

Ces médicaments comprennent :

- Un médicament anti-inflammatoire tel que ibuprofène (dans le respect des règles de bon usage) ou un antalgique tel que le paracétamol contre la fièvre et les douleurs ;
- Un antihistaminique (contre l'allergie) ;
- Un médicament contre les nausées.

Votre médecin pourra décider de poursuivre ces médicaments plus longtemps, si nécessaire.

Pendant votre traitement par TZIELD, votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie.

Si dans les jours qui suivent l'administration de TZIELD vous ressentez des signes ou symptômes d'un SRC, contactez immédiatement votre médecin.

Votre médecin pourra arrêter temporairement ou complètement votre traitement par TZIELD en cas de SRC sévère ou si vous développez des problèmes au foie.

5

Diminution du nombre de globules blancs (lymphopénie)

TZIELD peut provoquer une diminution d'un type de globules blancs appelés lymphocytes.

La diminution du nombre de globules blancs est un effet indésirable grave et fréquent qui peut affecter la capacité de votre organisme à combattre les infections.

Une diminution du nombre de globules blancs peut survenir après votre première dose. Chez la plupart des patients, le nombre de globules blancs commence à se rétablir après le cinquième jour de traitement par TZIELD.

Pendant le traitement par TZIELD, votre médecin effectuera des analyses de sang pour vérifier votre taux de globules blancs.

Votre médecin pourra arrêter temporairement ou complètement votre traitement par TZIELD si le taux de globules blancs est très bas ou que la baisse dure longtemps.

Infections graves

TZIELD peut diminuer la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections.

Vous devez informer votre médecin si vous avez une infection grave ou une infection qui ne disparaît pas, ou qui ne cesse de réapparaître (infection chronique).

Si des signes ou symptômes d'infection grave apparaissent pendant votre traitement par TZIELD, **contactez immédiatement votre médecin**. Il traitera de manière appropriée l'infection et arrêtera votre traitement par TZIELD.

Réactions allergiques

Des réactions aiguës d'hypersensibilité incluant des réactions généralisées, un gonflement de la face (angioœdème), une urticaire, une éruption cutanée (rash), des vomissements et un bronchospasme sont survenues chez des patients traités par TZIELD.

Avant de recevoir votre perfusion de TZIELD, informez votre médecin si vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère, au tepli-

zumab ou à l'un des excipients de TZIELD. **Dans ce cas, vous ne pourrez pas prendre ce médicament.**

Si vous présentez des symptômes de réactions d'hypersensibilité, **contactez immédiatement votre médecin**.

Votre médecin arrêtera le traitement par TZIELD et vous traitera rapidement en cas de réactions allergiques sévères.

Autres informations à connaître

Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de TZIELD chez la femme enceinte ou allaitante.

Si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin. Afin de réduire l'exposition du fœtus à TZIELD, il faut éviter l'utilisation de TZIELD **pendant la grossesse et au moins 30 jours avant une grossesse prévue**.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, discutez avec votre médecin de la meilleure façon d'alimenter votre enfant. Le passage dans le lait de TZIELD n'est pas connu, de même que les conséquences pour votre enfant. Si vous allaitez, **l'allaitement doit être interrompu**. Vous pouvez envisager de tirer et de jeter votre lait pendant le traitement par TZIELD et **pendant les 20 jours suivant son administration**.

Vaccination

TZIELD 1 mg/mL peut affecter l'efficacité d'un vaccin.

Prévenez votre professionnel de santé que vous recevez un traitement par TZIELD 1 mg/mL avant de recevoir un vaccin.

Selon le type de vaccin (vaccin vivant, vaccin inactivé, vaccin à ARNm) votre médecin vous indiquera quand vous pourrez le recevoir (avant et après le traitement par TZIELD).

Pour certains vaccins, il pourra être nécessaire d'attendre jusqu'à 1 an après le traitement par TZIELD.

sanofi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Information médicale :

0 800 222 555 Service & appel gratuits

Formulaire de contact :
www.sanofimedicalinformation.com



Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Leroy
Prénom : Héloïse

Titre de la thèse : Le teplizumab : un nouveau traitement qui préserve les cellules β pancréatiques dans le diabète de type 1

Mots-clés : Diabète de type 1, maladie auto-immune, cellule β pancréatiques, immunothérapie, teplizumab, anticorps monoclonal anti-CD3

Résumé : Le diabète de type 1 constitue une maladie auto-immune complexe dont la prise en charge repose principalement sur l'insulinothérapie. Bien que ce traitement permette aujourd'hui une espérance de vie proche de celle de la population générale, il demeure substitutif, contraignant et ne prévient pas totalement les complications associées. L'évolution des connaissances physiopathologiques et l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques ouvrent la voie à des stratégies innovantes. Parmi elles, le teplizumab, premier anticorps monoclonal anti-CD3 approuvé par la FDA, représente une avancée majeure, en démontrant qu'une modulation immunitaire ciblée peut retarder de plusieurs années l'apparition clinique du diabète de type 1 chez les sujets à haut risque.

Membres du jury :

Président : Docteur Philippe Gervois – MCU HDR, Laboratoire de biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Docteur Emmanuel Hermann – MCU HDR, Laboratoire d'immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Docteur Anne Rogel – MCU, Laboratoire d'immunologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Docteur Bertrand Gosselin – Pharmacien titulaire, Pharmacie Centrale, Roncq