

Étude des variations quotidiennes de l'activité nocturne de la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 en fonction des variations glycémiques des enfants diabétiques de type 1

Véronica Rougeon

▶ **To cite this version:**

Véronica Rougeon. Étude des variations quotidiennes de l'activité nocturne de la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 en fonction des variations glycémiques des enfants diabétiques de type 1. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01085901

HAL Id: dumas-01085901

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01085901

Submitted on 21 Nov 2014

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

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

Université de Bordeaux
UFR Sciences Médicales

Année 2014 Thèse n°

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2014 par
Véronica ROUGEON
Née le 07 août 1985 à Grenoble

Etude des variations quotidiennes de l'activité nocturne de la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 en fonction des variations glycémiques des enfants diabétiques de type 1

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pascal BARAT
Rapporteur : Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU

JURY

Monsieur le Professeur Yves LE BOUC	Président
Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU	Rapporteur
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU	Assesseur
Monsieur le Professeur Pascal BARAT	Assesseur
Madame le Docteur Vanessa VAUTIER	Assesseur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves Le Bouc,
Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir ouvert les portes de votre service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes à l'Hôpital Armand Trousseau et de m'y avoir si bien accueillie. Je tiens à vous exprimer ici mon plus grand respect et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pascal Barat,
Je te remercie de m'avoir confié ce travail original, de m'avoir conseillée et dirigée avec disponibilité, patience et enthousiasme. Merci de m'avoir formée à l'Endocrinologie Pédiatrique et à la Recherche.

A Monsieur le Professeur Thierry Lamireau,
Je vous suis très reconnaissante d'accepter de juger ce travail en étant mon rapporteur et de me faire l'honneur d'être membre du jury. Soyez assuré de ma gratitude pour votre soutien et pour les enseignements que vous m'avez dispensés.

A Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau,
Je suis honorée de vous compter parmi les membres du jury. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères pour l'attention que vous portez à mon travail.

A Madame le Docteur Vanessa Vautier,
Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Merci pour ton enseignement et ton investissement à mes côtés. Tes conseils m'ont été précieux autant sur le plan humain que professionnel.

A Karen Bertet,
Pour ta disponibilité et ta gentillesse, cette étude n'aurait pas été possible sans ton implication.

A Julie Brossaud et Jean-Benoît Corcuff,
Pour votre collaboration indispensable à la réalisation de ce travail, votre disponibilité et vos conseils.

A Nathalie Ong et Rémi Sitta,
Pour votre précieuse aide, sans laquelle l'analyse statistique des résultats aurait été périlleuse.

A mes parents,
Qui m'ont toujours soutenue avec bienveillance pendant mes longues années d'études. Je vous remercie d'avoir rendu possible ce rêve de soigner les enfants. Merci pour votre présence, votre écoute et pour toutes les valeurs humaines que vous m'avez transmises. Pour votre amour inconditionnel, je vous dédie tout particulièrement ce travail.

A mes sœurs,
C'est un privilège de vous avoir dans ma vie, vos sourires me donnent la force de toujours avancer.
A Marina, que j'admire tant pour son courage et sa détermination. Tu as souvent été un exemple pour moi, merci pour tes conseils sagement prodigués.
A Myriam, pour ta bonne humeur et les jolis moments de complicité, merci d'avoir tenu bon quand je t'ai donné du fil à retordre.

A mes frères,
Qui de près ou de loin m'ont suivie et encouragée.

A ma tante Titty,
Ma deuxième mère, qui a su m'écouter et me conseiller avec tendresse depuis toujours.

A mes amis,
Tout particulièrement à Claire, Lucie et Sovanndany pour m'avoir soutenue dans tous mes choix et pour d'inoubliables éclats de rire, à Charlotte pour cette belle amitié,
MS pour les soirées de folie que vous m'avez fait vivre,
Laurence pour avoir partagé mes moments heureux comme mes moments de doute,
Kaïs pour m'avoir donné ton amitié et pour ta confiance, à nos aventures bordelaises,
Miriam pour ton humour et ton dynamisme.

A Antonin,
Pour ton amour que tu me témoignes au quotidien de la plus belle manière, pour ton soutien moral et pratique. Je te remercie pour ton optimisme et pour embellir ma vie.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS 6

LISTE DES ABREVIATIONS 8

PREMIERE PARTIE 9

GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 1 9

INTRODUCTION A LA RECHERCHE 11

I. Conséquences neuropsychologiques du diabète 11

a. Chez l'adulte 11

b. Chez l'enfant 12

II. Intérêt de l'étude de l'axe corticotrope dans le diabète de type 1 13

a. Métabolisme/régulation du cortisol 13

i. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien 13

ii. Métabolisme périphérique du cortisol 13

b. Association de l'axe corticotrope aux troubles cognitifs et aux troubles de l'humeur 14

i. Association avec l'axe corticotrope 14

ii. Association avec la 11β-HSD1 15

c. Axe corticotrope : système dont l'activité est modifiée par le diabète 15

i. Au niveau central (axe corticotrope) 15

ii. Au niveau périphérique (11β-HSD1) 16

DEUXIEME PARTIE 19

HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS 20

PATIENTS ET METHODES 21

I. Inclusion des patients 21

II. Holter glycémique 21

III. Recueil des urines 22

IV. Profil des stéroïdes urinaires : chromatographie liquide haute performance tandem spectrométrie de masse (HPLC) 22

V. Analyses statistiques 23

RESULTATS 24
I. Description de la population 25
II. Description des mesures de l'activité de la 11β-HSD1 (rapport THFs/THE)..... 25
III. Description des mesures évaluant la variabilité glycémique 26
IV. Etude de l'association entre le rapport THFs/THE et les mesures de variabilité glycémique 30

TROISIEME PARTIE..... 32
DISCUSSION 32

CONCLUSION 35

BIBLIOGRAPHIE 36

ANNEXES..... 41

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Conversion cortisone/cortisol par les enzymes 11β-HSD……...**13**

Figure 2 : Métabolisme périphérique du cortisol…….**17**

Figure 3 : Rapport THFs/THE en fonction du temps pour chaque patient……..**26**

TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison du rapport THFs/THE des patients diabétiques par rapport aux contrôles (Tableau adapté de Barat et al, *Nocturnal activity of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is increased in type 1 diabetic children*. Diabetes Metab 2012)……...**18**

Tableau 2 : Limites de quantification de chaque stéroïde…….. **23**

Tableau 3 : Description de la population étudiée…….**25**

Tableau 4 : Rapport THFs/THE pour chaque patient……..**25**

Tableau 5 : Quantification des hypoglycémies et des hyperglycémies et rapport THFs/THE pour chaque patient……...**27**

Tableau 6 : Variables glycémiques (minimum, maximum, 1er et 3ème quartile, médiane, moyenne) pour chaque patient……..**28**

Tableau 7 : Variables glycémiques de dispersion pour chaque patient……...**29**

Tableau 8 : Estimation des coefficients de corrélation entre la variable et le rapport THFs/THE…….**30**

Tableau 9 : Estimation des coefficients de corrélation entre la variable et le rapport THFs/THE en excluant la valeur extrême du rapport THFs/THE……**31**

ANNEXES

Annexe 1 : Rapports THFs/THE obtenus chaque jour pour chaque patient……**41**

Annexe 2 : Variables glycémiques du patient 1……...**41**

Annexe 3 : Variables glycémiques du patient 1 bis……..**41**

Annexe 4 : Variables glycémiques du patient 2……...**42**

Annexe 5 : Variables glycémiques du patient 3……...**42**

Annexe 6 : Variables glycémiques du patient 4……...**42**
Annexe 7 : Variables glycémiques du patient 5……...**42**
Annexe 8 : Variables glycémiques du patient 6……...**43**
Annexe 9 : Variables glycémiques du patient 7……...**43**

LISTE DES ABREVIATIONS

11β-HSD1 : 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1

11β-HSD2 : 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2

ACTH : adrenocorticotropic hormone

Anticorps anti-GAD : anticorps anti-glutamate décarboxylase

Anticorps anti-IA2 : anticorps anti-tyrosine phosphatase

ARNm : acide ribonucléique messager

CRH : corticotropin releasing hormone

H6PDH : hexose-6-phosphate déshydrogénase

HbA1c : hémoglobine glyquée

IDH : isocitrate déshydrogénase

IGF-1 : insulin-like growth factor type 1

QI : quotient d'intelligence

THE : tétrahydrocortisone

THF : tétrahydrocortisol

MAGE : mean amplitude of glucose excursion

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 est une maladie métabolique due à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, conduisant à une carence totale en insuline [1]. Le diabète de type 1 se définit par une insulinopénie ayant pour conséquence une hyperglycémie chronique : glycémie mesurée à jeun supérieure à 1,26 g/l (à deux reprises) ou supérieure à 2 g/l quel que soit le moment, accompagnée de signes d'hyperglycémie. C'est une maladie auto-immune identifiable grâce à des auto-anticorps spécifiques, détectables dans 95% des cas lors du diagnostic (anticorps anti-îlots, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA2), anti-insuline).

Le diabète de type 1 représente 15% des diabètes tout âge confondu, et 90% des diabètes dans l'enfance et l'adolescence. Sa prévalence en France est de 200 000. Son incidence mondiale moyenne est de 7,8 pour 100 000 habitants par an, et elle est en augmentation constante (+2 à 5% par an) en particulier chez les plus jeunes enfants. L'incidence du diabète de type 1 présente une grande disparité selon les pays, avec un gradient Nord-Sud [2]. La genèse de cette maladie est un mécanisme complexe mettant en jeu des facteurs de prédisposition génétique (gènes de susceptibilité) et des facteurs environnementaux, qui ne sont pas entièrement connus [3].

Le diabète de type 1 apparaît généralement chez l'enfant, et la symptomatologie est souvent bruyante. La découverte de la maladie se fait le plus souvent lors du syndrome cardinal classique (polyuro-polydipsie, amaigrissement, polyphagie), accompagné dans environ 40% des cas chez l'enfant d'une acidocétose inaugurale [4].

La physiopathologie du diabète de type 1 implique une activation anormale du système immunitaire chez des sujets prédisposés, conduisant à une réponse inflammatoire des îlots de Langerhans (insulite) ainsi qu'une réponse humorale avec production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules β, sécrétrices d'insuline. Leur destruction est progressive et, lorsque qu'elle atteint 80 à 90% du pool cellulaire, les symptômes du diabète apparaissent, conséquences de l'insulinopénie [3]. L'insuline, sécrétée par le pancréas endocrine en réponse à l'ingestion de glucides, est une hormone hypoglycémiante. Elle permet l'utilisation du glucose par de nombreux organes pour le métabolisme énergétique (muscles, tissu adipeux) et le fonctionnement cérébral. Elle a une action directe sur les cellules hépatiques, permettant le stockage des glucides sous forme de glycogène (glycogénogenèse) dans le foie et inhibant la production endogène de glucose

(néoglucogenèse) [5]. En l'absence d'insuline, le glucose sanguin ne pénètre pas dans la cellule, conduisant à une augmentation du glucose dans la circulation sanguine, créant une hyperglycémie. Il existe donc une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, une augmentation de la lipolyse et de la cétogenèse afin de maintenir le métabolisme énergétique. Lorsque cette situation dure, elle peut mener à une cétonémie et à une acidose métabolique, appelée acidocétose, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [6].

Le traitement du diabète de type 1 a pour but de substituer l'insuline qui n'est plus sécrétée. Il existe de nombreuses modalités d'insulinothérapie (schéma à 2 injections, basale-bolus, pompe à insuline, insulinothérapie fonctionnelle), mises en place en fonction de l'âge du patient, de sa compréhension de la maladie, de l'adhésion de la famille, des habitudes de vie et de nombreux autres paramètres. L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille est une partie intégrante et indispensable de sa prise en charge, ayant pour objectif une autonomisation maximale, adaptée à chaque situation [2]. Les injections d'insuline s'accompagnent d'une auto-surveillance glycémique, afin d'adapter les doses et de gérer les situations d'urgence [7].

L'équilibre glycémique peut être évalué à moyen terme par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), marqueur de la glycation non enzymatique et définitive des protéines, secondaire à l'hyperglycémie chronique. Du fait de la durée de vie des hématies, l'HbA1c reflète l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédents. La valeur de l'HbA1c est corrélée au risque de complications micro- et macro-vasculaires [8, 9]. L'objectif est d'obtenir un taux d'HbA1c < 7% chez l'adulte et < 7,5% chez l'enfant (en l'absence d'hypoglycémies sévères) [3].

Comme toute maladie chronique, le diabète de type 1 comporte de nombreuses complications à court, moyen et long terme [10]. Les complications à long terme sont microvasculaires avec la microangiopathie et ses différentes atteintes (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), mais aussi macrovasculaires car le diabète représente un facteur de risque cardiovasculaire à part entière (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Les complications microangiopathiques doivent être recherchées (fond d'œil, microalbuminurie) à partir de l'âge de 11 ans si le diabète évolue depuis 2 ans, ou dès 9 ans si le diabète est présent depuis 5 ans. Le dépistage des complications macrovasculaires ou des facteurs de risque cardiovasculaires ne débute pas avant l'âge de 12 ans (profil lipidique, mesure de pression artérielle) [3].

INTRODUCTION A LA RECHERCHE

I. Conséquences neuropsychologiques du diabète

a. Chez l'adulte

Le diabète est associé à des complications à long terme, et en particulier au niveau cérébral. En effet, différentes études montrent que les adultes atteints de diabète de type 1 depuis l'enfance ou l'adolescence et les adultes atteints de diabète de type 2, ont des anomalies cognitives discrètes avant 60 ans (intelligence, flexibilité cognitive, psychomotricité). Les jeunes adultes présentant un diabète de type 1 révélé avant l'âge de 7 ans ont des performances cognitives moins bonnes que les adultes dont le diabète a débuté plus tard. L'âge au diagnostic de diabète, le type de diabète et la présence de comorbidités sont des facteurs cruciaux influençant la cognition. En ce qui concerne les patients de plus de 60 ans, des études longitudinales considèrent le diabète de type 2 comme un facteur de risque de déclin cognitif lié à l'âge et de démence, ce qui est à modérer car de nombreux facteurs sont intriqués, en particulier les comorbidités cardiovasculaires [11].

D'autre part, le diabète est également associé aux troubles de l'humeur [12]. Une méta-analyse d'études longitudinales publiée en 2012 [13] obtient une incidence de dépression plus élevée dans la population diabétique adulte par rapport à la population non diabétique (1,6% versus 1,4% par an), le diabète représentant un facteur de risque de dépression avec un risque relatif de 1,29. Une méta-analyse s'intéressant au diabète de type 2 retrouve une prévalence de dépression jusqu'à 17,6% contre 9,8% dans la population générale [14]. La prévalence de la dépression dans le diabète de type 1 chez l'adulte atteint 12 à 13% dans une autre méta-analyse [15]. La dépression chez les femmes diabétiques est plus élevée (28%) par rapport aux hommes diabétiques (18%) [16]. Enfin, des études animales mettent en évidence une diminution de la neurogenèse hippocampique chez des rats diabétiques, suggérant un certain rôle d'anomalies de l'hippocampe dans la genèse des troubles cognitifs et des troubles de l'humeur observés chez le sujet diabétique [17].

b. Chez l'enfant

Le diabète a un impact neuropsychologique qui attire l'attention chez l'enfant, car les premières années de vie sont cruciales pour le développement cérébral, faisant de cette période de la vie un moment particulièrement vulnérable [18]. De nombreuses études ont montré des performances cognitives moindres chez les enfants diabétiques par rapport aux enfants non diabétiques. Les domaines de l'attention, la fonction exécutive et la mémoire sont les plus touchés. Des études longitudinales ont montré des résultats de score de QI (quotient d'intelligence) et de performance scolaire plus bas chez les enfants diabétiques de type 1 [18]. Trois principaux facteurs influençant la cognition ont été étudiés, tels que l'âge d'apparition du diabète, la fréquence des épisodes d'hypogycémie sévère, le mauvais équilibre glycémique (hyperglycémie chronique). Les études évaluant l'impact des hypoglycémies sévères sur les fonctions cognitives sont contradictoires. L'hyperglycémie chronique semble influencer négativement l'intelligence verbale et la mémoire de travail. Enfin, il a été montré que la précocité d'apparition du diabète est délétère pour la mémoire, l'apprentissage, l'attention, les fonctions exécutives et le niveau scolaire. A la lumière de ces études, notre inquiétude grandit quant au pronostic cognitif des enfants diabétiques, car l'incidence du diabète de type 1 augmente chaque année, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans (+7,6% par an en Aquitaine), qui sont les plus vulnérables car leur développement cérébral n'est pas achevé [19].

Des études transversales ou prospectives retrouvent une plus grande fréquence de troubles de l'humeur (symptômes dépressifs et anxiété) chez les enfants diabétiques par rapport à la population générale du même âge [20]. Dans une étude concernant une population d'enfants âgés de 10 à 18 ans atteints de diabète de type 1, une fréquence de 15 % d'enfants présentant des symptômes dépressifs mesurés à partir d'un auto-questionnaire a été retrouvée, soit une fréquence estimée double de la dépression dans la population pédiatrique non diabétique [21]. Actuellement, les mécanismes physiopathologiques des troubles de l'humeur chez le diabétique sont mal connus, et les études ne permettent pas de conclure sur l'association entre dépression et contrôle métabolique du diabète. Cependant, de nombreuses hypothèses existent, en particulier concernant l'axe corticotrope, car il semble exister une hyperactivation de cet axe chez les sujets dépressifs comme chez les sujets diabétiques [22].

II. Intérêt de l'étude de l'axe corticotrope dans le diabète de type 1

a. Métabolisme/régulation du cortisol

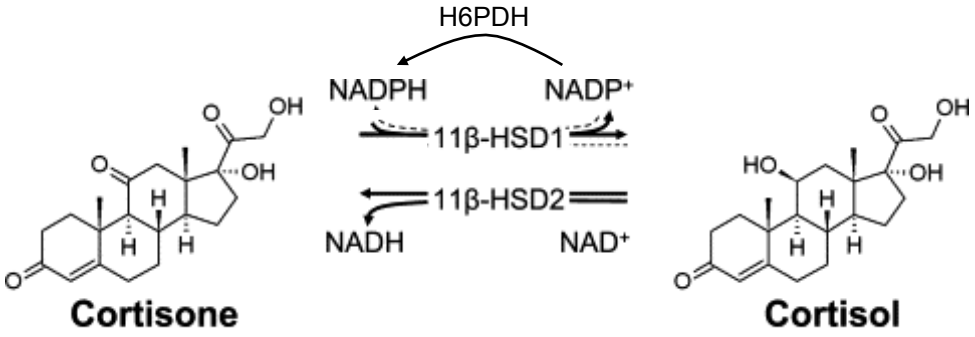
i. *Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*

A l'état basal et en réponse à un stress, l'axe corticotrope, ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien aboutit à la sécrétion et à la libération dans le sang d'hormones stéroïdiennes : les glucocorticoïdes. La *corticotropin releasing hormone* (CRH) est produite par l'hypothalamus et stimule la sécrétion d'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH) par l'anté-hypophyse, qui va à son tour induire la libération des glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Les glucocorticoïdes régulent leur propre libération par un rétrocontrôle négatif sur les structures composantes de l'axe (hypothalamus et hypophyse) afin d'empêcher une libération prolongée dans le temps, qui serait délétère pour l'organisme. L'axe corticotrope est un système neuroendocrinien majeur qui intervient dans la régulation de nombreux systèmes biologiques, comme la régulation du métabolisme glucidique, du système immunitaire inné et du fonctionnement cérébral (mémoire, émotions, humeur).

ii. *Métabolisme périphérique du cortisol*

Le cortisol est la principale hormone impliquée dans la régulation du stress et sa biodisponibilité tissulaire est régulée par la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1). Cette enzyme contrôle la concentration tissulaire des glucocorticoïdes en catalysant la transformation de cortisone inactive en cortisol actif [23].

Figure 1 : Conversion cortisone/cortisol par les enzymes 11β-HSD



Elle est présente au niveau du foie, du tissu adipeux, du muscle et de différentes structures cérébrales comme l'hippocampe (structure impliquée dans la régulation de l'humeur, de la mémoire et de la cognition) et l'hypothalamus. Elle existe sous deux iso-formes : la 11β-HSD1 (activité réductase) et la 11β-HSD2 (activité déshydrogénase). La 11β-HSD1 convertit la cortisone inactive en cortisol actif chez l'homme, et la 11-déhydrocorticostérone en corticostérone chez le rongeur. La 11β-HSD2, à l'inverse, transforme le cortisol en cortisone (ou la corticostérone en 11-déhydrocorticostérone chez le rongeur) et est principalement exprimée au niveau du rein. La 11β-HSD1 est une enzyme NADPH dépendante. Ce cofacteur est régénéré par l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PDH), enzyme exprimée dans les hépatocytes et les adipocytes, jouant ainsi un rôle dans le contrôle de l'activité de la 11β-HSD1. Une autre enzyme, l'isocitrate déshydrogénase (IDH) contrôle la biodisponibilité de la NADPH et peut donc promouvoir l'activité réductase de la 11β-HSD1. La régulation de la 11β-HSD1 reste encore à explorer mais on sait grâce à des études *in vitro* sur culture de cellules hépatiques de rat 2S FAZA, que son activité est augmentée par la dexaméthasone et diminuée par l'insuline et l'IGF-1 [24]. Une étude similaire cette fois sur des cultures primaires d'hépatocytes de rats montre les mêmes résultats : l'hormone de croissance et l'insuline inhibent l'activité de la 11β-HSD1 *in vitro* [25].

b. Association de l'axe corticotrope aux troubles cognitifs et aux troubles de l'humeur

i. *Association avec l'axe corticotrope*

Les anomalies de l'axe corticotrope ont été largement décrites chez les patients dépressifs. Il existe en effet chez ces patients une augmentation de la concentration plasmatique de cortisol, un cortex surrénalien plus volumineux et une augmentation de la concentration en cortisol et en CRH dans le liquide céphalo-rachidien. De plus, la sécrétion de cortisol n'est pas abaissée lors du test de freination à la dexaméthasone, et cette freination est rétablie lorsque le traitement du syndrome dépressif est administré [22]. Il est important de noter que les patients atteints de syndrome de Cushing développent dans 67% des cas des symptômes dépressifs, mais il a également été démontré qu'ils présentent des altérations cognitives portant surtout sur la mémoire, et peuvent avoir une atrophie hippocampique. En effet, de nombreuses études soulignent l'effet délétère d'une exposition prolongée aux glucocorticoïdes sur l'hippocampe, structure cérébrale impliquée dans l'humeur et la mémoire [26].

ii. *Association avec la 11β-HSD1*

Le rôle de l'enzyme 11β-HSD1 a été étudié pour son implication dans la physiopathologie de troubles cognitifs (mémoire et apprentissage) et du vieillissement cérébral. Dans des études animales sur modèles murins, il a été montré une association entre le déclin cognitif et l'augmentation d'activité de la 11β-HSD1 au niveau de différentes structures cérébrales [27]. Dans un modèle de souris âgées 11β-HSD1-/- (invalidées pour le gène de la 11β-HSD1), il existe une augmentation des taux circulants de glucocorticoïdes alors que la concentration en cortisol au niveau de l'hippocampe est abaissée. Ces souris sont protégées des troubles cognitifs associés au vieillissement, avec un apprentissage équivalent aux souris jeunes [28]. Chez l'homme, les mêmes observations ont été rapportées avec une corrélation entre les taux sanguins de cortisol et les troubles de la mémoire. Les différents traitements inhibiteurs de la 11β-HSD1 protègent du déclin cognitif lié à l'âge autant chez l'homme que chez le rongeur [29].

c. Axe corticotrope : système dont l'activité est modifiée par le diabète

i. *Au niveau central (axe corticotrope)*

Il a souvent été décrit une hyperactivation de l'axe corticotrope avec un hypercortisolisme modéré chez les patients atteints de diabète de type 1 [30-34] dont les conséquences physiopathologiques sont peu connues. Plusieurs études menées chez l'homme montrent que les sujets diabétiques présentent des concentrations sériques de cortisol et d'ACTH à l'état basal, ainsi que des quantités de cortisol libre urinaire, plus élevées par rapport à des sujets non diabétiques [31, 32]. Les patients diabétiques ont également une diminution de la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle négatif lors du test de freination par la dexaméthasone [30]. Il semble qu'il existe une dérégulation de l'axe corticotrope avec une activité de base augmentée chez le diabétique, mais aussi en situation de stress avec un retour aux taux de base plus lent. D'autres études mettent en évidence une anomalie de la réponse au stress, qui est émoussée chez les sujets diabétiques de type 1, en particulier lors d'épisodes d'hypoglycémie chez l'enfant diabétique [35]. Les études animales ont permis de mieux comprendre les anomalies de l'axe corticotrope chez le sujet diabétique. Les différentes études réalisées par l'équipe d'O. Chan [36, 37] chez des rongeurs diabétiques montrent qu'il existe une hypersécrétion plasmatique de glucocorticoïdes à l'état de base, ainsi qu'une réponse plus ample et plus prolongée de la corticostérone et de l'ACTH en cas de stress. L'augmentation de l'expression d'ARNm de la CRH suggère que la sensibilité au rétrocontrôle négatif est diminuée. L'insulinothérapie restaure des concentrations basales

normales d'ACTH et de corticostérone, suggérant que l'hyperactivité de l'axe corticotrope est imputable à l'hyperglycémie chronique et/ou à l'insulinopénie. Le cortisol étant une hormone hyperglycémiante, on peut être amené à penser que l'élévation des concentrations des glucocorticoïdes est due à des épisodes d'hypoglycémie. Or l'hyperactivité de l'axe corticotrope a été observée en absence d'hypoglycémie chez ces rongeurs diabétiques. De plus, l'hyperglycémie chronique est directement responsable du défaut de réponse de l'axe corticotrope à l'hypoglycémie et au stress [38, 39]. Cette réponse au stress peut être améliorée par l'insuline, *via* son effet hypoglycémiant [40]. Les auteurs considèrent donc que la réponse de l'axe corticotrope à l'hypoglycémie ou au stress dépend du contrôle glycémique chez les rats diabétiques. En effet, malgré le traitement par insuline, la fonction de base de l'axe corticotrope reste élevée chez les rats diabétiques avec un mauvais équilibre glycémique.

Chez l'homme il a également été démontré un défaut de réponse de l'axe corticotrope lors d'un stress, en particulier lors d'hypoglycémies [41, 42]. Cette anomalie de réponse au stress est expliquée par un défaut d'adaptation d'origine centrale. De plus, chez l'enfant, la sécrétion nocturne de cortisol ne diffère pas entre les patients présentant des hypoglycémies nocturnes par rapport aux patients n'en présentant pas [43]. D'autre part, l'hypoglycémie émousse la réponse du cortisol lors d'un exercice chez le patient diabétique de type 1 [44]. Ces observations montrent que l'hypoglycémie joue un rôle dans la dérégulation de l'axe corticotrope, mais cette fois plutôt dans le sens d'une baisse d'activité.

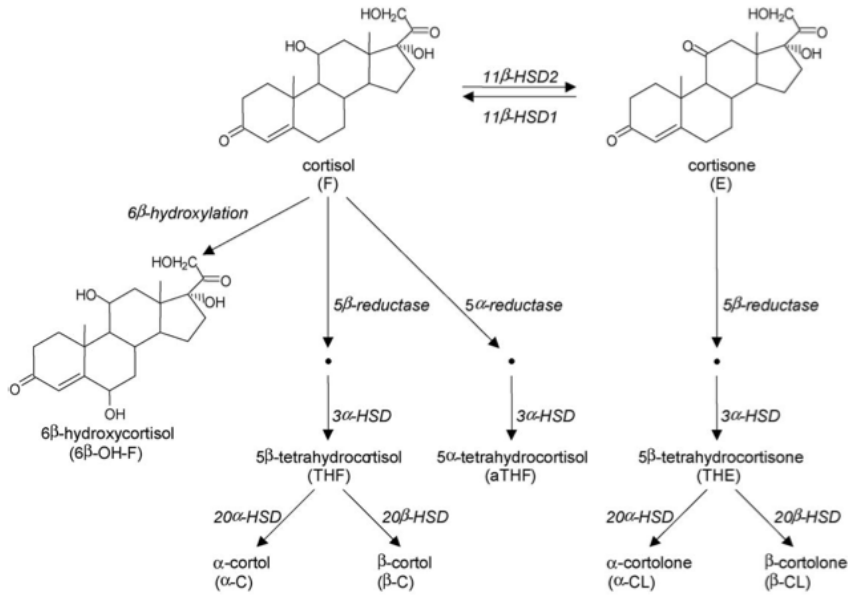
ii. *Au niveau périphérique (11β-HSD1)*

La 11β-HSD1 a largement été étudiée chez les patients diabétiques de type 2 car elle serait impliquée dans la pathogénèse du syndrome métabolique, de l'insulinorésistance et de l'obésité, *via* l'augmentation tissulaire du cortisol en particulier au niveau hépatique [45]. En effet il a été montré dans différentes études que l'activité hépatique de la 11β-HSD1 est augmentée chez les sujets atteints de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique. De nombreux travaux s'intéressent actuellement aux effets métaboliques des inhibiteurs de la 11β-HSD1 chez ces patients, faisant l'hypothèse d'une amélioration de l'homéostasie glucidique et lipidique [46].

Paradoxalement, le rôle de la 11β-HSD1 chez le sujet diabétique de type 1 et en particulier chez l'enfant, est mal connu. Une des façons d'apprécier l'activité de la 11β-HSD1 est de mesurer l'excrétion des métabolites urinaires du cortisol après activité de la 5α-réductase et de la 5β-réductase : [allo-tétrahydrocortisol (allo-THF), tétrahydrocortisol (THF), tétrahydrocortisone (THE)]. La somme allo-THF+THF+THE évalue la production totale de

cortisol, alors que le rapport (allo-THF+THF)/THE reflète l'activité de la 11β-HSD1. Chez la personne non obèse, le rapport THFs/THE est une bonne estimation de l'activité de la 11β-HSD1 hépatique.

Figure 2 : Métabolisme périphérique du cortisol



Les études d'activité de la 11β-HSD1 chez le sujet diabétique de type 1 sont peu nombreuses et contradictoires. La première étude réalisée à ce sujet montrait un rapport THFs/THE urinaire plus bas par rapport aux sujets contrôles [47]. Récemment, une étude de la même équipe portant sur 14 patients, suggère que la production de métabolites urinaires du cortisol sur 24 heures est plus basse chez les patients diabétiques et que le rapport THFs/THE n'est pas différent des contrôles [48]. A notre connaissance, une seule étude a mesuré les métabolites du cortisol sur les urines de 24 heures chez des enfants diabétiques, et les résultats n'ont pas montré de modification de l'activité de la 11β-HSD1 [49].

Une étude récemment menée par le Pr Pascal Barat [50] suggère une hyperactivité nocturne de la 11β-HSD1, appréciée sur les urines de la nuit, chez des enfants diabétiques par rapport à des sujets contrôles. Le tableau 1 rapporte les résultats de cette étude : le rapport THFs/THE est significativement ($p<0,0001$) plus élevé chez les patients diabétiques (0,68) par rapports aux sujets contrôles (0,45).

Tableau 1 : Comparaison du rapport THFs/THE des patients diabétiques par rapport aux contrôles
Tableau adapté de Barat *et al*, *Nocturnal activity of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is increased in type 1 diabetic children*. Diabetes Metab 2012.

Urine glucocorticoids metabolites

	Diabetic patients ($n=45$)	Sibling control subjects ($n=23$)	P
F/cr (μg/nmol)	4,6 [1.0–30.9]	3.6 [2.6–13.3]	0.21
E/cr (μg/nmol)	6.5 [2.5–38.0]	5.6 [2.9–17.1]	0.15
THFs (5α + 5β THF)/cr (μg/nmol)	110 [39–396]	85 [45–188]	0.07
THE/cr (μg/nmol)	139 [55–441]	178 [67–508]	0.09
F/E	0.68 [0.40–1.53]	0.72 [0.44–1.18]	0.68
5 α TFH/5β THF	0,12 [0,02–0,42]	0,12 [0,03–1,18]	0.07
THFs/THE	0.68 [0.45–1.18]	0.45 [0.27–0.98]	< 0.0001

Values are expressed as medians [range]. Comparisons were made using the Mann-Whitney test, with a P value < 0.05 indicating a statistically significant difference.

Ces résultats pourraient, parallèlement à l'hyperactivation de l'axe corticotrope, expliquer l'hypercortisolisme modéré décrit chez les patients atteints de diabète de type 1. Le fait que cette étude ait retrouvé un rapport THFs/THE plus élevé chez les enfants diabétiques sur les urines de la nuit, alors que d'autres retrouvaient un rapport normal sur les urines de 24 heures d'adultes et d'enfants diabétiques, suggère que l'étude des urines nocturnes permet de détecter des variations subtiles de l'activité de la 11β-HSD1. Une des explications pour l'augmentation de la 11β-HSD1 hépatique chez les enfants diabétiques est la carence relative en insuline au niveau du foie : il existerait un défaut d'inhibition de l'activité de la 11β-HSD1 hépatique par l'insuline exogène, en lien avec son mode d'administration sous-cutanée chez l'enfant. Contrairement à l'insuline sécrétée par le pancréas, l'insuline injectée par voie sous-cutanée ne présente pas de premier passage hépatique, mais va se distribuer de façon homogène au niveau des différents organes cibles. J'ai abordé cette hypothèse lors de mon Master 2 au sein du laboratoire NutriNeuro à Bordeaux. Nos résultats chez des ratons diabétiques semblent conforter cette explication mais ne sont pas encore publiés. Nous avons comparé 4 groupes de ratons : un groupe contrôle, un groupe de ratons diabétiques non traités, un groupe de ratons diabétiques traités par insuline sous-cutanée et un groupe de ratons diabétiques traités par insuline intra-péritonéale. Nos résultats montrent une expression de la 11β-HSD1 hépatique plus élevée chez les ratons traités par insuline sous-cutanée par rapport aux ratons traités par insuline intrapéritonéale, pour un même équilibre du diabète.

Parmi les grandes questions concernant la régulation de la 11β-HSD1, on connaît mal la relation entre l'activité de la 11β-HSD1 et les variations glycémiques. Il a été montré *in vitro* sur des cultures d'hépatocytes de rats contrôles versus diabétiques, une augmentation d'expression des enzymes 11β-HSD1 et H6PDH, corrélée à la glycémie mais pas à l'insulinémie [51]. L'hyperglycémie chez le rat diabétique serait donc impliquée dans

l'activation de la 11β-HSD1. Cependant, une autre étude *in vitro* sur des microsomes hépatiques de rats diabétiques, ne retrouve pas de modification d'activité de la 11β-HSD1 par l'insuline [52]. Notre projet quant à lui s'intéresse à l'effet des hypoglycémies nocturnes sur la variation d'activité nocturne de la 11β-HSD1 chez des enfants diabétiques de type 1.

DEUXIEME PARTIE

HYPOTHESE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS

Nous disposons de données préliminaires chez l'enfant, recueillies par notre équipe, s'intéressant à la variabilité intra-individuelle d'activité nocturne de la 11β-HSD1 chez des enfants diabétiques et chez des témoins. La variabilité de cette activité serait plus importante chez les sujets diabétiques par rapport aux témoins.

Notre hypothèse de travail est que la variation de l'activité nocturne de la 11β-HSD1 est fonction des glycémies et notamment des épisodes d'hypoglycémies, qui pourraient stimuler la synthèse périphérique de cortisol afin de rétablir une normoglycémie.

L'objectif principal de notre étude est de rechercher une association entre les mesures du rapport THFs/THE sur les urines de la nuit et les mesures quantifiant les hypoglycémies de la nuit correspondante, à partir du suivi en continu des mesures de glucose interstitiel par capteur de glucose sous-cutané.

Notre objectif secondaire est de rechercher une association entre les mesures du rapport THFs/THE sur les urines de la nuit et les mesures quantifiant les variations glycémiques de la nuit correspondante à partir du suivi en continu des mesures de glucose interstitiel par capteur de glucose sous-cutané.

Nos critères de jugement sont :

- Les mesures de glucose interstitiel obtenues par capteur de glucose sous-cutané de 22h à 7h
- Le rapport THFs/THE sur les urines de la nuit
- Pour la quantification des hypoglycémies nocturnes :
  - le temps passé < 70 mg/dl
  - le temps passé < 50 mg/dl
- Pour la quantification des variations des glycémies nocturnes :
  - niveau moyen des glycémies : moyenne et médiane
  - dispersion : minimum, maximum, étendue (maximum-minimum), 1er quartile, 3ème quartile, étendue interquartile, écart-type, somme des carrés des écarts, index MAGE.

L'index MAGE (mean amplitude of glucose excursion) est un outil permettant d'évaluer la variabilité glycémique intra-journalière, à partir du suivi en continu des mesures de glucose interstitiel par capteur de glucose [53-55]. Le principe de cet indice est d'estimer les augmentations et diminutions majeures de la glycémie. L'index MAGE est calculé par la moyenne des différences (delta) entre des pics et nadirs consécutifs de glycémie, à condition que ces différences soient supérieures à l'écart-type de la valeur moyenne de la glycémie journalière. La mesure des deltas peut se faire dans le sens nadir-pic ou pic-nadir, la direction étant choisie par la première augmentation ou diminution de glycémie supérieure à l'écart-type. Ainsi, l'index MAGE ne dépend pas de la valeur moyenne de glycémie, et il quantifie les oscillations majeures de glycémies, excluant les oscillations mineures.

PATIENTS ET METHODES

I. Inclusion des patients

Cette étude a été proposée entre avril 2012 et juin 2014 à des patients suivis pour un diabète de type 1 à l'Hôpital des Enfants du CHU de Bordeaux, chez lesquels une pose de capteur glycémique iPro2 Medtronic a été retenue dans le cadre du suivi de soin courant. Ces patients n'avaient pas d'autre maladie associée, et ont donné leur consentement pour cette étude.

II. Holter glycémique

Le capteur était placé et retiré par une infirmière dans le service des consultations à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, pour une durée de 6 jours. Le capteur a permis de mesurer le glucose interstitiel toutes les 5 minutes pendant 6 jours consécutifs. Les données de glycémie ont été enregistrées grâce au capteur iPro2 de Medtronic, puis envoyées lors du retrait du capteur sur le site internet dédié à l'analyse des données de Medtronic. Nous avons recueilli les fichiers export de la base de données sous forme de tableurs Excel. Nous nous sommes intéressés aux glycémies nocturnes sur la période choisie de 22h à 7h.

III. Recueil des urines

Afin de mesurer l'activité nocturne de la 11β-HSD1, nous avons demandé aux patients de recueillir les premières urines du matin (correspondant donc aux urines de la nuit) chaque jour de portage du holter glycémique. Le profil des stéroïdes urinaires pour chaque enfant et pour chaque nuit a donc pu être déterminé.

IV. Profil des stéroïdes urinaires : chromatographie liquide haute performance tandem spectrométrie de masse (HPLC)

Les standards des stéroïdes (cortisol, cortisone, tétrahydrocortisol (THF), allo-tétrahydrocortisol (allo-THF), tétrahydrocortisone (THE), alpha-cortol, beta-cortol, alpha-cortolone, beta-cortolone) ont été fournis par Steraloids Inc Newport, et le standard interne (IS) (6-alpha-méthylprednisolone) par Sigma-Aldrich (St Louis, Etats-Unis). Le dichlorométhane et l'acétate de sodium ont été fournis par VWR (VWR International, LLC, West Chester, PA, Etats-Unis). La béta-glucoronidase/arylsulfatase a été fournie par Roche Applied Science (Penzberg, Allemagne).

Les solutions de stockage étaient préparées dans du méthanol pour chaque standard et l'IS à la concentration 1 mg/mL. Une courbe de calibration à huit points a été préparée en mélangeant chaque solution de stéroïdes et par des dilutions en séries afin d'obtenir des concentrations à 10000, 5000, 1000, 500, 100, 50, 10 et 5 ng/mL. Après addition de 150 µL de tampon d'acétate de sodium et de 50 µL d'IS (10 µg/mL), la courbe de calibration était extraite par DCM dans les mêmes conditions que les échantillons d'urine.

Après centrifugation d'un aliquot de 1,2 mL d'urines à 3000 rpm, 125 µL de tampon d'acétate de sodium (0,5 M, pH 5,1) et 25 µL de beta-glucoronidase/arylsulfatase ont été ajoutés. Après 3 heures d'incubation à 55°, 50 µL d'IS ont été ajoutés, et les stéroïdes des échantillons ont été extraits avec 5 mL de dichlorométhane. Finalement, 4 mL ont été évaporés et les extraits stéroïdiens ont été reconstitués avec 300 µL de phase mobile. Deux µL ont été injectés dans le module de séparation Acquity UPLC (Waters, Millport, Etats-Unis), contrôlé par le logiciel Masslynx. La séparation des stéroïdes a été effectuée à 50° sur une colonne Acquity UPLC ® BEH 1,7 µm 2,1x100 mm et une pré-colonne 3/PK BEH C18 1,7 µm VanGuard^{TM} 2.1x5 mm dans les conditions suivantes : débit de 0,4 mL/min avec une phase mobile constituée d'une phase A (acétate d'ammonium 10mM) et d'une phase B (méthanol) pendant une durée totale de 10 minutes (débit %A %B : [0 min] 65/35; [4.5 min] 40/60; [6 min] 5/95; [7.5 min] 65/35). Un détecteur Acquity TQD (Waters) avec ionisation par électrospray (ESI) en mode ionique positif a été utilisé pour la détection en mode monitoring réaction multiple (MRM). Les conditions opératoires étaient : température de la

source ESI 120°, température d'évaporation 400°, débit de gaz 50L/h, voltage capillaire 1.5 kV, pression du gaz de collision MS (argon) 3 10^{-3} mBar. La transition de masse, limites de sensibilité, linéarité et CV intra inter apparaissent dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2 : Limites de quantification de chaque stéroïde

	Limite de quantification	Contrôle de qualité de niveau bas	Contrôle de qualité de niveau haut
	(ng/mL)	CV (%)	CV (%)
cortisol	10	10%	13%
cortisone	10	14%	19%
THF	250	13%	16%
allo THF	100	10%	12%
THE	100	9%	15%
alpha cortol	50	18%	17%
beta cortol	100	16%	17%
alpha cortolone	100	13%	11%
beta cortolone	50	12%	17%

V. Analyses statistiques

Les jours correspondant à des données manquantes (glycémies ou urines) n'ont pas été analysés. D'autre part, le capteur glycémique ayant des limites de détection entre 40 et 400 mg/dl, certains jours ont été retirés de l'analyse lorsque les valeurs de glycémies étaient en dehors de cet intervalle.

Ainsi, chaque patient dispose d'une série de mesures recueillies sur 3 à 6 jours. Les paramètres étudiés pour décrire les variations glycémiques sont extraits des données des capteurs qui mesurent le glucose interstitiel toutes les 5 minutes (108 mesures de glycémie par nuit) et sont les suivants :

- le minimum
- le maximum
- l'étendue (maximum-minimum)
- la médiane
- le 1er quartile
- le 3ème quartile
- l'étendue interquartile
- la moyenne
- l'écart type
- la somme des carrés des écarts

- le temps passé < 70 mg/dl (en minutes) : nombre de valeurs de glycémie < 70 mg/dl (entre 22h et 7h) x 5 minutes
- le temps passé < 50 mg/dl (en minutes) : nombre de valeurs de glycémie < 50 mg/dl (entre 22h et 7h) x 5 minutes
- le temps passé > 200 mg/dl (en minutes) : nombre de valeurs de glycémie > 200 mg/dl (entre 22h et 7h) x 5 minutes
- le temps passé > 250 mg/dl (en minutes) : nombre de valeurs de glycémie > 250 mg/dl (entre 22h et 7h) x 5 minutes
- l'index MAGE

Pour l'ensemble des patients, on dispose au total de 37 mesures, chacune comportant le rapport THFs/THE et l'ensemble des paramètres décrivant les variations glycémiques.

Pour chaque variable décrivant les variations glycémiques, le coefficient de corrélation entre la variable et le rapport THFs/THE a été estimé :

1) en situation de données indépendantes ;

2) en prenant en compte le fait que les mesures sont répétées chez un même sujet avec un modèle mixte. Les bornes inférieures et supérieures du coefficient de corrélation estimé avec le modèle mixte ont été calculées ainsi que la p-value.

Une première analyse est faite sur toutes les données. Une deuxième analyse a été réalisée en excluant la mesure comportant une valeur extrême du rapport THFs/THE (1,91).

RESULTATS

I. Description de la population

7 patients ont été inclus au total, dont un qui a bénéficié à deux reprises de la pose d'un holter glycémique et du dosage des stéroïdes urinaires. Notre échantillon de patients comporte une fille et 6 garçons, âgés entre 9 ans et 17 ans. Les informations concernant le suivi du diabète de ces enfants sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Description de la population étudiée

	sexe	âge au diagnostic de diabète de type 1	âge lors de la pose du capteur glycémique	type d'insulinothérapie	HbA1c %	justification de la pose du capteur
Patient 1	M	8 ans 6 mois	15 ans 3 mois	basale bolus	9,6	hypoglycémies et déséquilibre
Patient 1 bis	M	8 ans 6 mois	17 ans 2 mois	basale bolus	8,4	hypoglycémies et déséquilibre
Patient 2	M	2 ans 6 mois	9 ans 8 mois	pompe à insuline	8,1	hypoglycémies sévères
Patient 3	M	10 ans	15 ans 9 mois	basale bolus + semi-lente	7,7	hypoglycémies le soir
Patient 4	F	3 ans	10 ans 9 mois	basale bolus	9,5	hyperglycémies à jeun, déséquilibre
Patient 5	M	12 mois	10 ans 8 mois	basale bolus + semi-lente	7,1	hypoglycémies mal comprises
Patient 6	M	8 ans 1 mois	13 ans 4 mois	basale bolus	8,7	hyperglycémies et déséquilibre
Patient 7	M	10 ans 9 mois	13 ans 10 mois	pompe à insuline	8,5	déséquilibre, évaluation des besoins de base

Le patient 1 et le patient 1 bis représentent le même patient, ayant bénéficié du capteur en 2012 et 2014.

II. Description des mesures de l'activité de la 11β-HSD1 (rapport THFs/THE)

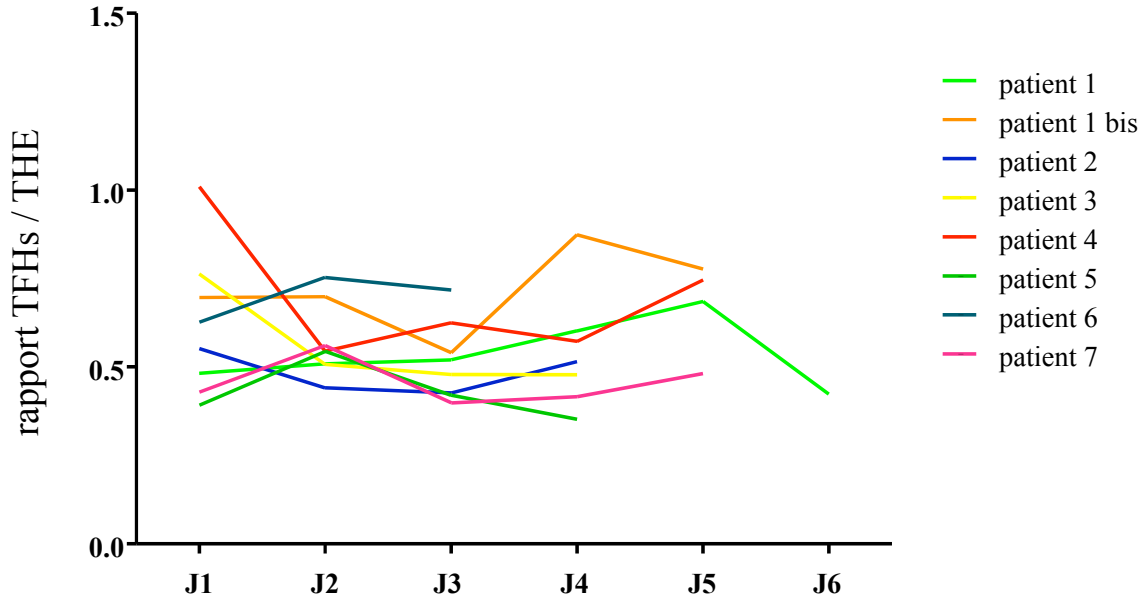
Le tableau 4 présente la médiane et les bornes du rapport THFs/THE pour chaque patient. Les mesures du rapport THFs/THE sont représentées dans la figure 3 pour chaque jour et pour chaque patient. On remarque que le patient 7 présente l'étendue la plus petite, car le rapport THFs/THE ne varie que de 54% (0,40 à 0,56). A l'opposé, c'est le patient 3 qui présente la plus grande variabilité du rapport THFs/THE avec une variation de 397% (0,48 à 1,91 qui est la valeur la plus extrême retrouvée).

Tableau 4 : Rapport THFs/THE pour chaque patient.

	Rapport THFs/THE			
	médiane	**borne inférieure**	**borne supérieure**	**nombre de jours étudiés**
Patient 1	0,51	0,42	0,69	6
Patient 1 bis	0,70	0,54	0,87	5
Patient 2	0,48	0,43	0,55	4
Patient 3	0,51	0,48	1,91	5
Patient 4	0,60	0,54	1,01	6
Patient 5	0,39	0,35	0,54	5
Patient 6	0,74	0,63	1,00	4
Patient 7	0,43	0,40	0,56	5

Les médianes du rapport THFs/THE sont calculées sur un nombre différent de jours pour chaque patient

Figure 3 : Rapport THFs/THE en fonction du temps pour chaque patient



III. Description des mesures évaluant la variabilité glycémique

Les tableaux 5, 6 et 7 présentent les variables glycémiques pour chaque patient, exprimées en médiane et bornes. On distingue les variables quantifiant les hypoglycémies et les hyperglycémies, les variables de niveau moyen de glycémie et les variables de dispersion.

Tableau 5 : Quantification des hypoglycémies et des hyperglycémies et rapport THFs/THE pour chaque patient.

	rapport THFs/THE			**variables glycémiques**											
	médiane	**min**	**max**	**temps passé < 50 mg/dl**			**temps passé < 70 mg/dl**			**temps passé > 200 mg/dl**			**temps passé > 250 mg/dl**		
				médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max
Patient 1	0,51	0,42	0,69	0	0	125	78	0	285	0	0	195	0	0	0
Patient 1bis	0,70	0,54	0,87	0	0	0	41	0	225	121	0	310	33	0	160
Patient 2	0,48	0,43	0,55	0	0	0	0	0	5	260	75	420	175	0	355
Patient 3	0,51	0,48	1,91	0	0	0	60	0	165	0	0	125	0	0	85
Patient 4	0,60	0,54	1,01	0	0	110	10	0	210	118	0	430	13	0	80
Patient 5	0,39	0,35	0,54	0	0	0	0	0	0	510	295	535	415	10	535
Patient 6	0,74	0,63	1,00	0	0	80	0	0	135	373	280	540	273	70	540
Patient 7	0,43	0,40	0,56	0	0	10	0	0	0	0	0	415	0	0	220

Les valeurs sont exprimées en médiane et bornes.min = minimum (borne inférieure) ; max = maximum (borne supérieure)

Tableau 6 : Variables glycémiques (minimum, maximum, 1er et 3ème quartile, médiane, moyenne) pour chaque patient.

	rapport THFs/THE			variables glycémiques																
	médiane	min	max	minimum			maximum			1er quartile (Q)			3ème quartile (Q)			médiane			moyenne		
				médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max
Patient 1	0,51	0,42	0,69	59	44	141	179	129	244	80	50	173	132	115	222	103	58	195	105	80	189
Patient 1bis	0,70	0,54	0,87	86	54	115	257	140	336	106	59	186	201	103	257	133	78	212	161	85	214
Patient 2	0,48	0,43	0,55	95	69	141	307	213	361	150	124	219	275	192	323	214	178	290	211	165	270
Patient 3	0,51	0,48	1,91	58	51	78	191	160	274	76	63	175	123	94	195	88	79	186	100	88	177
Patient 4	0,60	0,54	1,01	106	40	191	231	167	319	134	58	206	167	125	224	146	90	221	161	93	216
Patient 5	0,39	0,35	0,54	190	105	303	349	251	400	258	158	349	323	239	377	282	202	367	283	195	362
Patient 6	0,74	0,63	1,00	158	40	276	358	303	400	194	72	285	316	239	400	247	227	313	240	220	311
Patient 7	0,43	0,40	0,56	112	56	162	194	148	372	158	95	208	192	130	281	173	121	229	173	122	241

Les valeurs sont exprimées en médiane et bornes.
min = minimum (borne inférieure) ; max = maximum (borne supérieure)

Tableau 7 : Variables glycémiques de dispersion pour chaque patient.

	rapport THFs/THE			variables glycémiques														
	médiane	min	max	écart-type			étendue			écart interQ			MAGE			somme des écarts²		
				médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max	médiane	min	max
Patient 1	0,51	0,42	0,69	35	16	63	102	48	187	62	30	124	55	18	185	133459	29118	424628
Patient 1bis	0,70	0,54	0,87	52	24	90	186	82	247	76	37	136	102	43	240	316566	60124	871331
Patient 2	0,48	0,43	0,55	69	37	79	220	142	249	109	49	151	152	134	249	510020	147059	665076
Patient 3	0,51	0,48	1,91	31	26	56	126	109	196	46	19	60	126	83	196	103514	72224	338494
Patient 4	0,60	0,54	1,01	35	12	60	125	43	213	32	18	67	93	15	184	142983	14613	394849
Patient 5	0,39	0,35	0,54	44	24	58	146	97	185	81	28	225	126	39	148	211364	61083	361227
Patient 6	0,74	0,63	1,00	47	30	157	152	124	360	79	42	328	145	124	360	242454	96096	2635766
Patient 7	0,43	0,40	0,56	35	8	69	120	36	228	53	16	100	96	11	115	133372	6351	515448

Les valeurs sont exprimées en médiane et bornes.
min = minimum (borne inférieure) ; max = maximum (borne supérieure)

IV. Etude de l'association entre le rapport THFs/THE et les mesures de variabilité glycémique

L'analyse sur données complètes (tableau 8) et l'analyse excluant la valeur extrême du rapport THFs/THE (tableau 9) ne met pas en évidence de corrélation statistiquement significative entre le rapport THFs/THE et la quantification des hypoglycémies nocturnes. De même, sur les 2 analyses réalisées, on ne met pas en évidence d'association significative entre le rapport THFs/THE et les mesures de variabilité glycémique (quantification des hyperglycémies, niveau moyen de glycémie, dispersion glycémique et variabilité glycémique).

Tableau 8 : Estimation des coefficients de corrélation entre la variable et le rapport THFs/THE

	Estimation du coefficient de corrélation si données indépendantes	Estimation du coefficient de corrélation	Borne inférieure	Borne supérieure	Pr > |t|
Variable					
TEMPS PASSE < 50 mg/dl	-0.031651	-0.011062	-0.335398	0.313274	0.947177
TEMPS PASSE < 70 mg/dl	-0.013743	-0.063030	-0.399702	0.273641	0.716420
TEMPS PASSE > 200 mg/dl	-0.090546	-0.062053	-0.393702	0.269595	0.716579
TEMPS PASSE > 250 mg/dl	-0.087945	-0.057290	-0.388306	0.273725	0.736972
MINIMUM	-0.070047	-0.028316	-0.376758	0.320127	0.874595
MAXIMUM	0.016361	0.066776	-0.277077	0.410629	0.706349
1er QUARTILE	-0.096067	-0.053258	-0.401397	0.294881	0.766515
3eme QUARTILE	-0.113144	-0.050679	-0.402825	0.301466	0.779960
MEDIANE	-0.052747	0.030805	-0.328283	0.389893	0.867680
MOYENNE	-0.069312	0.001677	-0.353613	0.356968	0.992683
ECART-TYPE	0.053891	0.078437	-0.251229	0.408102	0.644580
ETENDUE	0.092388	0.104542	-0.226671	0.435755	0.541152
INTER-QUARTILE	-0.142046	-0.099701	-0.432523	0.233122	0.561815
INDEX MAGE	0.126724	0.118196	-0.211026	0.447419	0.487448
SOMME CARRES DES ECARTS	0.034322	0.059494	-0.272097	0.391086	0.727723

Tableau 9 : Estimation des coefficients de corrélation entre la variable et le rapport THFs/THE en excluant la valeur extrême du rapport THFs/THE (1,91)

	Estimation du coefficient de corrélation si données indépendantes	Estimation du coefficient de corrélation	Borne inférieure	Borne supérieure	Pr > |t|
Variable					
TEMPS PASSE < 50 mg/dl	0.000711	0.057365	-0.226365	0.341096	0.695014
TEMPS PASSE < 70 mg/dl	0.102394	0.046470	-0.255277	0.348218	0.765082
TEMPS PASSE > 200 mg/dl	-0.077924	-0.018935	-0.347090	0.309221	0.910793
TEMPS PASSE > 250 mg/dl	-0.128939	-0.020152	-0.345393	0.305090	0.904243
MINIMUM	0.005187	0.023646	-0.310129	0.357421	0.890595
MAXIMUM	-0.044904	-0.065204	-0.385262	0.254855	0.692813
1er QUARTILE	-0.135753	-0.086642	-0.421319	0.248034	0.615985
3eme QUARTILE	-0.160566	-0.085396	-0.436349	0.265557	0.637258
MEDIANE	-0.135143	-0.047812	-0.403889	0.308266	0.794413
MOYENNE	-0.128341	-0.076003	-0.425652	0.273646	0.673452
ECART-TYPE	-0.080890	-0.081320	-0.371572	0.208933	0.587429
ETENDUE	-0.067647	-0.095162	-0.388536	0.198213	0.530282
INTER-QUARTILE	-0.217684	-0.115788	-0.414141	0.182564	0.453452
INDEX MAGE	-0.150664	-0.183620	-0.465029	0.097789	0.211814
SOMME CARRES DES ECARTS	-0.067563	-0.076726	-0.370037	0.216585	0.612325

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'étudier l'association entre les mesures du rapport THFs/THE sur les urines de la nuit et les mesures quantifiant les hypoglycémies de la nuit correspondante, à partir du suivi en continu des mesures de glucose interstitiel par capteur de glucose sous-cutané. L'objectif secondaire était d'évaluer l'association entre les mesures du rapport THFs/THE et les mesures reflétant la variabilité glycémique.

L'analyse des résultats n'a pas permis de mettre en évidence de corrélation statistiquement significative d'une part entre la variation du rapport THFs/THE et la quantification des hypoglycémies nocturnes, d'autre part entre la variation du rapport THFs/THE et les mesures estimant la variabilité glycémique.

Il s'agit ici d'une étude exploratoire, dont l'intérêt réside dans son originalité car il n'existe à notre connaissance aucune autre étude chez l'enfant diabétique évaluant l'influence des variations glycémiques sur la sécrétion nocturne des métabolites urinaires du cortisol. Nous avons utilisé des moyens techniques nouveaux, proposés et prescrits dans le cadre du soin courant du diabète. Le capteur de glycémie que nous avons utilisé a un double avantage. Premièrement, il a permis d'effectuer un relevé glycémique en réduisant son caractère invasif. Deuxièmement, le capteur étant porté à domicile, nous avons obtenu des informations fidèles du quotidien de nos jeunes patients, évitant ainsi un biais expérimental.

Cependant, notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord, elle ne porte que sur 7 patients et nous avons quelques données manquantes. En effet, nous n'avons pas pu obtenir pour chaque patient les urines des 6 matins pendant le portage du capteur glycémique. Nous avons également été confrontés aux limites d'utilisation des capteurs glycémiques, qui d'une part n'ont pas enregistré les valeurs de glycémie certains jours, d'autre part n'ont pas permis de recueillir des données fiables sur certaines périodes, du fait des limites de détection de la glycémie (40-400 mg/dl). Cependant nous aurions éventuellement pu attribuer une valeur arbitraire à ces valeurs dépassant les limites de détection et les inclure dans l'analyse, mais nous avons considéré que cela représentait un biais. Ainsi, notre analyse porte sur 37 mesures contre 42 mesures attendues (7 patients x 6 jours). De plus, il existe au sein de notre échantillon de patients, une grande disparité d'âge qui pourrait influencer l'homogénéité des résultats, sachant qu'il existe des modifications du métabolisme glucidique chez l'adolescent par rapport au jeune enfant. Il conviendra d'augmenter la cohorte de patients afin de vérifier

que l'absence de différence significative dans les résultats n'est pas due à un trop faible échantillonnage. L'étude clinique dans laquelle l'activité nocturne de la 11β-HSD1 a été mesurée chez des enfants diabétiques [50] montrait un rapport THFs/THE médian de 0,68, alors que nous avons obtenu une médiane à 0,54 avec la même technique de dosage des métabolites urinaires du cortisol, mais sur une population différente comprenant des patients pré et post-pubères. Nous n'avons pas montré de résultats en faveur d'une influence des variations glycémiques sur l'activité de la 11β-HSD1, pourtant une étude *in vitro* suggérait un rôle de la glycémie sur l'activité de cette enzyme. En effet sur des cultures d'hépatocytes de rats, il existait une augmentation d'expression de la 11β-HSD1, qui était corrélée au glucose sanguin mais pas à l'insulinémie [26]. Cependant les résultats d'études *in vivo* chez l'adulte diabétique apportent des arguments en faveur d'un rôle de l'insuline sur le métabolisme hépatique du cortisol, car l'infusion intra-portale d'insuline diminuait le taux de cortisol plasmatique par rapport au traitement sous-cutané [56].

Les coefficients de corrélation présentés dans les tableaux 8 et 9 sont proches de la valeur 0, dans l'analyse sur 37 valeurs comme dans l'analyse sur 36 valeurs en excluant la valeur extrême du rapport THFs/THE. La deuxième analyse ne permet donc pas d'obtenir de corrélation significative et n'apporte pas de nouvelle information. Cependant, les coefficients de corrélation les plus différents de zéro sont ceux concernant l'écart interquartile et l'index MAGE, reflétant la variabilité glycémique. La corrélation entre le rapport THFs/THE et l'espace interquartile est négative et le coefficient passe de -0,14 dans l'analyse sur données complètes, à -0,22 sur 36 valeurs. Pour l'index MAGE, la corrélation est positive avec un coefficient de 0,13 dans l'analyse sur données complètes, et elle devient négative avec un coefficient de -0,15 dans l'analyse excluant la valeur extrême. Cependant ces coefficients de corrélation ne sont pas significatifs car la valeur p est supérieure à 5%.

La valeur p de la corrélation entre le rapport THFs/THE et l'index MAGE (0,21) dans l'analyse excluant la valeur extrême, nous laisse à penser qu'une augmentation du nombre de données recueillies permettrait de dégager des informations complémentaires et statistiquement pertinentes. Partant d'un même coefficient de corrélation, un calcul de puissance nous apprend qu'il serait nécessaire de recruter environ le double de sujets pour obtenir 80 mesures à analyser et mettre en évidence une corrélation statistiquement significative. Il serait donc intéressant de reproduire cette étude en augmentant l'échantillonnage et inclure au minimum 16 patients. On peut également créer des groupes de patients homogènes et comparables, appariés sur l'âge, sur l'équilibre glycémique (HbA1c) et sur les doses journalières d'insuline. La méthode de suivi en continu des mesures de glucose

interstitiel par capteur de glucose sous-cutané, le dosage des métabolites urinaires du cortisol, et les critères de jugement seraient les mêmes que ceux de cette étude. On pourrait ainsi évaluer la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle de l'activité de la 11β-HSD1, et sa corrélation aux variations glycémiques, à l'équilibre du diabète, aux doses d'insuline.

Cependant, notre travail montre qu'il existe une grande variabilité glycémique et d'importantes variations du rapport THFs/THE chez un même patient, mais aussi entre les patients. On pourrait donc s'attendre à une corrélation forte entre ces deux variables si les variations glycémiques influençaient l'activité de la 11β-HSD1. On peut dire qu'il n'existe pas de lien significatif car les coefficients de corrélation sont proches de la valeur 0 et les valeurs p très supérieures à 0,05. Ces résultats sont donc plutôt en faveur d'une absence de lien entre la variabilité d'activité nocturne de la 11β-HSD1 et les variations nocturnes de la glycémie, même si on ne peut pas le démontrer.

De nombreux facteurs restent encore à étudier concernant la régulation de l'activité de la 11β-HSD1, comme par exemple la biodisponibilité de l'insuline pendant la nuit, les modes d'administration de l'insuline, les doses quotidiennes utilisées. Une étude nationale menée par P. Barat dans le cadre du PHRC Corticodiab est actuellement en cours, qui se propose d'évaluer l'axe corticotrope et l'activité de la 11β-HSD1 chez l'enfant diabétique, mais aussi de dépister des troubles de l'humeur et d'établir s'il existe un lien entre ces deux systèmes qui sont modifiés par le diabète. Dans cette étude, le rapport THFs/THE sera déterminé sur 5 jours chez un même enfant. Il est prévu d'inclure 60 enfants diabétiques pré-pubères et 30 enfants témoins. Ainsi, grâce à un nombre important de mesures réalisées dans des groupes homogènes, nous devrions être en mesure de démontrer une variabilité plus grande du rapport THFs/THE chez les enfants diabétiques. Cette étude ne prévoit pas de mesurer le glucose par holter, mais devrait nous permettre d'étudier une éventuelle association entre la variabilité du rapport THFs/THE et d'une part l'HbA1c, d'autre part les besoins en insuline.

CONCLUSION

Cette étude a permis de montrer la faisabilité du système de suivi par capteur glycémique et de l'analyse des métabolites urinaires du cortisol dans une population pédiatrique. Nous n'avons pas montré de corrélation entre la variabilité glycémique, en particulier les épisodes d'hypoglycémie, et les variations d'activité nocturne de la 11β-HSD1 chez nos jeunes patients diabétiques. Cependant, l'exploration de l'axe corticotrope et du métabolisme périphérique du cortisol chez l'enfant représente un domaine de recherche prometteur sur les complications du diabète. En effet, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse des complications neuropsychologiques dans le diabète de type 1 pourrait aider à développer de nouvelles stratégies de prévention pour ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. W. Gepts, *Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus*. Diabetes 1965, **14** : 619-633

2. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques. Mise à jour 2004

3. D. Daneman, *Type 1 Diabetes*. Lancet 2006, **367** : 847-858

4. C. Choleau, J. Maitre, A. Filipovic Pierucci, C. Elie, P. Barat, A.-M. Bertrand, M. de Kerdanet, C. Letallec, C. Levy-Marchal, M. Nicolino, N. Tubiana-Rufi, M. Cahané, J.J. Robert, AJD Study Group. *Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents*. Diabetes Metab 2014, **40** : 137-142

5. D.K. Sindelar, C.A. Chu, P. Venson, E.P. Donahue, D.W. Neal, A.D. Cherrington, *Basal hepatic glucose production is regulated by the portal vein insulin concentration*. Diabetes 1998, **47** : 523-529

6. J. Wolfsdorf, M.E. Craig, D. Daneman, D. Dunger, J. Edge, W. Lee, A. Rosenbloom, M. Sperling, R. Hanas, *Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes.* Pediatric Diabetes 2009, **10** : 118-133

7. M. Rewers, C. Pihoker, K. Donaghue, R. Hanas, P. Swift, G.J. Klingensmith, *Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes*. Pediatric Diabetes 2009, **10** : 71-81

8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993, **329** : 977-986

9. The Diabetes Control and Complications Trial, *Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study*. JAMA 2003, **290** : 2159-2167

10. K.C. Donaghue, F. Chiarelli, D. Trotta, J. Allgrove, K. Dahl-Jorgensen, *Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents*. Pediatric Diabetes 2009, **10** : 195-203

11. G.J. Biessels, I.J. Deary, C.M. Ryan, *Cognition and diabetes: a lifespan perspective.* Lancet Neurol 2008, **7** : 184-190

12. A.M. Jacobson, J.A. Samson, K. Weinger, C.M. Ryan, *Diabetes, the brain, and behavior : is there a biological mechanism underlying the association between diabetes and depression?* Int Rev Neurobiol 2002, **51**: 455-479

13. F. Rotella, E. Mannucci, *Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Depression. A meta-analysis of longitudinal studies*. Diabetes Res ClinPract. 2012

14. S. Ali, M.A. Stone, J.L. Peters, M.J. Davies, K. Khunti, *The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis.* Diabetic Medicine 2006, **23** : 1165-1173

15. K.D. Barnard, T.C. Skinner, R. Peveler, *The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review.* Diabetic Medicine 2006, **4** : 445-448

16. R.J. Anderson, K.E. Freedland, R.E. Clouse, P.J. Lustman, *The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. A meta-analysis.* Diabetes Care 2001, **24** : 1069-1078

17. W.J. Zhang, Y.F. Tan, J.T. Yue, M. Vranic and J.M. Wojtowicz, *Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats*. Acta Neurol. Scand., published online 14 September 2007 (doi:10.1111/j.1600-0404.2007. 00928.x)

18. P.A. Gaudieri, R. Chen, T.F. Greer, C.S. Holmes, *Cognitive Function in Children With Type 1 Diabetes. A meta-analysis.* Diabetes Care 2008, **31** : 1892-1897

19. P. Barat, S. Tastet, V. Vautier, *Impact neuropsychologique à long terme du diabète de type 1 chez l'enfant.* Archives de Pédiatrie 2011, **18** : 432-440

20. G. Sinnamon, M. Caltabiano, B. Baune, *Differentiating disordered affect in children and adolescents with type 1 diabetes*. J Affect Disord. 2012

21. K.K. Hood, S. Huestis, A. Maher, *Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes : association with diabetes-specific characteristics*. Diabetes Care 2006, **29** : 1389-1391

22. D.J. Korczak, S. Pereira, K. Koulajian, A. Matejcek, A. Giacca, *Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder : evidence for a biological link*. Diabetologia 2011, **54** : 2483-2493

23. L. Gathercole, G. Lavery, S.A. Morgan, M. S. Cooper, A.J. Sinclair, J.W. Tomlinson, P.M. Stewart, *11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1: Translational and Therapeutic Aspects*. Endocrine Reviews 2013, **34** : 1-31

24. M.W. Voice, J.R. Seckl, C.R.W. Edwards, K.E. Chapman, *11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in 2S FAZA hepatoma cells is hormonally regulated: a model system for the study of hepatic glucocorticoid metabolism*. Biochem 1996, J **317** : 621–625

25. Y-J. Liu, Y. Nakagawa, K. Nasuda, H. Saegusa, Y. Igarashi, *Effect of growth hormone, insulin and dexamethasone on 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity on a primary culture of rat hepatocytes.* Life Sci, 1996. **59**(3): p. 227-34.

26. R.M. Sapolsky, *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. Arch Gen Psychiatry 2000, **57** : 925-935

27. M.C. Holmes, R.N. Carter, J. Noble, S. Chitnis, A. Dutia, J.M. Paterson, J.J. Mullins, J.R. Seckl, J. LW Yau, *11β-hydroxy steroid dehydrogenase type 1 expression is increased in aged mouse hippocampus and parietal cortex and causes memory impairments.* The Journal of Neuroscience 2010, **30** : 6916-6920

28. J. LW Yau, K. M. McNair, J. Noble, D. Brownstein, N. Morton, J.J. Mullins, R. G.M. Morris, S. Cobb, J.R. Seckl, *Enhanced hippocampal long-term potentiation and spatial learning in aged 11β-hydroxy steroid dehydrogenase type 1 knock-out mice.* The Journal of Neuroscience 2007, **27** : 10487-10496

29. T.C. Sandeep, J. LW Yau, A. M.J. McLullich, J. Noble, I.J. Deary, B.R. Walker, J.R. Seckl, *11β-hydroxy steroid dehydrogenase type 1 inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics.* PNAS 2004, **101** : 6734-6739

30. J.I. Hudson, M.S. Hudson, A.J. Rothschild, L. Vignati, A.F. Schatzberg, J.C. Melby JC, *Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus.* Arch.Gen.Psychiatry 1984, **41** : 1086-1089.

31. O.G. Cameron, Z. Kronfol, J.F. Greden, B.J. Carroll, *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus.* Arch.Gen.Psychiatry 1984, **41** :1090-1095.

32. M. Roy, B. Collier, A. Roy, *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation among diabetic outpatients*. Psychiatry Res. 1990, **31** : 31-37

33. M.S. Roy, A. Roy, W.T. Gallucci, B. Collier, K. Young, T.C. Kamilaris, G.P. Chrousos, *The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in type 1 diabetic patients and controls : suggestion of mild chronic hypercortisolism*. Metabolism, 1993, **42** : 696-700

34. M.S. Roy, A. Roy, S. Brown, *Increased urinary-free cortisol outputs in diabetic patients.* J Diabetes Complications 1998, **12** : 24-27.

35. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, *Impaired overnight counterregulatory hormone responses to spontaneous hypoglycemia in children with type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes 2007, **8** : 199-205

36. O. Chan, S. Chan, K. Inouye, M. Vranic and S. J. Matthews, *Molecular Regulation of the Hypothalamo-Pituitary- Adrenal Axis in Streptozotocin-Induced Diabetes: Effects of Insulin Treatment*. Endocrinology 2001, **142** : 4872-4879

37. O. Chan, K. Inouye, M.C. Riddell, M. Vranic, S.G. Matthews, *Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Minerva Endocrinol 2003, **28** : 87-102

38. O. Chan, K. Inouye, E.M. Akirav, E. Park, M.C. Riddell, S.G. Matthews, and M. Vranic, *Hyperglycemia does not increase basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity in diabetes but it does impair the HPA response to insulin-induced hypoglycemia*. Am JPhysiolRegulIntegrCompPhysiol. 2005, **289** : 235-246

39. O. Chan, K. Inouye, E. Akirav, E. Park, M.C. Riddell, M. Vranic, and S.G. Matthews, *Insulin Alone Increases Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Activity, and Diabetes Lowers Peak Stress Responses*. Endocrinology 2005, **146** : 1382-1390

40. K.E. Inouye, O. Chan, J.T.Y. Yue, M. Andrews, Q. Li, S.G. Matthews, M. Vranic, *The effect of long-term insulin treatment with and without antecedent hypoglycemia on*

neuropeptide and corticosteroid receptor expression in the brains of diabetic rats. Brain Res Bull 2008, **77** : 149-157

41. O. Chan, S. Chan, K. Inouye, K. Shum, S.G. Matthews, M. Vranic, *Diabetes impairs hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) responses to hypoglycemia, and insulin treatment normalizes HPA but not epinephrine responses*. Diabetes 2002, **51** : 1681-1689

42. K. Inouye, O. Chan, J.T. Yue, S.G. Matthews, M. Vranic, *Effects of diabetes and recurrent hypoglycemia on the regulation of the sympathoadrenal system and hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Am.J Physiol Endocrinol Metab 2005, **288** : E422-E429.

43. K.A. Matyka, E.C. Crowne, P.J. Havel, I.A. Macdonald, D. Matthews, D.B. Dunger, *Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes*. Diabetes Care 1999, **22** : 1144-1150

44. P. Galassetti, D. Tate, R.A. Neill, S. Morrey, D.H. Wasserman, S.N. Davis, *Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes*. Diabetes 2003, **52** : 1761-1769

45. Y. Kotelevtsev, M.C. Holmes, A. Burchell, P.M. Houston, D. Schmoll, P. Jamieson, R. Best, R. Brown, C.R. Edwards, J.R. Seckl, J.J. Mullins, *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(26): p. 14924-9

46. P. Anagnostisa, N. Katsikib, F. Adamidoua, V.G. Athyrosc, A. Karagiannisc, M. Kitaa, D.P. Mikhailidis*, 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders?* Metabolism Clinical and Experimental 2013, **62** : 21-33

47. R.P. Dullaart, F.L. Ubels, K. Hoogenberg, A.J. Smit, J.J. Pratt, J.H. Muntinga JH, *Alterations in cortisol metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus: relationship with metabolic control and estimated blood volume and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition*. J Clin Endocrinol Metab 1995, **80** : 3002-3008.

48. M.N. Kerstens, P.T. Luik, F.G. van der Kleij, A.H. Boonstra, H. Breukelman, W.J. Sluiter, *Decreased cortisol production in male type 1 diabetic patients*. Eur J Clin Invest 2003, **33** : 589-594

49. T. Remer, C. Maser-Gluth, K.R. Boye, M.F. Hartmann, E. Heinze, S.A. Wudy, *Exaggerated adrenarche and altered cortisol metabolism in Type 1 diabetic children.* Steroids 2006, **71** : 591-58.

50. P. Barat, J. Brossaud, A. Lacoste, V. Vautier, F. Nacka, M.P. Moisan, J.B. Corcuff, *Nocturnal activity of 11β-hydroxy steroid dehydrogenase type 1 is increased in type 1 diabetic children*. Diabetes Metab 2012, **490**

51. Z. Fan, H. Du, M. Zhang, Z. Meng, L. Chen, Y. Liu, *Direct regulation of glucose and not insulin on hepatic hexose-6-phosphate dehydrogenase and 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1*. MolCelEndocrinol 2011, **333** : 62-69

52. T. Hyatt, R. Chen, X. Wang, G. Mick and K. McCormick, *Effect of diabetes on enzymes involved in rat hepatic corticosterone production*. J Diabetes 2010, **2** : 275-281

53. D. Rodbard, *The challenges of measuring glycemic variability*. Journal of Diabetes Science and Technology 2012, **6** : 712-715

54. L. Monnier, C. Colette, D.R. Owens, *Glycemic variability : the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important ?* Journal of Diabetes Science and Technology 2008, **2** : 1094-1100

55. F. John, *Glucose variability*. Diabetes 2013, **62** : 1398-1404

56. P.I. Shishko, P.A. Kovalev, V.G. Goncharov, I.U. Zajarny, *Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients*. Diabetes 1992, **41** : 1042-1049.

ANNEXES

Annexe 1 : Rapports THFs/THE obtenus chaque nuit pour chaque patient.

rapport THFs/THE	J1	J2	J3	J4	J5	J6	médiane	borne inf	borne sup
Patient 1	0,48	0,51	0,52	0,60	0,69	0,42	0,51	0,42	0,69
Patient 1 bis	0,70	0,70	0,54	0,87	0,78	/	0,70	0,54	0,87
Patient 2	0,55	0,44	0,43	0,52	/	/	0,48	0,43	0,55
Patient 3	0,76	1,91	0,51	0,48	0,48	/	0,51	0,48	1,91
Patient 4	1,01	0,55	0,63	0,57	0,54	0,75	0,60	0,54	1,01
Patient 5	0,39	0,54	0,42	0,36	0,35	/	0,39	0,35	0,54
Patient 6	1,00	0,63	0,75	0,72	/	/	0,74	0,63	1,00
Patient 7	0,43	0,56	0,40	0,42	0,48	/	0,43	0,40	0,56

borne inf = borne inférieure (minimum) ; borne sup = borne supérieure (maximum)

Annexe 2 : Variables glycémiques du patient 1

PATIENT 1									
JOUR	**J1**	**J2**	**J3**	**J4**	**J5**	**J6**	**médiane**	**min**	**max**
MEDIANE	125	110	96	58	195	97	103	58	195
MAXIMUM	244	129	190	133	237	167	179	129	244
MINIMUM	57	81	45	44	141	60	59	44	141
ETENDUE (max-min)	187	48	145	89	96	107	102	48	187
1ier QUARTILE	98	89	60	50	173	72	80	50	172,75
3 ieme QUARTILE	222	118	118	115	205	146	132	115	221,5
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	124	30	59	65	33	74	62	30	123,75
MOYENNE	146	105	101	80	189	106	105	80	189,0185185
ECART TYPE ou DS mg/dl	63	16	46	33	26	37	35	16	62,9959389
MAGE	185	18	72	36	38	92	55	18	185
SOMME DES CARRES DES ECARTS	424628	29118	227903	118147	70118	148771	133459	29118	424628,25
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	40	0	185	285	0	115	78	0	285
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	75	125	0	0	0	0	125
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	160	0	0	0	195	0	0	0	195
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Annexe 3 : Variables glycémiques du patient 1 bis

PATIENT 1 BIS									
JOUR	**J1**	**J2**	**J3**	**J4**	**J5**	**moyenne**	**médiane**	**min**	**max**
MEDIANE	105	78	191	124	212	142	133	78	212
MAXIMUM	336	140	254	258	294	256	257	140	336
MINIMUM	89	58	115	54	96	82	86	54	115
ETENDUE (max-min)	247	82	139	204	198	174	186	82	247
1ier QUARTILE	98	66	166	59	186	115	106	59	186
3 ieme QUARTILE	234	103	205	181	257	196	201	103	257
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	136	37	40	122	71	81	76	37	135,75
MOYENNE	165	85	186	130	214	156	161	85	213,9238095
ECART TYPE ou DS mg/dl	90	24	32	64	52	52	52	24	90,24012571
MAGE	240	43	70,5	89,33	126	114	102	43	240
SOMME DES CARRES DES ECARTS	871331	60124	110582	444387	279873	353259	316566	60124	871330,9907
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	0	225	0	180	0	81	41	0	225
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	105	0	180	90	310	137	121	0	310
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	70	0	15	5	160	50	33	0	160

Annexe 4 : Variables glycémiques du patient 2

PATIENT 2

JOUR	J1	J2	J3	J4	moyenne	médiane	min	max
MEDIANE	290	214	190	178	218	214	178	289,5
MAXIMUM	361	349	304	213	307	307	213	361
MINIMUM	141	100	69	71	95	95	69	141
ETENDUE (max-min)	220	249	235	142	212	220	142	249
1ier QUARTILE	219	150	124	143	159	150	124	219,25
3 ieme QUARTILE	323	282	275	192	268	275	192	323,25
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	104	132	151	49	109	109	49	150,75
MOYENNE	270	220	191	165	211	211	165	269,9166667
ECART TYPE ou DS mg/dl	69	79	79	37	66	69	37	78,83947087
MAGE	152	249	143	134	170	152	134	249
SOMME DES CARRES DES ECARTS	510020	665076	661737	147059	495973	510020	147059	665075,8519
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	0	0	5	0	1	0	0	5
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	420	295	250	75	260	260	75	420
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	355	180	165	0	175	175	0	355

Annexe 5 : Variables glycémiques du patient 3

PATIENT 3

JOUR	J1	J2	J3	J4	J5	moyenne	médiane	min	max
MEDIANE	79	186	87	182	88	124	88	79	185,5
MAXIMUM	173	274	191	212	160	202	191	160	274
MINIMUM	58	78	65	56	51	62	58	51	78
ETENDUE (max-min)	115	196	126	156	109	140	126	109	196
1ier QUARTILE	75	136	76	175	63	105	76	63	174,5
3 ieme QUARTILE	94	195	123	195	109	143	123	94	195,25
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	19	60	47	21	46	39	46	19	59,5
MOYENNE	89	177	100	166	88	124	100	88	177,4259259
ECART TYPE ou DS mg/dl	26	56	31	48	26	38	31	26	56,24499209
MAGE	94	196	126	156	83	131	126	83	196
SOMME DES CARRES DES ECARTS	74254	338494	103514	249631	72224	167623	103514	72224	338494,4074
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	25	0	60	65	165	63	60	0	165
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	0	125	0	100	0	45	0	0	125
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	0	85	0	0	0	17	0	0	85

Annexe 6 : Variables glycémiques du patient 4

PATIENT 4

JOUR	J1	J2	J3	J4	J5	J6	moyenne	médiane	min	max
MEDIANE	119	118	196	144	90	221	148	146	90	221
MAXIMUM	180	167	301	319	168	234	228	231	167	319
MINIMUM	90	58	154	106	40	191	107	106	40	191
ETENDUE (max-min)	90	109	147	213	128	43	122	125	43	213
1ier QUARTILE	101	109	181	137	58	206	132	134	58	205,75
3 ieme QUARTILE	135	141	213	167	125	224	168	167	125	224
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	26	32	32	30	67	18	34	32	18	67
MOYENNE	120	122	205	169	93	216	154	161	93	215,5462963
ECART TYPE ou DS mg/dl	20	24	37	60	39	12	32	35	12	60,46496277
MAGE	45	53,3	98	184	128	15	87	93	15	184
SOMME DES CARRES DES ECARTS	42222	62823	147557	394849	168391	14613	138409	142983	14613	394849,2661
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	0	20	0	0	210	0	38	10	0	210
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	110	0	18	0	0	110
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	0	0	250	105	0	430	131	118	0	430
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	0	0	80	80	0	0	27	13	0	80

Annexe 7 : Variables glycémiques du patient 5

PATIENT 5

JOUR	J1	J2	J3	J4	J5	moyenne	médiane	min	max
MEDIANE	309	279	202	367	282	288	282	202	367
MAXIMUM	349	323	251	400	357	336	349	251	400
MINIMUM	244	138	105	303	190	196	190	105	303
ETENDUE (max-min)	105	185	146	97	167	140	146	97	185
1ier QUARTILE	295	227	158	349	258	257	258	158	349
3 ieme QUARTILE	323	312	239	377	323	315	323	239	377,25
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	29	86	81	28	225	90	81	28	225,25
MOYENNE	307	260	195	362	283	281	283	195	361,7314815
ECART TYPE ou DS mg/dl	25	58	44	24	47	40	44	24	58,10294736
MAGE	39	126	133	50	148	99	126	39	148
SOMME DES CARRES DES ECARTS	65119	361227	211364	61083	239779	187714	211364	61083	361226,9167
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	535	435	295	535	510	462	510	295	535
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	520	355	10	535	415	367	415	10	535

Annexe 8 : Variables glycémiques du patient 6

PATIENT 6								
JOUR	**J1**	**J2**	**J3**	**J4**	**moyenne**	**médiane**	**min**	**max**
MEDIANE	227	231	313	263	258	247	227	312,5
MAXIMUM	400	303	400	316	355	358	303	400
MINIMUM	40	160	276	156	158	158	40	276
ETENDUE (max-min)	360	143	124	160	197	152	124	360
1ier QUARTILE	72	190	285	198	186	194	72	284,75
3 ieme QUARTILE	400	239	326	305	318	316	239	400
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	328	50	42	108	132	79	42	328,25
MOYENNE	232	220	311	249	253	240	220	310,6018519
ECART TYPE ou DS mg/dl	157	37	30	56	70	47	30	156,950074
MAGE	360	143	124	146	193	145	124	360
SOMME DES CARRES DES ECARTS	2635766	144562	96096	340347	804193	242454	96096	2635765,852
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	135	0	0	0	34	0	0	135
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	80	0	0	0	20	0	0	80
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	280	350	540	395	391	373	280	540
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	260	70	540	285	289	273	70	540

Annexe 9 : Variables glycémiques du patient 7

PATIENT 7									
JOUR	**J1**	**J2**	**J3**	**J4**	**J5**	**moyenne**	**médiane**	**min**	**max**
MEDIANE	229	136	121	173	228	177	173	121	229
MAXIMUM	372	177	148	194	282	235	194	148	372
MINIMUM	144	56	112	98	162	114	112	56	162
ETENDUE (max-min)	228	121	36	96	120	120	120	36	228
1ier QUARTILE	181	95	114	158	208	151	158	95	208
3 ieme QUARTILE	281	172	130	192	261	207	192	130	280,75
ECART IQ (3ieme-1ier Q)	100	77	16	34	53	56	53	16	99,5
MOYENNE	241	133	122	173	230	180	173	122	241,3888889
ECART TYPE ou DS mg/dl	69	36	8	19	35	34	35	8	69,40654085
MAGE	115	68	11	96	105	79	96	11	114,5
SOMME DES CARRES DES ECARTS	515448	142178	6351	39199	133372	167310	133372	6351	515447,6667
TEMPS PASSE < 70 mg/dl (minutes)	0	10	0	0	0	2	0	0	10
TEMPS PASSE < 50 mg/dl (minutes)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPS PASSE >200 mg/dl (minutes)	355	0	0	0	415	154	0	0	415
TEMPS PASSE >250 mg/dl (minutes)	220	0	0	0	200	84	0	0	220