



HAL
open science

Le diabète de type 1 et le sportif de haut niveau

Alexis Dubosq

► **To cite this version:**

Alexis Dubosq. Le diabète de type 1 et le sportif de haut niveau. Sciences pharmaceutiques. 2020.
dumas-03426541

HAL Id: dumas-03426541

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426541>

Submitted on 12 Nov 2021

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.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Le diabète de type 1 et le sportif de haut niveau

**Présentée par
Alexis DUBOSQ**

**Soutenue publiquement le 07/12/2020
devant le jury composé de**

Madame / Véronique ANDRE	Maitre de conférences des universités / biochimie, toxicologie / Caen	Président du jury
Pr / Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Professeur des universités / chimie médicale / Caen	Directeur de thèse
Mr Mathieu VERHAEGHE	Pharmacien Adjoint / Caen	Examineur

Thèse dirigée par Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Merci aux enseignants de l'ufr des sciences pharmaceutiques pour toutes ces années d'apprentissages.

Merci à Mme Vosin-Chiret, Mme André et Mr Verhaeghe Mathieu d'avoir accepté de m'accompagner dans cette ultime étape.

Merci à mes parents de m'avoir permis de faire mes études dans de bonnes conditions.

Merci Flora et Pépité de toujours m'avoir soutenu.

Merci Olivier et Thierry pour ces soirées endiablées.

Merci à l'ACEPC corpo pharma Caen et au team faluche pour ces belles organisations.

Merci à Paulo, Ludo, Victor, Juju, Toinou pour ces années de fac inoubliables.

Table des matières

I. Introduction	1
II. Le diabète de type 1	2
A. Définition	2
B. Epidémiologie du diabète de type 1	3
a. Chez l'enfant et l'adolescent.....	3
b. Chez l'adulte.....	7
C. Symptômes et diagnostics	11
a. Symptômes	11
b. Diagnostics.....	11
i. L'hémoglobine glyquée	12
ii. Le prélèvement.....	12
iii. Hyperglycémie provoquée orale	13
iv. Avantages et inconvénients des différentes techniques	14
D. Physiopathologie du DT1	14
a. Le pancréas.....	14
i. L'insuline	16
ii. Le glucagon.....	20
b. Pathologie autoimmune.....	20
i. Facteur de prédisposition génétique	21
ii. Facteurs environnementaux	23
iii. Le processus auto immun.....	24
E. Complications métaboliques aiguës du diabète.....	25
a. Hypoglycémie.....	25
b. Acidocétose diabétique	26
c. Coma hyper-osmolaire.....	29

F.	Complications métaboliques chroniques du diabète.....	29
a.	La microangiopathie	30
i.	La néphropathie	32
ii.	La rétinopathie.....	33
b.	La macroangiopathie	34
c.	La neuropathie	34
d.	Pied du diabétique.....	35
G.	Bénéfices de l'exercice chronique sur l'équilibre du DT1.....	36
H.	L'insulinothérapie	37
a.	Origine et préparation de l'insuline	37
i.	E.Coli non pathogène K12	37
ii.	S.Cerevisiae	37
b.	Propriétés physico-chimiques de l'insuline	37
i.	Influence du pH	37
ii.	Influence de la concentration en insuline.....	38
iii.	Influence de la présence d'ions (Zn^{2+}) et de la force ionique	38
c.	Les différentes insulines	38
i.	Insulines à action rapide.....	38
ii.	Analogues rapides ou « ultra-rapides »	39
1.	L'insuline lispro	39
2.	L'insuline aspart.....	39
3.	L'insuline glulisine.....	40
iii.	Insulines à action intermédiaire	41
iv.	Mélange d'insuline.....	41
1.	A début d'action rapide	41
2.	Avec analogue rapide.....	42
v.	Insulines à action prolongée/basale	42

1. Insuline Glargine.....	42
2. Insuline Detemir.....	43
3. Insuline Degludec.....	44
vi. Tableau récapitulatif des différentes insulines.....	45
d. Effets indésirables de l'insulinothérapie.....	46
III. L'autosurveillance glycémique et les dispositifs de suivi.....	47
A. L'autosurveillance glycémique chez le diabétique de type 1	47
B. La glycémie capillaire.....	47
a. Le mode de prélèvement.....	48
b. Méthode de dosage du glucose	49
c. Interférences à la détection du glucose	52
C. Mesure continue du glucose	53
a. Le glucose interstitiel.....	53
b. Les systèmes de mesure.....	54
i. Dexom G4 Platinum	55
ii. Minimed 640G	57
iii. Freestyle Libre.....	59
IV. Le diabète de type 1 chez le sportif.....	63
A. La nutrition chez le sportif	63
a. Les macronutriments.....	63
i. Les glucides	63
ii. Les protéines.....	64
iii. Les lipides.....	64
b. Les micronutriments	65
B. Le métabolisme pendant l'effort physique.....	66
a. Effort de très courte durée.....	66
b. Effort de courte à moyenne durée	67

c.	Effort de longue durée et très longue durée.	67
C.	Sport et régulation de la glycémie	68
a.	Chez le sujet sain	68
b.	Chez le sujet diabétique de type 1	69
i.	Hypoglycémie pendant et après l'activité physique.	69
ii.	L'hyperglycémie pendant l'activité physique.....	70
c.	Facteurs influençant la glycémie	70
i.	Equilibre métabolique.....	70
ii.	Type d'activité physique	70
iii.	Durée de l'exercice	70
iv.	Intensité de l'exercice	71
v.	Stress et compétition.....	72
vi.	L'heure de la dernière consommation d'aliment	72
vii.	L'heure de l'activité physique.....	72
viii.	L'absorption de l'insuline.....	72
d.	Adaptation de l'insulinothérapie.....	73
e.	Adaptation de l'alimentation du sportif diabétique à l'entraînement et en compétition.	76
V.	Conclusion	85
VI.	Bibliographie	87

Table des Figures

Figure 1 : Incidence du DT1 de l'enfant en Europe selon Eurodiab ⁵	3
Figure 2 : Incidence du DT1 selon l'âge (de 0 à 34 ans) et le sexe parmi les patients suédois, entre 1983 et 1998 ⁵	4
Figure 3 : Caractère saisonnier du DT1 chez l'enfant au moment du diagnostic, selon les classes d'âge, dans tous les centres d'étude Eurodiab ⁵	5
Figure 4 : Taux d'incidence du DT1 par sexe et classe d'âge. France, 2013-2015 ⁶ ...	6
Figure 5 : Taux d'incidence du DT1 en France (hors Mayotte) chez les enfants, par région, 2013-2015 ⁶	7
Figure 6 : Distribution des différents types diabète, selon l'étude Entred 2007-2010 ⁹	8
Figure 7 : Contrôle glycémique (HbA1C) rapporté par les médecins chez le diabétique de type 1, 2007 ⁸	9
Figure 8 : Evolution de 2001 à 2007 de l'indice de masse corporelle chez le diabétique de type 1 ⁸	10
Figure 9 : Evolution de la qualité du suivi des actes recommandés sur un an des personnes diabétiques de type 1 (actes réalisés en secteur libéral uniquement), entre 2001 et 2007, en France métropolitaine ¹²	10
Figure 10 : Signes cliniques d'hyperglycémie ¹³	11
Figure 11 : La réaction de glycation non enzymatique sur la valine N-terminale de la chaîne ¹⁸	12
Figure 12 : Anatomie générale du pancréas ²⁰	15
Figure 13 : Structure primaire de l'insuline humaine.....	16
Figure 14 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. ²¹	17
Figure 15 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose : la voie dépendant des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP ²²	18
Figure 16 : Principaux facteurs humoraux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline ²¹	19
Figure 17 : Action du glucagon lors de l'hypoglycémie ²³	20
Figure 18 : Histoire naturelle du DT1 ²⁴	21
Figure 19 : Prédipositions influençant l'apparition du DT1 en France ²⁵	22
Figure 20 : La génétique du DT1. Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains ²⁴	23

Figure 21 : Physiopathologie DT1 ²⁶	24
Figure 22 : Pathophysiologie de l'acido-cétose. Signes cliniques en jaune, désordres hydroélectrolytiques en mauve ²⁹	28
Figure 23 : Complications chroniques du DT1 ¹³	30
Figure 24 : Concentrations moyennes d'HbA1c pendant le DCCT et EDIC ³²	31
Figure 25 : Incidence cumulée de l'apparition (A, cohorte de prévention primaire) ou de l'aggravation (B, cohorte de prévention secondaire) de la rétinopathie	31
Figure 26 : Caractéristiques des malades traités par dialyses en 2003 et 2013 ³⁵ ...	33
Figure 27 : Profil d'activité insuline rapide ³⁹	38
Figure 28 : Insuline lispro ⁴¹	39
Figure 29 : Insuline aspart ⁴³	40
Figure 30 : Insuline glulisine ⁴⁵	40
Figure 31 : Profil d'activité analogues rapides ³⁹	40
Figure 32 : Profil d'activité insuline isophane ou NPH ³⁹	41
Figure 33 : Structure insuline glargine ⁴⁸	42
Figure 34 : Profil d'activité insuline glargine ⁴⁹	43
Figure 35 : Structure insuline Detemir ⁵¹	43
Figure 36 : Profils d'activité de Levemir chez le diabétique de type 1 ⁵²	44
Figure 37 : Structure de l'insuline dégludec ⁵⁴	44
Figure 38 : Représentation schématique de l'hypothèse du mode d'absorption retardée de l'insuline dégludec ⁵³	45
Figure 39 : Stylo autopiqueur.....	48
Figure 40 : Exemple du lecteur onetouch verio flex ⁵⁸	48
Figure 41 : Prélèvement capillaire réussi et sans douleur ⁵⁹	49
Figure 42 : Représentation schématique des 3 générations de capteurs de glucose ⁶⁰	50
Figure 43 : Caractéristiques des enzymes de détection du glucose ⁶⁰	52
Figure 44 : Echanges du glucose entre les volumes plasmatique et interstitiel et conséquence sur la sensibilité du capteur ⁶⁸	54
Figure 45 : Dispositif à usage unique d'insertion du capteur ⁷²	56
Figure 46 : Transmetteur Dexcom G4 ⁷²	56
Figure 47 : Récepteur Dexcom G4 ⁷²	56
Figure 48 : Exemple de calendrier d'étalonnage pour 7 jours ⁷²	57
Figure 49 : Pompe Minimed 640G, capteur et transmetteur et lecteur glycémique ⁷⁴ 58	

Figure 50 : Capteur Enlite ⁷⁵	58
Figure 51 : Transmetteur Guardian 2 link ⁷⁶	58
Figure 52 : Système freestyle libre et son capteur ⁷⁸	59
Figure 53 : Substrats utilisés au cours d'un exercice physique prolongé ⁹⁷	71
Figure 54 : Diminution recommandée des bolus d'insuline en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice pour un effort débutant dans les trois heures après le dernier repas. ¹⁰²	74
Figure 55 : Exemple d'adaptation possible de l'insuline en fonction du délai de l'activité par rapport au repas ³⁸	75
Figure 56 : Recommandations européennes concernant la composition des boissons de l'effort.....	83

Table des Tableaux

Tableau 1 : Nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 en France sur la période 2013-2015, par classe d'âge ⁶	6
Tableau 2 : Avantages et inconvénients des différents types de diagnostics ¹⁶	14
Tableau 3 : Symptômes d'hypoglycémies ²⁸	25
Tableau 4 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique ³³	32
Tableau 5 : Stades de la néphropathie diabétique ³⁴	32
Tableau 6 : tableau Récapitulatif des insulines ⁵⁶	45
Tableau 7 : Expression et signification des flèches de tendance selon les dispositifs ⁶⁹	60
Tableau 8 : Résumé des conduites à conseiller suivant la valeur de glucose interstitiel et les flèches de tendances ⁶⁹	60
Tableau 9 : Exemple de plage d'utilisation de dispositifs de contrôle glycémique ⁷⁹	62
Tableau 10 : Recommandations d'apport journalier en glucides pour l'exercice et la récupération chez les sportifs en fonction de leur intensité de pratique ³⁸	77
Tableau 11 : Stratégies d'apports en glucides pour des athlètes ³⁸	77
Tableau 12 : Objectifs glycémiques de départ en fonction du type de sport et stratégies d'apport en glucides en fonction de la glycémie avant l'exercice.....	79
Tableau 13 : Besoins en glucides pour la performance lors d'un exercice d'endurance et prévention des hypoglycémies chez le sujet ayant un DT1 ³⁸	81
Tableau 14 : Besoins en eau en litres par heure pour différentes ambiances et par activité ¹⁰⁵	82
Tableau 15 : Concentrations recommandées en glucides selon les conditions de pratique.....	83

Table des Abréviations

Entred : échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

HGPO : hyperglycémie provoquée voie orale

HAS : Haute autorité de santé

GI : glucose interstitielle

ATP : adénosine-triphosphate

GLUT : GLUcose Transporter

EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HLA : Human leukocyte antigen

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

GAD : Glutamate décarboxylase

IAA : insulín autoantibodies

ICA : Islet cell antibodies

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

NPL : Neutral Protamine Lispro

FAD : Flavine Adénine Dinucléotide

GOD : Glucose Oxydase

AMPc : AMP cyclique

GK : glucokinase

PFK 1 : Phosphofructokinase 1

PDH : Pyruvate deshydrogénase

PACAP : pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

VIP : vasoactive intestinal peptide

GRP : gastrin releasing peptide

GIP : gastric inhibitory polypeptide

GLP-1 : glucagon like peptide-1

CCK : cholécystokinine

NPY : neuropeptide Y

VO₂ max : consommation maximal d'oxygène par unité de temps

IG : Index glycémique

EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

I. Introduction

Le diabète est l'une des maladies les plus anciennement connues. Le mot diabète vient du grec « couler à travers » qui renvoie aux deux principaux symptômes de la maladie : une grande soif et le besoin d'uriner fréquemment.

Les recherches médicales réalisées au cours du 20^{ème} siècle ont permis de comprendre le mécanisme de la maladie et de mettre en évidence le rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie, cette protéine devient un médicament et est commercialisée depuis. Avant d'obtenir les différentes formes d'insuline comme nous les connaissons aujourd'hui, il s'est produit plusieurs années. Les premières insulines étaient extraites de pancréas de bœuf et de porc en 1923. La mise en évidence des différences entre l'insuline humaine et animale, le clonage du gène humain de l'insuline en 1978 a permis aux chercheurs d'humaniser l'insuline de porc en modifiant l'acide aminé la distinguant de l'insuline humaine. La première insuline obtenue par génie génétique apparaît sur le marché en 1982, et en 1986 elle est obtenue grâce à une levure (*Saccharomyces cerevisiae*). Les années suivantes, des nouvelles insulines voient le jour, insulines dont la chaîne a été modifiée afin de changer leur rapidité d'action.

L'insuline permet aux personnes atteintes du diabète de maîtriser la maladie au quotidien et même lors de la pratique de sport.

De plus, l'évolution des technologies, des nouveaux outils numériques ont permis un meilleur suivi et un meilleur contrôle de la glycémie. Dans un premier temps et encore actuellement par le contrôle capillaire et de façon plus récente, par l'utilisation de dispositifs de mesure de contrôle continu du glucose.

Chez le sujet diabétique, la pratique d'une activité physique régulière est tout à fait possible. Mais il est important de connaître les bases de la nutrition et si possible de se faire encadrer afin d'obtenir de meilleurs résultats. En plus de l'alimentation, il faut connaître les différents facteurs susceptibles d'influencer la glycémie et d'adapter son alimentation et son apport d'insuline en conséquence.

II. Le diabète de type 1

A. Définition

Il est important de différencier le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2). Dans le DT2, le pancréas fabrique toujours de l'insuline mais pas de façon suffisante par rapport à la glycémie (insulinopénie) ou alors, l'action/l'efficacité de cette insuline est diminuée (insulinorésistance).

Le DT1 est une affection métabolique provoquant une hyperglycémie chronique liée à un défaut de sécrétion d'insuline¹. Il est provoqué le plus souvent par une réaction auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire détruit les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. L'organisme devient donc incapable de produire de l'insuline provoquant une insulinopénie totale. Les causes de cette destruction ne sont pas totalement comprises. La maladie peut se développer à tout âge mais elle est cependant découverte le plus souvent à l'enfance et à l'adolescence

Il existe deux sous types au diabète de type 1² :

- Le diabète de type 1 auto-immun
- Le diabète de type 1 idiopathique

Le diabétique de type 1 (DT1) aura la nécessité d'avoir recours à la mise en place d'une insulinothérapie. Il devra également effectuer un suivi quotidien de sa glycémie à l'aide des différents dispositifs médicaux disponibles sur le marché. Il aura besoin d'ajuster lui-même sa glycémie et devra apprendre à vivre avec cette pathologie tout au long de sa vie.

En France on dénombre plus de 3 500 000 personnes atteintes de diabète³. Le DT1 représente environ 5,6% des cas de diabète traités selon l'étude Entred 2007-2010⁴ à l'échelle de la France.

B. Epidémiologie du diabète de type 1

a. Chez l'enfant et l'adolescent

Il y a eu une grande étude qui a été menée à l'échelle européenne afin de déterminer l'incidence du DT1 (Figure 1). En 1988, le groupe collaboratif Eurodiab avait mis en place des registres prospectifs de tous les nouveaux cas de DT1 ayant moins de 15 ans afin de déterminer l'incidence du DT1 de l'enfant. Trente-six pays ont réussi à atteindre les 10 années de surveillance. Cette étude a permis de mettre en évidence une grande disparité géographique variant de 3,6 en Macédoine à 43,9/100 000 par an en Finlande⁵.

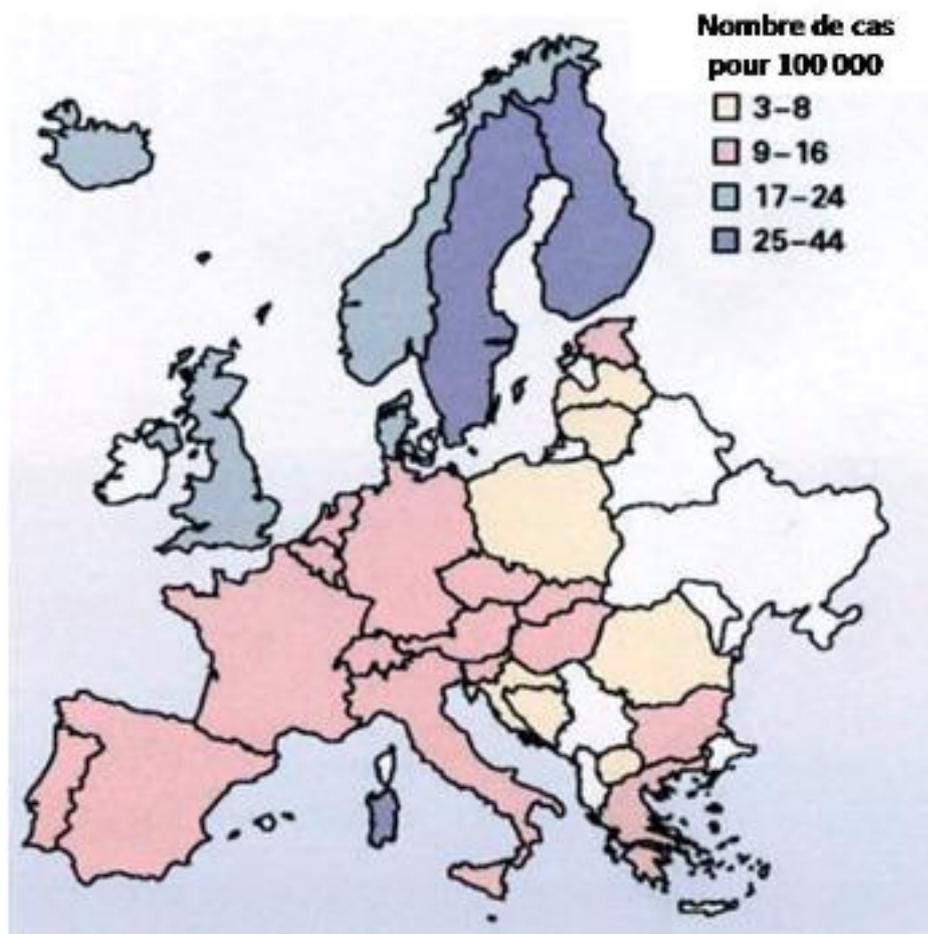


Figure 1 : Incidence du DT1 de l'enfant en Europe selon Eurodiab⁵

L'Europe est la région du globe au sein de laquelle la variation géographique du DT1 chez l'enfant ayant moins de 15 ans est la plus élevée³. Les données d'Eurodiab révèlent un sexe ratio garçon/fille de 1,06, ratio en défaveur des garçons ce qui n'est pas significativement différent de la population générale⁵

L'allure de la courbe d'incidence en fonction de l'âge du diagnostic (Figure 2), peut être généralisée à tous les pays. On peut la décomposer en trois tranches d'âge :

- Les cas sont peu fréquents dans les deux premières années de vie
- L'incidence s'accroît jusqu'à atteindre un pic étalé sur 3 ou 4 ans au moment de la puberté
- L'incidence diminue après la puberté pour atteindre un taux bas

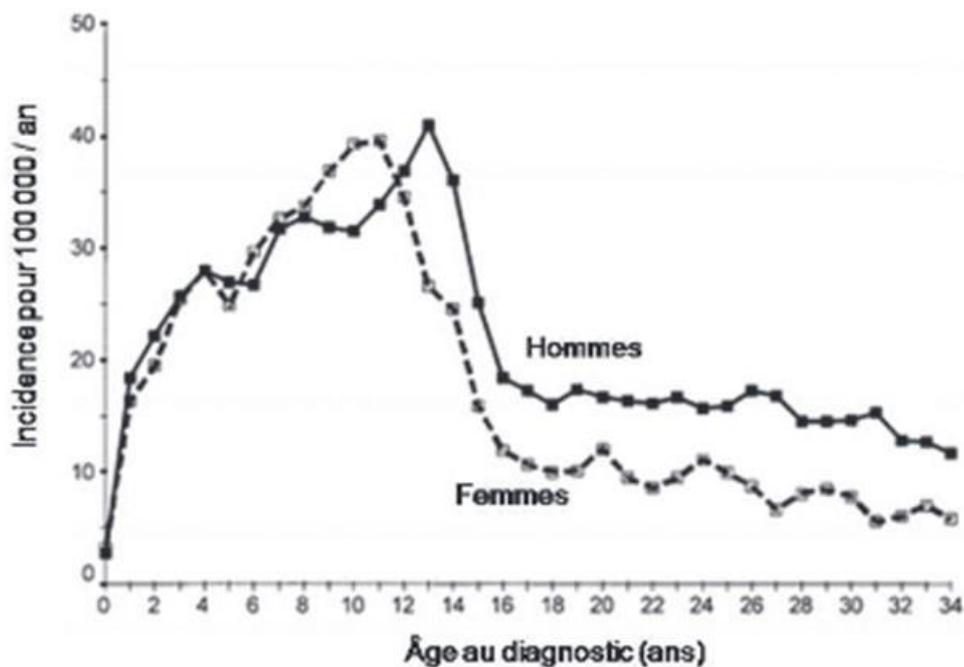


Figure 2 : Incidence du DT1 selon l'âge (de 0 à 34 ans) et le sexe parmi les patients suédois, entre 1983 et 1998⁵

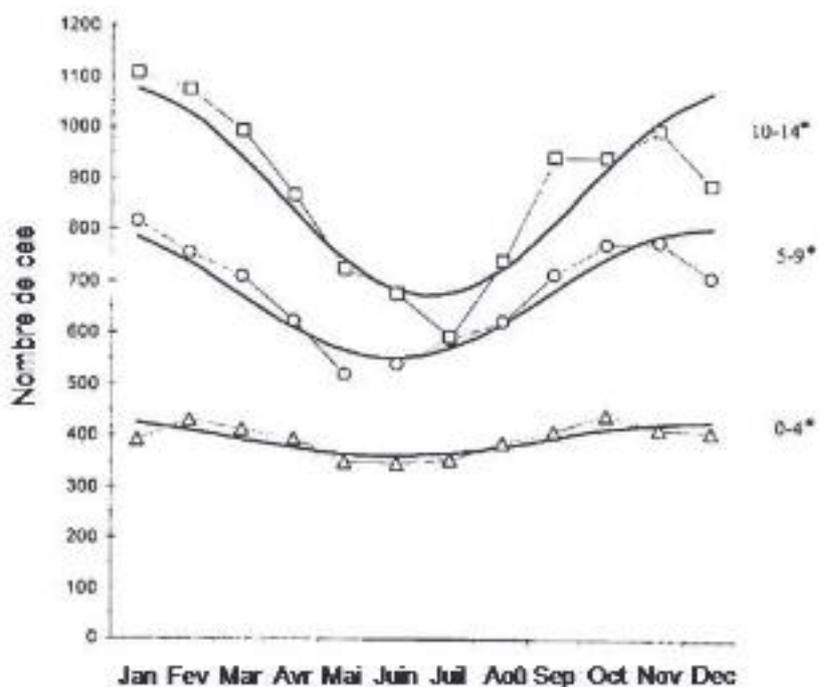


Figure 3 : Caractère saisonnier du DT1 chez l'enfant au moment du diagnostic, selon les classes d'âge, dans tous les centres d'étude Eurodiab⁵

Il y a un caractère de saisonnalité retrouvé lors du diagnostic du DT1. Il y a plus de cas diagnostiqués au début de l'hiver que pendant le printemps et l'été (Figure 3). Ceci est lié à une stimulation du système immunitaire qui va déclencher des signes cliniques permettant d'établir le diagnostic du DT1.

En l'absence de registre national du DT1, une étude a été mise en place en 2013-2015 afin d'estimer l'incidence de ce type de diabète chez les enfants en France et ses variations régionales, à partir des bases de données médico-administratives⁶. Sur la période 2013-2015, 6424 enfants ont été identifiés comme nouvellement atteints de DT1, avec un ratio garçon/fille de 1,13 (Tableau 1) confirmant les données issues d'Eurodiab.

	Garçons	Filles	Total
6 mois-4 ans	748 (22%)	668 (22%)	1 416 (22%)
5-9 ans	1 168 (34%)	1 124 (37%)	2 292 (36%)
10-14 ans	1 495 (44%)	1 221 (41%)	2 716 (42%)
Total	3 411 (100%)	3 013 (100%)	6 424 (100%)

Tableau 1 : Nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 en France sur la période 2013-2015, par classe d'âge⁶

Le taux d'incidence sur la période 2013-2015 était de 18 pour 100 000 personnes années, on peut aussi remarquer qu'elle augmente avec l'âge sur la période 6 mois 14 ans (Figure 4)

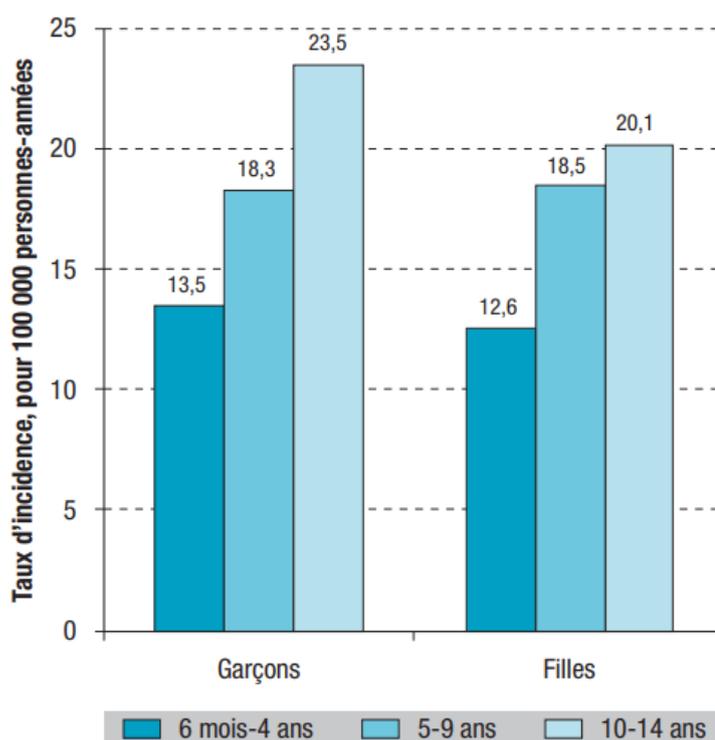


Figure 4 : Taux d'incidence du DT1 par sexe et classe d'âge. France, 2013-2015⁶

Il existe également des différences d'incidence au niveau régional. On remarque que le taux d'incidence de la région Provence Alpes Côte d'Azur est de 21,1 pour 100 000 alors que celui du Pays de la Loire est de 15,8 pour 100 000 personnes années (Figure 5).

Les causes de ces variations géographiques sont encore mal connues dans la littérature mais il existe tout de même des pistes. Les facteurs environnementaux, ou l'interaction entre génétique et environnement, notamment des infections virales, des facteurs nutritionnels, le manque de vitamine D pourraient être à l'origine de ces variations géographiques ⁷.

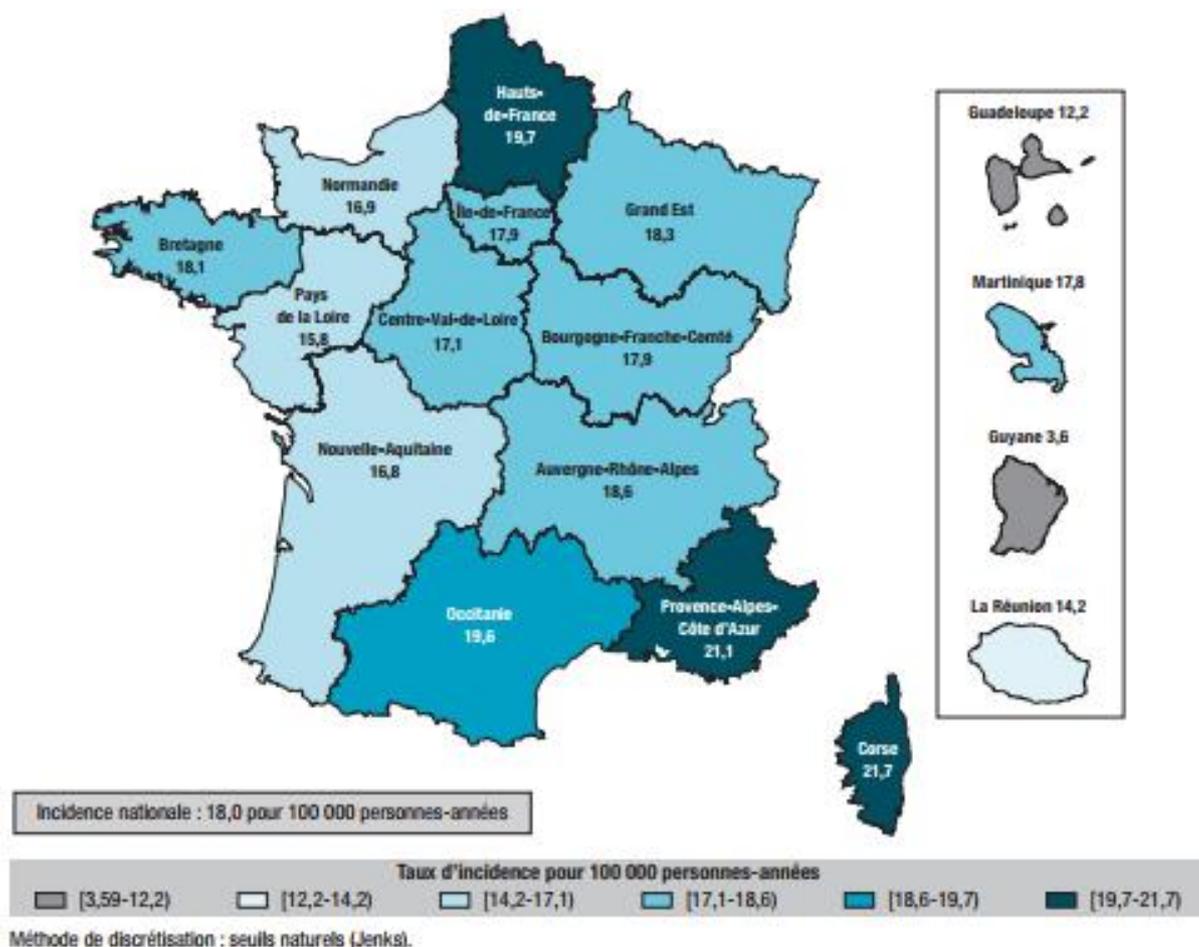


Figure 5 : Taux d'incidence du DT1 en France (hors Mayotte) chez les enfants, par région, 2013-2015⁶

b. Chez l'adulte

En France entre 2007 et 2010, l'étude Entred (« Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ») a été réalisé afin d'avoir un état des lieux de l'état de santé des personnes diabétiques, elle fait suite à celle de 2001-2003. Cette étude est transversale et prend en compte les deux types de diabète. L'enquête, téléphonique et postale est mise en œuvre par l'institut national de veille sanitaire.

Cette enquête n'est pas obligatoire, elle a obtenu un taux de participation de 57%, suffisant pour obtenir des estimations ayant une précision acceptable ⁸.

Au-delà de 18 ans, le DT1 représentait un peu plus de 5,6% des cas de diabète traité pharmacologiquement (médicaments antidiabétiques oraux ou insuline) en 2007 en métropole (Figure 6) ⁹.

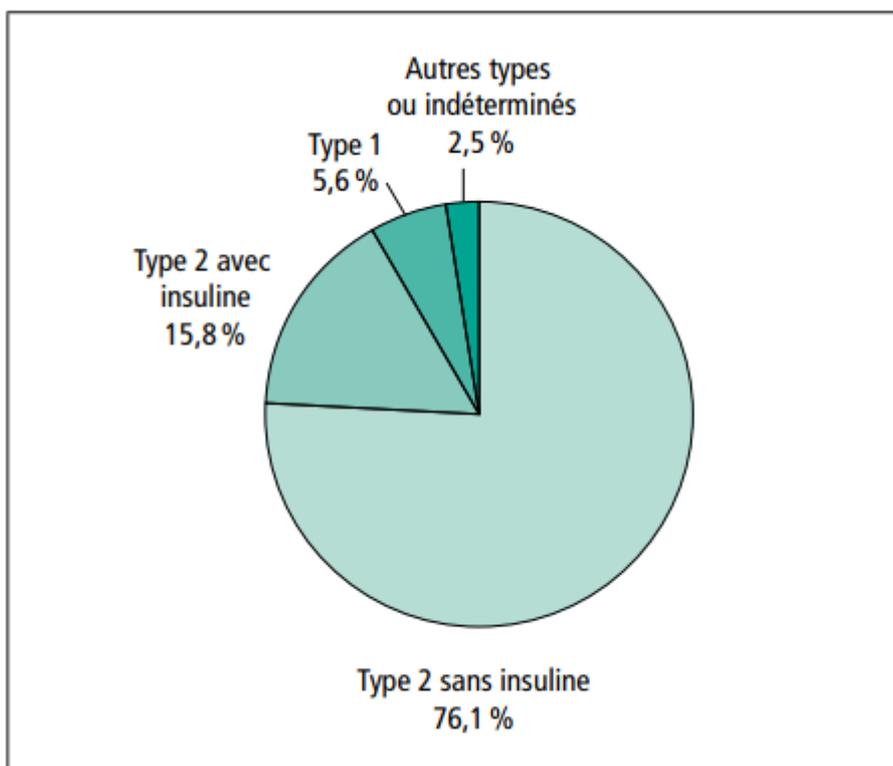


Figure 6 : Distribution des différents types diabète, selon l'étude Entred 2007-2010⁹

Les diabétiques de type 1 sont minoritaires (Figure 6), dans cette étude leur âge moyen est de 42 ans. La quasi-totalité des personnes atteintes de DT1 (98%) bénéficient d'une prise en charge en affection longue durée. Leur DT1 est connu en moyenne depuis 17 ans, dans la plupart des cas il a été découvert à cause des symptômes évocateurs du diabète (polydypsie, polyurie, coma diabétique)⁸.

La surveillance glycémique reste compliquée chez le DT1. Un peu plus d'un tiers des DT1 avait un bon équilibre glycémique. Le contrôle glycémique, objectif spécifique de la prise en charge du diabète, est estimé à partir de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reflète la glycémie des 3 derniers mois. Une HbA1c en dessous de 7,5 % signe un bon contrôle glycémique chez l'adulte¹⁰ et chez l'enfant¹¹. En 2007, chez le DT1, l'HbA1c moyen était de 7,9% (Figure 7)¹².

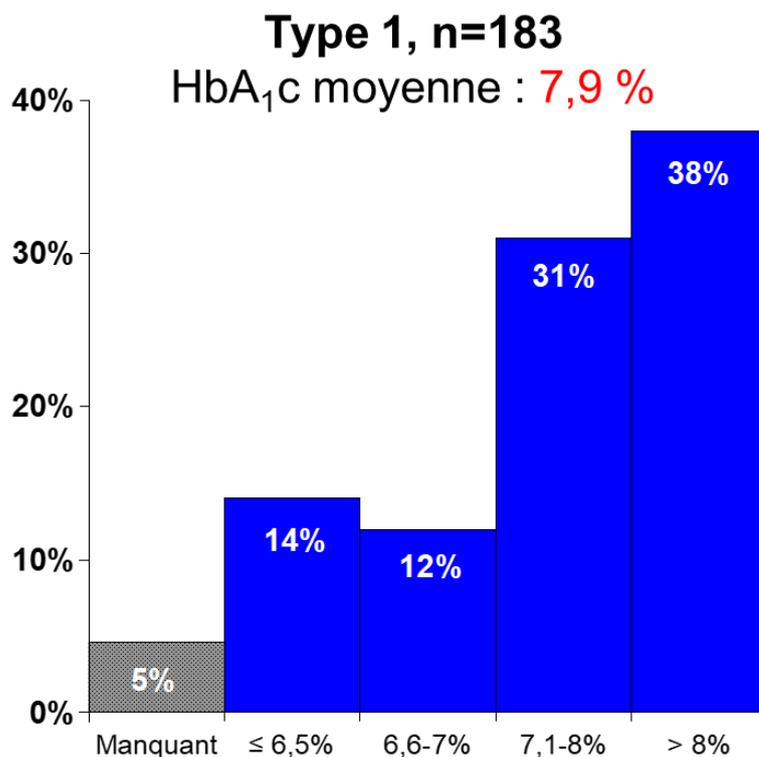


Figure 7 : Contrôle glycémique (HbA1C) rapporté par les médecins chez le diabétique de type 1, 2007⁸

Si le contrôle glycémique est encore globalement insuffisant, il a progressé, puisque la valeur médiane de l'HbA1c a baissé de 0,3 point depuis 2001.

Un des premiers facteurs de risque cardiovasculaire est le tabagisme, on note qu'il y a 39% des DT1 fumeurs. Il faut également ajouter le tabagisme arrêté depuis moins de 3 ans qui est de 5% de la population de DT1.

Entre 2001 et 2007, on constate une augmentation de l'obésité et du surpoids chez le DT1 (Figure 8) :

- 56 % des personnes diabétiques de type 1 ont une corpulence normale ;
- 30 % sont en surpoids (+ 3 points depuis 2001) ;
- 14 % sont obèses (+ 4 points)¹².

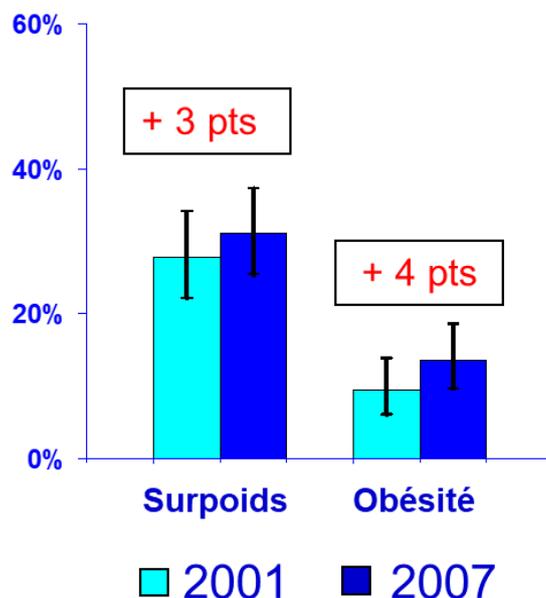
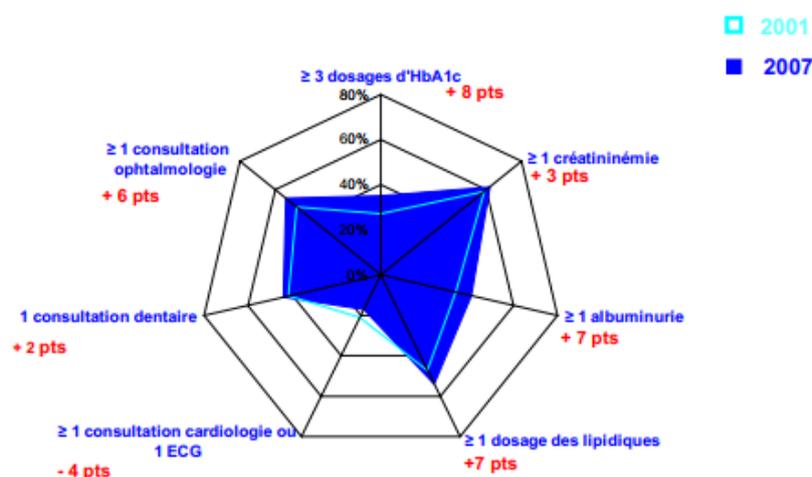


Figure 8 : Evolution de 2001 à 2007 de l'indice de masse corporelle chez le diabétique de type 1⁸

On observe un meilleur suivi des actes recommandés pour les personnes ayant un DT1 en 2007 par rapport à 2001 sauf en ce qui concerne les consultations en cardiologie ou la réalisation d'un électrocardiogramme (Figure 9).



Données brutes : base consommations médicales

Figure 9 : Evolution de la qualité du suivi des actes recommandés sur un an des personnes diabétiques de type 1 (actes réalisés en secteur libéral uniquement), entre 2001 et 2007, en France métropolitaine ¹²

C. Symptômes et diagnostics

a. Symptômes

Il est important de reconnaître rapidement les premiers signes cliniques de la pathologie, ils sont les premiers signes d'alarme. En effet dans le cadre du DT1, si ces signes ne sont pas détectés à temps, la pathologie peut évoluer jusqu'au coma diabétique.

Les symptômes du DT1 se caractérisent par les principaux signes de l'hyperglycémie qui sont :

- La polyurie
- La polydypsie
- La perte de poids malgré un appétit qui augmente
- Une fatigue ou une vision trouble.

Si le diabète n'est pas diagnostiqué et traité, d'autres signes apparaissent :

- Nausées et vomissements,
- Somnolence
- Troubles de la vue de plus en plus importants,
- Une perte d'appétit

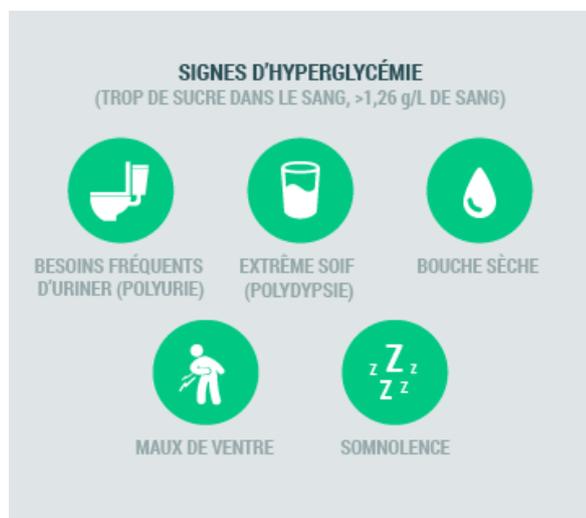


Figure 10 : Signes cliniques d'hyperglycémie ¹³

b. Diagnostics

On peut utiliser afin de diagnostiquer le diabète des critères reposant sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ¹⁴, la glycémie plasmatique à jeun ou la glycémie plasmatique 2 heures après un test au glucose oral de 75 g¹⁵.

i. **L'hémoglobine glyquée**

L'hémoglobine glyquée est dosée au laboratoire suite à une prise de sang. Elle est utilisée traditionnellement dans le suivi glycémique des patients diabétiques car elle reflète la glycémie moyenne des 4 à 6 semaines et ce jusqu'à 3 mois¹⁶. Elle a également une valeur diagnostic dans le diabète¹⁷. Il s'agit d'une glycosylation irréversible de l'hémoglobine. En effet, l'hémoglobine est capable de se lier au glucose (Figure 11) présent dans le sang. Le terme « glyquée » vient donc du glucose, et le dosage de cette hémoglobine glyquée va donner la proportion d'hémoglobine du sang qui a fixé du sucre.

L'HbA1c est un sous type de l'hémoglobine : hémoglobine irréversiblement glycosylée en son extrémité N-terminale des valines des chaînes β de l'hémoglobine A¹⁶.

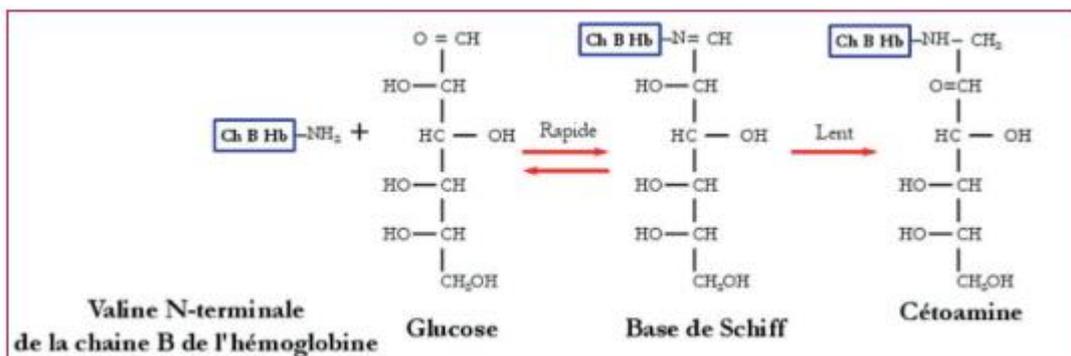


Figure 11 : La réaction de glycation non enzymatique sur la valine N-terminale de la chaîne ¹⁸

Si on retrouve des hémoglobines glyquées pendant toute la durée de vie des hématies, cela certifie que le patient a eu des pics d'hyperglycémie pendant cette période.

Un résultat d'hémoglobine glyquée supérieur ou égal à 6,5%, chez un adulte en utilisant des tests standardisés et validés, est un des critères diagnostiques du DT1 ¹⁷.

ii. **Le prélèvement**

Il faudra veiller à ce que la personne n'ait pas eu d'apport calorique depuis 8 heures.

Afin de diagnostiquer un diabète on doit retrouver ces différents critères glycémiques¹⁷ :

- Glycémie supérieure à 7 mmol/L, soit 1,26 g/L, sur 2 prélèvements successifs (pour démontrer la chronicité)
- Ou supérieure (à jeun ou non) à 11,1 mmol/L, soit 2 g/L, sur 1 seul prélèvement (taux de glucose tellement important qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer un second prélèvement).

iii. ***Hyperglycémie provoquée orale***

L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) correspond à l'absorption d'une dose de 75 g de glucose. Cette technique, bien que de moins en moins utilisée se révèle être une aide diagnostic dans le cadre de situation difficile à interpréter.

Elle est indiquée en cas d'élévation de la glycémie à jeun mais restant inférieure à 1,26g/L et dans le cas d'une glycémie à jeun normale mais d'une glycémie post prandiale (90 minutes à 2 heures après le début du repas) élevée comprise entre 1,40 et 2 g/L.

Il y a une prise de glycémie à 2 heures après l'ingestion, si elle est supérieure ou égale à 2 g/L, elle permet de poser le diagnostic de diabète¹⁹. La tolérance est dite normale si la valeur est inférieure à 1,40 g/L.

iv. *Avantages et inconvénients des différentes techniques*

Paramètres	Avantages	Inconvénients
<u>Glycémie plasmatique à jeun</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Norme établie • Echantillon unique • Rapide et facile • Prédit les complications microvasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Echantillon non stable • Variabilité quotidienne élevée • Etre à jeun • Reflète l'homéostasie du glucose à un moment donné
<u>Hémoglobine glycquée</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Pratique (n'importe quel nomment de la journée) • Echantillon unique • Prédit les complications microvasculaires • Meilleur prédicteur des maladies cardiovasculaires que la glycémie à jeun et que l'HGPO • Faible variabilité au jour le jour • Reflète la concentration de glucose à long terme 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût • Altéré par l'ethnicité et le vieillissement • Induit en erreur en cas de conditions médicales particulières (carence en fer, anémie hémolytique) • Chez l'adulte
<u>HGPO</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Norme établie • Prédit les complications microvasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Echantillon non stable • Coût • Désagréable • Variabilité quotidienne élevée

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des différents types de diagnostics ¹⁶.

D. Physiopathologie du DT1

a. Le pancréas

Le rôle hormonal du pancréas a été mis en évidence à la fin du XIX^{ème} siècle avec des expériences faites sur le chien auquel on avait retiré le pancréas.

Le pancréas est un organe profond situé entre la 1^{ère} et la 2^{ème} lombaire, en position rétro péritonéale derrière l'estomac. Il mesure entre 14 et 18 cm pour une épaisseur de 2 à 6 cm et pèse de 70 à 100 g.

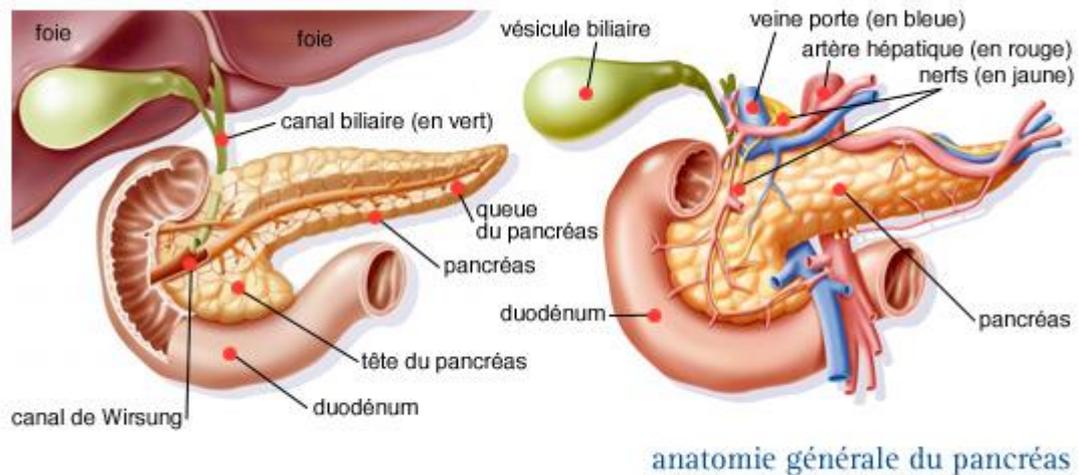


Figure 12 : Anatomie générale du pancréas²⁰

Le pancréas est une glande à la fois exocrine (sucs pancréatiques) et endocrine avec les îlots de Langerhans (1 à 2% de la masse du pancréas). C'est une glande dite mixte.

On compte environ un million d'îlots de Langerhans, chacun ayant une taille variable : entre 20 et 300 μm de diamètre. On trouve quatre types cellulaires différents :

- Types A ou α_2 qui synthétisent le glucagon,
- B ou β qui synthétisent l'insuline, la seule hormone hypoglycémiante physiologique
- F ou pp synthétisent le polypeptide pancréatique,
- D ou α_1 qui fabriquent la somatostatine.

i. **L'insuline**

L'insuline est une hormone polypeptidique de 51 acides aminés qui comporte deux chaînes, α (21 acides aminés) et β (30 acides aminés) reliées par deux ponts disulfure. L'insuline peut prendre différentes formes en fonction de la concentration :

- Monomère à faible concentration
- Dimère à concentration plus élevée
- Hexamère (Zn^{2+}) (présence d'histidines qui réagit avec les ions zinc)

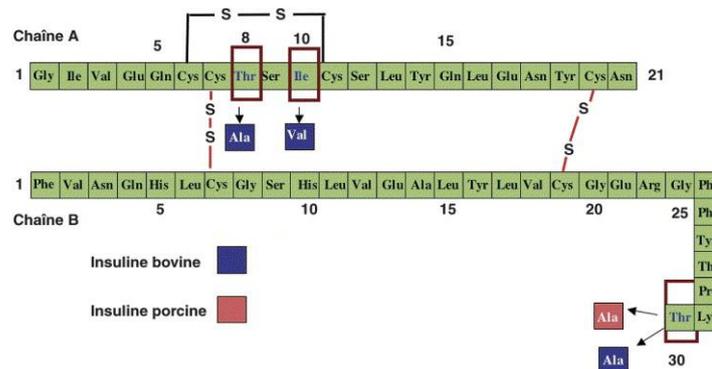


Figure 13 : Structure primaire de l'insuline humaine.

L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine, l'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine.

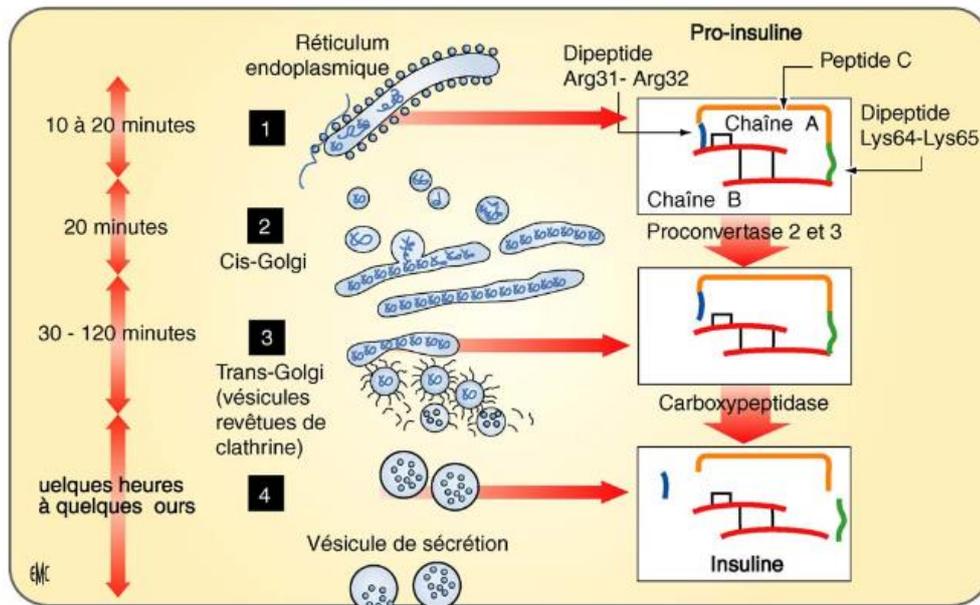


Figure 14 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.²¹

La transcription du gène de l'insuline aboutit à la formation de la pré-pro-insuline puis de pro-insuline (clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique. La pro-insuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. C'est dans cet organe que s'amorce la conversion de la pro-insuline en insuline. La conversion complète se poursuit dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi recouverte de clathrine.

La maturation est catalysée par deux endopeptidases (les prohormones convertases 2 et 3) et la carboxypeptidase H. La pro-insuline est clivée au niveau de l'extrémité C terminale de deux dipeptides (Arg31-Arg32 et Lys64-Lys65) par les proconvertases 2 et 3 permettant la libération de deux dipeptides. Une carboxypeptidase hydrolyse ensuite les deux dipeptides pour libérer le peptide C et l'insuline ²¹. Simultanément, les vésicules perdent leur revêtement de clathrine et deviennent des vésicules matures lisses. L'insuline, qui possède une faible solubilité, coprécipite (facilitée par le faible pH intravésiculaire) avec des ions zinc afin de former des microcristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. En moyenne, une cellule β humaine contient 10 000 vésicules de sécrétion.

L'insuline est excrétée en réponse à une augmentation du taux de glucose, elle possède un effet hypoglycémiant.

Le glucose rentre dans les cellules β par les transporteurs GLUT. Il existe différentes catégories de transporteurs spécifiques du glucose :

- GLUT1 et GLUT3, dans presque toutes les cellules à affinité moyenne : ils assurent l'entrée basale du glucose dans les cellules ;
- GLUT2, dans le foie et le pancréas, à faible affinité, donc actif seulement en période post-prandiale lorsque la glycémie est élevée, non insulinodépendant ;
- GLUT4, dans les muscles et le tissu adipeux, à forte affinité, insulinodépendant (augmentation de l'absorption du glucose par la libération d'insuline)
- GLUT5, exprimé essentiellement à l'apex de l'intestin grêle, transporte spécifiquement le fructose.

Le glucose subit la glycolyse, le cycle de Krebs ce qui conduit à l'augmentation d'ATP intracellulaire. Cela entraîne la fermeture des canaux K^+ /ATP dépendants induisant une augmentation du potentiel de membrane car il n'y a plus de sortie de potassium. La séquestration du potassium, induit la dépolarisation de la membrane plasmique et ainsi l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants permettant l'entrée de Ca^{2+} . Le résultat final étant la libération d'insuline stockée dans des vésicules par exocytose (Figure 15).

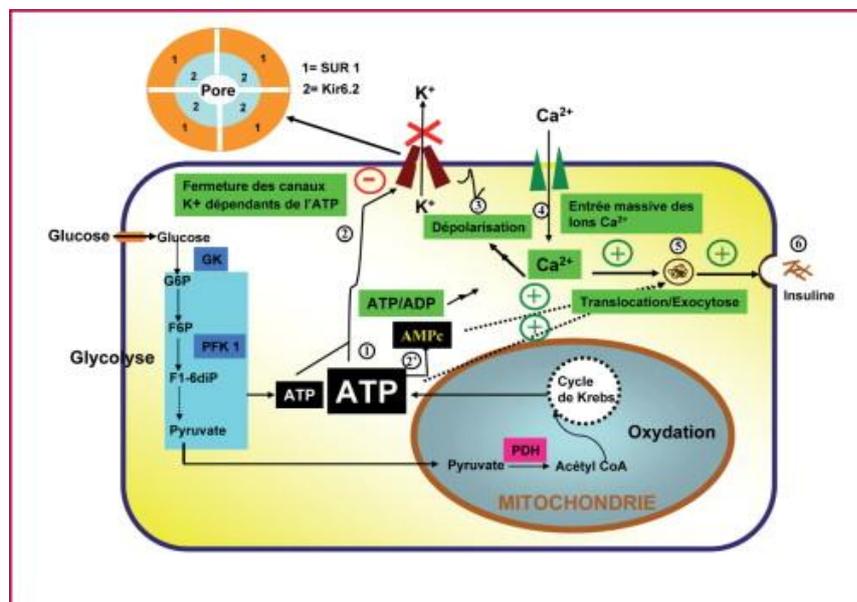


Figure 15 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose : la voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'ATP ²².

L'insuline est une hormone anabolisante, elle est responsable, par l'intermédiaire des transporteurs GLUT, de l'augmentation de la pénétration du glucose intracellulaire permettant la production d'énergie par la glycolyse. Elle accélère la glycogénogenèse en maintenant sous forme active la glycogène synthase.

L'insuline stimule la synthèse protéique diminuant ainsi la quantité d'acides aminés disponibles pour la néoglucogenèse, l'effet net est une augmentation du stock de glycogène (foie) et une diminution de la production de glucose (muscle, tissu adipeux, foie). Elle augmente également la captation des acides gras par le tissu adipeux et favorise la lipogenèse.

Il existe une relation très étroite entre la concentration circulante des nutriments et des substrats énergétiques et la sécrétion d'insuline, selon une boucle de régulation dite « élémentaire » ; les substrats circulants (glucose au premier lieu, acides aminés, acides gras non estérifiés, corps cétoniques) stimulent la sécrétion d'insuline qui, en retour, abaisse leur concentration plasmatique. Des agents modulateurs, d'origine hormonale ou nerveuse, viennent se greffer sur cette boucle en amplifiant ou, au contraire, en atténuant la réponse sécrétoire au glucose et aux autres substrats circulants. Les agents amplificateurs et atténuateurs n'ont pas d'effet direct sur la sécrétion d'insuline.

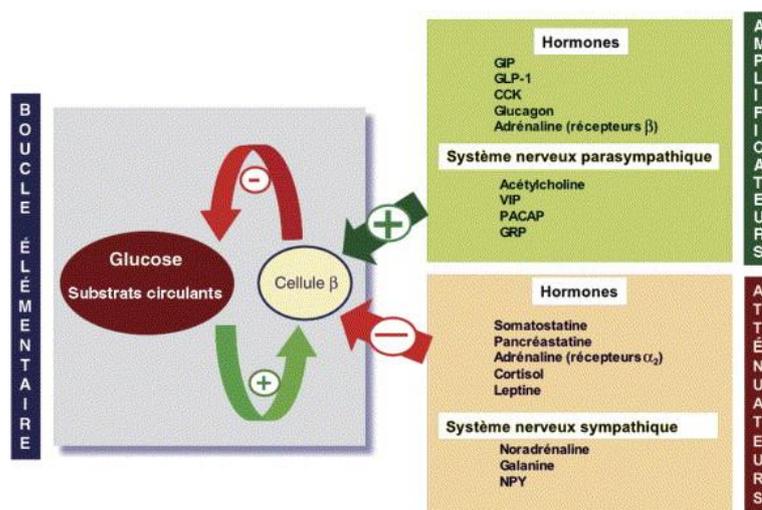


Figure 16 : Principaux facteurs humoraux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline ²¹.

L'insuline sera rapidement dégradée par des insulinasés, elle possède une demi-vie très courte, de l'ordre de 5 minutes.

ii. *Le glucagon*

Le glucagon est une hormone possédant une seule chaîne peptidique de 29 acides aminés, synthétisée par les cellules α des îlots de Langerhans. C'est la plus hyperglycémisante de l'organisme.

Ses rôles sont strictement inverses à ceux de l'insuline : augmentation de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, libération du glucose dans le sang par les cellules, augmentation de la lipolyse hépatique.

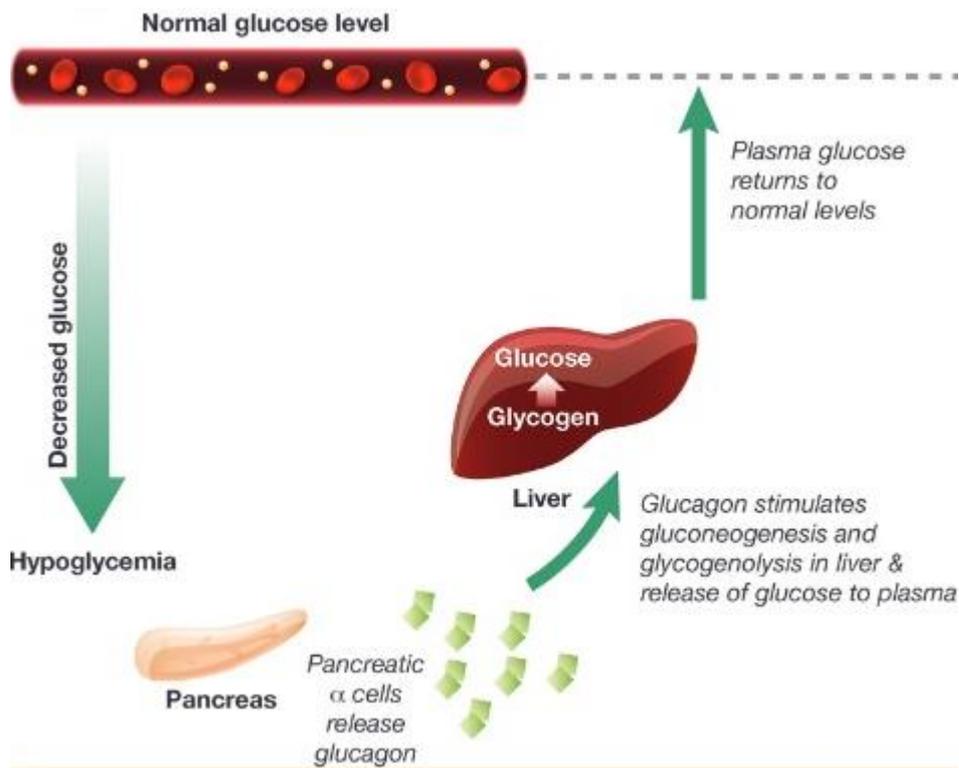


Figure 17 : Action du glucagon lors de l'hypoglycémie ²³

b. Pathologie autoimmune

Avant la détection des signes cliniques du DT1, il existe une phase d'auto-immunité débutant plusieurs mois à années avant. Cette phase peut être détectée par la mesure d'auto-anticorps.

Cette auto-immunité est déclenchée par des facteurs environnementaux agissant sur un terrain génétiquement prédisposé.

On peut schématiquement représenter l'histoire naturelle du DT1 ainsi que ses différentes phases :

- Une phase préclinique avec la destruction par mécanismes immuns des cellules β sans hyperglycémie,
- Un diagnostic clinique correspondant à la destruction de plus de 85% de la masse des cellules β avec hyperglycémie et auto-immunité.

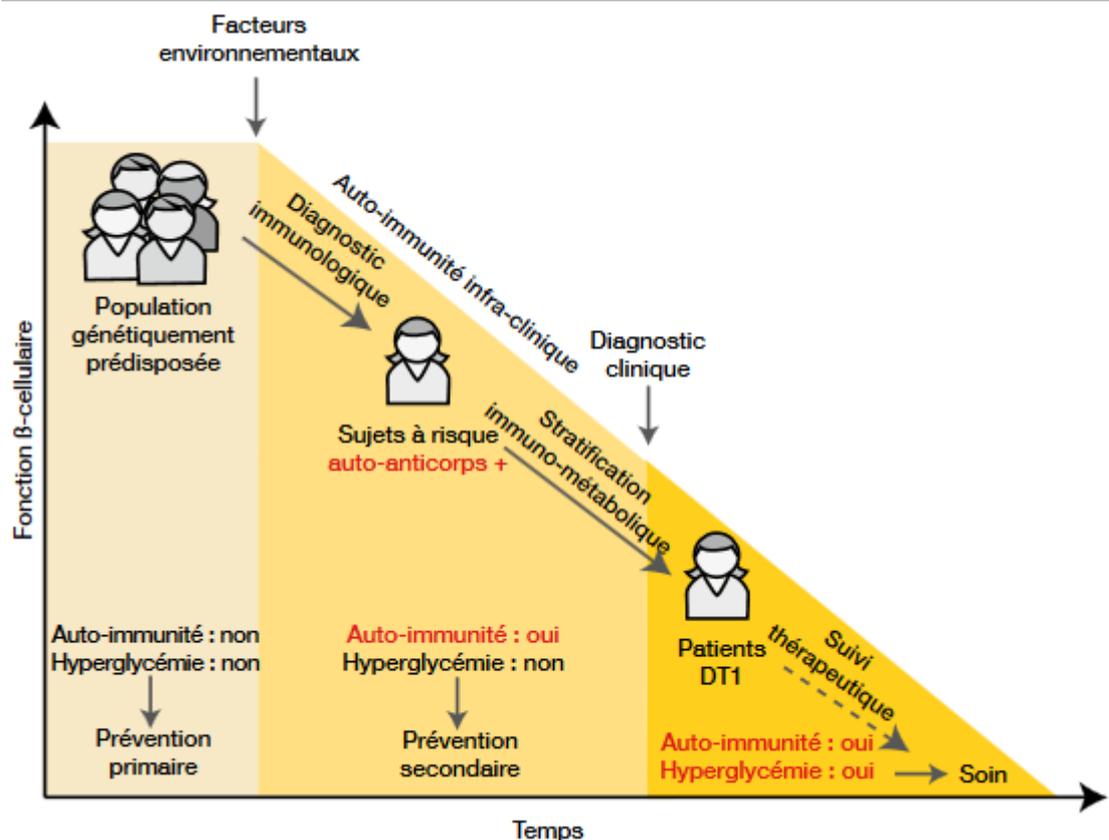


Figure 18 : Histoire naturelle du DT1²⁴

i. **Facteur de prédisposition génétique**

Dans le DT1, il n'y a pas d'anomalie génétique mais un terrain génétique qui prédispose rendant plus susceptible avec la présence d'autres facteurs (environnement) de développer un DT1.

La prédisposition génétique est toujours présente, même si dans 85% des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de DT1.

Risque dans la population générale	0,4 %
Apparenté de 1er degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté de 1er degré avec identité HLA	12 %
Apparenté de 1er degré avec identité HLA et HLA-DR3 ou DR4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux + HLA-DR3 ou DR4	70 %

Figure 19 : Prédilections influençant l'apparition du DT1 en France²⁵

Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), il s'agit de différents antigènes de classe II appelés HLA (human leukocyte antigen) : HLA-DR3, -DR4, -DQ2, -DQ8.

Les groupes HLA-DR3 ou DR4 sont trouvés chez 90% des personnes ayant un DT 1, comparé à environ 50 % dans l'ensemble de la population.

Les allèles HLA de classe II, qui sont codés par le locus DQB1, à savoir les variantes DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201) et DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302) confèrent un risque de survenue de diabète le plus élevé. HLA DQ2 est souvent en liaison avec HLA DR3 et HLA DQ8 est souvent en liaison avec HLA DR4.

En revanche l'allèle DQ6 (DQA1*0102, DQB1*0602) est un allèle protecteur en liaison avec DR15²⁴.

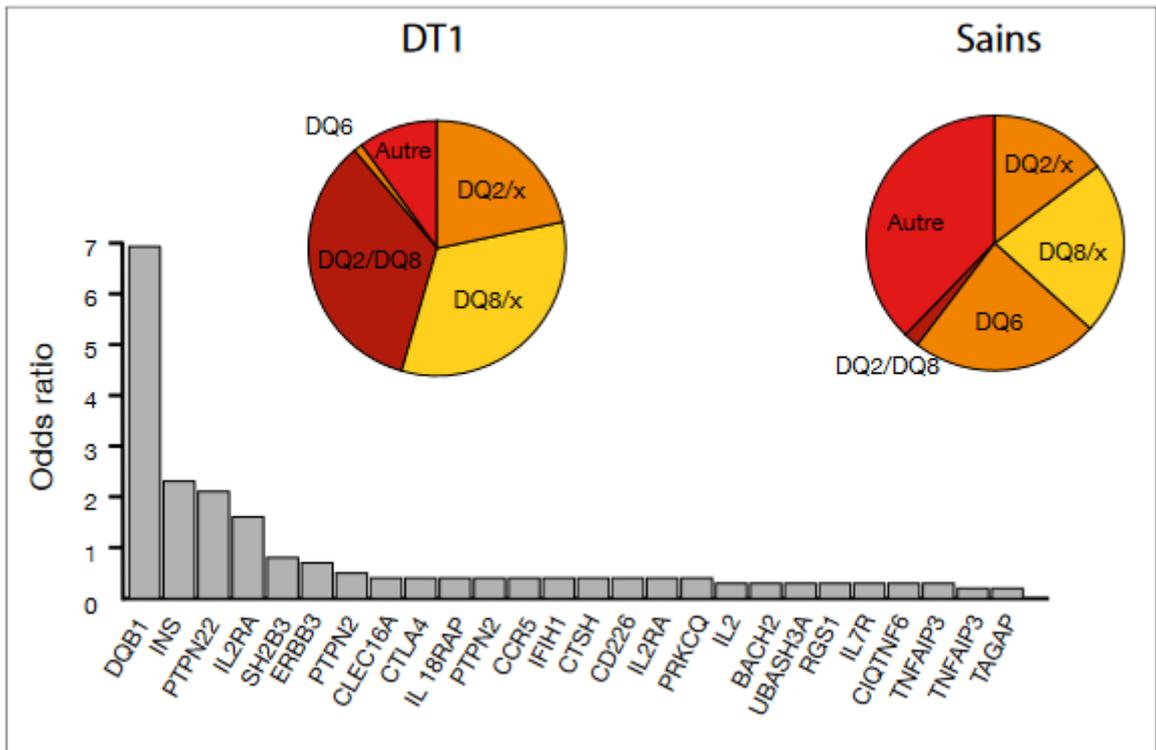


Figure 20 : La génétique du DT1. Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains²⁴.

Il existe d'autres gènes que ceux du CMH impliqués dans la prédisposition au DT1.

Le locus de susceptibilité INS VNTR, région régulatrice du gène de l'insuline, contrôle l'expression d'insuline au niveau thymique. On observe une expression plus faible dans le thymus, ce qui mène à une élimination moins efficace des lymphocytes T anti-insuline.

Les allèles de prédisposition CTLA4 qui codent une molécule freinant l'activation du lymphocyte T, ou encore le gène PTPN22 impliqués dans la réponse immunitaire²⁶.

ii. **Facteurs environnementaux**

Des facteurs environnementaux sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immun, il n'existe cependant pas de preuves concrètes.

Certains virus seraient susceptibles d'être responsables du déclenchement de la réaction auto-immune tels que le virus de la rubéole, des oreillons, les coxsackies, le cytomegalovirus²⁷.

Le rôle de facteurs nutritionnels fait l'objet de nombreuses études comme l'introduction précoce des protéines du lait de vache ou l'introduction précoce du gluten.

Il ne faut pas confondre ces facteurs environnementaux avec les facteurs déclenchants immédiats de l'hyperglycémie qui révèlent ainsi un diabète : facteurs émotionnels, pathologie intercurrente (grippe). Il s'agit de facteurs révélateurs mais pas de facteurs déclenchants le processus auto-immun. Le processus auto-immun étant initié probablement depuis une plus grande période.

iii. *Le processus auto immun*

Les cellules β sont la cible de l'auto-immunité. Les facteurs favorisant (infections, environnement) créent des lésions, ce qui provoque la libération d'antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des nœuds lymphatiques pancréatiques.

Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines, vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules bêta, induisant ainsi l'insulite.

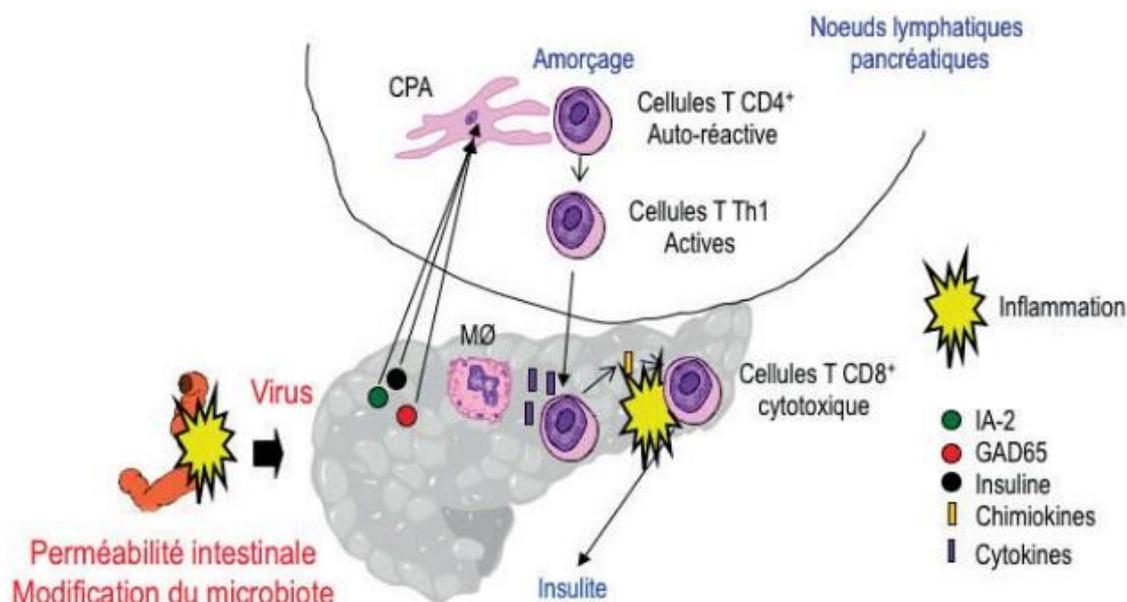


Figure 21 : Physiopathologie DT1²⁶

Les principaux auto-antigènes ciblés par la réponse immune sont :

- L'insuline et la pro-insuline,

- La GAD (décarboxylase de l'acide glutamique),
- IA2 (islet antigen number 2).

Au moins l'un des auto-anticorps témoins circulants énumérés ci-dessus est détectable dans 95% des cas au diagnostic :

- Les anticorps anti-îlot (ICA) : spécifique du DT1 et détectables chez le sujet jeune puis ils disparaissent chez la majorité des patients,
- Les anticorps anti-GAD ,
- Les anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence de la maladie clinique,
- Les anticorps anti-insuline (IAA) : ils sont présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4.

E. Complications métaboliques aiguës du diabète

a. Hypoglycémie

On parle d'hypoglycémie chez un diabétique lorsque la glycémie est inférieure ou égale à 0,6 g/L. Il existe un risque hypoglycémique chez les patients utilisant de l'insuline, des sulfamides hypoglycémifiants, les glinides.

Il est important que le patient connaisse les signes caractéristiques à l'hypoglycémie²⁸. On peut différencier les signes de neuroglucopénie et les signes de la réaction neurovégétative à l'hypoglycémie.²⁸ (Tableau 3)

Signes neurovégétatifs	Signes neuroglycopeniques
<ul style="list-style-type: none"> - Tremblements - Palpitations - Transpiration - Anxiété - Faim - Nausées - Picotements 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés de concentration - Confusion - Faiblesse - Somnolence - Altérations de la vue - Troubles de l'élocution - Maux de tête - Etourdissements

Tableau 3 : Symptômes d'hypoglycémies ²⁸

Le patient conscient peut corriger son hypoglycémie légère à modérée par ingestion de 15 grammes de glucides : 3 morceaux de sucres ou une briquette de jus de fruits ou une cuillère à soupe de miel ... Si la glycémie est encore basse 15 minutes plus tard, il faudra compléter le sucrage.

Chez le patient inconscient, l'injection de glucagon à raison de 1mg en intramusculaire ou sous-cutanée, est facilement réalisable par la famille, ainsi qu'à l'hôpital.

L'hypoglycémie peut être dramatique notamment lors de la conduite de véhicule. On pourra alors conseiller au patient diabétique d'effectuer un contrôle glycémique avant les longs trajets, et d'éviter dans la mesure du possible de faire son injection d'insuline avant de prendre le volant.

Dans tous les cas, il faut rechercher une cause à l'hypoglycémie :

- Délai trop long entre l'injection d'insuline et l'ingestion de glucides
- Dose d'insuline excessive par rapport à la quantité de glucide ingérée
- Effort physique impromptu, non précédé d'une diminution de la dose d'insuline ou d'une collation glucidique
- Diminution des besoins en insuline suite à la guérison d'une pathologie (grippe, arrêt d'un traitement hyperglycémiant)
- Erreur dans l'injection de l'insuline

L'hypoglycémie due à un effort physique est un des points clé que le sportif DT1 va devoir apprendre à particulièrement gérer et maîtriser comme nous pourrons le voir dans une partie ultérieure.

b. Acidocétose diabétique

L'acidocétose est la conséquence d'une profonde carence en insuline. La diminution de l'insulinémie entraîne la mise en route des différentes voies cataboliques permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves. L'organisme va utiliser la voie de la lipolyse afin de produire de l'énergie. Cette voie va provoquer la libération de corps cétoniques : acides acéto-acétique et béta-hydroxybutyrique. La libération de ces corps cétoniques acides va provoquer une acidose métabolique pouvant être fatale quand les mécanismes de compensation sont saturés.²⁹

Les symptômes provoqués à cause de ces perturbations métaboliques sont (Figure 22) :

- Polyurie, polydypsie
- Déshydratation, amaigrissement
- Fatigue
- Haleine acétonique (haleine de «pomme reinette»)
- Douleurs abdominales, nausées et/ou vomissements
- Polypnée
- Perte de conscience

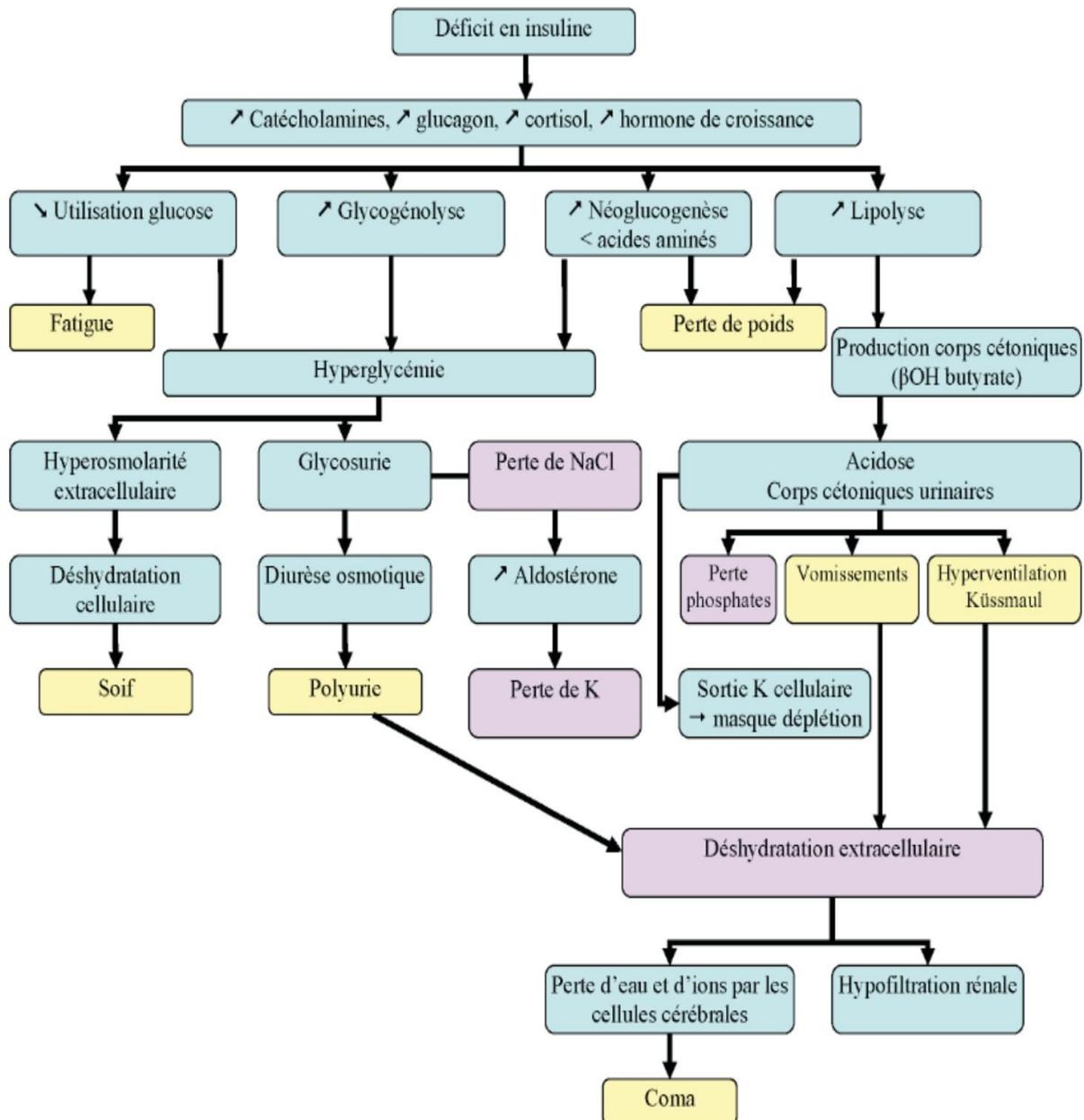


Figure 22 : Pathophysiologie de l'acido-cétose. Signes cliniques en jaune, désordres hydroélectrolytiques en mauve ²⁹.

L'acidocétose diabétique apparaît quand la concentration des corps cétoniques dépasse 7 mmol/L. Elle est définie par un pH inférieur à 7,30, des bicarbonates inférieurs à 15 mmol/L, une glycémie plasmatique supérieure à 2,5 g/L, la présence d'une cétonémie ou d'une cétonurie (mesurée à l'aide d'une bandelette urinaire réactive)

Le traitement fait appel à l'utilisation de l'insuline dans le but de normaliser la glycémie et de stopper la lipolyse, il faut également recourir à une réhydratation afin de rétablir l'équilibre hydro électrolytique.³⁰

c. Coma hyper-osmolaire.

Le coma hyper-osmolaire est la conséquence d'une déshydratation extrême. Il se définit par une osmolarité supérieure à 350 mmol/L due à une hyperglycémie majeure et à une hypernatrémie. On observe également une absence de cétose et d'acidose. Le processus hyper osmolaire peut être déclenché par toutes causes de déshydratation : infections, diarrhées, vomissements. Cette complication nécessite une hospitalisation, une insulinsation ainsi qu'une réhydratation en urgence par l'administration d'un sérum salé isotonique à 0,9% ³¹.

F. Complications métaboliques chroniques du diabète

Le DT1 est exposé à des complications à long terme pouvant être fatales. En effet, les hyperglycémies répétées, prolongées, et le déséquilibre du diabète provoquent une altération des nerfs et des vaisseaux.

Ces complications chroniques, causées par une atteinte des vaisseaux sanguins, apparaissent après plusieurs années de diabète non ou mal équilibré.

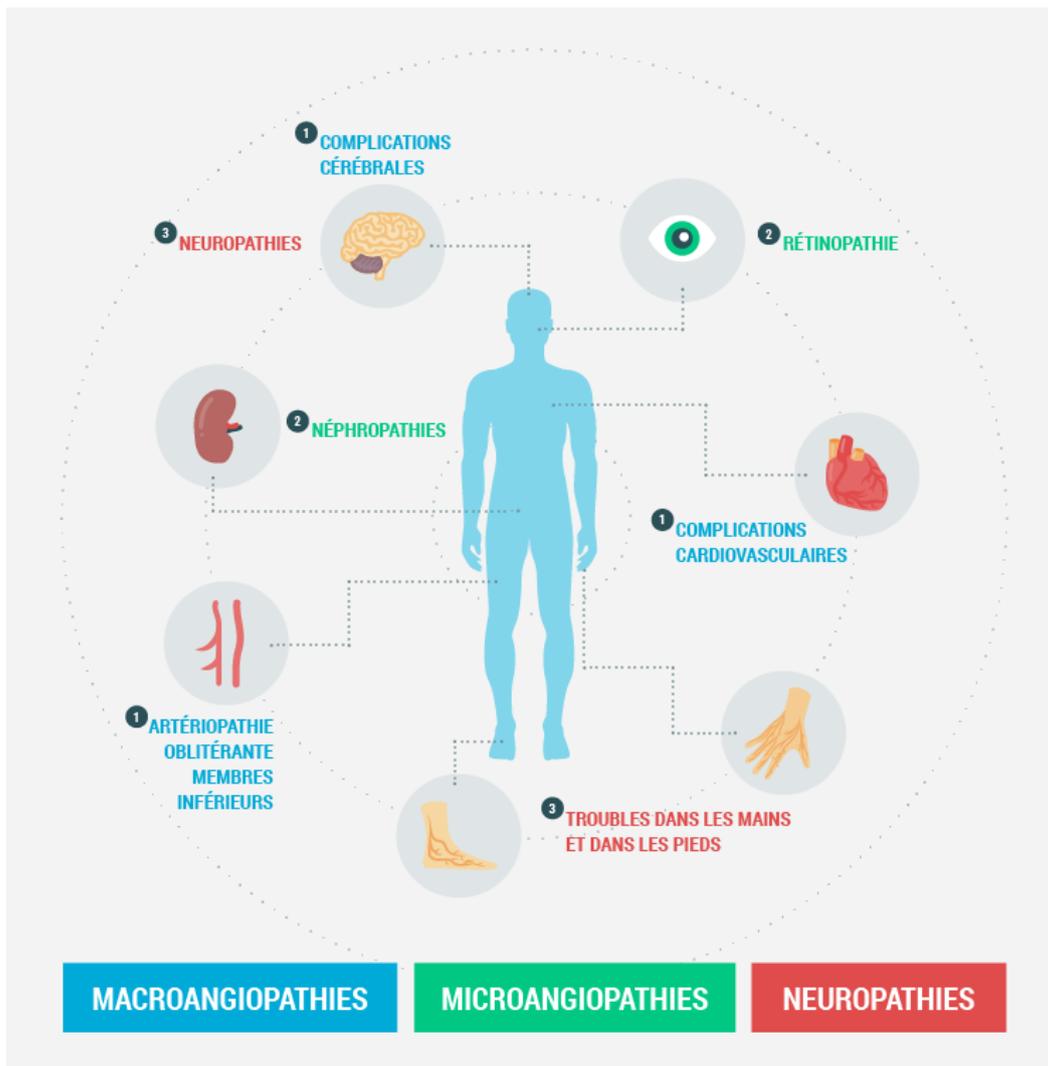


Figure 23 : Complications chroniques du DT1 ¹³

a. La microangiopathie

La microangiopathie est une obstruction des petites artères terminales, pré-capillaires. Il s'agit d'une complication caractéristique de l'hyperglycémie chronique. Cela peut provoquer des maladies touchant les yeux (rétinopathie), le rein (néphropathie) ou encore les nerfs (neuropathie).

L'hémoglobine glyquée est un marqueur majeur du risque de complication du diabète et plus encore, le produit de l'Hb1Ac par le temps est un marqueur puissant du risque de microangiopathie¹⁸ ce que démontre l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group).

Dans cette étude, on retrouve 1441 patients âgés de 13 à 39 ans. Deux groupes ont été constitués : un groupe dans lequel les patients avaient une durée de diabète

de 1 à 5 ans et ne présentaient pas de complications particulières et un autre groupe ayant une durée de diabète de 1 à 15 ans et présentant au moins un micro-anévrisme à un œil.³². L'objectif de l'étude DCCT est de déterminer si, en comparaison à un traitement conventionnel reposant sur 1 ou 2 injections d'insuline par jour avec une autosurveillance minimale, un traitement intensif pour ramener les glycémies le plus proche possible de la normale pouvait prévenir ou retarder l'apparition des complications chroniques. A la suite de l'étude DCCT, la totalité de la cohorte fut invitée à participer à une à une étude observationnelle au long terme EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) dont l'objectif était de déterminer la durabilité du DCCT. Le groupe intensif avait une HbA1c moyenne de 7,2% alors que le groupe conventionnel une moyenne de 9,1% puis un retour à une moyenne de 8% pour l'étude EDIC (Figure 24).

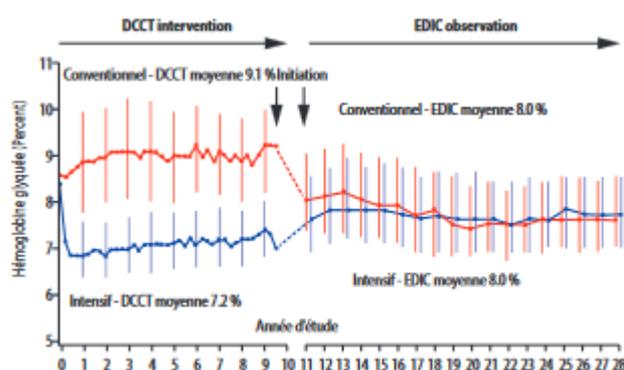


Figure 24 : Concentrations moyennes d'HbA1c pendant le DCCT et EDIC ³²

En ce qui concerne la rétinopathie, on remarque rapidement que l'incidence cumulée de l'apparition comme de l'aggravation de la rétinopathie est plus importante chez le groupe conventionnel que chez le groupe intensif (Figure 25).

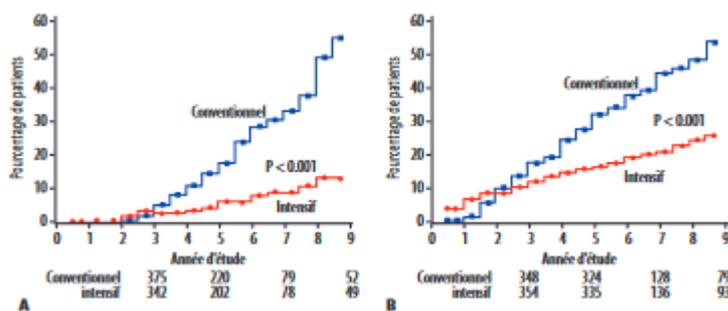


Figure 25 : Incidence cumulée de l'apparition (A, cohorte de prévention primaire) ou de l'aggravation (B, cohorte de prévention secondaire) de la rétinopathie

L'étude DCCT/EDIC, nous indique que le traitement intensif aboutissant à un taux d'Hb1Ac proche de 7% a permis une réduction de risque de la rétinopathie, de la néphropathie, de la neuropathie respectivement de 76%, 50% et 60% par rapport au traitement conventionnel avec une HbA1c voisine de 9%. La poursuite par l'étude EDIC avec peu de perdu de vue et ayant une HbA1c avoisinant 8% met en évidence le concept de mémoire glycémique aboutissant à la persistance des effets bénéfiques du traitement initial intensifié^{32 18}

i. **La néphropathie**

La néphropathie diabétique est caractérisée par une protéinurie (albumine) et par la diminution du débit de filtration glomérulaire.

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Tableau 4 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique ³³

Le début d'un dysfonctionnement rénal est marqué par une microalbuminurie (30 et 300 mg/24h). Cette pathologie évolue par phases, on peut distinguer 5 stades de la néphropathie diabétique³⁴(Tableau 5).

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
Albuminurie	Normale	Normale	Micro-albuminurie (30-300 mg/24 h ou 20-200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression Artérielle	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Élevée (de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée

Tableau 5 : Stades de la néphropathie diabétique ³⁴

La néphropathie est souvent associée à une élévation de la pression artérielle qui augmente également les risques de complications.³⁴.

Si le rein n'arrive plus à effectuer son rôle de filtration, on évolue vers les stades 5 de l'insuffisance rénale, et le patient devra avoir recours à la dialyse. En France, il faut noter que 38% des patients dialysés en 2013 étaient diabétiques³⁵.

Paramètre	2003	2013
Âge médian (ans)	67	70,3
Diabète	24,6 %	38 %
Artérite des membres inférieurs	19,7 %	24,7 %
Insuffisance cardiaque	18,1 %	23,2 %
Aucune comorbidité	27,5 %	23,2 %

Figure 26 : Caractéristiques des malades traités par dialyses en 2003 et 2013 ³⁵

ii. **La rétinopathie**

C'est la cause la plus fréquente de cécité. Elle est favorisée par l'hyperglycémie chronique et l'hypertension artérielle (d'où la volonté de réguler parfaitement la glycémie, les pics d'hyperglycémie entraînent des complications et de réguler au mieux l'hypertension artérielle).

Il s'agit d'une atteinte rétinienne avec épaissement de la membrane basale de la rétine (ce qui va donc entraîner des troubles de la vision), une hyperperméabilité capillaire (donnant un exsudat : diffusion de plasma dans l'espace rétinien), des micro anévrysmes (microdilatactions artérielles) et des micro-occlusions (occlusion des petites artères).

La rétinopathie diabétique débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférante (microanévrisme isolé), et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers le stade de la rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille.

La complication de la rétinopathie diabétique est la maculopathie diabétique prenant différentes formes avec notamment un épaissement rétinien, un aspect cystoïde dans les cas sévères, par formation de microkystes intrarétiniens. On peut également observer des dépôts d'exsudats secs (dus à la résorption du liquide plasmatique conduisant à des dépôts de lipides et de lipoprotéines).

S'il n'y a pas de dépistage et de prise en charge, il y a un risque de cécité.

b. La macroangiopathie

La macroangiopathie, atteinte des grosses artères, débute par un dépôt graisseux dans la paroi artérielle (plaque athérome) et crée un rétrécissement. Chez le DT1, le risque d'obstruction de l'artère est plus fréquent et peut survenir plus précocement. Les artères susceptibles d'être les plus touchées sont celles du cœur, des jambes et du cou.

Il est donc important de dépister et d'identifier tous les facteurs de risque pouvant provoquer ces pathologies : l'âge, la durée du diabète, les antécédents familiaux, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le taux de cholestérol. Certains sont inéluctables et d'autres sont évitables par une « bonne hygiène de vie » : approche nutritionnelle, activité physique ³⁶.

Au niveau du cœur, il y a un risque d'angor (douleur à l'effort au moment de la sténose avec hypoxie cardiaque), d'infarctus du myocarde (douleur permanente car l'artère coronaire est bouchée).

Un accident vasculaire cérébral peut se produire. Brutalement, une artère cérébrale moyenne s'obstrue ce qui peut causer une hémiplégie.

Au niveau du membre inférieur, le risque d'artériopathie oblitérante est présent, les parois des artères deviennent très irrégulières. La complication est l'ulcère artériel qui peut se produire sur simple petite blessure comme un bouton de moustique qui a été gratté. La vascularisation cutanée et sous cutanée est mauvaise, donc la cicatrisation est altérée. Dans les formes les plus graves, on constate un risque de gangrène pouvant aboutir à une amputation.

c. La neuropathie

La neuropathie est liée à la toxicité directe de l'hyperglycémie chronique (le glucose présente une toxicité directe sur les fibres nerveuses) et à la microangiopathie avec hypoxie neuronale. L'hypoxie neuronale est causée par l'encombrement des petits vaisseaux par le sucre, les neurones n'ont donc plus assez d'oxygène. Il existe différents types de neuropathie :

- Neuropathie périphérique avec en grande partie une atteinte sensitive (perte de sensibilité des extrémités), paresthésie, douleurs du membre inférieur. On retrouve également une atteinte motrice par l'atrophie des muscles

interosseux aboutissant à une déformation de la voûte plantaire et des orteils créant des durillons qui à terme vont se perforer et s'inflammer (mal perforant plantaire)

- Neuropathie cardiovasculaire qui porte atteinte de deux manières. Une atteinte sympathique (hypotension orthostatique et risque d'arrêt cardiaque en cas d'anesthésie générale) et une ischémie myocardique silencieuse (risque d'infarctus indolore)
- Neuropathie digestive avec une gastroparésie (paralysie incomplète de l'estomac) avec des douleurs, nausées et des troubles digestifs type diarrhée.
- Neuropathie urogénitale avec une atonie vésicale. Chez le diabétique le trouble de l'innervation va entraîner un trouble de la miction ce qui peut entraîner des infections urinaires. Il y a également un risque d'impuissance avec une libido conservée.
- Mononévrite : il peut s'agir de cruralgie ou encore de paralysie de l'oculomotricité (vision double) si la mononévrite touche les nerfs crâniens.

d. Pied du diabétique

Il existe plusieurs causes à cette pathologie, elle ne résulte pas que de la neuropathie (perte de sensibilité des pieds, diminution de l'hydratation naturelle du pied). La micro/macro angiopathie retarde la cicatrisation musculaire et cutanée. On observe également une ostéo-arthropathie (atteinte des muscles avec la modification de la statique du pied) causant la formation de durillons. Lors de la marche, le frottement entre le durillon et la peau saine crée une inflammation indolore qui va se perforer en quelques jours et il y a un risque de développement d'infection, de mauvaise cicatrisation pouvant conduire à l'amputation.

Afin d'éviter les complications, la prévention est importante, celle effectuée par le patient lui-même ainsi que le dispositif mis en place par l'assurance maladie. L'assurance maladie rembourse les soins prescrits par le médecin et réalisés par le podologue par rapport aux lésions du pied. Il existe une classification établie en fonction du grade d'atteinte du pied permettant la prise en charge préventive³⁷ (rendez-vous chez le pédicure podologue ...) et ainsi éviter tout risque de complication.

G. Bénéfices de l'exercice chronique sur l'équilibre du DT1

Il existe un effet bénéfique de l'entraînement sur l'équilibre glycémique des patients. Ce bénéfice peut s'expliquer par la répétition des séances d'entraînement dont l'effet est en général hypoglycémiant et par l'amélioration durable de la sensibilité à l'insuline.

Cette amélioration par l'activité physique, serait favorisée par plusieurs facteurs comme ³⁸ :

- L'augmentation de la masse musculaire, le muscle squelettique représente le principal site d'utilisation du glucose.
- La diminution de la masse grasse et ainsi de la sécrétion d'adipocytokines favorisant l'insulinorésistance.

L'amélioration probable de la sensibilité des tissus à l'insuline avec l'entraînement devrait s'accompagner d'une réduction des doses d'insulines et améliorer le contrôle glycémique.

Il faut être nuancé, ce n'est pas toujours le cas et cela peut s'expliquer en partie par la difficulté des patients à gérer les variations glycémiques qui peuvent être importantes et variées. Ces variations dépendent de nombreux facteurs (mode d'administration de l'insuline, heure de la journée, absorption de l'insuline...) qui seront développés dans une partie ultérieure. En réponse à ces variations et par peur d'un épisode hypoglycémique, les patients peuvent ingérer une quantité importante de glucides ou encore sous doser leur insuline, ce qui en retour peut provoquer des hyperglycémies et ainsi nuire au contrôle glycémique³⁸.

Pour obtenir une amélioration significative de l'équilibre glycémique (HbA1c) avec la pratique d'activité physique régulière, il faut apporter des recommandations structurées sur les apports alimentaires, sur l'insulinothérapie et sur l'autosurveillance glycémique³⁸. Ces recommandations peuvent être apportées par de l'éducation thérapeutique du patient.

Les hyperglycémies répétées, prolongées, et le déséquilibre du diabète sont des facteurs impliqués dans le développement des complications micro- et macrovasculaires liées au diabète. L'amélioration de ces dysfonctions métaboliques par l'exercice chronique pourrait ainsi se répercuter sur le risque de développer des complications dégénératives.

L'activité physique régulière a un effet protecteur sur les complications macro- et microvasculaires et sur la qualité de vie des patients également importante dans la prise en charge de la pathologie.

H. L'insulinothérapie

L'insulinothérapie est définie par l'apport exogène d'insuline pour essayer de reproduire le niveau basal et les pics post prandiaux de l'insuline.

a. Origine et préparation de l'insuline

Depuis 2012, l'insuline de porc n'est plus commercialisée. On utilise une nouvelle technique issue du génie génétique. L'insuline n'est plus hémisynthétique, mais biosynthétique. Elle peut être synthétisée par *E.coli* ou par *S.Cerevisiae*.

i. *E.Coli non pathogène K12*

Les gènes codant pour les chaînes A et B de l'insuline sont insérés sur un plasmide qui sera transfecté chez *E.Coli*, en vue de la synthèse d'insuline par celle-ci.

Il faut ensuite transformer les chaînes A et B en chaînes sulfonées afin de former des ponts disulfures et ainsi rigidifier la structure. Dès que le plasmide est stable, il suffit de récolter l'insuline formée et excrétée par les cellules multipliées au préalable dans un bio-réacteur.

ii. *S.Cerevisiae*

Les gènes introduits sur le plasmide permettent la synthèse de la pro-insuline par *S.Cerevisiae*. Les endopeptidases et carboxypeptidases bactériennes vont ensuite prendre le relais pour conduire à la formation de l'insuline. On effectue ensuite des étapes de purification pour éliminer la pro insuline.

b. Propriétés physico-chimiques de l'insuline

i. *Influence du pH*

L'insuline possède un point isoélectrique de 5,4. Si l'insuline se trouve à pH = 5,4, elle n'est pas soluble et précipite. Si on passe à un pH inférieur au point isoélectrique, la solubilité de l'insuline augmente. Lorsque le pH dépasse 10, elle se dégrade totalement à cause de la dégradation des ponts disulfures.

Si l'insuline est amenée à un pH où elle n'est pas soluble, elle ne pourra pas être absorbée d'où l'impossibilité d'utiliser la voie orale en raison du pH très acide de l'estomac.

ii. **Influence de la concentration en insuline**

L'insuline est sous forme de monomères lorsqu'elle est en faible concentration. A l'inverse, elle a tendance à former des dimères à plus forte concentration. La forme absorbable est la forme monomère.

iii. **Influence de la présence d'ions (Zn^{2+}) et de la force ionique**

Si l'insuline est sous forme de dimères, et qu'il y a la présence de 2 ions zinc, il y aura la formation d'un hexamère. Il s'agit d'un système stable mais non absorbable. Ces hexamères cristallisent, ils s'organisent dans l'espace sous forme de cristaux (formes insolubles).

La force ionique va favoriser le passage à l'état de dimère.

Tous ces différents paramètres vont modifier les propriétés de l'insuline, avoir des influences sur sa distribution et conditionner la forme et le choix des excipients.

c. Les différentes insulines

L'insuline est administrée :

- Par voie sous-cutanée
- Par voie IV : à l'hôpital en cas de coma hyperglycémique par exemple.

L'insuline peut se retrouver sous forme de cartouche (pour stylos ou pompes externes), flacon, stylo pré-rempli.

i. **Insulines à action rapide**

Les insulines à action rapide sont utilisées pour recréer le pic post prandial.

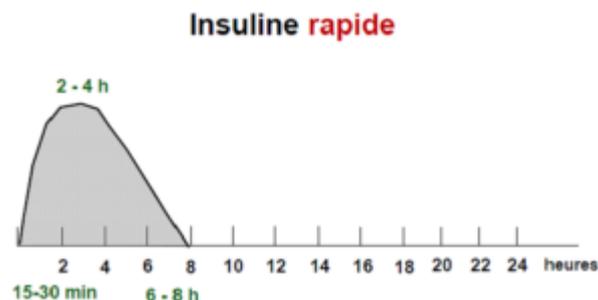


Figure 27 : Profil d'activité insuline rapide ³⁹

Après administration, il va y avoir un temps de latence d'environ 30 minutes (avant le début d'action), durant lequel l'insuline n'est pas présente dans le sang.

On atteint une concentration plasmatique maximale en 2 à 4 h, souvent associée à l'effet thérapeutique maximal. L'effet de l'insuline va perdurer durant un laps de temps de 6 à 8 heures. Le temps de latence correspond au temps de dissociation des hexamères (ou dimères) en monomères.

Il est conseillé au patient d'injecter l'insuline à action rapide 15 à 30 minutes avant le début du repas pour recréer le pic post prandial.

ii. **Analogues rapides ou « ultra-rapides »**

Pour obtenir ces analogues, il y a eu transformation au niveau de l'agencement des acides aminés. La modification empêche les liaisons hydrophobes entre monomères et donc la formation d'hexamères, ce qui permet une absorption plus rapide.

1. L'insuline lispro

Il y a eu une inversion entre la proline en position B28 et la lysine en B29 (à l'extrémité de la chaîne B), cela permet de limiter les interactions hydrophobes entre le monomère et éviter la formation de dimères. L'insuline est plus rapidement biodisponible ⁴⁰.

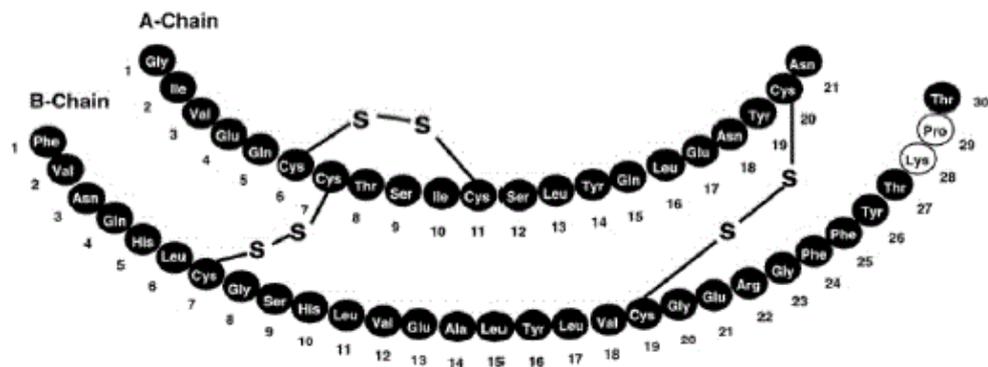


Figure 28 : Insuline lispro ⁴¹

2. L'insuline aspart

Pour cette insuline la proline est remplacée par l'aspartate en position B28 ⁴²

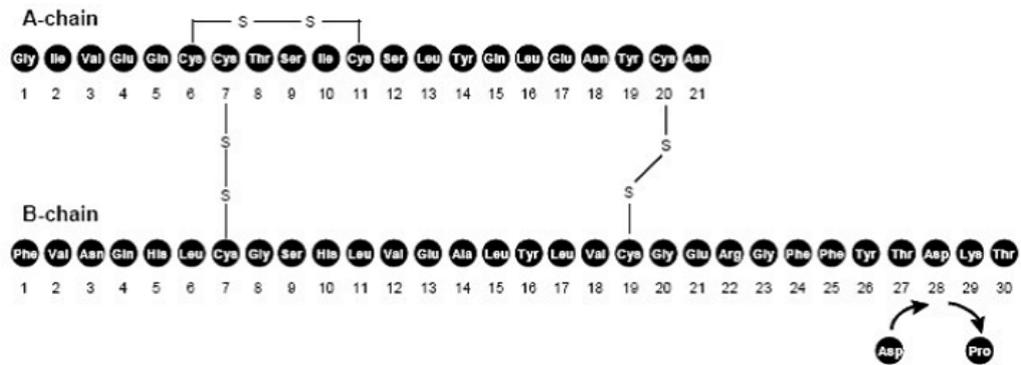


Figure 29 : Insuline aspart ⁴³

3. L'insuline glulisine

On peut noter deux modifications pour cette insuline, l'asparagine est remplacée par la lysine en position B3, la lysine est remplacée par la glutamine en position B29 ⁴⁴

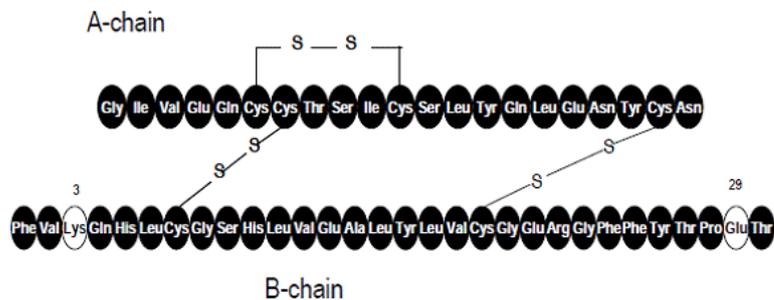


Figure 30 : Insuline glulisine ⁴⁵

La conséquence pharmacocinétique de ces modifications est un effet au bout de 15 minutes, une concentration plasmatique maximale entre 30 minutes et 3 heures et un effet qui perdure entre 2 et 5 heures.

Analogue ultra-rapides

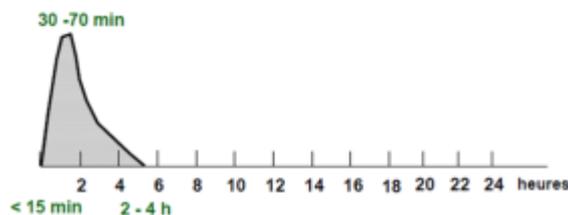


Figure 31 : Profil d'activité analogues rapides ³⁹

Ces types d'insuline sont à administrer en début de repas. Elles ont une élimination plus précoce et donc confère moins de risque d'hypoglycémie entre les repas.

iii. **Insulines à action intermédiaire**

Les insulines à action intermédiaires sont utilisées pour avoir un délai d'action plus important, et donc permettre de recréer le taux basal d'insuline.

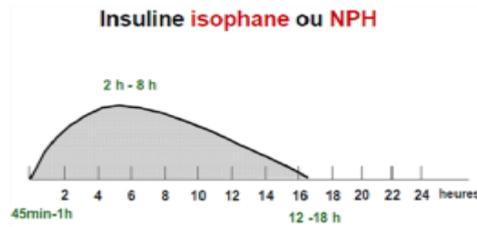


Figure 32 : Profil d'activité insuline isophane ou NPH ³⁹

Après administration, le délai d'action de ces insulines est d'environ une heure, survient ensuite l'apparition d'un plateau et non d'un pic en 2 à 8 heures avec un effet qui perdure entre 12 et 18 heures.

Ce type d'insuline se présente sous forme de suspension et seule la voie sous cutanée pourra être utilisée. Il sera très important de ré homogénéiser la suspension avant utilisation afin de remettre en suspension les cristaux d'insuline et ainsi être sûr d'injecter la bonne quantité. L'homogénéisation va se faire par retournement et non par agitation, sous risque de casser les cristaux. Il faut faire rouler le stylo une dizaine de fois entre ses paumes de mains puis le retourner 10 fois à 180° ⁴⁶.

L'insuline isophane NPH (neutral protamine isophane) est une insuline formulée en présence d'une protéine (protamine) basique très riche en arginine. On va avoir une complexation avec l'insuline en présence d'ions zinc et de phénol (avec un tampon phosphate) et la formation d'un sel insoluble sans qu'il ne reste ni d'excès d'insuline ni de protamine.

Lorsque que l'insuline sera administrée, il faut une rupture de la maille cristalline et la transformation des différents complexes par protéolyse enzymatique pour obtenir le monomère d'insuline qui seul pourra être absorbé. On obtient un profil plus étalé dans le temps avec un relargage progressif des molécules d'insuline.

iv. **Mélange d'insuline**

1. A début d'action rapide

Il s'agit du mélange d'une insuline d'action rapide et d'insuline NPH. Le délai d'action est d'environ trente minutes et la durée d'action dépend de la dose et du patient. On cumule l'effet rapide après la prise du repas (pic post prandial) et une durée d'action qui peut s'étaler dans le temps (taux basal).

2. Avec analogue rapide

On parle alors de NPL quand il s'agit d'un analogue qui est mélangé. On obtient un profil avec le pic post prandial puis un plateau qui perdure (taux basal).

v. *Insulines à action prolongée/basale*

Normalement deux injections d'insuline suffisent à maintenir la glycémie, cependant dans certain cas ce n'est pas suffisant. Afin de reproduire le taux basal, les laboratoires ont développé des analogues de l'insuline à action prolongée.

1. Insuline Glargine

On observe une modification par rapport à l'insuline rapide. En position A21, le remplacement de l'acide aspartique par de la glycine et le remplacement position B30 de la thréonine par deux arginines ⁴⁷.

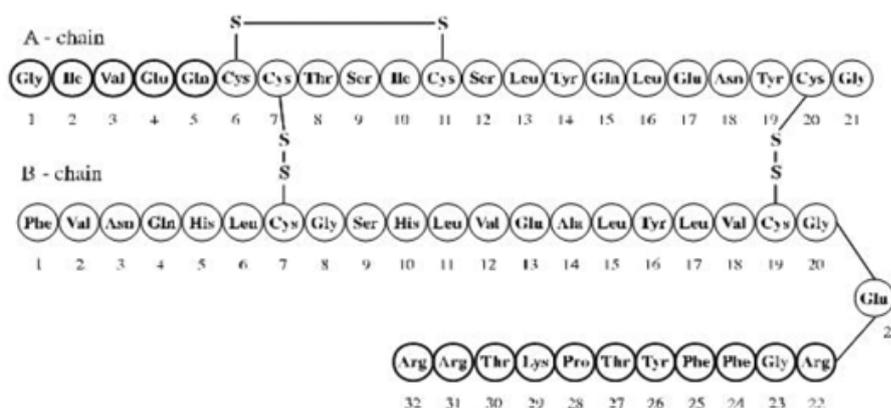


Figure 33 : Structure insuline glargine ⁴⁸

Le pHi n'est plus situé à 5,4 mais devient égal à 6,7, très proche du pH physiologique. A pH physiologique, cette insuline précipite et forme un dépôt car elle est insoluble et ne peut pas être absorbée. Le pH de cette insuline est de 4 afin d'éviter la précipitation.

Lors de l'injection sous-cutanée, la solution est neutralisée, ce qui entraîne la formation de microprécipités. Les microprécipités libèrent de petites quantités d'insuline glargine, ce qui confère au médicament une concentration relativement constante dans le temps sur 24 heures. Ce mécanisme de libération permet au médicament d'imiter les niveaux d'insuline basale dans le corps.

Cette insuline possède un délai d'action d'environ une heure et demie afin de recréer un taux basal et elle perdure dans le temps 24 heures.

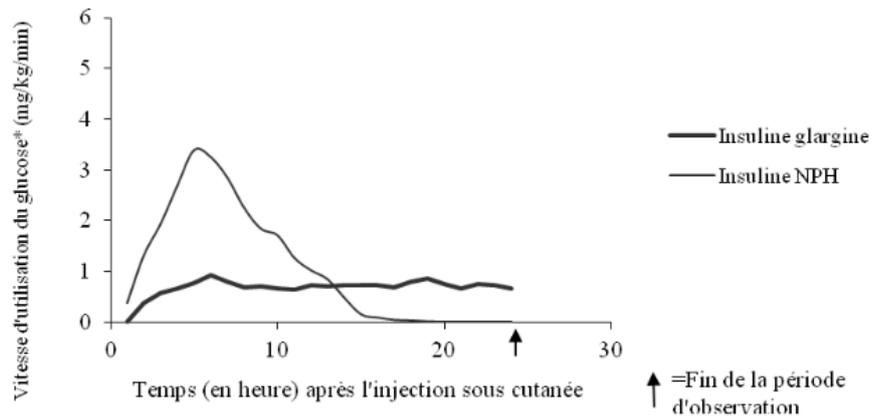


Figure 34 : Profil d'activité insuline glargine ⁴⁹

2. Insuline Detemir

Pour obtenir cet analogue, il y a eu suppression en position B30 de la thréonine et le greffage sur la lysine en position B29 d'un acide myristique (acide gras à longue chaîne C14).

La présence de l'acide gras augmente la liaison réversible à l'albumine et empêche ainsi sa distribution trop rapide ⁵⁰.

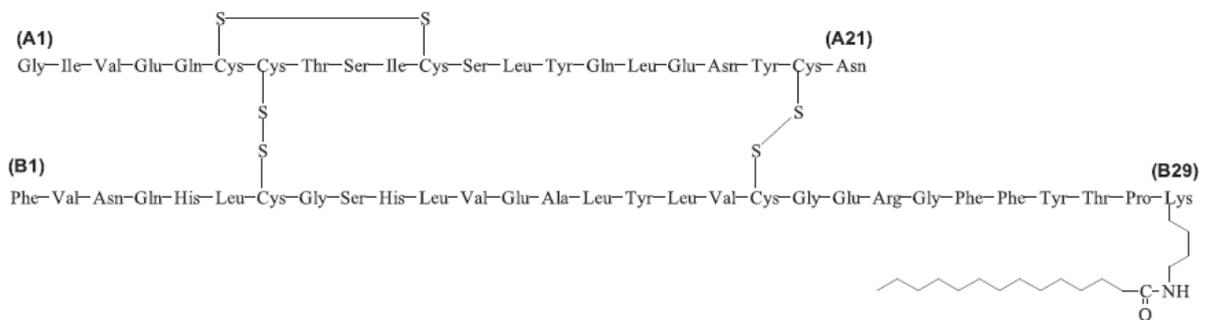


Figure 35 : Structure insuline Detemir ⁵¹

L'insuline detemir exerce plus de 50% de son effet maximum dès 3-4 heures et peut perdurer jusqu'à 14 heures après l'administration de la dose. Cette durée d'action est proportionnelle à la dose⁵².

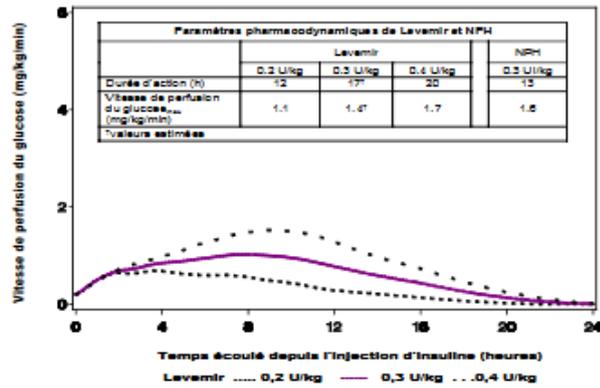


Figure 36 : Profils d'activité de Levemir chez le diabétique de type 1 ⁵²

3. Insuline Degludec

Cette insuline est obtenue par ajout d'un acide hexadécanedioïque à la lysine en position B29 et de la délétion en position B30 de la thréonine⁵³.

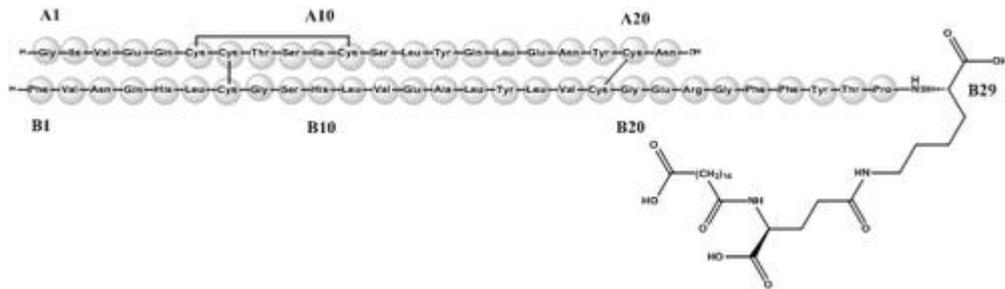


Figure 37 : Structure de l'insuline dégludec⁵⁴

L'insuline dégludec dans sa formulation est associée à du phénol et à du zinc pour créer une solution stable de di-hexamère.

Après injection par voie sous-cutanée, le phénol se diffuse rapidement dans le tissu sous-cutané et permet le dépôt et la formation de multi-hexamères. Le zinc se diffuse lentement et permet le désassemblage des multi-hexamères puis des hexamères pour avoir une libération progressive des monomères d'insuline dégludec qui vont se fixer à l'albumine plasmatique pour être transportés vers les tissus cibles⁵³.

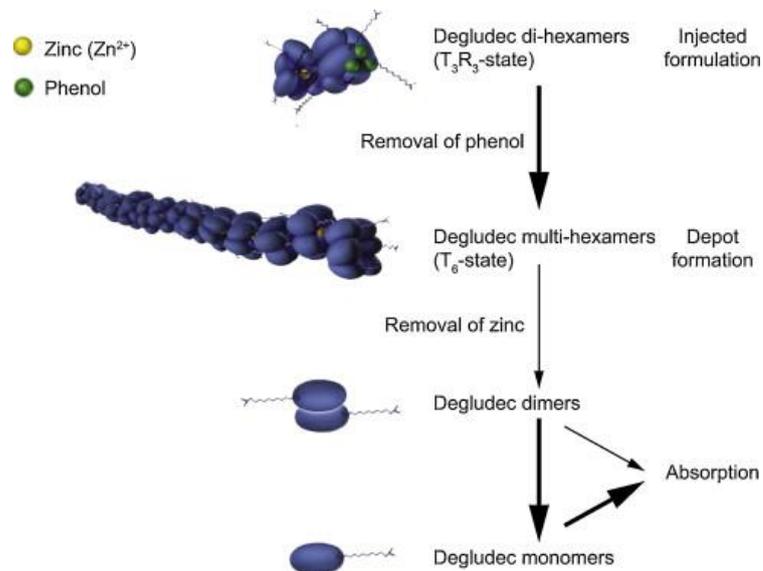


Figure 38 : Représentation schématique de l'hypothèse du mode d'absorption retardée de l'insuline dégludec ⁵³

L'intérêt de cet analogue est qu'il possède un délai d'action ultra prolongé (42 heures)⁵⁵, ce qui peut limiter le nombre d'administration.

vi. **Tableau récapitulatif des différentes insulines**

Voici un tableau récapitulatif des différents types d'insuline, classés par rapidité d'action et spécialités retrouvées sur le marché

Insuline	DCI Spécialité	Formes	Voies	Couleur	Administration Précaution	Délai d'action*	Durée d'action*
Action Ultra-rapide	Insuline Glulisine Apidra® 100 UI/mL		SC, IV, PSC	Transparente	Juste avant le repas	5min	+/- 3h
	Insuline lispro Humalog® 100 UI/mL		SC, IV, PSC	Transparente	Juste avant le repas	5min	+/- 3h
	Insuline aspartate NovoRAPID® 100 UI/mL		SC, IV, PSC	Transparente	Juste avant le repas	5min	+/- 3h
Action Rapide	Insuline humaine Actrapid® 100 UI/mL		SC, IV	Transparente	20 min avant le repas	20min	4-6h
	Insuline humaine Insuman Infusat® 100 UI/mL		SC, IV, PSC	Transparente	20 min avant le repas	20min	4-6h
	Insuline humaine Umuline® Rapide 100 UI/mL		SC, IV	Transparente	20 min avant le repas	20min	4-6h
Action Semi-lente	Insuline humaine isophane Insulatard® 100 UI/mL		SC	Blanche-Opaque	20 min avant le repas	1h	10-12h
	Insuline humaine isophane Umuline® NPH 100 UI/mL		SC	Blanche-Opaque	Retourner 10 fois à 180° avant administration	1h	10-12h
Action Lente	Insuline glargine Lantus® 100 UI/mL		SC	Transparente	Injection indépendante des repas A heures fixes	1h30	Jusqu'à 24h
	Abasaglar® 100 UI/mL		SC	Transparente		1h30	Jusqu'à 30h
	Insuline détémir Levemir® 100 UI/mL		SC	Transparente		1h30	14-24h
	Insuline dégludec Tresiba® 100UI/mL		SC	Transparente		20-40min	Jusqu'à 42h
	Tresiba® 200UI/mL						

Tableau 6 : tableau Récapitulatif des insulines ⁵⁶

d. Effets indésirables de l'insulinothérapie

L'effet indésirable le plus connu est l'hypoglycémie qui est très fréquente. Plusieurs causes existent à ces hypoglycémies (doses d'insuline trop importante, repas insuffisamment chargé en glucides, activité physique trop intense ...).

Il peut y avoir l'apparition de lipodystrophie au site d'injection de l'insuline d'où la nécessité des rotations des sites d'injections.

L'insuline augmente le captage de potassium dans les cellules musculaires et hépatique pouvant donner des hypokaliémies, effet à prendre en compte chez les patients ayant des soucis d'hypertension ou utilisant certains médicaments.

Par rapport à notre problématique qui est le sportif DT1, il faut une attention particulière au risque de survenue d'hypoglycémie dû à une administration non adaptée d'insuline. Une dose d'insuline trop importante avant le sport provoque une diminution de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.

Des doses d'insuline non adaptées, des efforts et des hypoglycémies répétées, entraînent la diminution des hormones de contre régulation et accentuent la survenue d'hypoglycémies. Il faudra une vigilance toute particulière quant à l'adaptation des doses d'insuline pour éviter l'hypoglycémie pendant et après l'activité.

III. L'autosurveillance glycémique et les dispositifs de suivi

Outre la surveillance biologique (dosage tous les 6 mois de la glycémie dans le plasma veineux en laboratoire et le taux d'hémoglobine glyquée), le patient DT1 au quotidien a pour objectif de maintenir de son équilibre glycémique. Dans cette partie nous allons nous questionner sur ce qu'est l'autosurveillance glycémique du patient, son but, les différents dispositifs et techniques mis à sa disposition. Les différents dispositifs ne sont pas tous adaptés en fonction de l'activité physique pratiquée.

A. L'autosurveillance glycémique chez le diabétique de type 1

Afin de prévenir et de contrôler tout déséquilibre (hypoglycémie/hyperglycémie) et si besoin d'adapter le protocole médicamenteux, le contrôle glycémique est indispensable pour le patient DT1.

La fréquence de mesure glycémique est variable selon les individus, elle est déterminée au cas par cas en collaboration avec le médecin. Il existe cependant des recommandations de la haute autorité de santé ⁵⁷ en matière d'auto contrôle glycémique.

Selon la HAS, le DT1 doit réaliser l'autosurveillance glycémique au moins 4 fois par jour. Il est également conseillé d'effectuer des contrôles supplémentaires avant de prendre le volant pour éviter le risque d'hypoglycémie, avant et après les efforts physiques, dans les circonstances de repas ou d'activités inhabituelles, en cas de stress ou de maladies infectieuses ou d'autres événements de santé importants.

Les objectifs glycémiques avant les repas sont de 70 à 120 mg/dL et en post-prandial (2 heures après repas) inférieurs à 160 mg/dL ⁵⁷.

B. La glycémie capillaire

La glycémie capillaire consiste à prélever du sang provenant du système capillaire par pique transcutanée. Pour cela le patient doit utiliser différents matériels :

- Le stylo autopiqueur avec les lancettes à usage unique



Figure 39 : Stylo autopiqueur

- Le lecteur de glycémie (avec les bandelettes compatibles avec l'appareil). Il existe différents laboratoires sur le marché des lecteurs de glycémie.



Figure 40 : Exemple du lecteur onetouch vario flex ⁵⁸

Il est à savoir que chez l'adulte la sécurité sociale prend en charge tous les 4 ans un lecteur de glycémie et 1 autopiqueur tous les ans. Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, 2 lecteurs sont pris en charge tous les 4 ans et 2 autopiqueurs tous les ans afin d'en avoir un au domicile et un à l'école.

Il est important de se référer à la notice d'utilisation de l'appareil et des bandelettes réactives afin de les utiliser correctement en conditions extrêmes (canicule, grand froid, altitude). En fonction des dispositifs, il existe des plages de conservation différentes.

a. Le mode de prélèvement

Le mode de prélèvement est globalement similaire pour tous les dispositifs de glycémie capillaire. L'association française des diabétiques a créé une fiche conseil afin de bien réaliser le prélèvement capillaire.

UN PRÉLÈVEMENT CAPILLAIRE RÉUSSI ET SANS DOULEUR

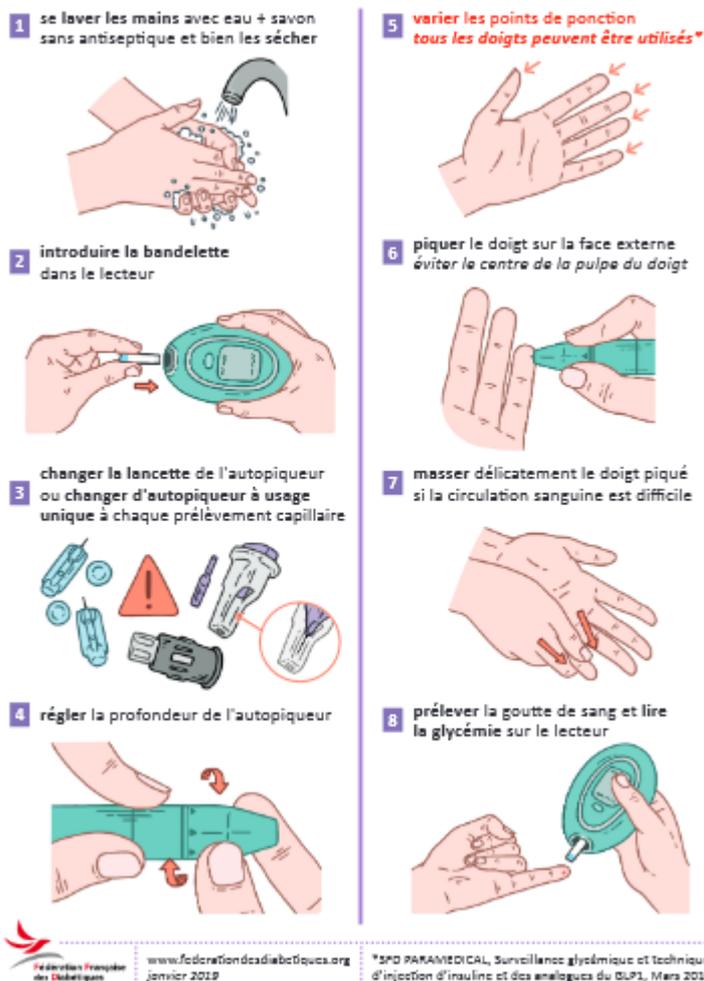


Figure 41 : Prélèvement capillaire réussi et sans douleur ⁵⁹

Il est vrai que ce mode de prélèvement n'est peut-être pas le plus adapté dans un contexte d'épreuve sportive d'endurance ou encore d'épreuve où il n'est pas forcément évident de pouvoir s'arrêter.

b. Méthode de dosage du glucose

Les lecteurs de glycémie capillaire fonctionnent sur la base de réactions électrochimiques pour avoir la concentration en glucose.

Il existe trois grandes générations de capteurs de glucose. Elles se distinguent par le mode de transfert des électrons, impliqués dans l'oxydation du glucose, vers l'électrode. Les systèmes de surveillance de la glycémie de première génération utilisaient l'oxygène comme accepteur d'électrons, déterminant la concentration en glucose en suivant la consommation d'oxygène ou la libération de peroxyde d'hydrogène. Dans les capteurs de deuxième génération, les enzymes transfèrent les électrons à des médiateurs. Les médiateurs ayant réagi (présence sous forme réduite)

sont contrôlés par colorimétrie ou électrochimie. Les capteurs de troisième génération utilisent le transfert d'électron direct entre l'enzyme et l'électrode⁶⁰.

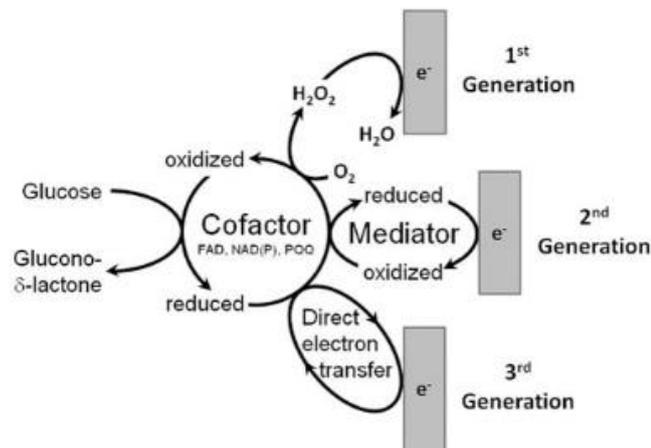


Figure 42 : Représentation schématique des 3 générations de capteurs de glucose ⁶⁰

Les biocapteurs à glucose reposent sur l'utilisation d'une enzyme qui catalyse l'oxydation du glucose, il s'agit exclusivement d'oxydoréductases.

La plus connue, car pionnière, est la glucose oxydase. La glucose oxydase est une enzyme d'origine fongique. Elle catalyse l'oxydation du β-D-glucose par le dioxygène en δ-D-gluconolactone selon la réaction ⁶¹ :



La réaction nécessite un coenzyme qui est la FAD (flavine adénine dinucléotide) lié à l'enzyme afin de réaliser la réaction d'oxydoréduction.

A titre d'exemple, pour le lecteur OneTouch® Select plus il s'agit d'un biocapteur utilisant la réaction de glucose oxydase ⁶².

Avec ce type de réaction enzymatique faisant intervenir l'oxygène il peut y avoir un risque de fluctuation des résultats notamment chez les personnes utilisant de l'oxygénothérapie ⁶³.

On rencontre également les réactions utilisant des glucoses déshydrogénases. Elle nécessite l'ajout d'un cofacteur en solution pour assurer la catalyse du glucose.

Nous allons retrouver la glucose déshydrogénase à FAD permettant la réaction suivante :



On retrouve ce type d'enzyme dans les bandelettes Contour Next ⁶⁵ à titre d'exemple.

L'avantage de la glucose déshydrogénase à FAD est qu'elle est spécifique du glucose.

Il y a également la glucose déshydrogénase à NAD qui est moins spécifique car catalyse également d'autre sucre notamment de xylose. Elle catalyse la réaction suivante :



Il existe un dernier type d'enzyme utilisé dans les biocapteurs à glucose, les quinoprotéines glucose déshydrogénases utilisant comme cofacteur la pyrroloquinoléine quinone (PQQ) qui est directement liée à l'enzyme. Elle catalyse la réaction suivante :



Avec cette enzyme, il y a un risque de surestimation de la glycémie dû à l'interférence avec le maltose ⁶³. Le maltose peut être présent en grande concentration dans le sang, soit par apport direct (préparations d'immunoglobulines), soit après métabolisation, par exemple, de l'icodextrine (utilisé en dialyse péritonéale).

Ci-dessous, un tableau résume les différentes caractéristiques des enzymes utilisées dans la phase de lecture de la glycémie ⁶⁰.

Enzyme	Advantages	Disadvantages	Sensor applications	Possible error sources
GOx	Glucose specific	Reacts with oxygen; low activity	Electrochemical; colorimetric	Variations of oxygen concentration
PQQ GDH-A	High activity; glucose specific	Membrane bound	Not applied in sensor	
PQQ GDH-B	High activity	Broad substrate specificity ^a	Electrochemical; colorimetric	Maltose in sample ^a
NAD(P) GDH	Glucose specific	Cofactor must be supplied	Electrochemical	
Bacterial FAD GDH	High activity; direct electron transfer (to electrode)	Broad substrate specificity ^a	Electrochemical; colorimetric	Maltose in sample ^a
Fungal FAD GDH	Glucose specific	Low activity; activity toward xylose	Electrochemical; colorimetric	Xylose in sample

^aGlucose specificity of PQQ GDH-B¹⁹⁻²¹ and bacterial FAD GDH³⁰ have been improved by protein engineering, thus reducing the error from other sugars.

Figure 43 : Caractéristiques des enzymes de détection du glucose ⁶⁰

c. Interférences à la détection du glucose

Il existe des interférences pouvant influencer la mesure de la glycémie. Il est possible de les classer en deux grandes catégories :

- Interférences médicamenteuses ou iatrogènes
- Interférences liées à l'état physiologique ou pathologique du patient

Les interférences médicamenteuses ou iatrogènes ne sont pas liées à la méthode de dosage utilisée par le dispositif mais directement induites par des concentrations sanguines anormalement élevées d'un ou plusieurs produits. Une concentration sanguine élevée en paracétamol, salicylate, acide ascorbique, xylose peut engendrer des résultats de glycémie surestimés ⁶³.

D'autres interférences sont quant à elles directement liées à la méthode de dosage. Les lecteurs utilisant la glucose-oxydase présentent une interférence avec

l'oxygénothérapie. Les lecteurs utilisant la pyrroloquinoléine quinone glucose déshydrogénase présentent une interférence avec le maltose et le galactose. Le maltose peut être présent en grande concentration dans le sang, soit par apport direct, soit après métabolisation. Le risque de surestimation des résultats de glycémie est donc très important.

Les interférences peuvent être liées à l'état physiologique ou pathologique du patient comme avec le taux d'hématocrite et la bilirubine ⁶³.

C. Mesure continue du glucose

Avec ce type de dispositifs, le schéma d'un contrôle glycémique avec 4 prises de mesure évolue vers une prise de mesure continue afin de palier au mieux aux variations glycémiques et ainsi obtenir un meilleur équilibre glycémique.

La glycémie capillaire, réalisée à un instant donnée, ne reflète pas la variation glycémique que l'on peut avoir sur une journée. Elle donne uniquement une vision du chiffre de glycémie sans notion de l'évolution, de la tendance, sans historique.

La mesure continue du glucose permet d'avoir un affichage régulier des valeurs de glycémie qui est variable selon les dispositifs (de l'ordre de 5 minutes) de la concentration en glucose dans le liquide interstitiel.

a. Le glucose interstitiel

La prise de mesure des capteurs s'effectue dans le milieu extravasculaire, plus précisément dans le milieu interstitiel, ce qui entraîne des décalages au niveau des valeurs de glucose.

Le glucose qui circule dans l'organisme passe du sang vers le liquide interstitiel pour alimenter cellules et muscles. Ce passage explique le décalage temporel entre les valeurs du glucose interstitiel et celles de la glycémie.

Il existe un équilibre de la concentration en glucose dans les différents secteurs. Cet équilibre est maintenu par diffusion passive entre les différents compartiments (plasma et liquide interstitiel). Dans un état dynamique avec une variation de la glycémie (repas, insuline), le gradient de concentration entre les deux compartiments augmente puis retrouve un équilibre en quelques minutes.

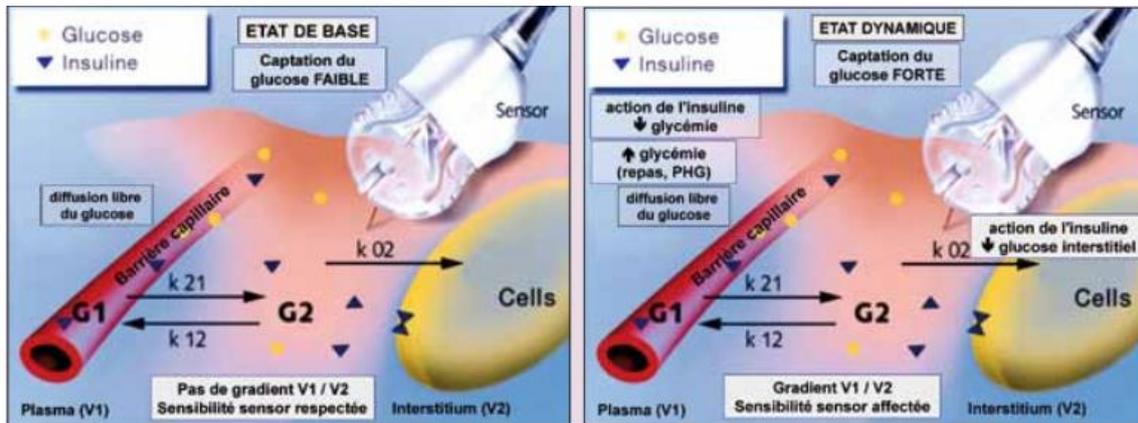


Figure 44 : Echanges du glucose entre les volumes plasmatique et interstitiel et conséquence sur la sensibilité du capteur ⁶⁸

Quand la glycémie est stable, la valeur du glucose interstitiel est stable. Lorsque la glycémie augmente, le niveau de glucose interstitiel est quant à lui inférieur. Au contraire quand la glycémie baisse, le niveau de glucose interstitiel est supérieur à la glycémie.

La durée du décalage est d'environ 10 minutes en cas de montée glycémique mais peut être plus courte en cas de descente (jusqu'à 6 minutes) ⁶⁹.

Pour avoir une information sur le sens et la rapidité de variation du glucose interstitiel, les appareils disposent de flèches de tendance. Elles renseignent sur l'importance de l'écart entre le glucose interstitiel et la glycémie et ainsi effectuer un correctif ou non. Elles sont exprimées avec des formes différentes selon les dispositifs.

b. Les systèmes de mesure

Un système de mesure continu du glucose est composé de trois parties :

- Un capteur de glucose qui est inséré en sous cutané par le patient,
- Un émetteur qui est couplé au capteur qui transmet les informations au récepteur,
- Le récepteur qui peut être une pompe à insuline, un lecteur de glycémie ou un moniteur propre.

Les capteurs de glucose utilisent, comme les bandelettes réactives, l'oxydation du glucose pour obtenir une mesure.

Le couple enzymatique à base de glucose oxydase (GOD) présent sur l'électrode du capteur réagit avec le glucose contenu dans l'échantillon prélevé dans le liquide interstitiel. L'enzyme convertit le glucose en un dérivé du glucose qui génère des électrons *via* une réaction d'oxydo-réduction (l' H_2O_2 subit une réaction d'oxydation). Le médiateur est capable de transférer des électrons d'un site à l'autre, ce qui produit un courant électrique.

On peut classer les dispositifs permettant la mesure du glucose en continu en trois catégories ⁷⁰ :

- Les dispositifs indépendants à transmission continue avec capteur, transmetteur et récepteur par exemple le Dexcom G4 Platinum® ou plus récemment le Dexcom G5 Mobile® et Dexcom G6® (disponible aux USA), dispositifs du laboratoire Dexcom Inc ;
- Les dispositifs capteurs et transmetteurs à transmission continue couplés à une pompe à insuline servant de récepteurs par exemple de MiniMed 640G® du laboratoire Medtronic ;
- Le dispositif de mesure flash d'autosurveillance du glucose interstitiel avec l'exemple du Freestyle Libre® du laboratoire Abbott, dont le capteur sert également de transmetteur, le récepteur n'étant activé qu'en le scannant. Ce système est le seul où il n'est pas nécessaire d'effectuer de calibration, en effet cette dernière est faite en usine.

Il existe aujourd'hui seulement trois dispositifs de mesure continue du glucose bénéficiant d'un remboursement de l'assurance maladie comme peut le souligner la fédération française des diabétiques ⁷¹ à savoir le Fresstyle Libre, le Dexcom G4 Platinum et le MiniMed 640G.

i. **Dexcom G4 Platinum**

Le dispositif Dexcom G4 Platinum est indiqué chez les DT1 adultes et enfants âgés de plus de 2 ans ayant un équilibre glycémique insuffisant ($Hb1Ac \geq 8\%$) et/ou des antécédents d'hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence ⁷².

Le système Dexcom G4 platinum favorise la détection des épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie, facilite les ajustements thérapeutiques ponctuels ou à plus long terme et permet de réduire les excursions glycémiques.

L'utilisation de ce type de dispositif n'est pas innée, il est nécessaire d'effectuer la formation quant à l'utilisation de ce dernier. Le patient devra être formé à la programmation, l'insertion du capteur, l'utilisation du moniteur, l'étalonnage ⁷².

Le système Dexcom G4 Platinum se compose de trois éléments :

- Le capteur avec son dispositif d'insertion,

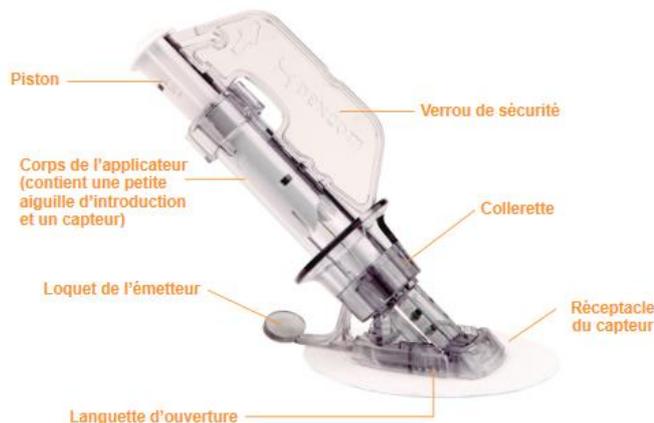


Figure 45 : Dispositif à usage unique d'insertion du capteur ⁷²

- Le transmetteur qui envoie les informations au récepteur par transmission sans fil et possède une batterie avec une autonomie d'environ 6 mois,



Figure 46 : Transmetteur Dexcom G4 ⁷²

- Le récepteur qui permet d'afficher les différentes valeurs de glucose du capteur, les flèches de direction et de vitesse de variation ainsi que la courbe de tendance. Il affiche les données toutes les 5 minutes.



Figure 47 : Récepteur Dexcom G4 ⁷²

Le capteur de glucose est composé de trois parties. On retrouve l'applicateur jetable permettant d'insérer l'électrode sous la peau. L'électrode est recouverte de glucose oxydase et d'une membrane semi perméable.

Après application, le capteur possède une durée d'utilisation de 7 jours avant d'être remplacé par un nouveau dispositif.

Le dispositif nécessite une calibration. Deux heures après l'insertion du capteur, il faut effectuer une calibration (glycémie capillaire) par deux mesures puis toutes les douze heures comme montre le schéma.

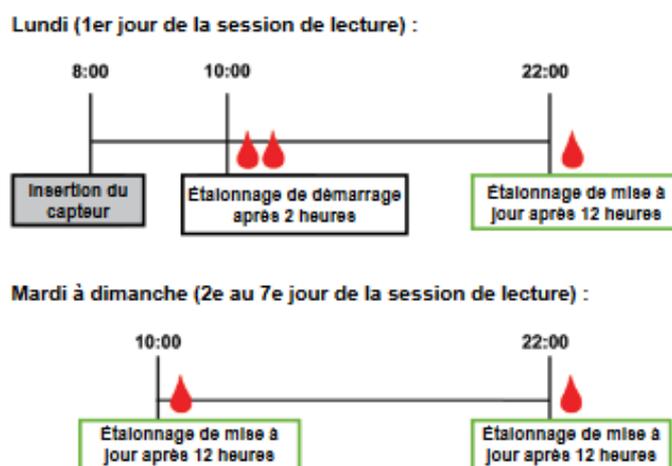


Figure 48 : Exemple de calendrier d'étalonnage pour 7 jours ⁷²

Le dispositif Dexcom G5 Mobile permet à l'aide de la technologie Bluetooth et d'un appareil Android ou Apple utilisant l'application Dexcom G5 Mobile de recevoir à distance les niveaux et tendances de glycémie.

Il existe maintenant le Dexcom G6 disponible aux USA qui bénéficie d'une calibration en usine et une période d'utilisation du capteur étendue à 10 jours.

ii. **Minimed 640G**

L'indication du dispositif Minimed 640G pour pouvoir bénéficier d'un remboursement de l'assurance maladie est identique au dispositif Decom G4 Platinum à savoir le DT1 à équilibre glycémique insuffisant et/ou avec antécédents sévères d'hypoglycémie ayant conduit à une hospitalisation ⁷³.

Le dispositif Minimed 640G ne dispose pas d'un récepteur externe mais il est directement intégré dans le boîtier de la pompe à insuline portable.



Figure 49 : Pompe Minimed 640G, capteur et transmetteur et lecteur glycémique ⁷⁴

L'intérêt de ce type de dispositif ayant un système de surveillance continue du glucose est que la pompe fait le suivi de l'insuline.

Le dispositif comprend 3 grandes parties :

- La pompe Minimed 640G servant de récepteur
- Le capteur Enlite



Figure 50 : Capteur Enlite ⁷⁵

- Le transmetteur Guardian 2 link



Figure 51 : Transmetteur Guardian 2 link ⁷⁶

La pompe à insuline Minimed 640G dispose de la technologie Smartguard qui est possible grâce à l'association du capteur et du transmetteur permettant la mesure en continue du glucose.

Après détermination de seuil d'hypoglycémie et d'hyperglycémie avec l'équipe médicale, la pompe peut prédire, 30 minutes à l'avance, à quel moment le seuil d'hypoglycémie sera atteint et ainsi arrêter l'injection d'insuline (« arrêt avant hypo ») ou encore reprendre l'injection d'insuline. Il est à savoir que l'arrêt d'insuline ne peut être de plus de deux heures pour éviter la survenue d'une hyperglycémie.

Le porteur du dispositif est alerté en permanence de façon plus ou moins insistante s'il le désire et il sera en mesure ou non de suivre les recommandations du dispositif.

Il est nécessaire d'effectuer des mesures de glycémie capillaire afin de réaliser la calibration du dispositif. La calibration est effectuée deux heures après l'insertion du capteur puis une fois toutes les douze heures.

Le capteur doit être remplacé tous les 6 jours. Le transmetteur quant à lui possède une garantie de 12 mois, il s'agit d'un dispositif rechargeable à l'aide du chargeur fourni avec l'appareil.

iii. **Freestyle Libre**

Le système Freestyle est indiqué pour les diabétiques de type 1 ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel ⁷⁷.

Ce dispositif est différent des dispositifs évoqués ci-dessus. Les dispositifs abordés précédemment transmettent en continu les valeurs du glucose au récepteur ce qui n'est pas le cas pour le dispositif Freestyle Libre. Le système Freestyle est un système flash de contrôle du glucose interstitiel. La mesure est en effet indiquée par scan du capteur à l'aide du lecteur.



Figure 52 : Système freestyle libre et son capteur ⁷⁸

Le dispositif ne nécessite aucune calibration contrairement aux autres systèmes de mesure du glucose en continu. La calibration est réalisée en usine.

Le capteur est inséré en sous-cutané par le patient avec l'aide de l'applicateur de capteur sur la face postérieure du bras. Il peut être porté pendant une durée de 14

jours. Le capteur permet de collecter et de conserver les données de mesure du glucose générées automatiquement toutes les 15 minutes, avec une mémoire tampon de 8 heures.

Du fait du décalage entre le taux de glycémie et le taux de glucose plasmatique, le dispositif indique des courbes de tendance permettant de suivre le sens d'évolution du taux de glucose. On retrouve ces courbes dans tous les dispositifs de mesure de glucose en continu.

Vitesse de variation du taux de glucose (mg/dL/min)	Medtronic MiniMed 640G®	Dexcom G5®	FreeStyle Libre® Navigator
1 à 2	↓ ou ↑	↘ ou ↗	↘ ou ↗
2 à 3	↓↓ ou ↑↑	↓ ou ↑	↓ ou ↑
> 3	↓↓↓ ou ↑↑↑	↓↓ ou ↑↑	↓ ou ↑

Tableau 7 : Expression et signification des flèches de tendance selon les dispositifs ⁶⁹

Le patient peut interpréter ensuite ces flèches de tendance et réaliser ou non une action.

GI	↓	Stable	↑
Inférieur à l'objectif	Resucrage Pompe : +/- base temporaire Recontrôler dans 15 minutes	Resucrage si symptômes Pompe : base temporaire Recontrôler dans 15-30 minutes	Resucrage si symptômes (et dernier resucrage > 15 minutes) ou recontrôler
Dans l'objectif	Resucrage si ↓↓ ou symptômes Pompe : +/- base temporaire Recontrôler dans 30-60 minutes	😊 😊 😊	Recontrôler dans 30-60 minutes
Supérieur à l'objectif	Recontrôler dans 1 à 2 heures ou faire un bolus de correction (sauf si ↓↓ ou si dernier bolus < 2 heures)	Bolus de correction (sauf si dernier bolus < 2 heures) Recontrôler dans 1 à 2 heures	Bolus de correction (sauf si dernier bolus < 2 heures) Recontrôler dans 1 à 2 heures Pompe : vérifier acétone et cathéter ? (si GI > 250 mg/dL à jeun)

Tableau 8 : Résumé des conduites à conseiller suivant la valeur de glucose interstitiel et les flèches de tendances ⁶⁹

Dans le cadre d'une pratique sportive, les dispositifs de mesure du glucose en continue sont les plus adaptés pour la pratique des sports d'endurances (cyclisme, ultra-trail...) qui nécessitent d'effectuer des efforts pouvant dépasser plus de 6 heures.

Le premier cycliste DT1 lors de l'édition 2019 de la course cycliste classique de Milan-San Remo a effectué l'épreuve en 6 h 50 min 32 s.

Les dispositifs de mesure du glucose en continue permettent de ne plus interrompre la pratique de l'activité physique contrairement au contrôle par la glycémie capillaire.

Il est important de comprendre comment fonctionne son corps et la physiopathologie du diabète afin d'anticiper au mieux les conséquences de l'effort physique sur les variations de la glycémie.

Les nouvelles technologies sont une aide précieuse pour permettre au sportif d'apprendre à se connaître mais également anticiper les variations glycémiques (par l'utilisation des flèches de tendance).

Ces types de dispositifs (système flash ou à transmission continue) permettent aux sportifs ainsi qu'à l'assistance médicale de pouvoir effectuer un suivi régulier du taux du glucose pendant la course et ainsi pouvoir rester dans une zone de taux de glucose convenue avec l'équipe médicale. Il est possible d'y ajouter des alarmes pour prévenir le patient de l'apparition d'une hypoglycémie et permet une meilleure anticipation.

L'observation des courbes de glucose pendant l'activité physique et la possibilité d'analyser les fluctuations après l'activité sont des données intéressantes pour le sportif et le staff technique. En effet les informations glycémiques qui sont obtenues en entraînement et en compétition peuvent donner des indications sur les adaptations qui seront à faire tant au niveau alimentaire qu'insulinique afin de prévenir les hypo/hyperglycémies pendant et après l'activité physique.

La fiabilité des dispositifs en conditions extrêmes (haute altitude, profondeur sous l'eau) se base sur très peu de données scientifiques donc on se réfère aux données fournies par les constructeurs.

Fabricant	Modèle	Altitude	Température de fonctionnement	Hygrométrie	Étanchéité
DEXCOM	Récepteur G5 ou récepteur G4	- 396,24 m à 4206 m	0 à 40°C	10 à 95% d'humidité relative	IP22: gouttes tombant verticalement – Protection contre l'insertion d'objets larges et les projections d'eau
	Transmetteur G5	- 396,24 m à 4206 m	0 à 45°C	10 à 95% d'humidité relative	IP28: protection contre l'insertion d'objets larges et l'immersion dans l'eau jusqu'à 2,4 mètres de profondeur pendant 24 heures Protection contre l'immersion dans l'eau
	Transmetteur G4	- 152 m à 3657 m	10 à 42°C	10 à 95% d'humidité relative	IP 28: immersion temporaire
MEDTRONIC	Guardian 2 Link	Pression entre 61,36 kPa (610 hPa) et 106,17 kPa (1060 hPa)	- 5°C à 45°C	5 à 95% sans condensation	NC
	Guardian Connect	57,60 kPa (570 hPa) à 106,17 kPa (1060 kPa)	0 à 45°C	10 à 95% sans condensation	NC
ABBOTT	Freestyle Libre récepteur	- 3381 m à 3048 m	10 à 45°C	10 à 90% sans condensation	Non
	Freestyle Libre capteur (FGMS)	- 3381 m à 3048 m	10 à 45°C	10 à 90% sans condensation	IP27 : immersion possible à 1 mètre de profondeur pendant 30 minutes
SEASONICS (Distributeur: Roche Diabetes)	Eversense transmetteur	700 hPa à 1060 hPa	5 à 40°C	15 à 90%	IP67: submersion pendant 30 minutes à 1 mètre

Tableau 9 : Exemple de plage d'utilisation de dispositifs de contrôle glycémique ⁷⁹

Dans la pratique courante, ce sont les différentes expériences des patients qui nous donnent les limites rencontrées. Ainsi, en cas de grand froid ou en haute altitude, les appareils de mesure de la glycémie semblent effectivement moins fiables et ne fonctionneraient pas toujours ⁷⁹.

IV. Le diabète de type 1 chez le sportif

A. La nutrition chez le sportif

On ne peut espérer une performance sans carburant : le sportif doit s'alimenter, s'entraîner et récupérer. Une bonne alimentation et la couverture des besoins nutritionnels permettent au sportif de placer son organisme dans de bonnes conditions afin d'être performant.

En fonction du type d'activité (épreuve longue, courte), de l'âge, du sexe, du niveau d'entraînement, chaque sportif aura des besoins différents.

Les besoins énergétiques sont augmentés à hauteur des dépenses induites par l'exercice, cette majoration n'est pas forcément compensée par une augmentation des apports alimentaires. Il faudra veiller à maintenir une disponibilité énergétique suffisante de 30 kcal.kg^{-1} de poids.jour⁻¹. La disponibilité énergétique représente l'énergie qu'il reste à l'organisme pour assurer les fonctions métaboliques autres que celles liées à l'exercice. Elle est la différence entre les dépenses énergétiques engendrées par l'exercice et les apports énergétiques alimentaires ⁸⁰.

a. Les macronutriments

Les macronutriments regroupent les glucides, les lipides et les protéines. Ils sont indispensables pour notre organisme et fournissent le carburant nécessaire à la pratique d'une activité physique.

i. Les glucides

Il est possible de classer les glucides selon leur taille en quatre catégories⁸¹ :

- Les monosaccharides, structures les plus simples, comme le glucose et le fructose,
- Les disaccharides qui sont constitués de deux monosaccharides reliés entre eux par une liaison osidique par exemple le saccharose, constitué du glucose et du fructose,
- Les oligosaccharides qui sont constitués de trois à dix monosaccharides reliés entre eux par des liaisons osidiques,

- Les polysaccharides constitués de plus de dix unités saccharidiques (glycogène).

Les monosaccharides et les disaccharides sont regroupés en glucides dit simples tandis que les oligosaccharides et les polysaccharides en glucides dit complexes au vue de leur structure.

Les besoins sont variables en fonction de l'intensité, du type, du volume et de l'entraînement ainsi que du gabarit du sportif, représentant une fourchette très importante. Ils s'échelonnent entre 3 et 10 g.kg⁻¹.j⁻¹.

ii. **Les protéines**

Les protéines jouent un rôle structural et participent au renouvellement des tissus musculaires, des phanères, de la peau. Les protéines exercent des activités biochimiques très variées. L'activité spécifique d'une protéine repose sur sa capacité à produire des interactions avec différents ligands. Elles vont avoir différentes activités biochimiques. Pour exemple, l'hémoglobine, présente dans les globules rouges, transporte le dioxygène et les immunoglobulines participent au système immunitaire. Lors d'un effort prolongé, les protéines permettent de maintenir le glucose sanguin grâce à la néoglucogenèse ⁸².

Les besoins en protéine s'échelonnent entre 1,2 et 1,4 g.kg⁻¹.j⁻¹ pour les sportifs pratiquant un sport d'endurance.

iii. **Les lipides**

Les lipides possèdent un triple rôle, énergétique, structurel et fonctionnel. Il est important de ne pas les négliger afin de pouvoir couvrir les besoins en acide gras essentiels de l'organisme qui ne proviennent que de l'alimentation ⁸³, d'absorber les différentes vitamines liposolubles (A,D,E,K), ce qui justifie qu'un apport minimum soit recommandé.

Il n'est pas recommandé d'avoir une ration alimentaire comportant moins de 25% de lipides, ou encore moins de 1 à 1,2 g.kg⁻¹.j⁻¹ de lipides. La part recommandée des lipides dans l'apport énergétique est de 35% à 45%, fourchette permettant d'assurer la couverture des besoins en acide gras essentiels et indispensables et prend en compte la prévention des pathologies ⁸³.

b. Les micronutriments

Les micronutriments correspondent aux vitamines et aux minéraux.

Les vitamines possèdent de nombreuses fonctions biologiques (coagulation, système musculaire, nerveux, immunitaire). On classe les vitamines en deux catégories : hydrosolubles (groupe B et C) et liposolubles (A,D,E,K).

Les matières minérales apportées par l'alimentation sont également indispensables à l'organisme (calcium, fer...)

Chez le sportif, il est important de consommer entre autres la bonne quantité de calcium, de vitamine D et de fer.

Le calcium est important pour le système osseux, l'activité enzymatique et la contraction musculaire. L'apport quotidien recommandé est de 860 mg chez les 19-23 ans et de 750 mg chez les plus de 24 ans ⁸⁴.

La vitamine D est nécessaire à la santé osseuse et à la régulation du calcium. Elle stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, favorisant le renouvellement osseux, elle est hypercalcémiant et hyperphosphatémiant ⁸⁵. La référence nutritionnelle pour la population en vitamines D est de 15 µg/j pour les hommes et les femmes adultes.

Le fer est important pour la transmission de l'oxygène aux tissus organiques. Il est nécessaire à la fabrication de l'hémoglobine (transport de l'oxygène) et de la myoglobine (stockage de l'oxygène dans les muscles). Le fer existe sous deux formes, le fer hémique (entre dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine et des enzymes hémoprotéiques) et le fer non hémique (forme de transport et de réserve du fer). La référence nutritionnelle en fer est de 11 mg/j pour l'homme et la femme ayant des pertes menstruelles faibles ou normales ainsi que la femme ménopausée et à 16 mg/j pour la femme non ménopausée et ayant des pertes menstruelles élevées ⁸⁶.

Il n'existe pas actuellement de preuve que l'activité physique augmente le besoin en macronutriments. Quoiqu'il en soit le sportif a des besoins au moins égaux à la population générale qui devront être couverts de façon prioritaire par l'alimentation. Il faut pour cela consommer des aliments à fortes densités nutritionnelles capables d'apporter suffisamment de micronutriments. Les aliments qui

sont les plus susceptibles de contribuer favorablement à l'apport en micronutriments sont les fruits et légumes, les œufs, le lait, les produits laitiers pauvres en graisses et en sucres, la plupart des produits de la mer et les féculents non raffinés.

La couverture des besoins nutritionnels repose sur l'équilibre alimentaire. Le sportif devra être encadré par des professionnels de la nutrition qui sont capables de traduire les habitudes alimentaires en termes de données nutritionnelles et de définir les apports nutritionnels qui conviennent au sportif car chaque personne possède un métabolisme différent.

L'équilibre alimentaire n'est pas un régime ponctuel, il s'inscrit dans la durée. Pour le sportif, les effets ne sont pas immédiats mais sont visibles à l'échelle de la saison. Une bonne alimentation permet d'éviter les blessures, de rester concentré, une meilleure récupération, améliore les performances, évite le surmenage, les infections, les rhumes ... ⁸⁷

B. Le métabolisme pendant l'effort physique

a. Effort de très courte durée

L'activité physique de très courte durée s'effectue dans des conditions anaérobiques alactiques, c'est-à-dire qu'au niveau du tissu cible (ici le muscle), il n'y a pas assez d'oxygène présent pour être en conditions aérobiques (cela ne signifie pas qu'on ne respire pas.). Il existe deux systèmes fonctionnant sans apport d'oxygène : le système ATP-CP et la glycolyse anaérobie.

Pour pallier le manque d'oxygène, l'organisme se place en conditions anaérobiques, il hydrolyse la source énergétique présente sous forme d'ATP. L'ATP possède le plus fort pouvoir énergétique. La cellule le synthétise en permanence car l'ATP ne peut être transporté d'un organe à l'autre ni diffuser d'une cellule à l'autre.

Ce pool d'ATP est très rapidement hydrolysé (en 4 secondes, la moitié de l'ATP présent est hydrolysée).

Si on poursuit cet effort, l'organisme va puiser dans ses réserves de créatine phosphate pour synthétiser de l'ATP.

Cette filière anaérobie alactique ou créatine phosphate est donc la filière utilisée dans les activités dites « explosives ». C'est la filière utilisée par exemple lors du départ en sprint, dans les sauts, les lancers ou dans toutes actions correspondant à des besoins énergétiques très importants, immédiats et de très courte durée

b. Effort de courte à moyenne durée

Lorsque l'exercice se prolonge et que les réserves de créatine phosphate ne sont pas suffisantes, une autre voie métabolique utilisant d'autres substrats se met en place. La glycolyse et la glycogénolyse, permettant de re-synthétiser de l'ATP, se mettent à fonctionner. Le bilan net de la glycolyse/glycogénolyse est de deux molécules d'ATP par molécule de glucose représentant une faible quantité. Elles sont cependant essentielles car cette énergie anaérobie est immédiatement disponible. Cette voie métabolique aboutit à la production d'acide lactique. Ses ions lactates sont facilement mesurables par simple prélèvement (doigt ou lobe d'oreille) et leur augmentation est la preuve de l'utilisation de la voie anaérobie lactique. L'effort à cette intensité ne pourra durer longtemps. Le facteur limitant d'un exercice à intensité maximal est l'augmentation rapide de l'acidose musculaire qui bloque les voies métaboliques et qui se traduit physiquement par une tétanie des muscles sollicités (crampes)⁸⁸

c. Effort de longue durée et très longue durée.

Suivant les organes et l'intensité de l'exercice, on considère qu'au bout de 2 min on passe en filière aérobie pour re-synthétiser de l'ATP en utilisant l'oxygène au sein de la mitochondrie. Cette voie aérobie n'utilise pas seulement le glucose (glycolyse) ainsi que le glycogène (glycogénolyse) mais également des lipides et des protéines.

Contrairement à la voie anaérobie, le pyruvate va subir la réaction de décarboxylation oxydative en acétyl-coenzyme A dans la mitochondrie, ce dernier sera ensuite oxydé durant le cycle de Krebs. Le cycle de Krebs permet de produire de l'énergie de façon directe sous forme d'ATP et indirectement sous forme de cofacteurs réduits NADH,H⁺ et FADH₂. Ces derniers seront ensuite oxydés au niveau de la chaîne respiratoire afin de produire de l'ATP.

Une autre voie est l'hydrolyse des triglycérides et ainsi l'obtention d'acides gras libres. Les acides gras vont permettre d'obtenir de l'acétyl-CoA grâce à la beta oxydation (voie du catabolisme oxydatif aérobie des acides gras) et intégreront le cycle de Krebs. L'intérêt majeur de l'utilisation des lipides est qu'à masse molaire égale, la valeur énergétique d'un lipide est près de 2 fois supérieure à celle d'un glucide.

Mais il faut une condition particulière pour que la filière aérobie puise dans les lipides plutôt que dans les glucides: il faut que l'intensité de l'exercice physique soit faible ⁸⁹.

De plus la néoglucogenèse permet de produire du glucose à partir de substrats non glucidiques. On peut avoir comme substrat de départ : le lactate (obtenu dans le muscle en condition anaérobie), l'alanine (provenant des cellules musculaires) ou encore le glycérol (provenant du catabolisme des triglycérides).

C. Sport et régulation de la glycémie

a. Chez le sujet sain

Comme évoqué dans le paragraphe précédent, le glucose est le principal substrat énergétique dans la première heure d'exercice, l'utilisation des lipides est plus longue à se mettre en place. La voie aérobie lors des activités d'intensité modérée est privilégiée.

Les personnes n'ayant pas de diabète ont une baisse de la sécrétion d'insuline et une augmentation des hormones de la contre régulation (glucagon, adrénaline, cortisol) dans le but de favoriser la production d'énergie par la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La production de glucose augmente avec l'intensité de l'activité physique.

Lors de l'activité physique, à la surface des cellules musculaires, on retrouve la surexpression des récepteurs insulino-dépendants GLUT 4, induite par la contraction musculaire et permettant ainsi une meilleure captation du glucose même si la quantité d'insuline est faible ⁹⁰. Cette plus grande sensibilité pour le glucose persiste pendant plusieurs heures après l'effort physique ⁹¹.

Pendant l'effort les stocks de glycogène sont mis à rude épreuve ; ils sont utilisés pour produire de l'énergie. Après l'effort, les besoins en glucides sont

importants afin de renouveler les stocks de glycogène dans les muscles et dans le foie.

b. Chez le sujet diabétique de type 1

Chez le sportif DT1, le pancréas ne régule pas l'insuline en réponse à l'activité physique. Les risques d'une activité physique chez le DT1 résultent de cette incapacité de régulation autonome. Le diabétique de type 1 est exposé à l'hypoglycémie pendant l'exercice physique mais également après l'exercice physique. Il est également exposé au risque d'hyperglycémie.

i. Hypoglycémie pendant et après l'activité physique.

Le risque principal est la survenue d'hypoglycémie pendant la pratique sportive. Il existe plusieurs mécanismes et raisons qui sont responsables du risque de la survenue d'hypoglycémie.

Une dose non réduite en insuline avant le sport entraîne une diminution de la glycogénolyse ainsi que de la néoglucogenèse. Chez l'adulte, des hypoglycémies répétées en période de repos, des efforts répétés, entraînent une baisse de la sécrétion des hormones de contre régulation en réponse à l'activité physique suivante et exposent au risque d'hypoglycémie. La baisse des hormones de contre régulation diminue également la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Afin de maintenir une glycémie normale pendant un exercice qui suit une hypoglycémie, il faut apporter 2 à 3 fois plus de glucose exogène ^{92,93}.

Une glycémie de sécurité est établie à au moins 1,2 g/L pendant et après l'exercice afin d'éviter les hypoglycémies ⁹⁴. Il a été rapporté que 15 g de glucides par voie orale est insuffisant pour traiter de manière fiable l'hypoglycémie au cours de l'exercice.

Une hypoglycémie peut également se produire après une activité physique d'intensité élevée ou modérée en raison d'une sensibilité à l'insuline qui perdure après l'effort et de la reconstitution des réserves de glycogène des muscles et du foie. Une activité physique peut augmenter le transport du glucose dans le muscle squelettique pendant au moins 16 h après l'exercice ⁹⁵. Il faut avoir une vigilance accrue sur ce type de phénomène physiologique, avec également le risque d'hypoglycémie nocturne.

ii. ***L'hyperglycémie pendant l'activité physique***

Lors de l'activité physique, il y a une augmentation des hormones de contre-régulation (stress, effort violent). Si de plus, la dose d'insuline n'est pas adaptée à l'activité, il y a un risque d'hyperglycémie.

En cas de manque d'insuline, l'activité physique ne fait pas baisser la glycémie mais au contraire accentue l'hyperglycémie et augmente le risque d'acidocétose.

Le risque d'hyperglycémie pendant l'effort est moins grand que celui de l'hypoglycémie. Il ne faut jamais s'engager dans une activité physique si l'on manque d'insuline (glycémie >2.5 g/l avec cétonurie ou cétonémie > 0.5 mmol/l) en raison du risque d'évolution vers l'acidocétose ⁹⁶.

c. Facteurs influençant la glycémie

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer la glycémie : la durée et l'intensité, le type d'activité, l'équilibre métabolique, la masse musculaire, les heures des repas.

i. ***Equilibre métabolique***

Lorsque la glycémie avant l'exercice est élevée, que l'équilibre glycémique n'est pas bon avec un effet des hormones de contre-régulation, il y a un risque plus élevé de cétose.

ii. ***Type d'activité physique***

Le type d'activité physique influence la glycémie. Lors d'une activité en anaérobie (sprint, épreuve intense), on observe une augmentation de la glycémie qui s'explique également par la libération d'adrénaline et de glucagon. Cette augmentation de la glycémie est transitoire mais peut être suivie d'hypoglycémie. Tandis que lors d'une activité aérobie, la glycémie a plutôt tendance à diminuer. Les activités sollicitant beaucoup de muscles font baisser la glycémie, les activités où l'on porte des poids consomment plus d'énergie que les autres.

iii. ***Durée de l'exercice***

La durée de l'exercice influence aussi cette glycémie. Pour des exercices de courte durée, le muscle fonctionne en mode anaérobie, c'est le glycogène musculaire

qui est le fournisseur de l'énergie et nous avons une augmentation des hormones de contre régulation. Il peut se produire une hyperglycémie sur un effort de courte durée.

Lorsque l'exercice se prolonge, le stock de glycogène étant rapidement épuisé, l'organisme doit recourir à d'autres voies métaboliques, en particulier à la métabolisation du glucose par la voie aérobie. Cette augmentation de l'utilisation du glucose induit une diminution significative de la glycémie. L'hypoglycémie survient généralement après 45 minutes d'exercice aérobie ³⁸. Si l'exercice se prolonge, la source d'énergie sera obtenue également par l'oxydation des acides gras.

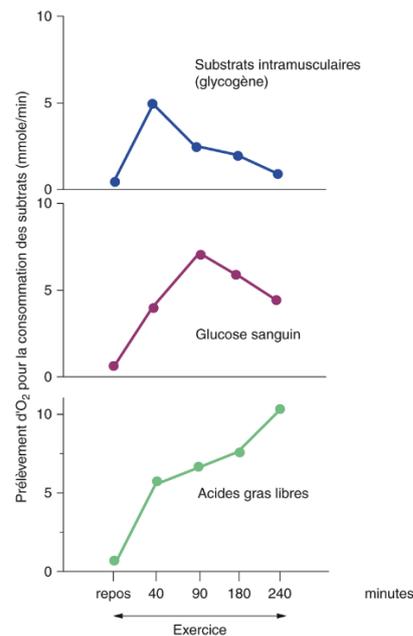


Figure 53 : Substrats utilisés au cours d'un exercice physique prolongé ⁹⁷

Il est important de planifier l'activité en condition aérobie (cyclisme), afin d'avoir la meilleure prévention possible pour éviter les hypoglycémies.

iv. **Intensité de l'exercice**

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

Pour des intensités plus importantes, la contribution des acides gras libres plasmatiques diminue d'autant plus que l'intensité est forte. A forte intensité (environ 85% VO₂max), les glucides apportent plus des 2/3 de l'énergie nécessaire, le reste provenant des acides gras libres et des triglycérides intramusculaires. Ce type d'effort

est hyperglycémiant compte tenu de la sécrétion importante des hormones de contre régulation et parce que l'organisme produit davantage de glucose qu'il n'en utilise ⁹⁸.

v. ***Stress et compétition***

La réponse au stress aura également une influence sur la glycémie. Pendant les périodes d'entraînement, les sportifs décrivent plutôt des hypoglycémies alors que lors des compétitions, il s'agit plutôt d'hyperglycémies. La réponse à l'adrénaline entraîne une augmentation de la glycémie. C'est également ce que rapporte Charles Planet, cycliste professionnel de l'équipe NovoNordisk, lors de son interview après le Milan-San Remo ⁹⁹.

vi. ***L'heure de la dernière consommation d'aliment***

Le type et l'heure des repas ont également une influence. Un repas contenant glucides, graisses et protéines doit être consommé 3-4 heures avant l'activité afin de permettre la digestion et à l'organisme de maximiser les réserves énergétiques notamment lors d'activité aérobie de longue durée. Il est intéressant d'utiliser des boissons glucidiques (1-2 g de glucide/kg) 1 heure avant les activités de longue durée afin d'augmenter les réserves de glycogène et apporter un apport liquidien.

vii. ***L'heure de l'activité physique***

Si un adolescent pratique une activité physique d'intensité modérée à intense de 30 minutes en fin de journée, cela augmente le risque d'hypoglycémie nocturne de 30% et d'hypoglycémie au réveil et ce dans les 32 heures suivant l'activité ¹⁰⁰.

Une activité physique réalisée le matin, avant une injection d'insuline, peut ne pas provoquer d'hypoglycémie car les concentrations d'insuline sont basses et celles des hormones de contre régulation peuvent être élevées.

viii. ***L'absorption de l'insuline***

En fonction du type d'activité, le site d'injection aura son importance. Si l'injection est effectuée dans la zone qui va être sollicitée musculairement lors de l'épreuve physique, l'augmentation du flux sanguin dans les membres et la

vasodilatation sous-cutanée, plus importante près des muscles actifs, peuvent induire une augmentation de l'absorption de l'insuline et accélérer son action métabolique ¹⁰¹. Pour un cycliste, la glycémie sera moins variable si l'injection d'insuline est faite dans le bras ou l'abdomen que sur les cuisses car moins sollicités. Une température élevée augmente l'absorption de l'insuline alors qu'une température basse la diminue ayant pour conséquence un risque d'hypoglycémie lorsque que la température est élevée et un risque d'hyperglycémie quand la température est très basse.

d. Adaptation de l'insulinothérapie

Il est important d'avoir une bonne gestion de l'insulinothérapie afin d'éviter toutes complications lors de l'activité physique (hypoglycémie, hyperglycémie). Le sportif apprendra à connaître ses propres réactions face à l'activité physique et ainsi bien adapter ses doses d'insulines.

L'adaptation d'insuline peut se faire à trois moments : avant l'exercice, pendant l'exercice, après l'exercice.

Plusieurs facteurs influencent cette adaptation :

- Le site d'injection
- La dernière injection d'insuline
- La glycémie durant l'activité physique
- Le type d'activité physique

On retrouve dans la littérature une approche générale de l'adaptation de l'insuline.

Voici un exemple de diminution des bolus d'insuline.

<u>Intensité de l'exercice</u>	30 minutes	60 minutes
Faible (25% VO ₂ max)	25%	50%
Modérée (50% VO ₂ max)	50%	75%
Forte (75% VO ₂ max)	75%	-
Intense (aérobie ou anaérobie) (>80% VO ₂ max)	Pas de réduction recommandée	-

Figure 54 : Diminution recommandée des bolus d'insuline en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice pour un effort débutant dans les trois heures après le dernier repas. ¹⁰²

Avant de débuter une activité physique, il convient de viser une glycémie aux alentours de 1,5 g/L.

L'adaptation insulinique sera fonction du délai de l'activité physique par rapport au repas. L'attitude la plus physiologique consiste à réduire la dose d'insuline en cas d'activité physique. Malgré tout ce qui a été mis en place pour rationaliser les ajustements de traitement pouvant être recommandés pour la pratique sportive, il existe une trop grande variabilité interindividuelle et intra individuelle (cinétique de l'analogue rapide de l'insuline, son absorption). Pour l'instant, l'approche reste plutôt personnalisée et c'est à chaque patient de par son expérience personnelle et son ressenti, de trouver ses meilleures adaptations ³⁸.

<u>Moment de l'activité</u>	<u>Dans les 3 heures qui suivent un repas</u>		<u>A distance des repas, >3 heures</u>	
<u>Type de traitement</u>	Injections	Pompe	Injections	Pompe
<u>Avant l'activité</u>	Si activité anticipée, Diminution de la dose d'insuline rapide de 30 à 75%		Contrôle de la glycémie capillaire	
<u>Pendant l'exercice</u> (A adapter en fonction de l'intensité et de son expérience.)		Diminution de l'insuline lente de 30 à 100% Si possible 90 minutes avant et pendant l'activité Voire la débrancher pendant 1 à 2 heures maximums	Diminuer le bolus <u>du repas suivant</u> de 50% Diminution de la lente de 20% le soir même	Diminuer le bolus du repas suivant de 50% Si possible 90 minutes avant et pendant l'activité diminuer le basal de 30 à 100% (Sans débrancher plus de 2 heures)
<u>Après L'exercice</u>	Contrôle de la glycémie capillaire Si hyperglycémie > 2.5g/L → mini bolus d'analogue rapide			

Figure 55 : Exemple d'adaptation possible de l'insuline en fonction du délai de l'activité par rapport au repas ³⁸

La surveillance glycémique est importante avant, pendant mais également après l'effort. L'idéal est de la contrôler dès la fin de l'épreuve, 1 heure après, avant le repas et au coucher, avec la prise d'une collation si nécessaire. La surveillance glycémique a pour objectif d'éviter les hypoglycémies, surtout durant la nuit.

La proposition représentée par la Figure 55 concerne le sujet ayant une activité physique plutôt ponctuelle. Pour un sportif de haut niveau, régulier, la proposition reste globalement la même mais nécessite une prise en charge totalement individualisée.

e. Adaptation de l'alimentation du sportif diabétique à l'entraînement et en compétition.

Les recommandations concernant les apports nutritionnels (macronutriments, micronutriments) sont les mêmes que pour le sportif non diabétique de type 1³⁸. Comme pour les sujets non DT1, en plus des recommandations, il faut adapter la nutrition par rapport à la charge d'exercice afin d'éviter les carences et d'éventuelles blessures au cours de la saison sportive.

Les aliments pauvres en graisse et en fibres seront à privilégier afin de permettre une meilleure digestion et d'éviter tout éventuel inconfort digestif, il en est de même chez le sportif non DT1.

De plus, seront ajoutées les prises de glucides pour corriger les hypoglycémies (ressucrage) et les collations permettant de maintenir une glycémie correcte pendant l'activité.

Il existe des recommandations d'apports glucidiques journalier pour l'exercice et la récupération. (Tableau 10)

<u>Charge de travail</u>	<u>Apport recommandé en glucides en g/Kg de poids corporel/jour</u>
Entraînement très léger (intensité faible ou exercice d'adresse)	3 à 5
Exercice d'intensité modérée 1 h/jour	5 à 7
Exercice d'intensité modérée à élevée Pendant 1 à 3 h/jour	7 à 10
Exercice d'intensité modérée à élevée Pendant plus de 4-5 h/jour	>10-12

Tableau 10 : Recommandations d'apport journalier en glucides pour l'exercice et la récupération chez les sportifs en fonction de leur intensité de pratique ³⁸

Afin d'optimiser les stocks de glycogène pour repousser la fatigue, prolonger la durée de l'exercice et augmenter la charge de travail, il existe des stratégies d'apport glucidiques. La mise en réserve est d'autant plus importante lorsque la charge de glucides est prise après un effort intense ¹⁰³.

Type	Durée de l'exercice	Apports en glucides (g/kg de poids corporel/jour)
Alimentation générale (l'entretien des réserves suffit)	Préparation pour des exercices <90 minutes	7-12 g/kg/jour, ou comme pour l'apport d'entretien
Charge en glucides	Préparation pour des exercices soutenus ou intermittents >90 minutes	10-12 g/kg/jour pendant 36-48 h
Ravitaillement rapide	Moins de 8 heures de récupération entre deux sessions	1 – 1,2 g/kg/h pour les premières 4 h, puis apports journaliers habituels
Ravitaillement pré-exercice	Avant un exercice >60 min	1-4 g/kg consommés 1-4 h avant l'exercice

Tableau 11 : Stratégies d'apports en glucides pour des athlètes ³⁸

Il faut toutefois nuancer l'utilisation de ce type de pratique. Une augmentation des apports en glucide nécessite une augmentation des doses d'insuline avec le risque

d'un mauvais équilibre glycémique, d'une diminution du glycogène musculaire (due à l'inhibition de la lipolyse). Ce type de pratique peut être responsable au final de moindre performance.

Avant d'effectuer tout effort, la glycémie du sportif DT1 doit être suffisante pour être le plus performant possible et éviter l'hypo/hyperglycémie. Par rapport au résultat obtenu, il faudra ou non effectuer un apport en glucides pour être dans le bon ordre de grandeur afin de pouvoir débiter l'activité. On parle d'une glycémie > 150 mg/dL au démarrage pour une activité physique chez un pratiquant occasionnel. Chez le sportif de haut niveau, en compétition, il existe des différences selon le type d'effort. Voici un tableau indiquant les objectifs glycémiques de départ en fonction du type de sport ainsi que les stratégies d'apport en glucides à adopter selon la glycémie mesurée avant l'exercice.

<u>Type de Sport</u>	<u>Objectif de glycémie de départ</u>
Sports en endurance	130 à 180 mg/dL (7 à 10 mmol/L)
Sports en anaérobie ou aérobie intermittent intense	90 à 130 mg/dL (5 à 7 mmol/L)
Des glycémies jusqu'à 270 mg/dL (15 mmol/L) sont tolérées mais sont « moins confortables » et peuvent diminuer la performance (polyurie, polydipsie)	
Au-delà de 270 mg/dL, il faut rechercher l'acétone	
<u>Stratégies d'apport en glucides selon la glycémie mesurée avant l'exercice</u>	
Si glycémie < 90 mg/dL (5 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> - Manger 10 à 20 g de glucides rapides - Idéalement démarrer l'effort quand la glycémie est remontée au-dessus de 90 mg/dL - Surveillance rapprochée des glycémies (risque d'hypoglycémie important) 	
Glycémie entre 90 et 130 mg/dL (5 à 7 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> - Manger 10 g de glucides avant de commencer un effort aérobie - Les efforts en anaérobie ou aérobie intermittent intense peuvent démarrer 	
Glycémie > 270 mg/dL (15 mmol/L)	
<ul style="list-style-type: none"> - Si cétonémie < 0,6 mmol/L, l'effort aérobie léger à modéré peut être débuté - Si cétonémie entre 0,6 et 1,4 mmol/L, effort réduit à une intensité légère - Si cétonémie > 1,5 mmol/L, pas d'effort avant disparition de l'acétone 	

Tableau 12 : Objectifs glycémiques de départ en fonction du type de sport et stratégies d'apport en glucides en fonction de la glycémie avant l'exercice.

Pendant la course, il faudra être vigilant quant à l'apport en glucides et à l'hydratation.

Il faut s'assurer d'un apport régulier en glucides d'au moins 15 g toutes les 30 minutes (30 à 60 g/h) dès 1 heure d'exercice tout en sachant qu'une charge en glucides au-delà de 60 g est mal digérée.

L'apport en glucides peut être sous forme de barres énergétiques, gels énergétiques à absorption rapide, fruits ou autres. Il faut avoir à l'esprit que les produits très concentrés en glucides (ex : gels) sont souvent difficiles à digérer. Il peut être intéressant de fractionner leur prise. L'idéal est de tester différentes sources d'apport en glucides à l'entraînement afin de maîtriser au mieux ce paramètre.

Voici un tableau résumant les besoins en glucides pour la performance lors d'un exercice d'endurance et prévenir les hypoglycémies chez le sujet ayant un DT1

	Besoins en glucides	Prévention de l'hypoglycémie avec insulinémie haute
Repas avant l'effort	Un minimum de 1 g/kg de poids corporel selon l'intensité et le type d'effort	
Repas ou snack juste avant l'effort (IG élevé)	Si glycémie < 90 mg/dL, prendre 10 à 20g de glucides	Si glycémie < 90 mg/dL, prendre 20 à 30 g de glucides
Repas ou snack après l'effort Dans les 30 min qui suivent l'arrêt	Suivi des recommandations de nutrition sportive avec ajustement des doses d'insulines : 1 à 1.2 g/kg de glucides, apport de protéine	
Effort ≤ 30 min	Si glycémie < 90 mg/dL, prendre 10 à 20 g de glucides	15 à 30 g de glucides pourraient être nécessaires pour prévenir ou traiter une hypoglycémie
Effort 30 à 60 min	Effort d'intensité faible à modérée : 10 à 15 g de glucides selon l'intensité de l'effort et la glycémie mesurée pendant l'activité Effort de haute intensité : pas d'apport sauf si glycémie < 90 mg/dL, prendre 10 à 20 g de glucides	15 à 30 g de glucides pourraient être nécessaires pour prévenir ou traiter une hypoglycémie
Effort de 60 à 150 min	30 à 60 g de glucides/h pour prévenir l'hypoglycémie et améliorer la performance	>75 g de glucides/h pour prévenir l'hypoglycémie et améliorer la performance
Effort > 150 min	Suivre les recommandations (60 à 90 g/h), en utilisant différentes sources de glucides (fructose et glucose), avec adaptation appropriée des doses d'insuline	

Tableau 13 : Besoins en glucides pour la performance lors d'un exercice d'endurance et prévention des hypoglycémies chez le sujet ayant un DT1 ³⁸

L'hydratation est également primordiale, une perte de poids à l'effort de l'ordre de 2% fait chuter les capacités physiques de l'ordre de 20%, le choix de sa boisson ainsi que sa consommation ne doivent pas être pris à la légère ¹⁰⁴. Le sportif doit boire à raison d'une bonne gorgée toutes les 5 à 10 minutes.

L'apport en eau qui doit être fourni au sportif est vraiment variable. Il dépend à la fois du type d'activité mais également des conditions climatiques.

Niveau d'activité	23°C 50% d'humidité	23° 100% humidité	30° 50% humidité	40° 100% d'humidité
Légère (travail assis)	0.100	0.200	0.300	0.5
Modéré (marche)	0.300	0.6	1	1.5
Intense (course 15 km/h)	1.3	2	3	impossible

Tableau 14 : Besoins en eau en litres par heure pour différentes ambiances et par activité ¹⁰⁵

Comme pour les aliments, les boissons de l'effort ont des compositions différentes. Pour un effort de moins d'une heure, l'eau peut suffire mais sur des épreuves plus longues et plus intenses, les boissons de l'effort sont privilégiées par leur composition (glucides, sodium).

La concentration de soluté glucidique dans une boisson de l'effort se situe entre 6 et 8%. L'osmolarité de la solution est également importante car plus l'osmolarité sera élevée plus la vidange gastrique sera diminuée.

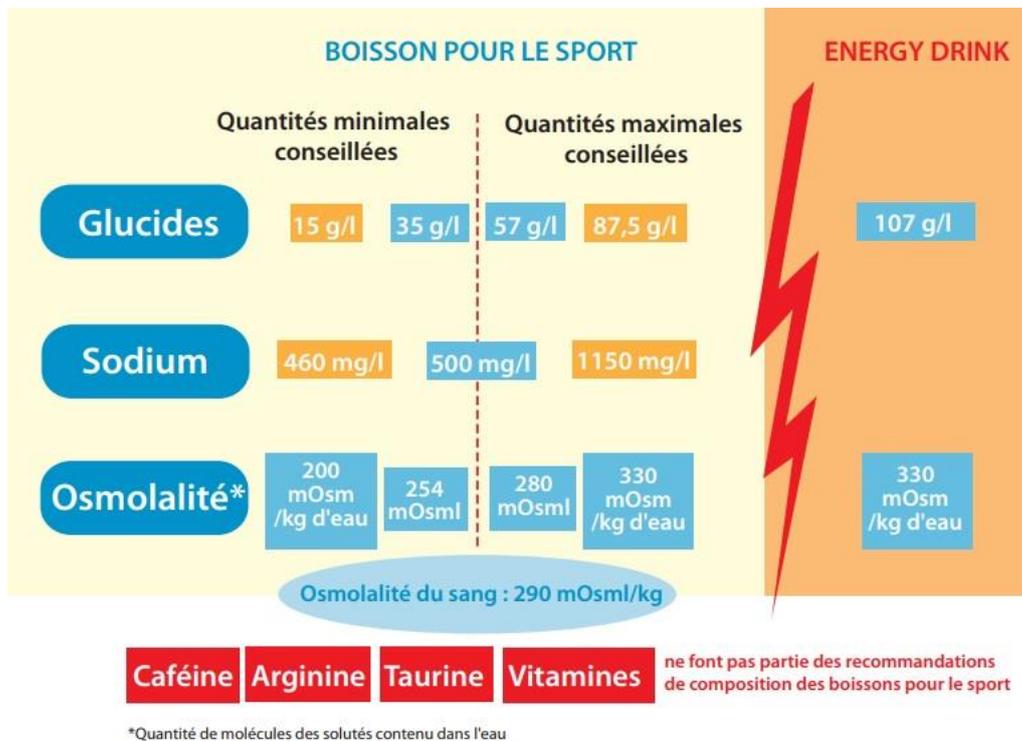


Figure 56 : Recommandations européennes concernant la composition des boissons de l'effort ¹⁰⁵

Il est utile de faire varier la concentration en soluté des boissons de l'effort en fonction des conditions climatiques (Tableau 15).

Lors d'activité en ambiance froide, le besoin d'énergie est prépondérant, on utilisera des boissons plutôt hypertoniques. Lors d'activité dans une ambiance chaude, il faut privilégier l'apport d'eau, on utilise des boissons plutôt hypotoniques.

Conditions de pratique (intensité et durée égales)	Concentration en glucides
Température froide	60 g/L
Température modérée	40 g/L
Température chaude	20 g/L

Tableau 15 : Concentrations recommandées en glucides selon les conditions de pratique ¹⁰⁵

Après tout effort, le sportif a besoin de reconstituer ses réserves, par des apports liquides et solides.

Les muscles ont une avidité extrême et transitoire vis-à-vis des glucides dans les 4 à 8 heures qui suivent l'effort. Une prise de 1 à 1,5 g de glucides/Kg est nécessaire pour reconstituer les stocks en glycogène, à ingérer le plus tôt après

l'exercice, idéalement dans les 30 minutes qui suivent l'exercice. Il est aussi recommandé d'associer un apport en protéines d'environ 0,25 à 0,30 g/Kg (en privilégiant les acides aminés essentiels) pour favoriser la synthèse musculaire protéique.

De plus, il est recommandé de se réhydrater en buvant des eaux riches en bicarbonates permettant d'éliminer les toxines et de neutraliser l'acidité provoquée par l'effort.

L'expérience joue un rôle prépondérant dans la façon de s'alimenter et de s'hydrater et ainsi de gérer au mieux son épreuve sportive ou encore sa séance d'entraînement. Il est conseillé d'être le plus reproductible possible sur chaque entraînement et compétition (même alimentation, même adaptation de dose) afin de pouvoir établir ses propres protocoles à partir de l'analyse de ses résultats. Les logiciels fournis avec les dispositifs de contrôle peuvent être une aide afin de déterminer ses adaptations d'insuline.

V. Conclusion

Les nombreuses avancées technologiques, en particulier les dispositifs de mesure en contrôle continu du glucose ont permis à la personne diabétique ainsi qu'au sportif diabétique d'adapter leur doses d'insuline pendant avant et après leurs efforts physiques.

Le régime alimentaire à adopter est le même pour une personne diabétique que pour une personne non atteinte par le diabète, en effet pour être en bonne santé il faut respecter les apports préconisés par l'anses et le plan national nutrition santé.

Ces apports nutritionnels vont comporter quelques variations selon l'activité physique de la personne, en particulier selon le type de sport pratiqué mais aussi en fonction des sensations ressenties par la personne lors de l'effort.

La pratique sportive est bénéfique pour le diabétique, en effet elle permet de limiter le risque de complication, en particulier elle améliore l'équilibre glycémique et les facteurs de risques cardiovasculaires. Elle a aussi une répercussion sur la psychologie de la personne, avec une meilleure acceptation de la maladie et de la gestion du stress.

Le diabète de type 1 n'empêche donc pas la personne diabétique de pratiquer un sport en amateur, un sport à haut niveau ou même un sport en compétition. D'ailleurs, des sportifs professionnels sont diabétiques, c'est le cas dans le cyclisme avec l'équipe Novo Nordisk.

La différence avec le sportif non diabétique se résume à l'administration d'insuline. Dans ce cas, des ajustements spécifiques sont à effectuer pour le diabétique.

Il n'existe pas de recommandations précises à faire au sportif diabétique mais on retrouve dans la littérature des ajustements insuliniques rapportés par des patients et médecins. Ces ajustements sont cependant nécessaires, en conséquence, chaque pratiquant se fait sa propre expérience en fonction de son type d'activité physique, de son alimentation, et de son ressenti. L'entraînement a également une place importante dans la gestion de la glycémie pendant l'effort et permet d'aborder la compétition dans les meilleures conditions possibles. La compétition est un paramètre qui peut modifier la glycémie en particulier à cause du stress.

Dans le cadre de la pratique du sport à haute intensité, l'accompagnement avec une équipe inter-pluridisciplinaire est important en ayant pour objectif de permettre d'obtenir les outils nécessaires à la réussite et à l'épanouissement du sportif. La place de l'éducation thérapeutique du patient est intéressante pour maîtriser au mieux l'utilisation des dispositifs et dans l'apport de conseils nutritionnels et de contrôle de son insuline. Le pharmacien d'officine est parfois le premier professionnel de santé rencontrant les sportifs débutants. Il peut délivrer des conseils nutritionnels et apporter une aide quant à l'utilisation des dispositifs. Il est également présent pour orienter les sportifs désirant une pratique plus intensive vers des programmes d'éducation thérapeutique adaptés ou encore vers les services de médecine du sport afin d'éviter les potentiels accidents.

Pour réaliser de bonnes performances, il est important de se faire accompagner par des spécialistes afin de déterminer l'entraînement et l'alimentation qui conviennent et se faire ses propres recommandations.

VI. Bibliographie

- (1) Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete> (accessed Nov 29, 2017).
- (2) Association, A. D. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2014**, 37 (Supplement 1), S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
- (3) IDF diabetes atlas - 2017 Atlas <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (accessed Jan 4, 2018).
- (4) Etude Entred 2007-2010 / Etudes Entred / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010> (accessed Jan 4, 2018).
- (5) Inserm_RapportThematique_SurveillanceDiabeteEnfant.Pdf.
- (6) De Kerdanet M. Éditorial. Diabète de Type 1 de l'enfant : Des Chiffres et Des Pistes. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(27-28):570-1. [Http://Invs.Santepubliquefrance.Fr/Beh/2017/27-28/2017_27-28_0.Html](http://Invs.Santepubliquefrance.Fr/Beh/2017/27-28/2017_27-28_0.Html).
- (7) Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017_27-28_1.html (accessed Sep 17, 2019).
- (8) Etude Entred 2007-2010 / Etudes Entred / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010> (accessed Jan 31, 2018).
- (9) Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et Incidence Du Diabète, et Mortalité Liée Au Diabète En France – Synthèse Épidémiologique. Saint-Maurice (Fra): Institut de Veille Sanitaire, Novembre 2010, 12 p. Disponible Sur : [Www.Invs.Sante.Fr](http://www.invs.sante.fr).
- (10) Ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.Pdf.
- (11) Ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.Pdf.
- (12) Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010 / 2012 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2012/Echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-Entred-2007-2010> (accessed Jan 9, 2018).
- (13) Diabètes et complications <http://www.ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/> (accessed Oct 15, 2018).
- (14) Committee*, T. I. E. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* **2009**, 32 (7), 1327–1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>.
- (15) Association, A. D. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* **2015**, 38 (Supplement 1), S8–S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>.
- (16) Netgen. Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-298/Hemoglobine-glyquee-nouvel-outil-de-depistage> (accessed Sep 17, 2018).
- (17) Punthakee, Z.; Goldenberg, R.; Katz, P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can. J. Diabetes* **2018**, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.003>.

- (18) Larger, E. Dans Quelle Mesure l'HbA1c Permet de Prévoir Le Risque Des Complications de Microangiopathie Dans Le Diabète? *Médecine Mal. Métaboliques* **2017**, 11 (5), 438–443. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(17\)30102-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(17)30102-5).
- (19) Scheen, A. J.; Luyckx, F. H.; Scheen, A. The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) revisited. *Médecine Mal. Métaboliques* **2010**, 4, 6.
- (20) InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du pancréas - Maladie - Un peu d'anatomie... <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/maladie/un-peu-d-anatomie.html> (accessed Oct 30, 2018).
- (21) Production et Sécrétion de l'insuline Par La Cellule β Pancréatique. *EMC - Endocrinol.* **2005**, 2 (4), 241–264. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2005.07.001>.
- (22) Magnan, C. Insuline et Fonction Pancréatique. *Médecine Mal. Métaboliques* **2008**, 2, S130–S136. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)70612-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(08)70612-6).
- (23) Hædersdal, S.; Lund, A.; Knop, F. K.; Vilsbøll, T. The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Mayo Clin. Proc.* **2018**, 93 (2), 217–239. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.003>.
- (24) Mallone, R. Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta. **2017**, 6.
- (25) Cours <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233a/site/html/4.html> (accessed Nov 5, 2018).
- (26) Tenenbaum, M.; Bonnefond, A.; Froguel, P.; Abderrahmani, A. Physiopathologie Du Diabète. *Rev. Francoph. Lab.* **2018**, 2018 (502), 26–32. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X).
- (27) SFEndocrino <http://www.sfendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1> (accessed Dec 10, 2018).
- (28) Clayton, D.; Woo, V.; Yale, J.-F. Hypoglycémie. *Can. J. Diabetes* **2013**, 37, S437–S440. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.007>.
- (29) Tenoutasse, S.; Mouraux, T.; Dorchy, H. L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux* **2010**, 6.
- (30) Orban, J.-C.; Ichai, C. Complications Métaboliques Aiguës Du Diabète. *Réanimation* **2008**, 17 (8), 761–767. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.09.006>.
- (31) Lucas-Amichi, A.; Andronikof, M. Coma hyperosmolaire. 8.
- (32) Hanaire, H. Diabète de type 1 : les leçons du DCCT et d'EDIC (20 ans après). *MISE AU POINT* **2015**, 74, 5.
- (33) Guide_parcours_de_soins_mrc_web.Pdf.
- (34) Roussel, R. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine Mal. Métaboliques* **2011**, 5, S8–S13. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70053-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70053-0).
- (35) Rapport Sur La Dialyse Chronique En France En 2016. *Néphrologie Thérapeutique* **2017**, 13 (2), 105–126. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.06.008>.
- (36) Reach, G. Activité Sportive et Complications Chroniques Du Diabète. *Médecine Mal. Métaboliques* **2010**, 4 (2), 138–142. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70028-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70028-6).
- (37) Diabète : prévenir les complications du pied <https://www.ameli.fr/pedicure-podologue/exercice-professionnel/prescription-prise-charge/situation-patient-diabete/situation-patient-diabete> (accessed Jan 22, 2019).
- (38) Duclos, M.; Berne, C.; Tschudnowsky, M.; Descatoire, A.; Gautier, J. F.; de Kerdanet, M.; Lormeau, B.; Trublet, J.; Bekka, S.; Lespagnol, E.; Heyman, E.;

- Franc, S. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur l'activité physique chez les patients avec un diabète de type 1. *Médecine Mal. Métaboliques* **2019**, 13 (6), 483–535. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30168-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30168-3).
- (39) Bon Usage des insulines et de leurs stylos - Introduction http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/module_administration_insuline.html (accessed Jan 7, 2019).
- (40) Insulin Lispro - DrugBank <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00046#BE0000033> (accessed Jan 7, 2019).
- (41) Humalog (Insulin Lispro): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses <https://www.rxlist.com/humalog-drug.htm> (accessed Jan 7, 2019).
- (42) Insulin Aspart <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01306> (accessed Jan 7, 2019).
- (43) NovoLog (Insulin Aspart [rDNA origin] Inj): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses <https://www.rxlist.com/novolog-drug.htm> (accessed Jan 7, 2019).
- (44) Insulin Glulisine - DrugBank <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01309> (accessed Jan 7, 2019).
- (45) Apidra (Insulin Glulisine [rDNA origin] Inj): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses <https://www.rxlist.com/apidra-drug.htm> (accessed Jan 7, 2019).
- (46) Résumé des caractéristiques du produit - UMULINE NPH KWIKPEN 100 UI/1 ml, suspension injectable - Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60464222&typedoc=R#RcplnstPrepRadioph> (accessed Jan 8, 2019).
- (47) Insulin glargine <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00047> (accessed Jan 14, 2019).
- (48) Lantus (Insulin Glargine [rDNA origin] Injection): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses <https://www.rxlist.com/lantus-drug.htm> (accessed Jan 14, 2019).
- (49) Fiche info - LANTUS SOLOSTAR 100 unités/ ml, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65979151#> (accessed Jan 15, 2019).
- (50) Insulin Detemir <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01307> (accessed Jan 14, 2019).
- (51) Levemir (Insulin Detemir): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses <https://www.rxlist.com/levemir-drug.htm> (accessed Jan 15, 2019).
- (52) Fiche info - LEVEMIR FLEXPEN 100 Unités/ml, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64529525#> (accessed Jan 15, 2019).
- (53) Vora, J.; Cariou, B.; Evans, M.; Gross, J. L.; Harris, S.; Landstedt-Hallin, L.; Mithal, A.; Rodriguez, M. R.; Meneghini, L. Clinical Use of Insulin Degludec. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2015**, 109 (1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.002>.
- (54) Insulin Degludec - DrugBank <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09564> (accessed Jan 14, 2019).
- (55) Fiche info - TRESIBA 100 unités/ml, solution injectable en cartouche - Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69786114> (accessed Jan 15, 2019).

- (56) Insuline - Site OMEDIT Bretagne
<http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/qualite-securite-vigilance/never-events/insuline> (accessed Jan 15, 2019).
- (57) Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. *Médecine Mal. Métaboliques* **2008**, 2 (4), 443–446. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)74054-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(08)74054-9).
- (58) Logiciel et applications <https://www.gammeonetouch.fr/produit> (accessed Feb 11, 2019).
- (59) Prelevement_capillaire_pdf.Pdf.
- (60) Ferri, S.; Kojima, K.; Sode, K. Review of Glucose Oxidases and Glucose Dehydrogenases: A Bird's Eye View of Glucose Sensing Enzymes. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2011**, 5 (5), 1068–1076.
- (61) KEGG REACTION: R01522 https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?reaction+R01522 (accessed Feb 12, 2019).
- (62) 07081003A_OTSP_OB_FR_fr_full_web_v1_FVID176235.Pdf.
- (63) Choisir un lecteur de glycémie en milieu hospitalier. **2007**, 4.
- (64) KEGG REACTION: R00305 https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?reaction+R00305 (accessed Feb 13, 2019).
- (65) *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections: approved guideline*, 3rd ed.; Sewell, D. L., Clinical and Laboratory Standards Institute, Eds.; Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI: Wayne, PA, 2005.
- (66) KEGG REACTION: R00300 https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?reaction+R00300 (accessed Feb 13, 2019).
- (67) KEGG REACTION: R06620 https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?reaction+R06620 (accessed Feb 18, 2019).
- (68) Guerci, P. B. Limites analytiques des capteurs de glucose. **2012**, 7, 8.
- (69) Hanaire, H.; Atlan, C.; Benhamou, P.-Y.; Bismuth, E.; Bonnemaïson, E.; Borot, S.; Catargi, B.; Charpentier, G.; Farret, A.; Filhol, N.; Franc, S.; Gouet, D.; Guerci, B.; Guilhem, I.; Guillot, C.; Jeandidier, N.; Joubert, M.; Melki, V.; Merlen, E.; Penfornis, A.; Picard, S.; Renard, E.; Reznik, Y.; Riveline, J.-P.; Rudoni, S.; Schaepelynck, P.; Sola-Gazagnes, A.; Tubiana, N.; Verier-Mine, O. Éducation à l'utilisation Pratique et à l'interprétation de La Mesure Continue Du Glucose : Position d'experts Français. *Médecine Mal. Métaboliques* **2017**, 11 (4), S1–S37. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30030-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30030-0).
- (70) Joubert, M. Évaluation Comparée Des Systèmes de Mesure Du Glucose En Continu. *Médecine Mal. Métaboliques* **2016**, 10 (7), 624–630. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30188-2](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30188-2).
- (71) Santé, D. Dexcom G4® Platinum Dexcom. 3.
- (72) CEPP-4889_DEXCOM_17_novembre_2015_(4889)_avis.Pdf.
- (73) CEPP-5064_MINIMED 640G_03_mai_2016_(5064)_avis.Pdf.
- (74) La pompe à insuline MiniMed 640G <https://www.medtronic-diabetes.be/fr/systeme-minimed/pompe-insuline-minimed-640g> (accessed Apr 15, 2019).
- (75) La mesure du glucose en continu avec le capteur Enlite Nouvelle Génération | Medtronic Diabete Belgique <https://www.medtronic-diabetes.be/fr/systeme-minimed/mesure-glucose-continu/capteur-glucose-enlite-nouvelle-generation> (accessed Apr 15, 2019).
- (76) La mesure du glucose en continu avec le transmetteur Guardian 2 Link <https://www.medtronic-diabetes.be/fr/systeme-minimed/mesure-glucose-continu/transmetteur-guardian-link> (accessed Apr 15, 2019).
- (77) CEPP-5113_FREESTYLE LIBRE_12_juillet_2016_(5113)_avis.Pdf.

- (78) Le Freestyle Libre sera remboursé à partir du 1er juin 2017 <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/le-freestyle-libre-sera-rembourse-a-partir-du-1er-juin-2017> (accessed Apr 15, 2019).
- (79) Netgen. Diabète de type 1, activité physique et nouvelles technologies <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-609/Diabete-de-type-1-activite-physique-et-nouvelles-technologies> (accessed Jun 25, 2019).
- (80) CCAMP. Dossier : nutrition et performance sportive <https://www.insep.fr/fr/actualites/dossier-nutrition-et-performance-sportive> (accessed Feb 4, 2019).
- (81) Glucides complexes et glucides simples - Ressources pour les professionnels de santé - Manger Bouger Professionnel <https://www.mangerbouger.fr/pro/sante/alimentation-19/determinants-de-l-etat-nutritionnel/glucides-complexes-et-glucides-simples.html> (accessed Jun 24, 2019).
- (82) pédiatrie, S. canadienne de. La nutrition sportive des jeunes athlètes | Société canadienne de pédiatrie <https://www.cps.ca/fr/documents/position/nutrition-sportive-des-jeunes-athletes> (accessed Jun 24, 2019).
- (83) Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides> (accessed Jun 25, 2019).
- (84) Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium> (accessed Jul 1, 2019).
- (85) Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d> (accessed Jul 1, 2019).
- (86) Le fer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer> (accessed Jul 9, 2019).
- (87) INSEP-Fiche_nutrition1.Pdf.
- (88) Bigard, A. X.; Guézennec, C. Y. Fatigue Périphérique, Lactate Musculaire, et PH Intracellulaire. *Sci. Sports* **1993**, *8* (3), 193–204. [https://doi.org/10.1016/S0765-1597\(05\)80010-3](https://doi.org/10.1016/S0765-1597(05)80010-3).
- (89) Resspdf.Pdf.
- (90) Rose, A. J.; Richter, E. A. Skeletal Muscle Glucose Uptake during Exercise: How Is It Regulated? *Physiol. Bethesda Md* **2005**, *20*, 260–270. <https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2005>.
- (91) Kraniou, G. N.; Cameron-Smith, D.; Hargreaves, M. Acute Exercise and GLUT4 Expression in Human Skeletal Muscle: Influence of Exercise Intensity. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985**, *2006*, *101* (3), 934–937. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01489.2005>.
- (92) Galassetti, P.; Tate, D.; Neill, R. A.; Morrey, S.; Wasserman, D. H.; Davis, S. N. Effect of Antecedent Hypoglycemia on Counterregulatory Responses to Subsequent Euglycemic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes* **2003**, *52* (7), 1761–1769. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1761>.
- (93) Davis, S. N.; Tate, D.; Hedrington, M. S. Mechanisms of Hypoglycemia and Exercise-Associated Autonomic Dysfunction. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* **2014**, *125*, 281–292.
- (94) Tansey, M. J.; Tsalikian, E.; Beck, R. W.; Mauras, N.; Buckingham, B. A.; Weinzimer, S. A.; Janz, K. F.; Kollman, C.; Xing, D.; Ruedy, K. J.; Steffes, M. W.; Borland, T. M.; Singh, R. J.; Tamborlane, W. V.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The Effects of Aerobic Exercise on Glucose and Counterregulatory Hormone Concentrations in Children with Type

- 1 Diabetes. *Diabetes Care* **2006**, 29 (1), 20–25. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.1.20>.
- (95) Borghouts, L. B.; Keizer, H. A. Exercise and Insulin Sensitivity: A Review. *Int. J. Sports Med.* **2000**, 21 (1), 1–12. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8847>.
- (96) Hyperglycémie - Diabète. *Ajd.*
- (97) Elsevier. Diabète et activité physique <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/diabete-et-activite-physique> (accessed Apr 27, 2020).
- (98) Sigal, R. J.; Armstrong, M. J.; Colby, P.; Kenny, G. P.; Plotnikoff, R. C.; Reichert, S. M.; Riddell, M. C. Activité Physique et Diabète. *Can. J. Diabetes* **2013**, 37, S403–S408. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.047>.
- (99) Managing Diabetes at the World's Longest One-day Pro Cycling Race <https://www.teamnovonordisk.com/managing-diabetes-at-the-worlds-longest-one-day-pro-cycling-race/> (accessed Oct 14, 2019).
- (100) Metcalf, K. M.; Singhvi, A.; Tsalikian, E.; Tansey, M. J.; Zimmerman, M. B.; Esliger, D. W.; Janz, K. F. Effects of Moderate-to-Vigorous Intensity Physical Activity on Overnight and next-Day Hypoglycemia in Active Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **2014**, 37 (5), 1272–1278. <https://doi.org/10.2337/dc13-1973>.
- (101) Frid, A.; Ostman, J.; Linde, B. Hypoglycemia Risk during Exercise after Intramuscular Injection of Insulin in Thigh in IDDM. *Diabetes Care* **1990**, 13 (5), 473–477. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.5.473>.
- (102) Adjusting Insulin. *ExCarbs*.
- (103) Beck, K. L.; Thomson, J. S.; Swift, R. J.; von Hurst, P. R. Role of Nutrition in Performance Enhancement and Postexercise Recovery. *Open Access J. Sports Med.* **2015**, 6, 259–267. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S33605>.
- (104) Labarde, S. La nutrition du sportif. *Actual. Pharm.* **2015**, 54 (548), 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.06.016>.
- (105) Guezennec, C.-Y. Les boissons de l'effort: bases physiologiques de leurs utilisations et composition. *Cah. Nutr. Diététique* **2011**, 46 (1), H46–H53. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(11\)70009-8](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(11)70009-8).



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

TITRE

LE DIABETE DE TYPE 1 ET LE SPORTIF DE HAUT NIVEAU

Résumé

Les recherches médicales sur le diabète de type 1 ont permis de comprendre le mécanisme de la maladie et de mettre en évidence le rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie. L'évolution des technologies et les nouveaux outils numériques ont permis un meilleur suivi et contrôle glycémique permettant au sportif diabétique d'adapter leur doses d'insuline pendant avant et après leurs efforts physiques. Il est important pour le sportif diabétique de type 1 et le sportif sain d'adopter un régime alimentaire adéquat même si les apports nutritionnels vont comporter quelques variations selon le type d'activité physique pratiqué. Il n'existe pas de recommandations précises à faire au sportif diabétique mais on retrouve dans la littérature des ajustements insuliniques rapportés par des patients et médecins. Chaque pratiquant se fait sa propre expérience en fonction de son type d'activité physique, de son alimentation et de son ressenti. Le pharmacien d'officine apporte une aide au sportif diabétique en les conseillant sur l'alimentation et sur l'utilisation des dispositifs de contrôle ou en les orientant vers des services spécialisés. L'accompagnement par des spécialistes et sa propre expérience permet de réaliser les meilleures performances.

TITLE

TYPE 1 DIABETES AND HIGHT PERFORMANCE ATHLETES

Summary

Medical research on type 1 diabetes has helped to understand the mechanism of the disease and to highlight the role of insulin in blood sugar regulation. The evolution of technologies and new digital tools have enabled better glycemic monitoring and control allowing diabetic athletes to adapt their insulin doses during and after their physical efforts. It is important for the type 1 diabetic athlete and the healthy athlete to have an adequate diet even if the nutritional intake will include some variations according to the type of physical activity practiced. There are no specific recommendations for diabetic athletes, but there are insulin adjustments reported by patients and doctors in the literature. Each practitioner experiences himself according to his type of physical activity, his diet, and his feelings. The pharmacist provides assistance to the diabetic athlete by advising them on the diet and on the use of control devices or by directing them to specialized services. The support of specialists and the own experience of the person allow to achieve the best performance.

Mots-clés

Diabète type 1, sportif de haut niveau, glycémie