



**HAL**  
open science

## Diabète de type 1 et perspectives de nouveaux traitements

Victoria Marcellin

► **To cite this version:**

Victoria Marcellin. Diabète de type 1 et perspectives de nouveaux traitements. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03881980

**HAL Id: dumas-03881980**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03881980>**

Submitted on 2 Dec 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 NOVEMBRE 2022

PAR

Victoria MARCELLIN

Née le 18/01/1995 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**DIABÈTE DE TYPE 1 ET PERSPECTIVES DE  
NOUVEAUX TRAITEMENTS**

**JURY :**

Président : Alain NICOLAY

Membres : Edwige TELLIER  
Laure DESTELLE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER



## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

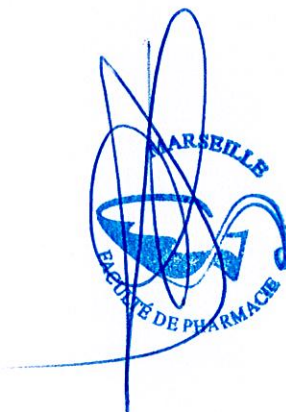
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**

## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury*

**Au Monsieur Alain NICOLAY,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

**A Madame Edwige TELLIER,**

Pour avoir accepté de diriger ma thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité, pour le temps accordé à mon travail et vos conseils.

**A Madame Laure DESTELLE,**

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury et pour le temps que tu m'as consacré. Merci également pour tes conseils au quotidien et ton soutien durant mon stage et notre collaboration au sein de la pharmacie Massilia.

*A ma famille,*

Merci pour votre présence et votre soutien durant toutes ces années.

**A mes parents,**

A ma mère, à qui je dois tout. Merci pour m'avoir guidée tout au long de ces années, toujours soutenue dans mes choix professionnels et personnels. Je suis tellement reconnaissante des valeurs que tu m'as transmises et ne te remercierai jamais assez d'avoir fait celle que je suis aujourd'hui. Je te dédie ce travail.

A mon père, je te remercie de m'avoir donné l'opportunité de suivre ces études. Merci pour les moments partagés depuis l'enfance. Au père unique que tu es.

A mon deuxième papa, mon Doumdoum, Merci pour ta présence et ta bienveillance depuis toutes ces années. Merci pour l'éducation que tu nous as donné et tous les moments partagés.

**A mes frères et sœurs,**

A Gaspard, mon double. Merci d'être toujours présent pour moi, je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Je suis tellement fière de toi et de notre complicité. A Lauren qui te supporte.

A Ambre, ma sœur, merci pour les moments partagés ensemble depuis toutes ces années. Et parce que « nulle amie ne vaut une sœur. »

A Kassandre, mon kassou, merci pour ta gentillesse, pour tous les rires partagés tous les quatre.

A Ulysse, mon petit lulu. A tous les fous rires que tu nous fais vivre et ton petit caractère que j'aime tant. Je serai toujours là pour toi.



J'ai de la chance de vous avoir.

**A mes grands-parents,**

Ma Nanou, avec qui je partage tout. Mes joies, mes doutes et mes peines. Merci d'avoir toujours été présente pour moi.

Mon papyjean, qui doit être fier de moi de là-haut. Tu es dans mon cœur pour toujours.

**A Axel,**

Mon binôme, merci de me rendre si heureuse et épanouie. Merci pour ton soutien au quotidien. Tu fais partie de ma vie et j'ai hâte de voir ce que nous réserve l'avenir.

**Aux Sorrente,**

A nos Noël, anniversaires, et pour tous les grands moments de nos vies que nous partageons toujours ensemble.

**A Stéfou,**

A mon parrain, toujours là pour moi depuis de nombreuses années. Au confident que tu es et aux conseils bienveillants que tu m'as toujours donnés.

*A mes amis,*

**A Camille**, ma jumelle. Merci de répondre toujours présente pour moi, merci pour ta bienveillance, tes conseils et tous les moments partagés ensemble depuis le collège.  
A notre team Bali.

A **Anaïs**, à notre amitié qui dure depuis de si longues années même à distance. A tous nos voyages, nos rires, nos peines et tous les conseils non suivis. Merci de faire partie de ma vie.

A Manon, toujours bienveillante et présente au cours de ces années. A toutes nos soirées du OA, à la corse, au Portugal, à Paris. J'ai de la chance de t'avoir.

A Marina, ma uss, mon binôme de P1 avec qui j'ai tout partagé.

A Clémentine, Justine, Camille, à notre team du lycée, qui tient même aux quatre coins de la France, à nos week-ends, à nos vacances et aux prochains évènements.

A mes amies pharmaciennes,

A Clara, ma jums, À toutes nos discussions, nos soirées et nos remises en question. Merci d'être présente pour moi.

A Lucile, ma partenaire de réglementaire, merci pour ton aide durant mon cursus. Merci pour tes conseils et les moments partagés ensemble.

A Marine, Liora et Manon.

A Noémie, à toutes nos soirées depuis des années, moins folles aujourd'hui mais toujours présentes et à tous nos commérages.

A Marie, à notre amitié qui dure depuis plus de 10 ans, à la première de mes amies mariée, a tous nos moments partagés du Rayol à Praloup.

A Irène, à Valence, à nos commérages, aux dîners arrangés et à tous nos moments partagés depuis plusieurs années.

A tous les autres, merci de faire partie de ma vie et d'être présents aujourd'hui.

Guillaume, Oscar, Quentin, Camille, Guilhem, Roxane, Alex.

A l'équipe de la Pharmacie Massilia,

Monsieur Dalverny, merci de m'avoir donné l'opportunité de me réorienter vers la filière officine et pour la confiance que vous m'avez accordé. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Je remercie tous les membres de l'équipe pour leur bienveillance, leur accueil, j'ai beaucoup appris à vos côtés. A Christelle et son caractère légendaire.

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »**

## **LISTES DES FIGURES**

Figure 1 : Anatomie et histologie du pancréas adulte humain

Figure 2 : Structure primaire d'une molécule d'insuline humaine

Figure 3 : Structure primaire d'une molécule de glucagon

Figure 4 : Les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT1

Figure 5 : Schéma basal/bolus

Figure 6 : Exemple de pompe à insuline avec cathéter

Figure 7 : Exemple de pompe-patch

Figure 8 : Illustration d'une petite boîte à aiguilles DASTRI

Figure 9 : Capteur de glycémie FreeStyle Libre et son lecteur de glycémie

Figure 10 : Effets du Teplizumab sur le développement du diabète de type 1

Figure 11 : Diminution des besoins en insuline (en U/kg/jour)

Figure 12 : HbA1c médian a 0 et 6 mois après transplantation

Figure 13 : Les étapes de l'allogreffe d'îlots de Langerhans

Figure 14 : Éléments composant le pancréas artificiel

Figure 15 : Les éléments du système Diabeloop

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Catégories de risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques

Tableau 2 : Comparatif des lecteurs de glycémie suivants : Accu-Check guide, FreeStyle papillon, One Touch Select plus

Tableau 3 : Comparatif des stylos autopiqueurs suivants : AccuCheck FastClix, FreeStyle Lancing Device II, OneTouch Delica Plus

Tableau 4 : Effets du traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD3 sur les le taux d'hémoglobine glyquée (en %) et la dose d'insuline injecté (en U/kg/j) à 0,6 et 12 mois.

Tableau 5 : pourcentage de temps passé en normoglycémie

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Ordonnance bizona

Annexe 2 : Protocole de soins

Annexe 3 : Exemple d'un carnet de surveillance glycémique

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

<b>INSEE</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>DDP4</b>	dipeptidyl peptidase-4
<b>GLP1</b>	glucagon-like peptide-1
<b>SGLT2</b>	Sodium-Glucose Co-Transporter 2
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la santé
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>LADA</b>	Latent Auto-immune Diabetes in Adults
<b>MODY</b>	Maturity-Onset Diabetes if the Young
<b>VIH</b>	virus de l'immunodéficience humaine
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>MAP</b>	Mitogen-activated protein
<b>PI-3</b>	phosphoinositide 3-kinase
<b>GLUT-4</b>	glucose trnasporteur type 4
<b>HLA</b>	Human Leucocytes Antigene
<b>CMH</b>	complexe majeur d'histocompatibilité
<b>VNTR</b>	variable number of tandem repeat
<b>GAD</b>	Glutamic Acid Decarboxylase
<b>IA-2</b>	Insulinoma antigen-2
<b>DT1</b>	diabète de type 1
<b>HbA1c</b>	hémoglobine glyquée
<b>RD</b>	rétinopathie diabétique



<b>DFG</b>	débit de filtration glomérulaire
<b>AOMI</b>	artériopathie oblitrante des membres inférieurs
<b>ALD</b>	Affection de longue durée
<b>DT2</b>	diabète de type 2
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>AVC</b>	accident vasculaire cérébral
<b>HDL</b>	high-density lipoprotein
<b>LDL</b>	low-density lipoprotein
<b>TG</b>	triglyceride
<b>AJD</b>	Aide aux jeunes diabétiques
<b>ETP</b>	Éducation thérapeutique du patient
<b>HPST</b>	hôpital, patients, santé, territoires
<b>DASRI</b>	déchets d'activités de soins à risques infectieux
<b>NOD</b>	Non obese diabetic
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>CRL</b>	Complete Response Letter
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PD</b>	Pharmacodynamique

## Table des matières

INTRODUCTION .....	18
<b>Partie 1 : Généralités sur le diabète de type 1.....</b>	<b>19</b>
<b>I. LE DIABÈTE.....</b>	<b>19</b>
A. ÉPIDÉMIOLOGIE .....	19
1. <i>Le diabète dans le monde</i> .....	19
2. <i>Le diabète en France</i> .....	20
B. INCIDENCE ET PRÉVALENCE .....	21
<b>II. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES ÉTATS DIABÉTIQUES .....</b>	<b>21</b>
A. HISTORIQUE .....	21
B. DÉFINITION DU DIABÈTE .....	22
C. DIABÈTE DE TYPE 1 .....	23
D. DIABÈTE DE TYPE 2 .....	24
E. AUTRES FORMES DE DIABÈTE.....	26
1. <i>Le diabète gestationnel</i> .....	26
2. <i>Formes de diabètes intermédiaires</i> .....	27
a) Diabètes LADA .....	28
b) Diabètes MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young).....	28
c) Diabètes pancréatiques .....	28
d) Diabètes iatrogènes.....	29
<b>III. PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE.....</b>	<b>29</b>
A. MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE.....	29
1. <i>Organes producteurs et utilisateurs de glucose</i> .....	30
2. <i>Anatomo- histologie du pancréas</i> .....	30
B. INSULINE ET MÉCANISME D'ACTION .....	31
C. GLUCAGON ET MÉCANISME D'ACTION .....	33
<b>IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 1 .....</b>	<b>33</b>
A. ASPECTS GÉNÉTIQUES ET AUTO-ANTIGÈNES.....	34
B. IMMUNITÉ CELLULAIRE.....	35
<b>V. DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL.....</b>	<b>37</b>
A. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.....	37
B. ANNONCE DIAGNOSTIQUE .....	38
C. DOSAGE D'ANTICORPS .....	38
D. RECHERCHE DE MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES ET FACTEURS DE RISQUE.....	39
E. LE PHÉNOMÈNE "LUNE DE MIEL" .....	39
<b>VI. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE.....</b>	<b>40</b>
A. MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES .....	40
1. <i>Alimentation</i> .....	40
2. <i>Activités physiques</i> .....	41
B. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX : INSULINES ET ANALOGUES .....	42
1. <i>Les différents types d'insuline</i> .....	42
a) Les insulines d'action rapide .....	43

b)	Les insulines d'action lente .....	43
c)	Les insulines d'action intermédiaires .....	43
d)	Les insulines pré mélangées .....	44
2.	<i>Les schémas d'injection</i> .....	44
a)	Le schéma basal/bolus .....	44
b)	Le schéma en 2 injections.....	45
c)	Pompe à insuline.....	45
3.	<i>L'insuline : administration, technique d'injection, conservation</i> .....	47
<b>VII.</b>	<b>COMPLICATIONS</b> .....	<b>48</b>
A.	AIGUËS .....	48
1.	<i>Hypoglycémie</i> .....	48
2.	<i>Acidocétose</i> .....	49
3.	<i>Coma hyperosmolaire</i> .....	50
4.	<i>Acidose lactique</i> .....	50
B.	CHRONIQUES.....	51
A.	<i>Microangiopathie</i> .....	51
1.	Rétinopathie diabétique (RD).....	51
2.	Néphropathie diabétique.....	52
3.	Neuropathies .....	52
B.	<i>Macroangiopathies et complications cardiovasculaires</i> .....	54
C.	<i>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)</i> .....	55
D.	<i>Pied diabétique</i> .....	55
	 <b>Partie 2 : accompagnement du patient diabétique et éducation thérapeutique.....</b>	 <b>52</b>
<b>I.</b>	<b>LE DIABÈTE : AFFECTION DE LONGUE DURÉE</b> .....	<b>57</b>
A.	ALD EXONÉRANTE .....	57
B.	ALD NON EXONÉRANTE.....	58
C.	ORDONNANCE BIZONE .....	58
D.	DEMANDE DE PRISE EN CHARGE ET PROTOCOLE DE SOINS .....	59
E.	PROGRAMME SOPHIA .....	59
<b>II.</b>	<b>PARCOURS DE SOIN</b> .....	<b>60</b>
A.	BILAN INITIAL DU PATIENT DIABÉTIQUE.....	60
1.	<i>Acquisition des connaissances de base</i> .....	60
2.	<i>Recherche de facteurs de risque</i> .....	61
3.	<i>Recherche d'atteinte d'organe(s) cible(s) et/ou de maladies associées</i> .....	62
4.	<i>Professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins. (D'après le guide de la HAS) [19]</i> .....	63
5.	<i>Examens biologiques</i> .....	64
6.	<i>Cas particulier du bilan initial chez l'enfant</i> .....	65
B.	SUIVI DU PATIENT DIABÉTIQUE .....	65
a)	<i>Objectifs du suivi des patients diabétiques</i> .....	65
b)	<i>Consultations et professionnels de santé impliqués dans le suivi du patient</i> .....	66
c)	<i>Suivi biologique</i> .....	67
d)	<i>Autoexamen du corps</i> .....	67

<b>III. EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP).....</b>	<b>68</b>
A. DÉFINITIONS ET CADRE LÉGAL .....	68
B. FINALITÉS DE L'ETP .....	68
C. RÔLES DU PHARMACIEN .....	69
D. PATIENTS CONCERNÉS PAR L'ETP .....	70
E. DÉMARCHE ÉDUCATIVE EN QUATRE ÉTAPES .....	70
<b>IV. AUTO SURVEILLANCE DU DIABÈTE .....</b>	<b>71</b>
A. AUTOCONTRÔLE GLYCÉMIQUE PAR PRÉLÈVEMENT CAPILLAIRE.....	71
1. <i>Le lecteur de glycémie</i> .....	71
a) Choix du lecteur de glycémie .....	72
b) Rôle du pharmacien dans la dispensation .....	74
c) Remboursement .....	74
2. <i>Les stylos autopiqueurs</i> .....	75
a) Les différents types de stylos.....	75
b) Bonnes pratiques de prélèvements capillaires .....	76
c) Remboursement .....	76
3. <i>Les étapes et fréquence des autocontrôles</i> .....	76
4. <i>Les DASRI</i> .....	77
5. <i>Carnet de surveillance</i> .....	77
A. MESURE DU TAUX GLUCOSE EN CONTINU À L'AIDE D'UN CAPTEUR.....	78
1. <i>Les différents types de systèmes disponibles</i> .....	78
2. <i>Le dispositif FreeStyle Libre®</i> .....	78
3. <i>Avantages et inconvénients</i> .....	79
B. OBJECTIFS GLYCÉMIQUES .....	80
C. AUTOCONTRÔLE URINAIRE .....	80
<b>Partie 3 : nouveaux traitements du diabète de type 1 .....</b>	<b>82</b>
<b>I. IMMUNOTHÉRAPIE .....</b>	<b>82</b>
A. IMMUNOTHERAPIE ET DIABETE DE TYPE 1 .....	82
A. ANTICORPS ANTI-CD3 .....	83
1. <i>Étude Anticorps anti-CD3 vs Placebo après diagnostic du diabète de type 1 [50]</i> 83	
2. <i>Etude "At-Risk" : Teplizumab vs Placebo avant diagnostic du diabète de type 1</i> [51] 84	
3. <i>FDA et Teplizumab</i> .....	87
4. <i>EMA et Teplizumab</i> .....	87
<b>II. THÉRAPIE CELLULAIRE .....</b>	<b>88</b>
A. HISTORIQUE DE LA TRANSPLANTATION D'ILOTS DE LANGERHANS [55].....	88
1. <i>Transplantation d'îlots de Langerhans chez 7 patients atteints de diabète de type 1 en 2000 [56]</i> .....	88
2. <i>Essai TRIMECO Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation, 2010-2013 [58]</i> .....	90
B. LES ETAPES DE L'ALLOGREFFE D'ILOTS DE LANGERHANS .....	92
C. TRANSPLANTATION D'ILOTS DE LANGERHANS EN FRANCE.....	93
1. <i>Le diabète instable</i> .....	94

2.	<i>Attente de remboursement</i> .....	94
D.	LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES .....	95
<b>III.</b>	<b>PANCREAS ARTIFICIELS</b> .....	<b>95</b>
A.	QU'EST-CE QU'UN PANCREAS ARTIFICIEL ? .....	95
B.	LES DIFFERENTS DISPOSITIFS DE PANCREAS ARTIFICIELS DISPONIBLES .....	96
1.	<i>Système Diabeloop (DBLG1)</i> .....	97
a)	Diabeloop.....	97
b)	Description du système DBGL.....	97
c)	Etude SP7[72].....	99
d)	Indications .....	100
2.	<i>Système Medtronic (MINIMED 780G) [73]</i> .....	100
a)	Le système MINIMED 780G .....	100
b)	Les éléments du système MINIMED 780G .....	100
c)	Indications .....	101
3.	<i>Système Tandem</i> .....	102
a)	Le système Control-IQ .....	102
b)	Description du système.....	102
c)	Indications .....	102
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	105
	<b>ANNEXES</b> .....	110



## INTRODUCTION

Le diabète est une affection métabolique définie par une hyperglycémie chronique et répandue dans le monde entier. Il s'agit de la première pandémie mondiale non contagieuse et elle constitue donc un problème majeur de santé publique. Il existe plusieurs types de diabète dont les principaux sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Dans ce travail, nous nous intéresserons plus particulièrement au diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est caractérisé par la présence de marqueurs d'auto-immunité et une carence absolue ou quasi absolue de l'insulinosécrétion. Cette carence en insuline est due à la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas sécrétant l'insuline. Ce type de diabète est relativement rare et représente environ 10 % des états diabétiques.

Cette maladie nécessite une prise en charge, le traitement du diabète de type 1 est substitutif et repose sur l'injection pluri quotidienne d'insuline à vie. Ce traitement permet au patient de retrouver un équilibre glycémique et ainsi vivre quasi normalement. Cependant, les complications nombreuses de cette affection en font sa gravité à court et long terme.

Le diabète de type 1 est contraignant et nécessite un contrôle glycémique ainsi que des injections d'insuline pluri quotidiennes. La pathologie représente une charge mentale lourde pour les patients et l'équilibre glycémique est difficilement atteint par les patients même si les progrès récents ont nettement amélioré la qualité de vie des patients.

L'objectif de ce travail est d'analyser cette pathologie dans son ensemble à travers son épidémiologie, son histoire, sa physiopathologie, son traitement et ses complications. Nous développerons également l'auto surveillance et l'éducation thérapeutique faisant partie intégrante de la gestion de la maladie. Nous étudierons, enfin, les progrès et perspectives de traitements du diabète de type 1 au travers de l'immunothérapie, la thérapie cellulaire et l'arrivée des pancréas artificiels sur le marché.

## Partie 1 : Généralités sur le diabète de type 1

### **I. Le diabète**

#### A. Épidémiologie

##### 1. Le diabète dans le monde

Le diabète est aujourd'hui considéré comme un problème de santé publique majeur. C'est une maladie très répandue qui ne cesse de progresser malgré les efforts de prévention. L'immense majorité des états diabétiques, environ 90 %, est constituée par le diabète de type 2. Il s'agit d'une affection longtemps asymptomatique qui se déclare typiquement vers la cinquantaine chez des personnes en surpoids ayant des antécédents familiaux.

Le diabète de type 1 est beaucoup plus rare. C'est une maladie caractérisée par des signes cliniques intenses qui surviennent généralement dans l'enfance et l'adolescence ou chez le jeune adulte.

En 1980, 108 millions de personnes étaient touchées par le diabète.

En 2014, 422 millions de personnes vivaient avec le diabète dans le monde.

En 2021, le diabète touchait 537 millions de personnes dans le monde, c'est à dire près d'une personne sur 10. [1] Ces chiffres dépassent largement les perspectives qui avaient été faites dans les années 2000. Selon les estimations ce nombre devrait atteindre 643 millions d'ici 2030 et 784 millions d'ici 2045. [2]

Il s'agit de la première pandémie mondiale non contagieuse. Le diabète tue plus que le sida, la malaria ou la tuberculose avec 1 mort toutes les 6 secondes dans le monde.

Cette croissance de la maladie est tout d'abord liée au vieillissement de la population mais également aux changements de mode de vie notamment avec une réduction de l'activité physique, une alimentation de plus en plus riche en graisses, source de prise de poids et d'obésité. Il s'agit d'une pandémie entraînant des coûts majeurs, humains et financiers du fait des complications liées au diabète. Il représente donc un véritable problème de santé publique. [3]

La Chine, l'Inde, le Pakistan et les États-Unis comptabilisent le plus grand nombre de personnes atteintes de diabète. Les personnes vivant dans les zones urbaines sont plus touchées par le diabète que les personnes vivant dans les zones rurales. En Afrique, le nombre de diabétiques est moindre par rapport au reste du monde ; cela est dû à la malnutrition et à l'urbanisation moins développée.

En Europe, en 2021, 61 millions de personnes sont atteintes de diabète, soit 1 personne sur 11. Il existe un gradient nord-sud en Europe. Les pays nordiques sont les plus touchés par le diabète, notamment en Finlande, Suède, Danemark, Norvège. A l'opposé, les pays du sud sont moins touchés par le diabète comme le Portugal, l'Italie, la France et l'Espagne.

## 2. Le diabète en France

En France, comme dans les autres régions du monde, le diabète ne cesse de progresser.

Il existe une inégalité face au diabète en France avec notamment des disparités liées au sexe, à l'âge, aux zones géographiques ainsi que les conditions sociales.

Les hommes sont plus touchés par le diabète que les femmes avec une exception des départements d'outre-mer où le diabète est plus fréquent chez les femmes.

Il existe de nombreuses disparités territoriales entre les départements de France.

Les départements les plus touchés par le diabète en France sont le nord ainsi que les départements d'Outre-mer. Dans les départements situés à l'ouest, le diabète est moins fréquent, notamment en Bretagne et dans les départements du sud-ouest. [4]

Il n'existe pas seulement des disparités liées aux zones géographiques en France mais également liées aux conditions sociales. En effet, la prévalence du diabète est plus élevée dans la population résidant dans des communes défavorisées socio économiquement.

Chez l'enfant, le diabète de type 1 est en constante augmentation, environ 4 % par an.

Chez les personnes âgées également, la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter.

## B. Incidence et prévalence

Le taux d'incidence est défini par l'INSEE : "En épidémiologie, le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée (population incidente) à la population dont sont issus les cas (pendant cette même période) (population cible). Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie." [5] En France, le taux d'incidence du diabète de type 1 chez les enfants est en augmentation constante. Le taux d'incidence est de 18,0 pour 100 000 enfants sur la période 2013-2015 et de 19,5 pour 100 000 enfants en 2015-2017.

La prévalence d'une maladie représente le nombre de cas de maladie enregistrée pour une population déterminée et englobant aussi bien les nouveaux cas que les anciens cas.

En 2010, la prévalence de la population française traitée pour du diabète était de 4,7 %.

En 2020, la prévalence représente 5,3 %, soit 3,5 millions de personnes.

## II. Définition et classification des états diabétiques

### A. Historique

Les premiers signes du diabète ont été évoqués en Égypte il y a plus de 3000 ans par un scribe. En effet il avait noté sur un papyrus un phénomène nouveau : des personnes qui buvaient et urinaient largement et ce de manière subite.

Bien plus tard, 100 ans avant Jésus-Christ, un médecin grec, avait prononcé pour la première fois le terme de *diabetes* qui signifie "passer à travers" pour caractériser une maladie dramatique qui entraînait une mort fulgurante chez les jeunes adultes. Ainsi était décrite la maladie qui est connue de nos jours comme le diabète de type 1.

En 1600 après Jésus-Christ, on découvre que les urines des personnes diabétiques avaient un goût sucré et le terme de diabète sucré fut utilisé pour la première fois. Paul Langerhans (1847-1888) découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront son nom mais il ne découvre pas leurs fonctions. Ce n'est que bien plus tard au début du 20<sup>ème</sup> siècle que les découvertes ne cessent de s'accélérer.

L'insuline est découverte en 1921 grâce à la collaboration de Banting, Best et MacLeod. C'est en 1923 que la première insuline est commercialisée par des laboratoires à partir de pancréas de bœuf et de porc. [6] En 1970, le diabète de type 1 est identifié comme étant une

maladie auto-immune. Durant les années 80 sont commercialisées les premières pompes à insuline. En 1997 la structure de l'insuline est modifiée afin de rectifier sa rapidité d'action : ce sont les analogues rapides mais ce n'est qu'en 2003 qu'apparaissent les analogues lents. Depuis, de nombreuses découvertes ont pu améliorer la qualité de vie des patients atteints de diabète et de nouveaux traitements sont disponibles, ils seront détaillés au cours de cette thèse.

## B. Définition du diabète

Le diabète est une affection métabolique définie comme un état de carence relatif ou absolu de la sécrétion insulinaire endogène couplé ou non à un état d'insulinorésistance.

Il s'agit d'une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique.

Le diabète est avéré si le taux de glycémie à jeun est supérieur ou égal à 1,26 g/l ou 7 mmol de sang lors de deux dosages successifs. [7]

Les états diabétiques sont artificiellement cloisonnés en deux grandes catégories : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Mais en plus de ces deux grandes variétés, il est nécessaire de distinguer également les diabètes qui sont issus de situations spécifiques notamment :

- Le diabète gestationnel
- Les formes particulières de diabète sucré :
  - déficits génétiques des cellules bêta des îlots de Langerhans ou au niveau de l'action de l'insuline
  - maladies du pancréas exocrine
  - endocrinopathies
  - diabètes induits par la prise de traitements médicamenteux ou agents chimiques
  - diabètes associés à des infections
  - autres syndromes génétiques pouvant être associés au diabète.

### C. Diabète de type 1

Le diabète de type 1, également désigné diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile est caractérisé par la présence de marqueurs d'auto-immunité et une carence absolue ou quasi absolue de l'insulinosécrétion. Il survient en général chez les personnes jeunes avec un pic de fréquence durant la période péri-pubertaire (15-18 ans). Le diabète de type 1 est relativement rare et représente environ 10 % des états diabétiques.

Il apparaît également chez les jeunes adultes et il n'est pas rare qu'il apparaisse chez une personne autour de la trentaine. C'est un diabète ayant une révélation brutale, c'est-à-dire que les différents signes cardinaux du diabète s'installent en quelques semaines ou quelques jours chez des personnes à priori en bonne santé.

Le diabète de type 1 est caractérisé par un syndrome cardinal constitué de quatre signes cliniques : polyurie, polydipsie, amaigrissement et polyphagie. Ces signes cardinaux sont souvent associés à une asthénie ainsi qu'à des troubles de la vision.

La polyurie correspond à une diurèse supérieure à 3 L par jour et désigne une augmentation du volume urinaire. Elle peut se manifester sous la forme d'une nycturie (besoin d'uriner qui se manifeste pendant la nuit et entraîne un ou plusieurs réveils), une énurésie (miction complète et involontaire survenant pendant le sommeil chez un enfant de plus de cinq ans) ou alors une incontinence nocturne. La polyurie est de nature osmotique.

En effet, lorsque la glycémie dépasse 1,8 g/L la capacité de réabsorption du glucose est dépassée. Chez un sujet diabétique, la présence de glucose dans les urines (glycosurie) peut atteindre 100 à 200 g/j. Pour éliminer 50 g de glucose dans les urines il faut augmenter sa diurèse de 1 L. C'est pourquoi un sujet ayant une glycosurie de 100 g/j voit sa diurèse augmenter de 2L par rapport à une diurèse normale.

La polydipsie représente le fait de toujours avoir une envie excessive de boire, elle n'est qu'une mesure d'adaptation à la polyurie.

L'amaigrissement est une conséquence de la glycosurie et donc de l'hyperglycémie. [6]

Ces symptômes évocateurs du diabète de type 1 s'accompagnent d'une hyperglycémie supérieure à 2g/L.

Le diabète de type 1 peut également être nommé diabète cétosique. Pourquoi ?

L'insuline a normalement une action antilipolytique et lors d'une carence en insuline, les triglycérides du tissu adipeux sont hydrolysés en acide gras dont une partie est convertie en

corps cétoniques : acétone, acide acéto-acétique et acide bêta-hydroxybutyrique. Ces corps cétoniques sont alors éliminés par voie urinaire et par voie respiratoire. L'acidocétose est une complication métabolique aiguë et un bon nombre de diabète de type 1 se révèle avec cette complication. La recherche de corps cétoniques dans les urines prend donc tout son sens dans le suivi des patients diabétiques.

Ces signes cardinaux du diabète apparaissent en général lorsque la proportion des cellules bêta des îlots de Langerhans passe en dessous de 10% par rapport à la proportion normale. Il faut donc commencer en urgence l'insulinothérapie. Parfois on peut alors observer une rémission de très courte durée qui est appelée "lune de miel" du diabétique mais ne dure qu'au mieux quelques semaines.

#### D. Diabète de type 2

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le diabète de type 2 est défini par :

- "une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l);
- ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation mondiale de la santé)". [8]

Le diabète de type 2 représente l'immense majorité des états diabétiques. En France, le diabète de type 2 touche plus de 90% des sujets diabétiques. C'est une maladie qui est longtemps asymptomatique car la glycémie va augmenter lentement et est souvent révélée lors d'un bilan sanguin de manière fortuite. Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 peut donc rester pendant des années une maladie silencieuse. On estime entre 300 000 et 500 000 personnes diabétiques en France qu'ils l'ignorent. Le diagnostic est fait en moyenne avec un retard de 5 ans. [9]

Ce type de diabète survient, en général, chez les sujets de plus de 40 ans, en surpoids et ayant des antécédents familiaux de diabète. Cette affection est donc à la fois d'origine génétique

mais également environnementale, associant une mauvaise hygiène de vie, une alimentation déséquilibrée ainsi qu'une sédentarité.

Ce type de diabète associe deux désordres : tout d'abord une insulino-résistance mais également un déficit de l'insulinosécrétion plus ou moins accentué.

Du fait d'une insulinosécrétion suffisante il y a une absence d'évolution vers la cétose dans la plupart des cas. Dans les cas de diabète de type 2 évolués nous pouvons observer une production de corps cétoniques mais cette situation reste relativement rare.

Bien qu'étant une maladie pouvant rester muette, le diabète de type 2 constitue un important facteur de risque cardiovasculaire pouvant conduire à des complications.

Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire.

Le principal objectif de la prise en charge du diabète va donc être de limiter le risque de survenue de complications cardiovasculaires en passant par un équilibre glycémique et une correction des facteurs de risques cardiovasculaires associés. (tabac, alcool, dyslipidémie, surcharge pondérale, hypertension) [10]

La prise en charge du diabète de type 2 repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, un traitement médicamenteux sera débuté et à adapter en fonction de l'atteinte ou non de l'objectif glycémique.

Selon la HAS, le traitement de première intention (pour un cas général) est la Metformine en monothérapie. Après 3 à 6 mois, si l'objectif est atteint, le traitement sera poursuivi ainsi que les mesures hygiéno-diététiques. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, un traitement par bithérapie sera recommandé, c'est-à-dire metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant.

D'autres classes de médicaments sont également utilisables en fonction du profil du patient : inhibiteur de l'alpha-glucosidase, inhibiteur de la DDP4 (gliptine), analogue du GLP1 (incrétinomimétique), inhibiteur du SGLT2 (gliflozine), ou insuline.

Si l'objectif glycémique n'est toujours pas atteint malgré la bithérapie, un traitement en trithérapie sera instauré. L'insulinothérapie est le traitement de dernier recours lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'équilibre glycémique.



## E. Autres formes de diabète

### 1. Le diabète gestationnel

Selon l’OMS, Le diabète gestationnel est “un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l’évolution dans le post-partum.” [11]

Ce type de diabète touche 8 % des grossesses par an en France.

L’hyperglycémie maternelle durant la grossesse est la cause de troubles observés chez la mère et l’enfant.

Pour l’enfant les risques sont multiples :

- une macrosomie correspondant à un poids de naissance supérieur à 4 kg pour une naissance à terme
- un risque accru de prématurité
- une dystocie des épaules définie par une difficulté d’extraction fœtale après la sortie de la tête lors de l’accouchement
- une détresse respiratoire transitoire
- une hypoglycémie néonatale
- une augmentation du risque d’obésité et de diabète de type 2 à l’âge adulte.

Pour la mère le principal risque est la césarienne (30 % des cas en France en 2013 contre 20 % en l’absence de diabète) mais également d’hypertension gravidique pouvant évoluer en pré-éclampsie et enfin un diabète de type 2.

Quelles sont donc les femmes chez qui le diabète gestationnel doit être dépisté ?

Les tests de dépistage doivent être pratiqués dès la première consultation prénatale afin de ne pas laisser passer un diabète de type 2 méconnu chez toutes les femmes avec un facteur de risque de diabète gestationnel. Le dépistage est à refaire entre la 24ème et la 28ème semaine de grossesse aménorrhée chez toutes les femmes.

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont les suivants :

- un âge maternel  $\geq 35$  ans
- un IMC  $\geq 25$
- des antécédents de diabète de type 2 au premier degré
- des antécédents de diabète gestationnel durant les précédentes grossesses
- des antécédents d'enfants nés avec une macrosomie aux précédentes grossesses

Le dépistage se fait par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Cette méthode repose sur la mesure de la glycémie après administration d'une dose de 75g de glucose par voie orale. La glycémie est alors mesurée à trois reprises : à jeun, à 1h de la prise et à 2h de la prise. Une seule valeur au-dessus de la normale permet de poser le diagnostic de diabète gestationnel.

La prise en charge du diabète gestationnel repose sur un régime diététique et une activité physique est recommandée. Une surveillance glycémique est également nécessaire, la patiente doit avoir un lecteur et mesurer sa glycémie 6 fois par jour 2h avant et après chaque repas. En France, les antidiabétiques non insuliniques ne sont pas autorisés durant la grossesse. L'insuline est indiquée après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques.

La prise en charge du diabète gestationnel est donc indispensable afin de permettre une prévention des complications de grossesse et ainsi envisager une grossesse avec une issue favorable pour la mère et l'enfant. [12] [13]

## 2. Formes de diabètes intermédiaires

Classiquement les états diabétiques sont séparés en diabète de type 1 et diabète de type 2 mais dans les faits cette séparation est moins tranchée que dans la théorie. Les 3 types de diabète les plus répandus sont donc les formes de diabète décrites précédemment mais il existe d'autres types de diabète appelés "formes intermédiaires" de diabète. Ces formes intermédiaires sont caractérisées par une dégradation intermédiaire de l'insulinosécrétion. Il peut s'agir d'un diabète de type 1 lent désigné sous le terme de *Latent Auto-immune Diabetes in Adults* (LADA), ou alors un diabète de type 2 à évolution plus rapide que le diabète de type 2 sous sa forme classique.

a) Diabètes LADA

Il s'agit d'une forme de diabète se définissant sur des critères cliniques et immunologiques. Il s'agit d'une forme de diabète apparaissant le plus souvent chez des sujet âgés de 30 ans ou plus avec une absence d'acidocétose au diagnostic.

Il est accompagné de marqueurs auto-immuns comme dans le diabète de type 1, avec une présence d'anticorps Anti-GAD65. Ce diabète se distingue pourtant du diabète de type 1 avec une destruction beaucoup plus lente des cellules bêtas.

Ce type de diabète ne nécessite pas toujours un traitement par insulinothérapie dès le diagnostic de ce type de diabète comme dans le diabète de type 1. Il paraît donc compliqué de classer ce type de diabète dans les classes 1 et 2. C'est pourquoi ce diabète est parfois nommé diabète 1,5.

b) Diabètes MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)

Le diabète MODY ou diabète de la maturité sur le sujet jeune survient en général avant l'âge de 25 ans. Il est caractérisé par une altération de la sécrétion insulinique d'origine génétique. Cette mutation génétique est transmise de manière autosomique dominante. Le diagnostic de ce type de diabète est complexe car il est souvent diagnostiqué d'abord comme un diabète de type 1. Il faudra alors effectuer des tests génétiques afin d'identifier le gène muté. Dans ce type de diabète le pancréas sécrète de l'insuline donc il peut être traité parfois autrement qu'avec de l'insuline.

c) Diabètes pancréatiques

Le diabète peut être induit par une affection touchant le pancréas notamment les pancréatites chroniques et les cancers du pancréas. Ce sont des formes rares de diabète.

La pancréatite chronique est définie par une inflammation chronique du pancréas aboutissant à une fibrose et une destruction progressive de la glande. Au bout d'une dizaine d'année, une insuffisance pancréatique apparaît.

Dans 70 à 80 % des cas, la principale étiologie de la pancréatite chronique est l'intoxication alcoolique chronique. Dans d'autres cas, l'étiologie peut être génétique, auto-immune, tumorale ou idiopathique. Le diabète peut également être un symptôme révélant un cancer du pancréas.

Certaines situations peuvent décrire un diabète secondaire à une affection pancréatique chez un sujet de plus de 40 ans chez qui un diagnostic de diabète est établi : une absence de surpoids, une altération de l'état général, une hyperglycémie avec symptômes, une consommation d'alcool excessive, des signes digestifs. Afin de confirmer le diagnostic, le scanner sera l'examen de référence.

La prise en charge de ce type de diabète repose sur une insulinothérapie.

#### d) Diabètes iatrogènes

Certaines classes de médicaments sont susceptibles d'induire une hyperglycémie et même un diabète. Les glucocorticoïdes sont la classe de médicaments la plus connue pouvant induire un diabète. En effet, ils augmentent la néoglucogenèse hépatique et au long cours ils provoquent l'insulinorésistance. La survenue de ce type de diabète va dépendre à la fois de facteurs liés aux caractéristiques du médicaments comme la dose de corticoïdes, la durée du traitement, et d'autres part de facteurs liés aux caractéristiques du patients comme son âge, le terrain génétique, la présence d'une surcharge pondérale. La prescription de corticoïdes doit donc s'accompagner d'une surveillance glycémique chez les patients à hauts risques.

D'autres classes de médicaments sont également susceptibles d'induire ou révéler un diabète comme par exemple :

- Les antipsychotiques atypiques (Clozapine, Olanzapine, Risperidone)
- Certains antiviraux et notamment les antiprotéases utilisés dans le traitement du VIH
- Les immunosuppresseurs et plus particulièrement les inhibiteurs des calcineurines avec le Tacrolimus et la Cyclosporine A.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs mTOR

### **III. Physiologie et métabolisme énergétique**

#### A. Métabolisme énergétique et physiologie

Chez l'Homme, il est nécessaire qu'une glycémie soit maintenue dans un intervalle de 0,7 g/l et 1,20g/l respectivement en période postabsorptive (jeûne nocturne) et en période post-prandiale. La glycémie doit rester dans ces limites afin qu'aucun trouble d'hypo ou d'hyperglycémie n'apparaissent et n'entraînent de complications à court termes ou à long termes. Il est donc indispensable de maintenir une régulation de l'homéostasie glucidique.

Pour atteindre cet objectif il faut que les apports de glucose dans la circulation sanguine soient égaux à la recapture du glucose sanguin par les tissus utilisateurs de glucose. Quels sont les organes producteurs et utilisateurs de glucose ?

### 1. Organes producteurs et utilisateurs de glucose

L'organe participant essentiellement à la production du glucose et la régulation de la glycémie est le foie. En effet, en période de jeûne nocturne, le foie produit 75 % du glucose libéré dans la circulation sanguine, ce qui correspond une production de 2mg/min/kg de glucose. Le foie est capable de mettre en réserve le glucose produit en excès sous forme de glycogène et de l'hydrolyser en cas de besoin. Seul le foie est capable d'exercer cette fonction appelée « glucostat ». Les reins produisent également du glucose avec 25 % du glucose libéré dans la circulation sanguine. Récemment, il a été démontré que l'intestin grêle dans certaines conditions spécifiques était capable de produire du glucose. 50 % du glucose produit par le foie est essentiellement utilisé par le cerveau, puis en moindre proportion par les muscles squelettiques, l'intestin, les tissus adipeux ainsi que les reins.

Plusieurs hormones contrôlent le métabolisme du glucose dont l'insuline, la seule hormone permettant de diminuer la glycémie. L'action de l'insuline est contrebalancée avec l'action d'autres hormones : glucagon et cathécolamine permettant une augmentation de la glycémie. Il existe de nombreux facteurs permettant de réguler la glycémie et ainsi de la maintenir la plus stable possible : modification du taux d'hormones circulantes (insuline et glucagon), augmentation en substrats de la néoglucogenèse, modification d'activité des enzymes hépatiques et autorégulation de la production de glucose.

80 % de l'apport sanguin du foie se fait via la veine porte, il est donc l'organe le plus exposé aux concentrations d'insuline et glucagon qui sont directement sécrétés dans la veine porte.

### 2. Anatomo- histologie du pancréas

Le pancréas est un organe complexe composé d'un tissu exocrine (98 % du pancréas total) produisant les enzymes nécessaires à la digestion et d'un tissu endocrine (2% du pancréas total) synthétisant l'insuline et le glucagon. (figure 1)

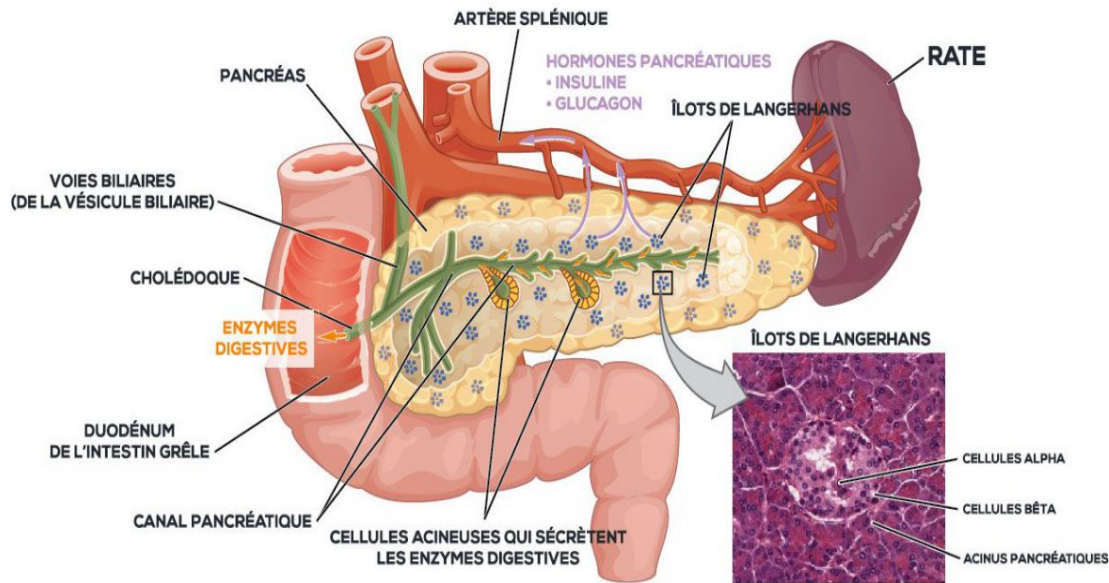


Figure 1 : Anatomie et histologie du pancréas adulte humain [14]

Le pancréas exocrine est constitué essentiellement de structures lobulaires appelées *acini* et de canaux pancréatiques.

Le pancréas endocrine est composé d'amas compacts et sphériques : les îlots de Langerhans. Ces îlots de Langerhans peuvent être constitués de quelques cellules à 5 000 cellules pouvant faire varier la taille des îlots de 40  $\mu\text{m}$  à 400  $\mu\text{m}$ .

Il existe principalement quatre types de cellules au sein des îlots :

- les cellules  $\beta$  représentant la majorité des cellules de l'îlot, environ 80 %. Ces cellules sécrètent la seule hormone hypoglycémisante, l'insuline.
- les cellules  $\alpha$  sécrétant une hormone hyperglycémisante : le glucagon
- les cellules  $\delta$  sécrétant la somatostatine, une hormone permettant l'inhibition de la sécrétion d'insuline et glucagon.
- les cellules PP sécrétant du polypeptide pancréatique

### B. Insuline et mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, l'insuline est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, elle est donc la seule hormone permettant de faire baisser la glycémie. Le gène de l'insuline humaine est situé sur le chromosome 11.

La structure de l'insuline a été établie en 1955 par Frédérick Sanger. Elle est composée d'un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques reliées par deux ponts disulfures. (figure 2).

Il est intéressant de noter que la structure de l'insuline humaine est très semblable à celle de l'insuline porcine et bovine.

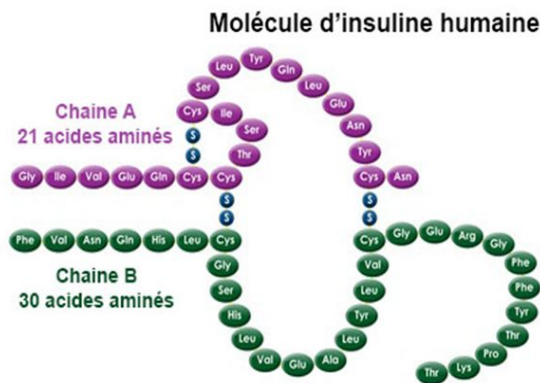


Figure 2 : Structure primaire d'une molécule d'insuline humaine [15]

La sécrétion de l'insuline est sous le contrôle de deux grands groupes d'agents stimulants :

- les stimuli déclencheurs, essentiellement le glucose
- les stimuli amplificateurs parmi lesquels les agents stimulants physiologiques (substrats énergétiques, hormones digestives, acétylcholine) et quasiment toutes molécules antidiabétiques actives sur l'insuline.

Il existe une boucle de régulation "élémentaire" contrôlant la sécrétion d'insuline. En effet, après une élévation de la concentration extracellulaire de glucose, la sécrétion d'insuline est à son niveau maximal seulement quelques minutes après cette élévation de glucose.

Pour agir l'insuline se fixe à des récepteurs spécifiques appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. La stimulation des récepteurs de l'insuline est à l'origine de l'activation de deux voies de signalisation conduisant aux effets de l'insuline. Il s'agit de la voie des MAP kinases et la voie de la PI-3 Kinase.

L'effet principal de l'insuline est le transport de glucose. L'insuline stimule non seulement la translocation du transporteur de glucose GLUT-4 induisant une entrée de glucose dans la cellule, mais également la synthèse du glycogène en favorisant la déphosphorylation de la glycogène synthase.

### C. Glucagon et mécanisme d'action

La structure du glucagon quant à elle est plus simple. Il s'agit d'un polypeptide monocaténaire sans pont disulfure. (figure 3)

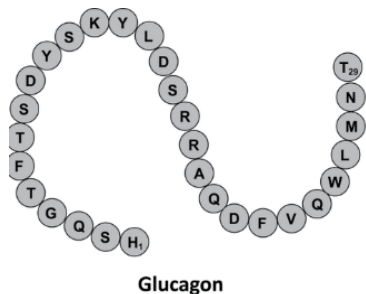


Figure 3 : Structure primaire d'une molécule de glucagon [16]

De façon similaire à l'insuline, la sécrétion du glucagon est essentiellement régulée par le glucose. Le glucose inhibe la sécrétion de glucagon.

L'insuline possède un effet inhibiteur sur la sécrétion du glucagon ainsi que la somatostatine sécrétée par les cellules  $\delta$  des îlots de Langerhans.

Le glucagon exerce son action grâce à un récepteur à 7 domaines transmembranaires.

Les cibles cellulaires du glucagon ne sont pas seulement les cellules  $\beta$  du pancréas mais également les hépatocytes, les adipocytes, les cellules du cœur, du rein et l'hypothalamus :

- Dans le foie, le glucagon diminue la glycolyse, augmente la néoglucogenèse et favorise la glycogénolyse. Il inhibe également la synthèse de glycogène et stimule la cétogénèse.
- Dans l'adipocyte, le glucagon augmente la lipolyse
- Au niveau des reins, le glucagon augmente le débit de filtration glomérulaire ainsi que l'excrétion des phosphates.
- Au niveau du cœur, il possède des effets inotropes et chronotropes positifs.

### IV. **Physiopathologie du diabète de type 1**

Le diabète de type 1 est dû à la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Cette destruction est sous le contrôle du système immunitaire.



### A. Aspects génétiques et auto-antigènes

Il existe dans le diabète de type 1 un terrain génétique de prédisposition multigénique. En effet, la comparaison de prévalence dans la population générale et dans une fratrie ou au moins un des parents est atteint de diabète de type 1 prouve l'importance de prédisposition génétique. Le risque de développer un diabète de type 1 dans une famille où il existe un cas de diabète a été identifié : "5 % pour les germains, 3 % pour les enfants d'une mère diabétique, 4 % pour ceux d'un père diabétique. Dans les paires de jumeaux monozygotes, la concordance pour la maladie représente environ 40 % dans la plupart des études." [6]

Malgré de nombreuses études, la majorité des gènes de prédisposition reste inconnue à l'exception de gènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'association avec le diabète se fait sur des allèles codants pour les molécules HLA (*Human Leucocytes Antigene*) DR et DQ. Le CMH intervient pour 40 % dans la prédisposition génétique du diabète de type 1. Ainsi certains allèles seraient prédisposants et d'autres seraient protecteurs de la maladie. La protection ou la prédisposition sont conférées par la structure des chaînes polypeptidiques. Outre le CMH, il existe d'autres régions génétiques impliquées dans la prédisposition au diabète de type 2, dont le gène IDDM2 représenté par le VNTR (*variable number of tandem repeat*) localisé en amont du gène de l'insuline. Il représente environ 10 % de l'hérédité. Il existe plus de 25 autres régions génétiques qui seraient impliquées dans la prédisposition génétique du diabète de type 1.

De multiples auto-antigènes ont été identifiés permettant de connaître les cibles de la réaction auto-immune. La réponse humorale au diabète est dirigée contre plusieurs auto-antigènes dont GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*), IA-2 (*Insulinoma Antigen-2*) et insuline.

Les auto-anticorps dirigés contre la GAD sont retrouvés dans 85 % des personnes atteintes de diabète de type 1. La protéine GAD est présente dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans mais également dans les autres cellules endocrines des îlots pancréatiques.

Cette protéine possède deux isoformes de poids moléculaires différents : l'isoforme de poids moléculaire de 65 kd exprimé dans le système nerveux central et l'isoforme de 67 kda retrouvé dans les systèmes nerveux périphériques. Ces auto anticorps anti-GAD peuvent être mesurés par des tests immunologiques et possèdent une excellente spécificité, ils sont de très bons marqueurs diagnostic du diabète de type 1. L'IA-2 est une protéine transmembranaire qui s'apparente aux tyrosine-phosphatase. Les auto-anticorps anti-IA-2 sont moins nombreux

que ceux de la GAD et sont plus présents chez le sujet jeune. L'insuline et la pro-insuline sont également des auto-antigènes présents chez les patients atteints de diabète de type 1. L'expression de la pro-insuline est restreinte aux cellules  $\beta$ . Ces auto-antigènes sont associés à un diabète juvénile car après l'âge de 15 ans ils deviennent beaucoup plus rares.

Il existe également d'autres auto-antigènes associés au diabète de type 1 mais leur proportion est plus faible que les précédents : GLIMA 38, anticorps anti- albumine bovine et anticorps dirigés contre une protéine de 69 kd, anticorps anti-GLUT 2, anticorps anti-gangliosides.

## B. Immunité cellulaire

La destruction des cellules  $\beta$  chez un sujet diabétique de type 1 fait intervenir plusieurs mécanismes qui sont encore assez mal connus. La plupart des données concernant l'immunité cellulaire est issue de modèles animaux, souris et rats. Il existe de nombreuses cellules qui sont impliquées. En effet, les lymphocytes T, CD4+ et CD8+, lymphocytes B, macrophages et cellules dendritiques auraient un rôle dans l'initiation de la maladie et la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas. Chez l'homme, comme dans certains modèles animaux, on décrit surtout l'implication des lymphocytes dans la destruction des cellules  $\beta$ , leurs toxicités relèvent de plusieurs mécanismes. Les lymphocytes T cytotoxiques vont libérer des protéines : perforine et sérines estérases dont la pénétration dans la cellule cible induisent l'apoptose de celle-ci. Il existe un second mécanisme décrit, avec l'interaction de la molécule Fas Ligand exprimée par les cellules T activés et de Fas (CD95) exprimée par les cellules  $\beta$  quand elles sont exposées à des cytokines (INF, TNF, IL-1) ou à l'oxyde nitrique.

Un troisième mécanisme serait impliqué mettant en jeu l'interaction du TNF membranaire avec le récepteur du TNF.

Différentes étapes de la réaction auto-immune sont décrites. Une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi traduisent une maladie auto-immune et trois défaillances contribuent à la pathogenèse du diabète de type 1 (Figure 4).

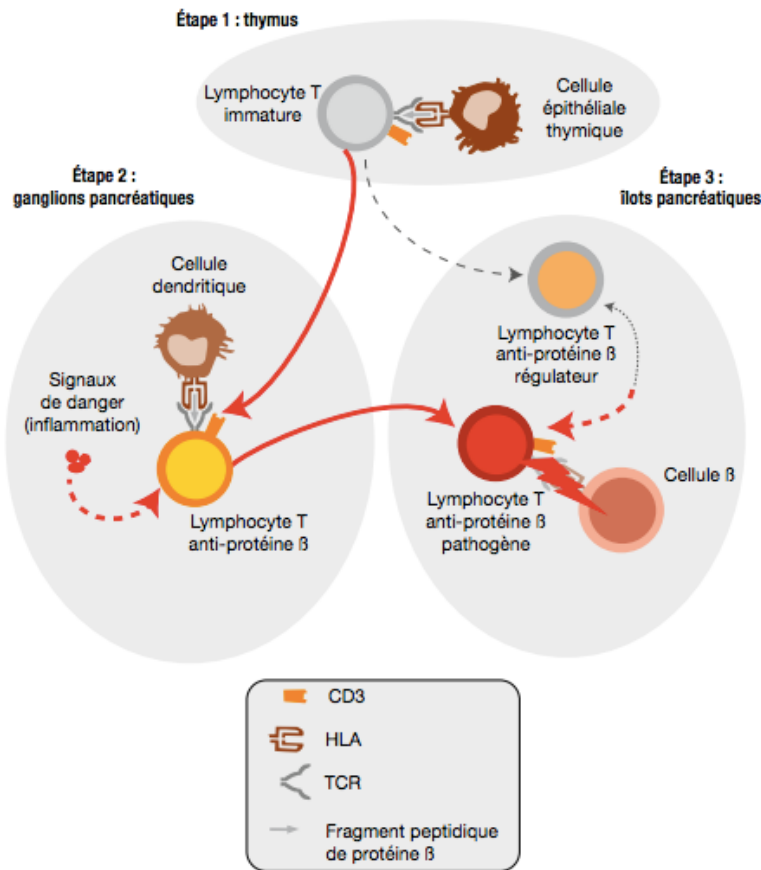


Figure 4 : Les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT1 (flèches rouges)

Tout d’abord, dans le thymus où sont présentés les lymphocytes T immatures où vont être exposés à des cellules thymiques leurs présentant les différents antigènes du soi.

Si un lymphocyte T est capable de reconnaître ces auto-antigènes il sera éliminé par apoptose car il s’agit d’un lymphocyte dangereux. Mais certains lymphocytes vont échapper à ce système et se retrouver dans la circulation pouvant plus tard être activés et déclencher l’auto-immunité. Ensuite au niveau des ganglions pancréatiques, dans un contexte inflammatoire, la reconnaissance de la cellule β va orienter la différenciation du lymphocyte T vers un phénotype effecteur pathogène. Puis dans les îlots pancréatiques, les lymphocytes T pathogènes vont prendre le dessus sur les régulateurs et vont donc commencer à détruire les cellules β. [17]

Il existe également un certain nombre de facteurs environnementaux jouant un rôle dans la pathogenèse du diabète de type 1. Ce constat s’appuie sur plusieurs hypothèses notamment la concordance imparfaite du diabète de type 1 au sein des paires de jumeaux monozygotes ainsi

que la croissance de l'incidence du diabète dans les pays occidentaux qui ne peut pas être attribué pour des raisons d'échelle à une modification génomique.

Ces facteurs environnementaux pourraient être les suivants :

- changements de la sensibilité à l'insuline liés à l'obésité
- une amélioration des conditions d'hygiènes
- présence de virus diabétogènes dans l'environnement : rubéole, l'infection par le cytomégalovirus, oreillons
- carence en vitamine D chez le nourrisson pouvant expliquer la fréquence de la maladie dans les pays nordiques

## **V. Diagnostic et bilan initial**

### **A. Diagnostic clinique et biologique**

Le diagnostic du diabète est à la fois clinique et biologique.

Le diabète de type 1 est majoritairement découvert en présence de symptômes notamment du syndrome cardinal : polyurie, polydipsie, amaigrissement, asthénie.

Devant ces signes une prise de sang est effectuée. Le diagnostic du diabète est posé lorsque :

- “la glycémie, à n'importe quel moment de la journée, est supérieure à 2g/l en présence de symptôme.
- La glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l, contrôlée à deux reprises en l'absence de symptômes.” [18]

Une deuxième prise de sang est prescrite afin de confirmer les résultats de glycémie à jeun.

Un bilan initial est alors prescrit par le médecin permettant le suivi médical du diabète.

Selon la HAS, la prise en charge initiale du diabète devrait être effectuée par un endocrinologue spécialisé en diabétologie.

Chez le jeune enfant, l'apparition d'une énurésie lorsque l'enfant est déjà propre peut faire suspecter un diabète de type 1. De même qu'une asthénie, une soif importante, des nausées, vomissements. Dans ce cas, il est préférable de consulter le médecin traitant.

Parfois le diabète est découvert de façon plus brutale et constitue une urgence thérapeutique, c'est l'acidocétose. Elle s'installe en quelques heures ou quelques jours avec des symptômes caractéristiques après qu'un syndrome cardinal soit passé inaperçu. Les patients souffrent alors d'une déshydratation (pli cutané, hypotension artérielle, soif, sécheresse buccale), une respiration de Kussmaul en 4 temps est décrite, une odeur acétonique de l'haleine (pomme reinette), des troubles de la conscience ainsi que des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) sont également présents. L'acidocétose nécessite une prise en charge médicale d'urgence et le plus souvent une hospitalisation. Le traitement passe par la réhydratation et l'insulinothérapie.

Contrairement aux recommandations américaines, l'utilisation de l'HbA1c ne fait plus partie des recommandations françaises pour le diagnostic du diabète.

### B. Annonce diagnostique

Le diabète de type 1 est reconnu comme une maladie chronique, elle nécessite une discipline à vie et comporte de multiples injections d'insuline quotidiennes. C'est pourquoi l'annonce de cette pathologie doit être effectuée par un médecin expérimenté. Elle nécessite un bilan initial comprenant une éducation thérapeutique du patient ainsi qu'une recherche de facteurs de risques, et une atteinte d'organes cibles. Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée : diabétologue et professionnels de santé (infirmiers, diététiciens, pharmaciens). Une consultation chez un ophtalmologue et un dentiste est systématique afin de rechercher de potentielles complications. Durant les six premiers mois suivant le diagnostic, des contacts fréquents avec l'équipe de diabétologie sont nécessaires afin de gérer les besoins changeants de la phase initiale du diabète. Un des objectifs du bilan initial est l'acquisition des connaissances de base par le patient en passant par l'éducation thérapeutique.

### C. Dosage d'anticorps

Une fois le diagnostic du diabète de type 1 posé et l'urgence thérapeutique passée, une recherche d'anticorps est effectuée. Les anticorps habituellement recherchés sont les anticorps anti-GAD, Anticorps anti-IA2, anticorps anti-ZnT8 et anti-insuline chez l'enfant. Une prise de sang permettra le dosage de ces différents anticorps.

#### D. Recherche de maladies auto-immunes associées et facteurs de risque

Certaines maladies auto-immunes peuvent être possiblement associées au diabète de type 1 comme la thyroïdite et la maladie coéliqua. D'autres maladies plus rares ne nécessitent pas de dépistage biologique systématique (insuffisance surrénale auto-immune et gastrite auto-immune).

Une recherche de facteurs de risques associés est également menée :

- Facteurs de risques cardiovasculaires pouvant avoir un impact à long terme : hypertension, dyslipidémie, antécédents familiaux d'accidents vasculaires cérébraux précoce.
- "Autres facteurs à prendre en compte : surpoids ou obésité, sédentarité, tabagisme, consommation excessive d'alcool : (plus de 3 verres de vin/jour chez l'homme et 2 verres/jour chez la femme) Aspects psychosociaux : activité professionnelle, problèmes psychologiques, psychosociaux, troubles de l'alimentation, dynamique familiale, facilité d'adaptation, éducation, emploi." [19]

#### E. Le phénomène "lune de miel"

Certains patients peuvent vivre ce qu'on appelle une "lune de miel" diabétique.

Il s'agit d'une période transitoire après le diagnostic du diabète où les besoins insuliniques du patient diminuent. Elle dure en moyenne six à neuf mois.

Ce phénomène s'explique par la sécrétion d'insuline par les quelques cellules encore saines du pancréas. Les doses en insulines diminuent alors considérablement et peuvent même disparaître laissant penser à une guérison du patient.

Les glycémies sont alors faciles à gérer et le patient peut perdre de la rigueur dans son traitement temporairement. Il s'agit donc d'une période délicate pour les patients pouvant faire naître le doute sur le diagnostic de leur maladie. A la fin de la période de lune de miel, la glycémie remonte et les doses d'insuline vont devoir être adaptées à cette hausse de glycémie en concertation avec l'équipe de diabétologie. Le patient doit donc être averti de ce phénomène. Un soutien psychologique peut également être apporté.

## VI. Stratégie thérapeutique

Le traitement du diabète de type 1 est un traitement substitutif secondaire à la carence totale ou absolue en insuline. Il s'agit de l'insulinothérapie. Vitale pour le patient diabétique de type 1, en effet, une interruption de l'insulinothérapie provoque à court terme une hyperglycémie responsable de symptômes reconnaissables : soif intense, polyurie, asthénie, douleurs abdominales, nausées, vomissements. A long terme, une insulinothérapie et une glycémie équilibrée permet de prévenir les complications au long cours du diabète. Le traitement pharmacologique est donc essentiel et vital mais on ne peut évoquer l'insulinothérapie sans évoquer l'alimentation et de manière générale les mesures hygiéno-diététiques associées au diabète.

### A. Mesures hygiéno-diététiques

Dès le diagnostic, les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place afin de réduire les fluctuations de la glycémie. Tous les progrès qui ont été réalisés ces dernières années, (schéma basal-bolus d'insuline, pompe à insuline) ainsi que l'administration d'insuline ne permettent pas de reproduire la sécrétion d'insuline physiologique comme c'est le cas chez un sujet non diabétique. C'est pourquoi les mesures diététiques vont permettre d'assurer un meilleur contrôle des désordres glycémiques (hyperglycémie chronique et fluctuations aiguës de la glycémie) mais également de prévenir les complications liées au diabète.

#### 1. Alimentation

Actuellement, on estime que les besoins nutritionnels d'une personne diabétique de type 1 sont les mêmes qu'une personne non diabétique de même sexe, même âge, même poids et même exercice physique. Cependant il existe quelques différences concernant la prise de glucides.

L'alimentation d'une personne diabétique a plusieurs fonctions :

- assurer les besoins nutritionnels comme un sujet non diabétique
- prévenir l'athérosclérose
- maintenir une glycémie moyenne (HbA1c) près de la normale

Chez un sujet diabétique de poids normal l'apport calorique doit être maintenu à son niveau actuel. Chez un sujet diabétique dont l'indice de masse corporelle (IMC) se situe dans les



limites supérieures de la normale, entre 25 et 27 kg/m<sup>2</sup>, il est inutile d'imposer des restrictions s'il n'y pas de problème de dyslipidémie ou de tension artérielle. Cependant, chaque cas doit bien sûr être discuté. Il est recommandé de privilégier la consommation de glucides ayant un indice glycémique bas ainsi que les édulcorants.

En cas d'obésité ou de surpoids (IMC > 27), il est recommandé de diminuer l'apport calorique. Un diététicien peut aider chaque patient diabétique à équilibrer son alimentation et atteindre l'objectif fixé. Concernant l'alcool, il n'existe pas de seuil de risque pour les complications secondaires liées à une consommation excessive mais ces risques augmentent pour une consommation quotidienne équivalente à 4 verres de vin pour un homme et 2 verres de vin pour une femme. Cependant il est important de noter que la consommation d'alcool chez un sujet diabétique doit se faire préférentiellement durant le repas afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie.

## 2. Activités physiques

Il n'est pas rare de constater que les sujets diabétiques diminuent ou cessent toute activité physique par peur des hypoglycémies mais l'activité physique possède des effets bénéfiques. "L'OMS définit l'activité physique comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie. L'activité physique désigne tous les mouvements que l'on effectue notamment dans le cadre des loisirs, sur le lieu de travail ou pour se déplacer d'un endroit à l'autre. Une activité physique d'intensité modérée ou soutenue a des effets bénéfiques sur la santé" [20]

Il est important de choisir un sport accessible par exemple : le vélo, le jogging, la danse, la marche rapide, la natation, l'aquabike... Attention à certains sports qui sont contre indiqués en cas de complications diabétiques comme la boxe et l'haltérophilie en cas de rétinopathie.

Il existe quelques précautions à prendre avant de pratiquer une activité physique. Il est préférable de manger des sucres lents avant la pratique du sport (pâtes, riz, blé) surtout pour les sports d'endurance et également un sucre rapide pour les sports nécessitant un effort intense et de courte durée (cardio, crossfit). Il est également important d'ajuster sa dose d'insuline afin d'éviter une hypoglycémie, le plus souvent il faudra diminuer le bolus d'insuline. Si une compétition ou une activité importante est prévue (par exemple un marathon ou longue randonnée) il faudra agir sur l'insuline basale.

Il est recommandé d'avoir sur soi de quoi se resucrer rapidement en cas d'hypoglycémie.  
(Morceaux de sucres ou canette de soda sucrée)

## B. Traitement médicamenteux : insulines et analogues

Le traitement indispensable du diabète de type 1 est l'insuline, il doit être débuté dès le diagnostic du diabète. Il ne s'agit pas d'un traitement curatif ni préventif mais d'un traitement substitutif de la carence en insuline. Il s'agit d'un traitement à vie pour le patient dont l'interruption provoque une hyperglycémie qui parfois peut engager le pronostic vital.

L'insulinothérapie a deux objectifs essentiels chez le sujet diabétique :

- Traiter la carence en insuline dès le diagnostic
- Obtenir un contrôle glycémique afin d'éviter les complications à courts ou longs termes causées par les désordres glycémiques

L'insulinothérapie vise à reproduire la sécrétion d'insuline. La voie d'absorption est sous-cutanée (nettement plus lente que la voie artérielle) mais le profil d'action de l'insuline injectée reproduit imparfaitement la sécrétion physiologique de l'insuline.

Une autre difficulté est l'adaptation des doses d'insuline : le stress, les infections, les variations hormonales, l'alimentation, les activités physiques nécessitent des adaptations de doses. C'est pourquoi il est essentiel que les personnes diabétiques soient capables de reconnaître et anticiper ces situations nécessitant une régulation de la dose en insuline, ceci est mis en place grâce à une éducation thérapeutique.

### 1. Les différents types d'insuline

Deux grandes catégories d'insuline existent :

- Les analogues de l'insuline : fabriqués par le génie génétique et reproduisant la structure de l'insuline avec substitutions de certains acides aminés
- Les insulines humaines : fabriquées à partir de micro-organismes génétiquement modifiés.

Les analogues de l'insuline sont classés en fonction de leur durée d'action : rapide, lente ou intermédiaire.

#### a) Les insulines d'action rapide

Les analogues d'action rapide permettent de limiter la hausse de la glycémie après les repas c'est-à-dire l'hyperglycémie post-prandiale. Elles ont un délai et un pic d'action qui est rapide ce qui permet leur administration 5 minutes avant le repas.

Il existe 3 analogues d'action rapide :

- L'insuline Lispro (une lysine et une proline sont inversées) : Humalog® et Lyumjev®
- L'insuline glulisine : Adipra®
- L'insuline asparte : Novo-Rapid®.

#### b) Les insulines d'action lente

Les analogues lents permettent de couvrir les besoins basaux en insuline c'est-à-dire l'insuline physiologique sécrétée pour faire face aux besoins tout au long des 24 heures.

Il existe 3 analogues lents :

- L'insuline glargine : Lantus®, Abasaglar® et Aoujeo®.  
L'injection est souvent faite en une injection unique par jour. Son début d'action est de 2 à 4h puis sa durée d'action est de 22 à 24h
- L'insuline détémir : Levemir®. Il s'agit d'une insuline dont l'injection peut être faite en 1 ou 2 fois par jour en fonction des besoins du patient
- L'insuline dégludec : Tresiba®, elle nécessite une unique injection par jour.

Pour l'insuline basale, il est essentiel que le patient fasse son injection à la même heure tous les jours pour couvrir ses besoins de base en insuline et ceci quel que soit l'analogue utilisé.

#### c) Les insulines d'action intermédiaires

Il s'agit d'une insuline ayant une durée d'action pouvant aller jusqu'à 18 heures, elle est également appelée NPH ou isophane. Les spécialités sont les suivantes : Insulatard® et Imuline®. L'effet retard est obtenu grâce au sulfate de protamine qui provoque une cristallisation de l'insuline d'où un aspect trouble car en suspension de l'insuline.

#### d) Les insulines pré mélangées

Dans les insulines pré mélangées on retrouve de l'insuline d'action rapide et de l'insuline isophane ou d'action intermédiaire. Ces insulines permettent de reproduire un pic ainsi qu'une sécrétion basale d'insuline. Il existe plusieurs spécialités : Novomix®, Humalog mix®, Mixretard®. Il est important de préciser au patient lors de la délivrance pour ces insulines pré mélangées de remettre l'insuline en suspension avant de l'utiliser. Pour ce faire, il faut incliner lentement d'avant en arrière une dizaine de fois le flacon/cartouche ou stylo. Attention à ne pas agiter trop vite car il ne faut pas qu'une mousse se forme qui pourrait être gênante pour la mesure exacte de la dose d'insuline à injecter.

### 2. Les schémas d'injection

Le traitement insulinique concerne majoritairement les patients atteints de diabète de type 1 mais il peut également être appliqué aux patients atteints de diabète de type 2.

Il existe différents schémas d'injection insulinique mais aujourd'hui les plus fréquents sont le schéma de type basal/bolus, le schéma en 2 injections, et l'insulinothérapie continue (pompe à insuline). Dans le diabète de type 1 les besoins en insuline varient entre 0,4 et 1 U/kg/jour.

#### a) Le schéma basal/bolus

Ce schéma est constitué le plus souvent de quatre injections par jour avec une injection d'insuline lente le soir, avant le dîner ou le coucher combinée à trois injections d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas (figure 4). Il s'agit du schéma actuellement recommandé dans le diabète de type 1. Il existe cependant des variantes à ce schéma quand par exemple l'injection unique d'insuline basale ne suffit pas à couvrir les besoins insuliniques de base sur 24h, il est alors possible d'avoir recours à une deuxième injection d'insuline lente par jour avant le petit déjeuner. Dans ce cas, les trois bolus doivent être maintenus avant les repas.

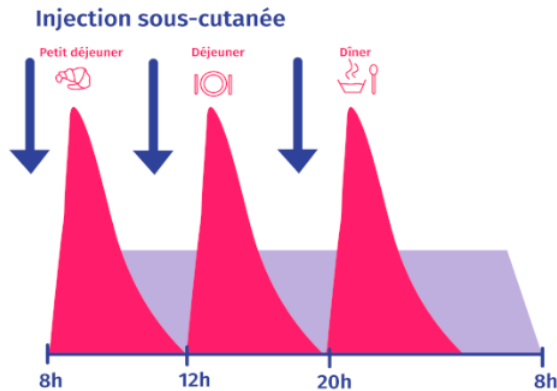


Figure 5 : Schéma basal/bolus. [21]

### b) Le schéma en 2 injections

L'utilisation de ce schéma d'injection est moins recommandée mais peut être intéressante lorsque les patients ne veulent pas avoir recours à quatre ou cinq injections d'insuline par jour. Ce schéma permet d'effectuer les injections 2 fois par jour avec parfois l'ajout d'une injection au coucher si besoin et fait appel aux insulines pré mélangées. Les schémas les plus simples font appel à deux injections de NovoMix 30® ou d'HumalogMix 25®.

Ce schéma ne permet pas un aussi bon contrôle glycémique que le schéma basal/bolus mais il est plus simple pour certains patients car il nécessite un seul type d'insuline et seulement deux injections par jour (parfois trois). Il est important de rappeler au patient de remettre l'insuline en suspension avant de l'injecter.

### c) Pompe à insuline

Aujourd'hui les pompes à insuline sont très utilisées notamment chez les enfants car l'usage de la pompe à insuline permet de limiter les injections et d'obtenir un meilleur équilibre glycémique. Le principe de la pompe à insuline est qu'elle ne contient que des insulines d'action rapide et repose sur la perfusion continue d'insuline qui va être adaptée en fonction de l'auto surveillance glycémique, des repas, de l'activité sportive ou autres paramètres influant sur la glycémie. (fièvre, injection, stress) Le besoin basal en insuline est alors couvert par une perfusion continue d'insuline rapide (au lieu d'une insuline lente injectée une fois par jour dans le schéma basal/bolus). Les besoins d'insuline rapide des repas sont assurés manuellement par le patient. En appuyant sur un bouton, le patient permet l'injection de bolus

avant les repas. Il existe plusieurs types de pompe à insuline : avec cathéter (figure 6) ou pompe-patch. (figure 7).



Figure 6 : Exemple de pompe à insuline avec cathéter [22]

Dans le cas d'une pompe avec cathéter, le patient remplit un réservoir qui contient de l'insuline rapide et le place dans un boîtier et l'insuline est libérée de façon automatique à l'aide du cathéter que le patient change tous les trois jours.



Figure 7 : Exemple de pompe-patch [23]

Il existe également des “patch pompes” n'ayant pas de cathéter extérieur et qui se fixent sur la peau directement. L'instauration d'un usage de pompe à insuline se fait à l'hôpital.

### 3. L'insuline : administration, technique d'injection, conservation

L'administration d'insuline nécessite du matériel.

L'insuline peut être dispensée sous forme de stylos pré remplis, de cartouches pour stylos réutilisables ou alors de flacons afin de remplir les réservoirs à insuline. Les stylos nécessitent des aiguilles qui sont universelles et donc utilisables avec tous types de stylos par exemple BD micro-Fine®. L'insuline s'administre par voie sous cutanée, et pour éviter les douleurs il est préférable d'utiliser des aiguilles courtes. Il est indispensable d'utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection.

Le stylo jetable se conserve au réfrigérateur avant la première utilisation et le patient doit veiller à le sortir du réfrigérateur 1h au moins avant l'injection afin qu'elle soit moins douloureuse. Après la première utilisation du stylo, il se conserve à température ambiante ce qui permettra une vitesse de résorption constante d'une injection à l'autre.

Il est important de purger un stylo avant chaque injection en plaçant l'aiguille vers le haut et en envoyant 2 unités dans le vide. Les injections doivent se faire en sous cutané de préférence à l'arrière du bras, sur le tiers supérieur de la cuisse, dans l'abdomen ou bien sur la fesse.

On évite d'administrer l'insuline par voie intramusculaire car cela accélérerait sa diffusion dans l'organisme.

Il est important de garder le même site d'injection pour chaque horaire mais de ne pas piquer au même endroit. Les aiguilles doivent être retirées des stylos après chaque injection et être jetées dans des collecteurs qui eux-mêmes sont récupérés en pharmacie. Si un même site d'injection est trop souvent utilisé, il peut se former des lipoatrophies ou lipo-hyper-trophies sous cutanées empêchant la diffusion correcte de l'insuline. Dans ce cas, il est alors conseillé au patient d'injecter l'insuline sur un autre site d'injection.

Que ce soit pour les mesures hygiéno-diététiques, les objectifs glycémiques ou pour l'administration du traitement insulinaire, une éducation thérapeutique du patient est indispensable. Le patient doit être autonome afin d'obtenir un diabète équilibré et de prévenir les complications liées à cette pathologie.

## VII. Complications

Il existe deux grandes catégories de complications liées au diabète de type 1, les complications aiguës causées par un désordre glycémique à court terme, les complications chroniques causées par le déséquilibre glycémique à long terme (au bout de 10 à 15 ans généralement).

### A. Aiguës

#### 1. Hypoglycémie

Une hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure à 0,7 g/l.

Plusieurs étiologies sont connues, il peut s'agir d'un repas retardé par rapport à l'injection de l'insuline, un exercice physique intense avec une dose d'insuline non adaptée à l'effort physique, une dose d'insuline injectée trop forte, ou encore une prise d'alcool en dehors d'un repas. Les symptômes d'une hypoglycémie sont les suivants : troubles visuels, tremblements, hypertension, vertiges, asthénie, pâleur, sueurs, fourmillements. De manière générale, tout signe neurologique ou psychique chez une personne diabétique peut être considéré comme une hypoglycémie potentielle. Il existe également des hypoglycémies asymptomatiques et seul le contrôle glycémique permet alors de les détecter.

Il est important de traiter l'hypoglycémie car si elle n'est pas traitée elle peut s'aggraver en coma hypoglycémique qui est une urgence.

En cas d'hypoglycémie sans confusion ou inconscience, il faut se resucrer avec une absorption de 15 grammes de sucre rapide (3 morceaux de sucre, une cuillère à soupe de miel ou de confiture, une mini canette de soda sucrée). Il est alors nécessaire de patienter au moins 15 minutes avant de réaliser un contrôle glycémique afin de permettre l'absorption du sucre rapide. Si des signes de confusion ou d'inconscience sont détectés, le glucagon doit être injecté au sujet en hypoglycémie. Il existe deux spécialités pouvant être délivrées à l'officine sur prescription médicale : le Glucagen® et Glucagen® kit. L'injection peut se faire par voie sous cutanée ou intramusculaire, le patient doit réagir dans les 10 minutes après l'injection, si ce n'est pas le cas du glucose par voie intramusculaire devra être administré. Il est alors nécessaire de contacter les services d'urgence. La posologie chez un adulte et un enfant de 25 kg est de 1 flacon, pour les enfants de moins de 25 kg un demi flacon est nécessaire.



Il est important que l'entourage du sujet diabétique sachent reconnaître les signes d'une hypoglycémie et soit formé à l'administration du glucagon. S'il existe un doute, il n'y a pas de danger à injecter du glucagon.

## 2. Acidocétose

L'acidocétose est une complication métabolique mettant en jeu le pronostic vital. Elle peut survenir à tout moment de la vie d'un diabétique de type 1 mais également toucher les personnes diabétiques de type 2 moins fréquemment.

L'acidocétose est également souvent révélatrice de la maladie du diabète de type 1.

Le tableau clinique est évocateur et son début est souvent brutal. Il existe une phase de cétose simple puis l'acidocétose s'installe en quelques jours.

Les symptômes de la cétose associent :

- des signes liés à l'hyperglycémie : on retrouve le syndrome polyuro-polydipsique, mais également des crampes ou troubles visuels
- des signes liés à la cétose : douleurs abdominales, nausées
- une odeur caractéristique de l'haleine d'acétone (odeur pomme reinette)

Un sujet bien éduqué réalisant des autocontrôles glycémiques et urinaires peut déceler ces signes et ainsi éviter une aggravation mais ces signes sont souvent négligés par les sujets diabétiques et cette phase de cétose va évoluer vers la phase d'acidocétose.

L'acidocétose diabétique est caractérisée par une triade hyperglycémie-cétose-acidocétose. Les signes présents à la phase de cétose vont s'intensifier et viennent s'ajouter des symptômes propres à l'acidocétose à savoir :

- la dyspnée type Kussmaul en 4 temps ou en 2 temps associée à une polypnée
- des troubles de la conscience
- des signes digestifs qui se majorent : nausées, vomissements, douleurs abdominales
- une déshydratation et une hypothermie

La glycémie capillaire est généralement supérieure à 2,55 g/l, il y a présence de sucres et de corps cétoniques à la bandelette urinaire.

Une hospitalisation est alors nécessaire afin d'effectuer une prise en charge adaptée : correction de l'hyperglycémie avec de l'insuline rapide administrée par voie intraveineuse,

une réhydratation généralement avec du sérum physiologique à 0,9% afin de compenser les pertes hydriques. Le traitement de l'acidocétose peut entraîner une hypokaliémie il est donc important d'instaurer une supplémentation potassique afin d'éviter une arythmie pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque ou la détresse respiratoire. La surveillance du traitement est clinique et biologique (pression artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, glycémie, ionogramme sanguin, etc.) L'acidocétose est causée en général par un problème dans l'administration de l'insuline ou avec l'apparition d'une infection, il est donc essentiel pour le patient d'avoir une bonne éducation thérapeutique afin de repérer les signes d'une cétose simple et ainsi de la traiter avant l'évolution vers la phase d'acidocétose.

### 3. Coma hyperosmolaire

Il s'agit d'une forme grave de décompensation diabétique caractérisée par une hyperglycémie supérieure ou égale à 6g/l, une osmolalité plasmatique supérieure ou égale à 320 mOsm/kg et une absence d'acidose et de cétonémie. Il existe des facteurs favorisants et déclenchants de ce type de complication notamment des sujets diabétiques de type 2 méconnu ou négligés, majoritairement sous antidiabétiques oraux et des personnes âgées en majorité (plus de 70 ans).

Les infections sont un facteur déclenchant notamment les infections pulmonaires et urinaires. La mortalité de cette complication est élevée avec 15-20 % de mortalité et nécessite une prise en charge rapide. Le traitement repose sur une réhydratation avec une correction de 50 % de la perte liquidienne sur les 8 premières heures à l'aide de sérum salé isotonique ou de sérum glucosé isotonique. Un apport d'électrolyte en potassium est également nécessaire ainsi qu'une insulinothérapie importante mais secondaire à la réhydratation.

Il faut également traiter la cause déclenchante et prévenir les complications : collapsus, déplétion potassique, infections

### 4. Acidose lactique

L'acidose lactique touche les personnes diabétiques de type 2 traitées par biguanides et plus particulièrement avec la Metformine. Une acidose lactique est diagnostiquée par un taux de lactate artériel dans le sang supérieur à 5-6 mmol/l et un pH artériel inférieur ou égal à 7,35.

Le diagnostic est posé par une gazométrie sanguine. Les signes cliniques sont une tachypolypnée, une asthénie musculaire majeure, des douleurs abdominales et une hypothermie. Le traitement de l'acidose lactique repose sur l'hémodialyse.

## B. Chroniques

L'hyperglycémie chronique est responsable de complications chroniques se manifestant au niveau de la rétine, des glomérules rénaux, des nerfs périphériques, il s'agit des manifestations de la microangiopathie mais également dans la paroi des gros vaisseaux correspondant aux manifestations de la macroangiopathie.

### A. Microangiopathie

#### 1. Rétinopathie diabétique (RD)

La rétinopathie diabétique est responsable d'une majeure partie de la malvoyance et est la première cause de cécité en France avant 50 ans. La prévalence de la rétinopathie diabétique augmente avec l'ancienneté du diabète c'est pourquoi il est essentiel d'effectuer un examen ophtalmique dès la découverte de la maladie puis une surveillance ophtalmique doit être régulière tout au long de la vie afin de prévenir ces complications.

Le diagnostic de la RD repose sur l'examen du fond d'oeil après dilatation pupillaire et permet d'identifier différents signes de la RD :

- Hémorragies rétiniennes et anomalies vasculaires (micro-anévrismes et anomalies microvasculaires intra-rétiniennes)
- Nodules cotonneux ou dysoriques
- Œdèmes et exsudats

Chez les adultes diabétiques de type 1, un dépistage annuel doit être effectué 3 ans après la découverte du diabète ; chez les enfants le dépistage commence à partir de 10 ans et un contrôle est fait tous les 3 à 6 mois si le diabète est mal équilibré. Le traitement de la RD repose sur celui du diabète avec tout d'abord un bon contrôle glycémique et un équilibre de la tension artérielle. Le traitement de la RD proliférante est la photocoagulation panrétinienne, il s'agit d'une technique effectuée au laser consistant en une coagulation de la surface rétinienne entre l'arc des vaisseaux temporaux et l'équateur. Le traitement de l'œdème

maculaire peut se faire au laser mais également à l'aide d'injections intra-vitréennes : anti-VEGFs (Lucentis® et Eylea®) ou corticoïdes (Ozurdex® et Iluvien®).

Il existe également d'autres complications oculaires liées au diabète comme la cataracte et le glaucome d'où l'importance d'un suivi régulier ophtalmologique.

## 2. Néphropathie diabétique

La majorité des patients présentant une insuffisance rénale chronique est atteinte de diabète. La néphropathie diabétique est par ailleurs la cause la plus fréquente de prise en charge par dialyse des patients insuffisants rénaux chroniques. Il s'agit d'une maladie glomérulaire secondaire à l'hyperglycémie chronique altérant les capillaires du glomérule. La première manifestation est l'augmentation de l'excrétion d'albumine dans les urines. Le dépistage est important et repose sur un dosage du rapport albuminurie/créatinurie dans les urines tous les ans à partir de 5 ans de diabète de type 1. Si ce rapport est supérieur à 30 mg/g on parle de micro-albuminurie, s'il est supérieur à 300 mg/g on parle de macro-albuminurie. Ce dosage doit être confirmé au moins 2 fois sur 3-4 mois. Le dépistage annuel s'accompagne d'un dosage de la créatine et d'une évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG). La néphropathie diabétique s'accompagne souvent d'une rétinopathie. Le premier stade de la glomérulopathie entraîne une hyper-filtration rénale sans micro-albuminurie ni hypertension artérielle, puis au deuxième stade une micro-albuminurie apparaît sans insuffisance rénale.

Une fois le stade de la macro-albuminurie installée, une insuffisance rénale est présente ainsi qu'une hypertension artérielle. La première prévention reste un diabète équilibré.

Mais dès la confirmation d'une micro-albuminurie, un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine aldostérone doit être mis en place par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan. Il est important de vérifier la kaliémie après l'instauration du traitement (après 8 jours de traitement). Si la pression artérielle est trop élevée, on pourra intensifier le traitement à l'aide d'un diurétique ou un inhibiteur calcique.

Malgré les différents traitements il arrive que les patients présentent une insuffisance rénale terminale, dans ce cas la greffe rénale est indiquée.

## 3. Neuropathies

La neuropathie diabétique est la complication la plus fréquente d'atteinte neurologique du diabète. La prévalence de la neuropathie augmente avec l'âge et l'avancée du diabète. Il

existe des facteurs favorisant la survenue d'une neuropathie diabétique notamment, le sexe masculin, la grande taille (en rapport avec la longueur des fibres nerveuses), le tabac et la consommation d'alcool l'hypertension artérielle, une ischémie par artérites des membres inférieurs mais également le surpoids et la dyslipidémie. Le mauvais contrôle glycémique joue un rôle central dans la physiopathologie des neuropathies et la meilleure prévention reste le maintien d'un diabète équilibré dans le temps. La neuropathie diabétique apparaît lorsque le système nerveux est dérégulé ou endommagé à cause d'une forte glycémie. Une hausse de la glycémie peut entraîner un rétrécissement des vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins libèrent alors des éléments nocifs pour les nerfs. Les symptômes dépendent du type de nerfs touchés.

On distingue deux types de neuropathies : la neuropathie autonome et la neuropathie périphérique.

- La neuropathie périphérique

Les symptômes de la neuropathie périphérique sont très variés.

On distingue des symptômes sensitifs et/ou moteurs positifs et négatifs.

Parmi les symptômes positifs, on retrouve des paresthésies (spontanées et sans stimulations), des dysesthésies (provoquée par des stimulations), des douleurs décrites comme des sensations de froid douloureux, brûlures, décharges électriques. On retrouve également des crampes. Ces symptômes sont surtout décrits la nuit et lors de l'immobilité.

Parmi les symptômes négatifs, on retrouve une perte de sensibilité, une ataxie sensitive, une faiblesse musculaire.

L'examen clinique repose sur un interrogatoire du patient ainsi qu'une recherche d'une atteinte infectieuse ou artériopathie associée. Le traitement repose sur la prise en charge de la douleur. Les antalgiques de palier 1 sont peu efficaces, on utilise préférentiellement des antidépresseurs. Les antiépileptiques donnent aussi de bons résultats dans le traitement de ces douleurs avec la Gabapentine et la Prégabaline.

- La neuropathie autonome ou dysautonomie

Plusieurs organes sont sous le contrôle du système nerveux autonome et peuvent donc être touchés par des neuropathies :

- Neuropathie du tractus digestif supérieur dont les symptômes sont une dysphagie et des brûlures rétro-sternales ou inférieur avec la constipation ou la diarrhée comme symptômes.
- Neuropathie vésicale avec 50% des patients qui seraient atteints par des troubles du contrôle vésico-sphinctérien.
- Neuropathie génitale
- Anomalie de la sudation (atteinte du système sudoral)
- Anomalie pupillaire
- Hypoglycémies non ressenties
- Neuropathie autonome cardiaque

#### B. Macroangiopathies et complications cardiovasculaires

La mortalité cardiovasculaire est responsable de plus de 60% des décès chez les patients atteints de diabète. Elle a cependant diminué ces dernières années grâce à l'intensification des traitements que ce soit des traitements diabétiques mais également des facteurs de risques cardiovasculaires. Comme pour toutes les complications du diabète, la prévention repose sur l'équilibre glycémique mais surtout sur l'ensemble des facteurs de risques associés.

Il existe des facteurs de risques non modifiables sur lesquels nous ne pouvons pas agir comme les antécédents familiaux de maladies coronaires précoces, ou l'âge et le sexe.

Mais il existe des facteurs modifiables sur lequel nous pouvons agir, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le cholestérol, une obésité, la sédentarité ou bien la consommation excessive d'alcool. Il existe également des facteurs de risques spécifiques aux personnes atteintes de diabète notamment un mauvais équilibre glycémique, une micro-albuminurie, une rétinopathie, une neuropathie autonome cardiaque. La prévention repose sur le traitement des facteurs de risques associés avec une activité physique recommandée, un équilibre glycémique, un contrôle de la pression artérielle, un contrôle lipidique, un traitement par antiplaquettaires (160 mg/j d'aspirine), un arrêt du tabac ainsi qu'une consommation modérée d'alcool.

### C. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

L'AOMI est une complication fréquente et grave du diabète d'autant plus que le dépistage de cette complication est difficile. La prévalence et l'incidence de l'AOMI est dépendante de l'âge. Le diagnostic clinique repose tout d'abord sur un interrogatoire du patient avec la recherche d'une claudication intermittente ou de douleurs de décubitus, mais également sur l'inspection en cas de pied artéritique. La palpation des pouls distaux, poplités et fémoraux ainsi qu'une auscultation vasculaire. Un patient présentant un pouls tibial postérieur palpable, un index de pression systolique supérieur à 0,9, sans neuropathie, aura un risque d'AOMI faible. Mais cela ne suffit pas à infirmer l'AOMI, c'est pourquoi le diagnostic sera complété d'une écho-Doppler. La principale complication de l'AOMI est l'amputation, c'est également un marqueur de haut risque de mortalité coronarienne. Le traitement repose sur la correction des facteurs de risque cardiovasculaire, l'arrêt du tabac est impératif. La marche est également recommandée afin de favoriser la vascularisation collatérale mais tout en ayant estimé le risque podologique car toute blessure du pied peut s'infecter et se terminer par une amputation. C'est pourquoi le patient doit être éduqué, choisir des chaussures non blessantes voire sur mesure.

### D. Pied diabétique

Il s'agit d'une complication redoutée par les patients diabétiques. Seuls les patients présentant une neuropathie périphérique des membres inférieurs sont touchés car la neuropathie réduit ou supprime la douleur, la plaie passe souvent inaperçue et s'infecte entraînant une infection des parties molles puis une infection de l'os. La plupart du temps, l'origine est mécanique : un frottement d'une chaussure, un ongle incarné, un clou ou encore un caillou dans une chaussure. La marche pied nus peut aussi être à l'origine d'une plaie.

Le pied du patient commence à être pathologique si une plaie persiste au-delà de 4 semaines c'est pourquoi il est important de dater le début d'une plaie. Une mesure précise de la plaie permettra également de suivre sa cicatrisation. L'infection des parties molles est caractérisée par un œdème, rougeur, chaleur. Il existe des signes de gravité comme la fièvre, les frissons ou une altération de l'état général. Des signes locaux comme une plaie profonde, un écoulement purulent ou une odeur nauséabonde.

Une hospitalisation s'impose devant ces signes de gravité, une artérite et un diabète très déséquilibré. Le traitement repose sur la suppression de l'appui par un plâtre de décharge. Il existe d'autres alternatives comme les chaussures type *Barrouk* ou type *Podalux*. Un traitement local est également entrepris avec nettoyage de la plaie au sérum physiologique ainsi qu'un débridement à la curette ou au bistouri. La plaie est ensuite enveloppée de compresses et bandes *Nylex*. Le traitement de la douleur passe par des anesthésiques locaux ou la morphine avant les soins. L'antibiothérapie est entreprise en cas de plaie cliniquement septique. En cas de complication, aucune amputation ne doit être réalisée sans bilan artériographique. Cette décision d'amputation doit être prise de façon collégiale. En France, en 2003, 53 % des personnes amputées étaient diabétiques. [6]



## Partie 2 : accompagnement du patient diabétique et éducation thérapeutique

### **I. Le diabète : Affection de Longue Durée**

“L’Affection longue durée (ALD) concerne une maladie dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et particulièrement coûteux.” [24]

On distingue deux types d’ALD : l’ALD exonérante et l’ALD non exonérante.

#### **A. ALD exonérante**

L’ALD exonérante concerne une maladie grave, progressant depuis plus de 6 mois et dont le traitement est coûteux. Depuis la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l’assurance maladie, les frais de santé liés à la maladie sont remboursés au maximum par l’assurance maladie, c'est-à-dire une prise en charge à 100 % des frais de santé. Il s’agit d’une exonération du ticket modérateur. La liste des ALD est fixée par décret et est établie par le ministère des solidarités et de la santé. 30 maladies peuvent bénéficier de l’ALD.

Parmi ces maladies : l’accident vasculaire cérébral invalidant, le diabète de type 1 et le diabète de type 2, la maladie d’Alzheimer, l’infarctus du myocarde, mucoviscidose, maladie de Parkinson, sclérose en plaque, tumeurs malignes (cancer colorectal, cancer de la peau, cancer de la prostate, cancer du sein...).

Du fait de son statut d’affection de longue durée, la sécurité sociale prendra en charge pour les patients diabétiques :

- les consultations chez les différents médecins permettant le suivi du diabète (généralistes et spécialistes)
- les traitements ainsi que le matériel indispensable à l’injection de l’insuline et à l’autocontrôle de la glycémie : stylo non jetable nécessaire à l’injection de l’insuline (1 stylo est remboursé par année, lecteur de glycémie (1 lecteur est remboursé tous les 4 ans chez les adultes et 2 lecteurs sont remboursés tous les 4 ans chez les enfants), la pompe à insuline, les bandelettes réactives, les lancettes et aiguilles, les traitements permettant la prise en charge des complications liées au diabète, les hospitalisations, le vaccin contre la grippe.

En revanche, la sécurité sociale ne prendra pas en charge les consultations chez le podologue, sauf si le patient présente des pieds avec un risque de grade 2, quatre séances de soins seront remboursées. Si le patient présente un risque de grade 3, 6 séances de soins seront remboursées par an. La mutuelle complémentaire peut, quant à elle, prendre le relai pour la prise en charge de ces consultations et soins. [25]

De la même manière, la sécurité sociale ne prendra pas en charge les consultations chez un diététicien, mais elle prendra en charge les consultations chez un médecin nutritionniste.

### B. ALD non exonérante

L'ALD non exonérante concerne les maladies nécessitant un arrêt de travail de plus de 6 mois ou des soins d'une durée prévisible supérieure à 6 mois mais n'ouvrant pas droit à l'exonération du ticket modérateur. Les soins sont donc remboursés aux taux habituels par l'assurance maladie. Il s'agit de maladie ne nécessitant pas de traitement coûteux, l'ALD non exonérante permet tout de même la prise en charge des transports sous certaines conditions.

### C. Ordonnance bizonne

Dans le cadre d'une ALD exonérante et afin de bénéficier de ce remboursement à 100 % par l'assurance maladie, les professionnels de santé doivent utiliser une ordonnance bizonne (annexe 1), il s'agit d'une ordonnance particulière divisée en deux parties. La première zone est la partie haute de l'ordonnance concernant les médicaments et examens en lien avec l'ALD, ils sont donc pris en charge à 100 % par l'assurance maladie. Les consultations, les actes médicaux, les médicaments, les soins infirmiers, de kinésithérapie, les examens biologiques et les dispositifs médicaux sont pris en charge à 100%. La deuxième zone est la partie basse de l'ordonnance. Il s'agit de la zone dédiée aux médicaments et examens qui ne sont pas en lien avec l'ALD. Ils sont donc remboursés aux taux habituels par l'assurance maladie : les consultations et actes médicaux sont pris en charge à 70 %, les médicaments sont remboursés selon leurs taux de remboursement respectifs à 65, 30 ou 15 %, et les soins infirmiers, de kinésithérapie, examens biologiques et dispositifs médicaux remboursés à 60%.

#### D. Demande de prise en charge et protocole de soins

Le médecin traitant doit faire la demande pour une prise en charge en ALD. Il va ainsi compléter un formulaire appelé "protocole de soins". (Annexe 2) Sur ce formulaire, le médecin indique l'affection pour laquelle une demande de prise en charge est nécessaire au suivi de la maladie : les traitements, les examens biologiques, les consultations, les transports en lien avec la maladie. Le médecin transmet ce document à l'Assurance Maladie, le dossier va ensuite être étudié et un médecin de l'Assurance Maladie donne son accord pour la prise en charge d'une partie ou de la totalité des soins et traitements en lien avec la maladie.

Le médecin traitant remet alors un exemplaire du protocole de soin au patient, et les deux parties (patient et médecin) doivent signer le protocole de soin. Il est important de conserver ce document afin de le présenter aux professionnels de santé qui suivront le patient.

La durée de validité du protocole de soins est limitée, chaque maladie comporte une durée spécifique. Pour le diabète, l'exonération est accordée pour 5 ans en général (recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)). A la fin de cette période, le médecin doit renouveler sa demande. Si le renouvellement n'est pas demandé ou si le renouvellement est refusé par l'Assurance Maladie, la prise en charge à 100 % est terminée. La date de fin de l'ALD est indiquée sur le protocole de soins.

#### E. Programme Sophia

La reconnaissance du diabète comme une ALD permet au patient d'être éligible au programme Sophia, mis en place par l'Assurance Maladie. Il s'agit d'un service gratuit d'accompagnement des malades chroniques pour l'asthme et le diabète. Ce service permet aux patients de mieux connaître leur maladie en proposant des informations, des conseils personnalisés et un soutien qui va être adapté aux besoins de chacun. Ce programme Sophia a été créé en 2008 et compte aujourd'hui près de 820 000 adhérents. [26, 19]

Une équipe d'infirmiers- conseillers en santé est disponible par téléphone au 0 809 109 974 du lundi au samedi afin d'écouter les patients ainsi que les aider à mettre en pratique les recommandations de leurs médecins.

## II. Parcours de soin

Dès l'annonce du diagnostic, le médecin prescrit des examens complémentaires au patient diabétique.

### A. Bilan initial du patient diabétique

Le bilan initial poursuit deux objectifs pour le patient : tout d'abord le patient doit acquérir les connaissances de base du diabète dès le diagnostic, ces connaissances sont acquises grâce à l'éducation thérapeutique qui fait intervenir plusieurs professionnels de santé en coordination. Le deuxième objectif du bilan initial est la recherche de facteurs de risque associés au diabète. [19]

#### 1. Acquisition des connaissances de base

“ Au moment du diagnostic, les connaissances de base concernent les points suivants :

- Comment le diagnostic a été fait ; les causes des symptômes.
- Explication simple des causes probables du diabète ; ne pas avancer de cause discutable.
- Pourquoi l'insuline est tout de suite indispensable ; comment elle agit.
- Qu'est-ce que le glucose ? Glycémie normale et objectifs glycémiques.
- Aspects pratiques : injections d'insuline, examens de sang et/ou d'urine et motifs de la surveillance.
- Recommandations diététiques de base. Explication simple de l'hypoglycémie ; glucose, saccharose toujours disponibles.
- Le diabète en cas de maladie ; ne jamais arrêter l'insuline.
- Le diabète à la maison, au travail, en vacances et au cours de l'exercice physique.
- Cartes d'identité, colliers, bracelets.
- Adhésion à une association ou à d'autres groupes de soutien.
- Adaptation psychologique au diagnostic.
- Toutes les coordonnées téléphoniques en cas d'urgence.” [19]

## 2. Recherche de facteurs de risque

Il existe différents facteurs de risques associés au diabète de type 1 : des facteurs cardio-vasculaires mais également d'autres facteurs qui sont à prendre en compte (tabac, alcoolisme, obésité, etc). Le risque cardio-vasculaire est significativement augmenté chez les personnes diabétiques de type 1. Ce risque serait 5 à 10 fois plus élevé que chez une personne sans problème de santé. [27] D'après les recommandations cardiologiques européennes, les facteurs de risque majeurs sont : l'âge, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme et l'obésité.

Selon la HAS, les facteurs de risque cardio-vasculaires sont les suivants :

- “ Âge : > 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme).
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- Antécédents familiaux d'AVC constitué précoce (< 45 ans).
- Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans).
- HTA permanente traitée ou non.
- HDL-cholestérol < 0,4 g/l, quel que soit le sexe.
- LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l).
- Microalbuminurie > 30 mg/24 heures. “ [19]

Il existe également d'autres facteurs à prendre en compte : le surpoids ou l'obésité, l'absence d'une activité physique régulière (moins de 30 min, trois fois par semaine), le tabagisme, une consommation excessive d'alcool (défini par plus de 3 verres par jour chez un homme et plus de 2 verres par jour chez une femme). Les aspects psychosociaux sont également à prendre en compte notamment des troubles de l'alimentation, l'activité professionnelle, la capacité d'adaptation, l'éducation, l'environnement familial.

Des recommandations cardiologiques européennes ont été publiées en 2019, en “classant” le risque cardio-vasculaire des personnes pré-diabétiques et diabétiques.

Ainsi on compte trois catégories de risques. (Tableau 1)

Très haut risque	Patient diabétique ET une complication cardiovasculaire avérée, OU une autre atteinte d'organe*, OU 3 et plus facteurs de risque majeurs** OU DT1 précoce, depuis plus de 20 ans
Haut risque	Diabète depuis 10 ans et plus Sans atteinte d'organe Avec n'importe quel autre facteur de risque
Risque modéré	Patients jeunes : de moins de 35 ans (DT1) OU de moins de 50 ans (DT2) Avec la maladie depuis moins de 10 ans Sans aucun autre facteur de risque

\*Atteintes d'organe = protéinurie, débit de filtration glomérulaire diminué, hypertrophie cardiaque ventriculaire gauche, rétinopathie.

\*\*Facteurs de risque majeurs = âge, hypertension artérielle, dyslipidémie (trouble lipidique), tabagisme, obésité.

Tableau 1 : Catégories de risques cardio-vasculaires chez les patients diabétiques. [28]

Selon les cardiologues, il n'existe pas de diabète sans risque cardio-vasculaire.

La meilleure prévention reste de maintenir un équilibre glycémique. Ainsi éviter les hypoglycémies, maintenir une hémoglobine glyquée en dessous de 7 % permet de diminuer les complications et en particulier les complications cardio-vasculaires.

### 3. Recherche d'atteinte d'organe(s) cible(s) et/ou de maladies associées

Lors d'un diagnostic de diabète de type 1, il est essentiel de rechercher systématiquement des atteintes d'organes pouvant être symptomatiques ou non. Ainsi, grâce à l'interrogatoire du patient, des atteintes oculaires, neurologiques, cardiovasculaires, une recherche de lésions du pied peuvent être mises en évidence. Le médecin peut également avoir recours à des avis spécialisés.

Le diabète de type 1 étant une maladie auto-immune, le patient possède un risque accru de développer d'autres maladies auto-immunes. Il est donc important d'évaluer la fonction thyroïdienne en effectuant un dosage de TSH ainsi que le dosage d'anticorps thyroïdiens. Une recherche d'anticorps spécifiques de la maladie cœliaque pourra également être faite.

#### 4. Professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins. (D'après le guide de la HAS) [19]

Le bilan initial d'un patient diabétique fait intervenir plusieurs professionnels de santé, notamment des spécialistes. Un patient diabétique diagnostiqué à l'âge adulte est suivi par un médecin généraliste. Un patient diabétique diagnostiqué durant l'enfance et l'adolescence est suivi par un pédiatre.

- Suivi ophtalmique : Pour tous les patients nouvellement diabétique une consultation chez l'ophtalmologue est nécessaire afin de dépister une rétinopathie ou autres complications liées au diabète.
- Suivi dentaire : Une consultation chez un chirurgien-dentiste sera faite systématiquement également chez tous les patients diabétiques lors du bilan initial.
- Suivi diabétologique : Chez les patients diabétiques de type 1, une consultation chez un endocrino-diabétologue est nécessaire contrairement au patient diabétique de type 2 ou la consultation chez un endocrino-diabétologue ne doit pas être systématique.
- Suivi cardiaque : Une consultation chez un cardiologue peut être réalisée également si l'électrocardiogramme n'a pas été fait par le médecin généraliste, ou en cas de risques estimés, un bilan à l'effort peut être fait afin d'évaluer l'aptitude à l'activité sportive. Un bilan cardiologique peut également être fait afin de diagnostiquer d'éventuelles complications.
- Suivi neurologique : Une consultation chez un neurologue, un néphrologue ou un autre spécialiste d'organe peut être réalisée en cas de doute sur le diagnostic ou encore sur l'origine diabétique de l'atteinte.
- Suivi psychiatrique : Un psychiatre peut également intervenir et effectuer une consultation afin d'aider au diagnostic d'éventuels troubles anxieux, troubles de l'humeur ou troubles du comportement alimentaire.
- Suivi alimentaire : Un bilan alimentaire peut être réalisé par un diététicien si besoin.

La consultation n'est cependant pas remboursée par la sécurité sociale mais une prise en charge peut être possible dans le cadre de structures hospitalières ou une prise en charge par la mutuelle complémentaire.

## 5. Examens biologiques

Lors du bilan initial, les examens biologiques effectués systématiquement sont les suivants :

- le dosage de l'HbA1c ou hémoglobine glyquée correspondant au pourcentage d'hémoglobine ayant fixé du sucre dans le sang ce dosage est effectué chez tous les patients lors du bilan initial. Le suivi est ensuite effectué tous les 6 mois si l'objectif glycémique est atteint et que le traitement n'est pas modifié.

En revanche, si ces conditions ne sont pas remplies, le dosage de l'HbA1c est effectué tous les 3 mois. L'HbA1c permet d'évaluer l'équilibre glycémique sur une longue période, (environ trois mois) contrairement à la glycémie capillaire et la glycémie à jeun qui permettent un reflet de la glycémie à un moment donné. L'HbA1c est un excellent marqueur de l'équilibre du diabète. Ainsi, un diabète de type 1 est considéré comme équilibré lorsque le pourcentage d'hémoglobine glyquée est inférieur ou égal à 7,5 % selon la HAS (taux à moduler selon les patients et situations particulières).

Le taux d'HbA1c augmente lorsque la glycémie moyenne augmente et inversement, le taux d'HbA1c diminue lorsque la glycémie moyenne diminue. [29]

- Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, LDL-C, TG)
- Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) : chez tous les patients, un dépistage et un diagnostic d'une atteinte rénale sont effectués.
- TSH

Selon les besoins spécifiques des patients, d'autres examens biologiques peuvent être effectués : une recherche d'anticorps spécifiques en cas de présence de signes cliniques évocateurs d'autres maladies auto-immunes (maladie cœliaque ou atteinte thyroïdienne).

En cas de plaies du pied, un hémogramme, un dosage de Protéines-C-réactives ainsi que des prélèvements bactériologiques ou une biopsie peuvent être effectués.

Durant les six premiers mois de prise en charge du diabète de type 1, des contacts fréquents sont nécessaires avec toute l'équipe médicale. En effet, durant sa phase initiale, les besoins du diabète sont changeants. Puis, lorsque le diabète est équilibré, 3 ou 4 consultations par an



sont nécessaires. Si le diabète n'est pas équilibré, alors les consultations chez le médecin généraliste et les spécialistes seront plus fréquentes.

## 6. Cas particulier du bilan initial chez l'enfant

Le bilan initial du diabète de type 1 chez l'enfant est effectué à l'hôpital dans un service en pédiatrie. L'acquisition des connaissances de base est réalisée par des structures éducatives spécialisées pédiatriques ou encore par des associations de patients. Il est important qu'au cours des 6 premiers mois, l'enfant puisse apprendre à vivre avec son diabète. Il est également indispensable d'informer et former l'entourage de l'enfant diabétique. [30]

L'aide aux jeunes diabétiques (AJD) est une association qui regroupe des familles de patients, des patients et des soignants afin d'aider les jeunes patients diabétiques à vivre avec leur diabète. Ils organisent des séjours médico-éducatifs. Ils permettent aux enfants l'apprentissage de leur maladie dans un cadre d'activités physiques et de loisirs.

Ces séjours entrent dans le cadre législatif et réglementaire des établissements de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), selon la loi HPST de 2009. [31]

Le bilan initial de l'enfant diabétique comprend un bilan sanguin associant un bilan lipidique, un bilan auto-immun ainsi qu'un bilan de la fonction rénale (sanguin, urinaire).

Une consultation chez un ophtalmologue permet d'effectuer un examen du fond d'œil. La consultation est ensuite renouvelée à partir de 10 ans. Une consultation annuelle dentaire est également indispensable. En effet, du fait d'une salive plus sucrée, les enfants diabétiques sont plus sujets aux caries, aux infections bucco dentaires ainsi qu'aux maladies des gencives. C'est pourquoi il est indispensable que les enfants aient une bonne hygiène bucco-dentaire.

### B. Suivi du patient diabétique

#### a) Objectifs du suivi des patients diabétiques

Un médecin traitant et/ou un endocrinologue spécialisé en diabétologie peut suivre un patient atteint de diabète de type 1. En cas de diabète non équilibré ou la présence de complications liées au diabète, il est recommandé d'être suivi par un diabétologue.

Il est important de vérifier que le patient est autonome dans la prise en charge de son diabète et de son auto surveillance glycémique. Le médecin doit également vérifier le taux d'HbA1c, les zones et techniques d'injection. Il est également important de veiller à ce qu'il y ait une bonne tolérance et une bonne observance du traitement, autant dans le traitement pharmacologique, que le respect des règles hygiéno-diététiques. Un autre objectif du suivi du diabète est la détection de l'apparition de complications du diabète et/ou la survenue de nouveaux facteurs de risque.

b) Consultations et professionnels de santé impliqués dans le suivi du patient

Pour le suivi du diabète de type 1, les consultations annuelles chez le médecin traitant et/ou l'endocrinologue varient entre 3 et 4 par an. Ces consultations peuvent être plus fréquentes en cas de diabète déséquilibré. Selon les recommandations de la HAS, des examens et consultations sont à effectuer tous les ans.

- Suivi ophtalmique : Une consultation annuelle chez l'ophtalmologue est également nécessaire, à partir de 3 ans après le diagnostic. Le dépistage annuel de la rétinopathie diabétique est effectué par photographies du fond d'œil avec ou sans dilatation pupillaire ou par ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente. Cet examen est recommandé au moins une fois tous les deux ans.
- Suivi dentaire : Un examen dentaire annuel est également systématique, réalisé par un chirurgien-dentiste. Il s'agit d'une consultation permettant une prévention bucco-dentaire et gingivale permettant ainsi de détecter des complications.
- Suivi cardiaque : Un électrocardiogramme de repos est recommandé une fois par an afin de vérifier le bon fonctionnement du cœur. Il peut être effectué par un cardiologue ou un médecin traitant. Cet enregistrement de l'activité du cœur se fait au repos en quelques minutes. Il peut également être complété par un électrocardiogramme sur 24h ou bien un électrocardiogramme d'effort.

Un recours à des spécialistes peut être nécessaire notamment pour le diagnostic de complications : médecin vasculaire, radiologue, néphrologue, ou neurologue peuvent prendre part au suivi de patients diabétiques. Dans certains cas, un psychiatre peut être acteur du suivi du patient diabétique. De même qu'un diététicien ou un tabacologue.

L'examen des pieds doit être réalisé au moins une fois par an par le médecin traitant ou le diabétologue, afin de vérifier la sensibilité de la peau et déceler la présence éventuelle de lésions ou plaies.

Le vaccin contre la grippe saisonnière est également recommandé pour les patients diabétiques afin de limiter le risque d'infection qui pourrait potentiellement déséquilibrer le diabète. Le vaccin est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie.

#### c) Suivi biologique

Concernant le bilan biologique nécessaire au suivi du patient diabétique, un dosage d'HbA1c doit être effectué 4 fois par an.

Une fois dans l'année doivent être également effectués :

- une glycémie veineuse à jeun
- un bilan lipidique : nécessaire afin d'évaluer le risque cardiovasculaire
- la microalbuminurie
- la créatininémie à jeun
- le calcul de la clairance de la créatinine

#### d) Autoexamen du corps

Le patient diabétique peut examiner chaque jour son corps notamment lors de la toilette quotidienne. Il est recommandé d'inspecter ses pieds, et rechercher des lésions signes d'infection, ou encore des déformations d'orteils ou modification de l'aspect de la peau (rougeur, sécheresse). Si les pieds présentent un aspect anormal, le médecin doit en être informé rapidement.

Une attention particulière doit être apportée aux dents et aux gencives. Il est important de vérifier à chaque brossage l'absence de saignement et de rougeur.

### **III. Education thérapeutique du patient (ETP)**

#### **A. Définitions et cadre légal**

La définition de l'éducation thérapeutique du patient a été publiée en 1998 par l'OMS " Aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie." [32]

En France, depuis la loi 2009-879 datant du 1 juillet 2009 "Hôpital, patients, santé et territoires" ou loi HPST, l'éducation thérapeutique du patient possède un cadre légal détaillé dans l'article 84. Depuis, l'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge du patient et répond à plusieurs objectifs notamment celui d'aider les patients à mieux vivre avec leur maladie chronique en étant plus autonome dans la gestion de leur pathologie.

L'article L. 1161-2 prévoit que les programmes d'éducation thérapeutique doivent être autorisés au niveau local, et nécessitent une autorisation des agences régionales de santé. Depuis le 1er janvier 2021, il existe un régime de déclaration remplaçant le régime d'autorisation. Une déclaration des programmes d'éducation thérapeutique doit être faite à l'aide d'un dossier simplifié contenant une déclaration sur l'honneur attestant que le programme est conforme aux exigences réglementaires. [33] Il existe une sanction pénale puni de 30 000 euros d'amende si un programme est mis en œuvre sans autorisation.

#### **B. Finalités de l'ETP**

Il existe deux dimensions dans tous les programmes d'éducation thérapeutique personnalisé qui doivent être chacune prise en compte.

Le patient doit en premier lieu acquérir des compétences d'auto soins permettant ainsi de :

- "Soulager les symptômes.
- Prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une automesure.
- Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- Réaliser des gestes techniques et des soins.
- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- Prévenir des complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent"

La deuxième dimension indispensable à tous programmes d'ETP est l'acquisition de compétences d'adaptation à savoir :

- " Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- Prendre des décisions et résoudre un problème.
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- S'observer, s'évaluer et se renforcer." [34]

### C. Rôles du pharmacien

La loi HPST incite notamment les pharmaciens à participer à l'ETP en association avec les autres professionnels de santé. Si le rôle majeur du pharmacien consiste en l'amélioration de l'observance des médicaments, en matière d'ETP le pharmacien a d'autres rôles : renseigner sur la prévention et le dépistage, soutenir les patients dans la prise en charge de leur maladie chronique, faire de la prévention sur la iatrogénie.

Une formation de 40h est obligatoire pour les pharmaciens souhaitant intégrer un programme d'ETP. La rémunération suit un forfait et est comprise entre 250 euros et 300 euros par patient. Cette rémunération est variable en fonction du nombre de séances et leur nature, et est à diviser par le nombre de professionnels de santé impliqués. En pratique, le pharmacien

peut demander au patient au comptoir s'il connaît l'ETP, lui faire part des objectifs et bénéfices de l'ETP.

#### D. Patients concernés par l'ETP

L'éducation thérapeutique initiale peut être proposée à toute personne dès l'annonce du diagnostic d'une maladie chronique ou à tous moments de l'évolution de la maladie quel que soit l'âge du patient (enfant, adolescent ou adulte). Les proches du patient peuvent également bénéficier d'un programme d'éducation thérapeutique s'ils le souhaitent. Tout professionnel de santé peut proposer un programme d'éducation thérapeutique à un patient dès lors qu'il est impliqué dans la prise en charge de ce patient.

#### E. Démarche éducative en quatre étapes

Il existe une planification en quatre étapes pour un programme d'ETP est décrite par un guide méthodologique :

1. Élaborer un diagnostic éducatif : c'est à dire identifier les besoins et attentes du patients
2. Définir un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient avec des priorités d'apprentissage : expliciter avec le patient les compétences à acquérir
3. Planifier et mettre en œuvre les séances d'éducation thérapeutique du patient collective et/ou individuelle : choisir la nature des contenus des réunions d'ETP ainsi que les techniques d'apprentissages
4. Réaliser une évaluation individuelle : évaluer avec le patient ce qu'il sait, ce qu'il a compris, potentiellement les compétences qu'il reste à acquérir

Il existe de nombreux outils pouvant être utilisés lors des séances notamment des images, des cartes, des jeux de cartes, des vidéos.

Pour les patients diabétiques par exemple, il peut s'agir d'un jeu de cartes avec des aliments à classer du moins sucré au plus sucré. Il s'agit d'améliorer les connaissances nutritionnelles des patients.

Exemples d'ateliers diabète pouvant être proposés aux patients :

- J'ai du diabète, et si on en parlait ? 2 séances de 2h. Il s'agit d'un atelier proposé à des patients nouvellement diagnostiqués. L'animation est faite par un psychologue, un pharmacien et un patient expert.
- Pieds et diabète. 2 séances de 2h.  
Expliquer au patient comment protéger ses pieds, comment bien choisir ses chaussures. [35]

#### **IV. Auto surveillance du diabète**

Afin d'éviter toute complication liée au diabète et adapter le traitement, il est nécessaire de maintenir un équilibre glycémique.

La glycémie peut être mesurée de deux façons différentes :

- au laboratoire d'analyses médicales afin de mesurer l'hémoglobine glyquée.
- à l'aide d'un lecteur de glycémie afin de contrôler à plusieurs reprises par jour sa glycémie. Il s'agit de l'auto surveillance glycémique. En général, elle est réalisée à partir d'une goutte de sang prélevée sur le bout du doigt à l'aide d'un autopiqueur. Récemment, cette mesure de glucose peut également être mesurée grâce à un appareil de mesure du glucose interstitiel.

##### A. Autocontrôle glycémique par prélèvement capillaire

###### 1. Le lecteur de glycémie

Les lecteurs de glycémie répondent tous au même objectif à savoir mesurer le taux de sucre dans le sang à l'aide d'un prélèvement capillaire au niveau du bout du doigt. Les lecteurs de glycémie sont en général vendus en kit et contiennent un autopiqueur, des lancettes ainsi que des bandelettes réactives. Les bandelettes et les lancettes sont à renouveler en pharmacie.

Il existe différentes méthodes d'analyse d'un lecteur à l'autre :

- La méthode la plus utilisée à ce jour est le système électrochimique ou enzymatique : par glucose oxydase, glucose déshydrogénase ou glucose-dye-oxydoréductase. Ce système peut présenter des interférences avec certains traitements notamment l'oxygénothérapie avec les lecteurs utilisant la glucose-oxydase. Il est alors possible que la glycémie soit surestimée et ce risque ne doit pas être négligé.

- L'autre méthode d'analyse est la colorimétrie mais elle est utilisée de façon mineure aujourd'hui.

Le lecteur de glycémie ainsi que les bandelettes (ou électrodes) doivent être conservés à une température indiquée sur la notice d'utilisation et ne doivent pas être exposés à des températures extrêmes. Les bandelettes sont particulièrement sensibles à la lumière et l'humidité, c'est pourquoi il est important de les conserver dans le flacon ou blister. Il est également nécessaire de vérifier la date de péremption. La détérioration des bandelettes peut remettre en cause l'exactitude des résultats.

#### a) Choix du lecteur de glycémie

Il est important de choisir un lecteur adapté au patient et pour cela plusieurs facteurs sont à prendre en compte :

- la simplicité d'utilisation : pour les personnes âgées notamment préférer un système simple
- l'ergonomie : taille et poids de l'appareil, les jeunes préfèrent un appareil discret
- la taille de l'écran : privilégier un grand écran et une taille de police suffisamment grande pour les personnes ayant des difficultés de vision.
- la facilité de transport
- l'unité de mesure du glycémie : en g/L ou mmol/L
- la quantité de sang nécessaire
- la conservation des données
- la taille des électrodes : les grandes électrodes seront plus facile à manipuler
- lecteur de glycémie connecté

Ci-après un tableau comparatif de trois lecteurs de glycémie. (Tableau 2)



Appareil	Accu-Check Guide 	FreeStyle Papillon Vision 	Onetouch Select plus 
Laboratoire	Roche Diabetes Care	Abbott Diabetes Care	LifeScan France
Bandelette/Electrodes	Accu-Check Guide	FreeStyle Papillon Easy	Onetouch Select plus
Dimensions	L 80 X 147 X H 20 mm	L 84 X 184 X H 1,6 mm	L 100 X 143 X H 16 mm
Poids	40 g (avec piles)	Non communiqué	53 g
Mémoire	720 résultats glycémiques	400 résultats glycémiques	500 résultats glycémiques
Obtention du résultat	Moins de 4 secondes	4 secondes	5 secondes
Ecran	Large écran à cristaux liquides	Non communiqué	Non communiqué
Taille de l'échantillon	0,6 µl	0,3 µl	1 µl
Principe de mesure	Électrochimique		Brocateur de glucose-oxydase
Pile	2 piles bouton de 3 volts (CR2032)	1 pile lithium CR2032	2 piles lithium CR2032
Spécificités	Éclairage de la zone d'insertion des bandelettes. Large zone de dépôt de la bandelette. Bouton d'éjection de la bandelette	Transfert des données par le logiciel Auto-Assist. Très grands chiffres pour une visibilité optimale. Sans Calibration	Technologie colourSure.

Tableau 2 : Comparatif des lecteurs de glycémie suivants : Accu-Check Guide, FreeStyle Papillon, One Touch Select plus.

### b) Rôle du pharmacien dans la dispensation

Chaque patient n'aura pas la même utilisation du lecteur c'est pourquoi il est important qu'il soit adapté au patient et c'est le rôle du pharmacien d'ainsi conseiller au patient le meilleur lecteur de glycémie pour lui. Certains patients ont pu tester des lecteurs à l'hôpital et connaissent le modèle qu'ils souhaitent acheter, d'autres patients cependant ne connaissent aucun modèle ou marque disponible, c'est alors au pharmacien de le renseigner et lui expliquer les avantages et inconvénients des lecteurs de glycémie des différents laboratoires. C'est également le pharmacien qui va guider le patient dans l'utilisation du lecteur en faisant la démonstration au patient et ainsi répondre aux questions du patient. Ainsi le pharmacien va donc sortir l'appareil et le mettre en route en réglant la date et l'heure et faire la démonstration en lui mesurant sa glycémie en premier lieu, puis le patient va effectuer lui-même sa glycémie sous la supervision du pharmacien. Ce dernier pourra alors corriger les erreurs du patient si besoin. Le patient apprend et retient mieux les informations si c'est lui-même qui pratique les gestes. Le numéro vert à joindre en cas de problème sera également indiqué au patient lors de cette démonstration. Les lecteurs et les kits sont garantis au minimum 4 ans, le patient doit donc conserver les documents relatifs à la garantie afin que le fabricant puisse remplacer les appareils si dysfonctionnement.

Il est important de ne pas submerger le patient d'informations dès la première mise en route. Le pharmacien pourra alors donner des informations complémentaires lors des renouvellements et veiller au bon contrôle de la glycémie par le patient.

### c) Remboursement

Chez l'adulte, un lecteur de glycémie est remboursé sur prescription médicale tous les 4 ans et un autopiqueur par an est pris en charge. Chez les enfants, deux lecteurs de glycémie sont remboursés tous les quatre ans, ainsi que deux autopiqueurs par an afin d'en avoir un au domicile du patient et un à l'école. Les bandelettes et les lancettes sont à renouveler chaque mois pour les patients diabétiques de type 1. Pour les patients diabétiques de type 2 qui ne sont pas traités par insuline, les bandelettes sont remboursées au nombre de 200 bandelettes par an depuis l'arrêté du 25 février 2011 relatif à la modification des conditions de prise en charge des appareils pour lecture automatique de la glycémie. [36]

## 2. Les stylos autopiqueurs

Il existe des stylos auto-piqueurs à lancettes ou à barillets (cylindre comportant 6 lancettes). Le stylo autopiqueur est compris dans les kits de surveillance glycémique vendus avec les lecteurs de glycémie, ils peuvent également être achetés séparément. Il est indispensable d'insister auprès du patient sur l'usage unique de la lancette et sur le lieu de piqûre.

### a) Les différents types de stylos

Ci-dessous un tableau comparatif des stylos autopiqueurs correspondants aux lecteurs glycémiques présentés plus haut. (Tableau 3)




Stylo auto-piqueur	AccuCheck FastClix [37]	FreeStyle Lancing Device II [38]	OneTouch Delica Plus [39]
			
Laboratoire	Roche Diabetes Care	Abbott Diabetes Care	LifeScan France
Diamètre de l'aiguille	0,3 mm (30G)	0,28 mm (28G)	0,3 mm (30G)
Embout de réglage	11 profondeurs de piqûre	9 profondeurs de piqûre	13 profondeurs de piqûre
Nombre de lancette par barillet	6	lancette unique	lancette unique
Spécificités	Technologie Clixmotion assurant une propulsion guidée de la lancette assurant une piqûre quasi-indolore		Système de contrôle de trajectoire. Lancettes enduites de silicone

Tableau 3 : Tableau comparatif des stylos autopiqueurs suivants : AccuCheck FastClix, FreeStyle Lancing Device II, OneTouch Delica Plus.

### b) Bonnes pratiques de prélèvements capillaires

Avant un prélèvement capillaire, le patient devra se nettoyer les mains avec de l'eau tiède et du savon. L'eau tiède permettra alors d'activer la circulation sanguine ce qui facilitera le prélèvement. Il s'agit bien d'un lavage et non d'une désinfection. Les produits de désinfection tels que l'alcool, les solutions hydro alcooliques, l'eau, les traces de crèmes peuvent en effet fausser les résultats glycémiques. Le patient devra alors se sécher les mains après le lavage. Il n'est pas conseillé de piquer sur les doigts de la pince à savoir le pouce et l'index car ce sont des doigts qui sont sollicités pour des activités manuelles. Il est important de changer de doigt à chaque piqûre afin d'éviter les callosités. Il est conseillé également d'alterner main droite et main gauche. Il faut absolument piquer sur les côtés des doigts, cela provoquera moins de douleur car les côtés subiront moins de contact durant la journée. De plus, à terme, les piqûres de la pulpe des doigts peuvent conduire à une perte de sensibilité. Il est important de veiller à ne pas appuyer trop sur le doigt pour faire sortir la goutte de sang car la lymphe pourrait également sortir ce qui fausserait le résultat de la glycémie.

### c) Remboursement

Chez l'adulte, un autopiqueur est pris en charge tous les 4 ans alors que chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, deux autopiqueurs sont pris en charge tous les 4 ans.

## 3. Les étapes et fréquence des autocontrôles

Les différentes étapes du contrôle glycémique :

- Lavage des mains au savon et à l'eau tiède
- Séchage des mains
- Insertion de la bandelette ou électrode dans le lecteur de glycémie
- Insertion de la lancette dans l'autopiqueur
- Préparation du site de prélèvement et piqûre
- Mettre le sang en contact avec la bandelette réactive
- Attendre quelques secondes le résultat
- Noter le résultat dans un carnet de surveillance ou sauvegarder le résultat
- Jetez la bandelette et la lancette dans une poubelle DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux)

Le nombre d'autocontrôles quotidiens doit être déterminé par le médecin. Il n'existe pas de règles universelles cependant la HAS recommande au minimum 4 tests par jour pour les patients diabétiques de type 1. Plus de contrôles doivent être effectués en cas de situations particulières comme par exemple avant et après une activité physique, en cas de fièvre ou en cas de repas inhabituels par exemple.

Concernant le diabète de type 2, l'autosurveillance glycémique n'est pas systématique mais est réservée à certains cas particuliers notamment chez les patients insulinotraités, chez les patients où l'insuline est envisagée et avant sa mise en place, chez les patients traités par insulinosécréteurs ou encore afin d'atteindre un équilibre glycémique si l'objectif glycémique n'est pas atteint.

#### 4. Les DASRI

Les DASRI sont des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux pouvant être produits par des patients en autotraitement notamment mais également des soignants entre autres. Dans le cadre du diabète, les déchets concernés par la réglementation DASRI sont les lancettes, les aiguilles, les bandelettes, cotons, stylos, flacons d'insuline etc. Ils devront donc être collectés dans des conteneurs de couleur jaune (figure 8). Ces conteneurs sont mis à disposition gratuitement dans les officines. Leur coût est supporté par les industriels de santé. Les patients doivent rapporter ces conteneurs fermés à l'officine avant élimination.



Figure 8 : Illustration d'une petite boîte à Aiguilles DASTRI [40]

#### 5. Carnet de surveillance

Il est indispensable de garder une trace de ses résultats de glycémie afin que le suivi puisse être effectué par le médecin. Le carnet de surveillance est un outil permettant au médecin de prendre des décisions dans la gestion du diabète du patient. Ce carnet de surveillance peut se

présenter sous plusieurs formes en format papier (Annexe 3), ou en digital via des applications téléchargeables et compatibles avec les lecteurs de glycémies connectés.

Le carnet de glycémie permet alors de sauvegarder les résultats des glycémies, mais également les doses d'insuline injectées ou encore des événements pouvant influencer la glycémie. Les carnets en version papiers sont disponibles en officine, chez le médecin ou encore dans les associations de patients. Ils peuvent également être téléchargés et imprimer directement sur les sites des laboratoires fabricants de lecteurs de glycémie. [41]

#### A. Mesure du taux glucose en continu à l'aide d'un capteur

##### 1. Les différents types de systèmes disponibles

Le premier dispositif de mesure continue du glucose date de la fin des années 1990 et nécessitait une tubulure entre le cathéter et le boîtier.

Aujourd'hui, il existe deux types de dispositifs de mesure du taux de glucose en continu : [42]

- Les systèmes transmettant en continu les données au capteur
  - Indépendants : DexcomG4® Platinum (Dexcom), Freestyle Navigator II® (Abbott), Guardian Connect (Medtronic)
  - Couplés à une pompe ) insuline : Animas Vibe® (Animas), MiniMed 640G®
- Les systèmes affichant les données par scan du capteur : FreeStyle Libre® (Abbott)

##### 2. Le dispositif FreeStyle Libre®

En France, c'est en 2017, que le capteur de glycémie Freestyle libre® arrive sur le marché. Il s'agit d'une révolution pour les patients diabétiques de type 1. (figure 9)

Il s'agit d'un système d'autosurveillance de la glycémie permettant de mesurer en continu la glycémie dans le liquide interstitiel. Le système FreeStyle est composé d'un capteur de 3 cm qui est posé à l'arrière du bras du patient pendant 14 jours et d'un lecteur de glycémie permettant de scanner le capteur et ainsi collecter les données. Il est important de noter que le taux de glucose dans le liquide interstitiel correspond au taux de glucose dans le sang mais il peut exister un décalage de quelques minutes notamment lorsque la glycémie est en train de

baisser ou d'augmenter. Les patients peuvent donc avoir accès à leur glycémie sans se piquer le doigt et obtiennent des résultats de glycémie tout au long de la journée et non à un instant précis.



Figure 9 : Capteur de glycémie FreeStyle Libre (à gauche) et son lecteur de glycémie (à droite). [43]

Depuis le 1er juin 2021, le FreeStyle libre est disponible dans les officines et est remboursé en France. Il s'agit de la nouvelle version du système FreeStyle Libre. Il "est indiqué dans la mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique, chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq$  à 3 injections par jour)". [44] La prescription doit être initiée par un diabétologue ou pédiatre spécialisé en diabétologie. La seconde version du dispositif possède une meilleure fiabilité et dispose d'un système d'alarme permettant d'anticiper les complications aiguës de types hypoglycémies et hyperglycémies. La sécurité sociale rembourse 26 capteurs FreeStyle Libre par an et par patient.

### 3. Avantages et inconvénients

De nombreux avantages peuvent être octroyés à la mesure en continu de glucose.

De nombreuses études IMPACT, REPLACE, ABCD montrent que l'équilibre glycémique est amélioré grâce aux systèmes de mesure de glucose en continu. [45] Cette amélioration passe par la diminution du temps passé en hypoglycémie mais également par une amélioration de la valeur de l'hémoglobine glyquée. De plus, il s'agit d'un gain en qualité de vie significatif. En

effet, il n'y a plus besoin de se piquer le doigt mais il n'y a plus besoin également de transporter le matériel nécessaire au contrôle de la glycémie qui peut être contraignant. Le patient peut ainsi contrôler plus facilement sa glycémie et ainsi prévenir les risques de complications type hypoglycémies sévères.

Du côté des inconvénients, on peut citer le caractère visible du capteur qui peut être gênant notamment chez les adolescents et les jeunes adultes. Il existe également un décalage de la mesure de quelques minutes par rapport au taux de glucose sanguin.

### B. Objectifs glycémiques

Les objectifs glycémiques diffèrent d'un patient à l'autre et sont déterminés par le patient en fonction de l'âge du patient, son activité physique, son alimentation ainsi que la durée du diabète, les pathologies associées, etc. Les objectifs glycémiques sont donc propres à chaque patient et peuvent évoluer au cours de la vie. Plusieurs objectifs glycémiques sont prévus par le médecin pour : la glycémie à jeun, la glycémie pré et post prandiale et pour l'HbA1c.

Il est indispensable pour le patient de connaître ses objectifs glycémiques.

Selon la HAS, l'objectif est de maintenir l'hémoglobine glyquée à moins de 7,5 %.

Cas particuliers de la femme enceinte : L'objectif glycémique est fixé à 0,95 g/l à jeun, et la glycémie post-prandiale doit être inférieure à 1,2- 1,40 g/l. [46] Afin d'envisager une grossesse, une patiente diabétique doit avoir un diabète équilibré, c'est pourquoi l'HbA1c doit être inférieur ou égal à 6,5 %. La patiente doit maintenir pour la suite de la grossesse un bon contrôle glycémique.

### C. Autocontrôle urinaire

L'autocontrôle urinaire consiste en la détection des corps cétoniques dans les urines, il s'agit d'un élément essentiel de la surveillance du diabète de type 1 qui doit être réalisé dans certains cas. Elle n'est pas nécessaire chez tous les patients adultes mais seulement chez les adultes traités par insuline et dont la glycémie est élevée de façon inexplicée. Cette autosurveillance est faite afin d'éviter l'acidocétose qui est une complication sévère du diabète. Selon la HAS, une surveillance doit être réalisée tous les jours de manière systématique chez les patients diabétiques de type 1 porteurs d'une pompe à insuline ainsi que chez les femmes enceintes. Chez l'enfant atteint de diabète de type 1, cette



autosurveillance doit être faite 1 à 3 fois par jour. En revanche, chez l'adulte cette surveillance doit être réalisée en cas d'hyperglycémie inexpliquée. [47]

## Partie 3 : nouveaux traitements du diabète de type 1

### **I. Immunothérapie**

#### A. Immunothérapie et diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune causée par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. En effet, les lymphocytes T CD8 +, en majorité, identifient les cellules  $\beta$  du pancréas comme des cellules étrangères et les éliminent par une action cytotoxique. Ce phénomène conduit à un diabète symptomatique et une insulino dépendance à vie. Les traitements et la prise en charge du patient diabétique n'ont cessé d'évoluer au cours des dernières années mais les objectifs glycémiques ne sont pas atteints chez la plupart des patients qui développent des complications liées à leur diabète. L'origine auto-immune de la maladie fait donc du diabète un candidat de choix pour une immunothérapie.

Dans les années 1980, la ciclosporine, un immunosuppresseur, a été testée chez des patients âgés de 15 à 40 ans récemment diagnostiqués. Les patients ont présenté une rémission prolongée. En revanche, ce médicament expose à de nombreuses toxicités notamment la néphrotoxicité, ce qui n'est pas acceptable chez des enfants ou de jeunes adultes. [48]

Plus tard, en 1994, des études chez la souris NOD (Non obese diabetic) ont été menées et ont démontré que des anticorps anti-CD3 pouvaient induire une rémission durable du diabète de type 1. [49] En effet, un traitement de 5 jours a été administré à des souris dans les jours suivants les premiers signes du diabète. Ce traitement a permis d'induire la rémission chez 64 à 80 % des souris pendant plus de 4 mois. Ces résultats ayant montré des résultats prometteurs, des essais cliniques de phase II ont été menés dans les années 2000. [50] Un type d'immunothérapie semble prometteur, se sont les anticorps monoclonaux anti-CD3 ne se liant pas aux récepteurs Fc comme le teplizumab.

## A. Anticorps anti-CD3

### 1. Étude Anticorps anti-CD3 vs Placebo après diagnostic du diabète de type 1 [50]

Un essai clinique de phase II a été mené entre mai 1999 et août 2001. Il s'agit d'une étude multicentrique démontrant que les patients traités par un anticorps monoclonal nouvellement diagnostiqué ont une capacité de sécrétion de l'insuline maintenue ou améliorée pendant au moins 12 mois après le diagnostic.

Ainsi, 24 patients âgés entre 7 et 30 ans ayant été diagnostiqués diabétiques de type 1 au cours des 6 semaines précédentes ont été inclus dans l'étude. Les patients présentaient tous au moins un auto anticorps lié au diabète. Les patients ont été randomisés entre le groupe traité par un anticorps monoclonal anti-CD3 (anticorps CHAglyCD3) et un groupe témoin ayant reçu le placebo. 12 patients ont été inclus dans le groupe traité par l'anticorps et ont reçu un traitement de 14 jours par voie intraveineuse.

Chez 9 des 12 patients traités par l'anticorps monoclonal, la capacité de sécrétion de l'insuline a été maintenue ou améliorée après au moins 1 an. Cet effet a été observé chez seulement 2 des 12 patients ayant reçu le placebo. De plus, les patients traités par anti-CD3, ont montré un taux d'hémoglobine glyquée en baisse ainsi qu'un besoin en insuline significativement diminué. (Tableau 4) Au bout d'un an, la dose moyenne d'insuline, dans le groupe traité par l'anticorps anti-CD3, était inférieure à la dose considérée comme indiquant une rémission clinique (0,5 U par kilogramme et par jour). Ainsi, le traitement par anticorps monoclonaux a permis d'améliorer le contrôle métabolique et de réduire l'utilisation d'insuline au cours de la première année suivant le diagnostic de diabète sucré de type 1

MEASURE	STUDY ENTRY	6 Mo	12 Mo
Glycosylated hemoglobin level (%)†			
Monoclonal-antibody group	9.27±1.59	6.23±0.86	6.98±1.70
Control group	8.20±1.05	7.65±1.41	7.53±1.27
Insulin dose (U/kg of body weight)			
Monoclonal-antibody group	0.57±0.17	0.36±0.26	0.49±0.28
Control group	0.44±0.25	0.52±0.21	0.59±0.17

Tableau 4 : Effets du traitement par l’anticorps monoclonal anti-CD3 sur les le taux d’hémoglobine glyquée (en %) et la dose d’insuline injectée (en U/kg/j) à 0,6 et 12 mois.

Des effets secondaires mineurs ont été répertoriés tels que des éruptions cutanées, une anémie, ou une fièvre modérée, ces effets secondaires ont tous été transitoires et ont disparu au maximum en 30 jours. Aucun effet secondaire grave n’est survenu. Ainsi, le traitement dans les six premières semaines après l'apparition du diabète de type 1 avec un seul traitement d'anticorps monoclonal anti-CD3 semble arrêter la détérioration de la production d'insuline chez la majorité de nos 12 patients pendant au moins la première année de la maladie.

## 2. Etude “At-Risk” : Teplizumab vs Placebo avant diagnostic du diabète de type 1 [51]

Les résultats d’un essai clinique américain de phase 2 publié dans le *New England journal of Medicine* le 15 août 2019 démontrent que les anticorps anti-CD3 permettraient de retarder la survenue du diabète de type 1 chez les patients à hauts risques. Les résultats de cette étude ont été présentés lors d’une réunion scientifique de l’American Diabetes Association en juin 2019. Cette étude multicentrique a été menée entre Juillet 2011 et Novembre 2018 dans plusieurs pays (Etats-Unis, Canada, Australie et Allemagne.)

Les patients éligibles à cette étude sont des patients âgés d’au moins 8 ans présentant un haut risque de développer un diabète de type 1. Ce sont des patients avec des antécédents familiaux de diabète de type 1, ayant au moins deux auto-anticorps liés au diabète et présentant également une anomalie au test oral de provocation du glucose. Cette étude a été menée en double aveugle et les patients recevaient soit un placebo soit le teplizumab administré pendant 14 jours quotidiennement par voie intraveineuse. Le critère principal d’évaluation est le temps écoulé entre la randomisation et le diagnostic clinique du diabète.

Au total 76 patients ont été inclus dans l'étude dont 44 patients dans le groupe teplizumab et 32 patients dans le groupe placebo. 55 patients étaient âgés de moins de 18 ans. Au total 41 patients sur 44 du groupe teplizumab ont suivi le traitement sur 14 jours avec une dose de 9,14 mg/m<sup>2</sup>. Les trois participants du groupe teplizumab ont arrêté l'étude pour des raisons liées à des anomalies de laboratoire, l'impossibilité d'avoir un accès veineux ou une éruption cutanée. La durée du suivi était supérieure à 3 ans chez 57 participants. Un diabète de type 1 a été diagnostiqué chez 42 participants soit 55 % des patients inclus dans l'étude. Les patients ont été suivis sur une période de 7 ans.

Au total, l'étude a montré que 72 % des patients ayant reçu le placebo ont été diagnostiqués diabétiques de type 1 et 43 % des patients ayant reçu le teplizumab ont été diagnostiqués diabétique de type 1. (Figure 10) De plus, les taux annualisés de diagnostic du diabète de type 1 étaient de 14,9% par an dans le groupe teplizumab et de 35,9% par an dans le groupe placebo. La durée médiane de diagnostic était de 48,4 mois dans le groupe teplizumab et de 24,4 mois dans le groupe placebo.

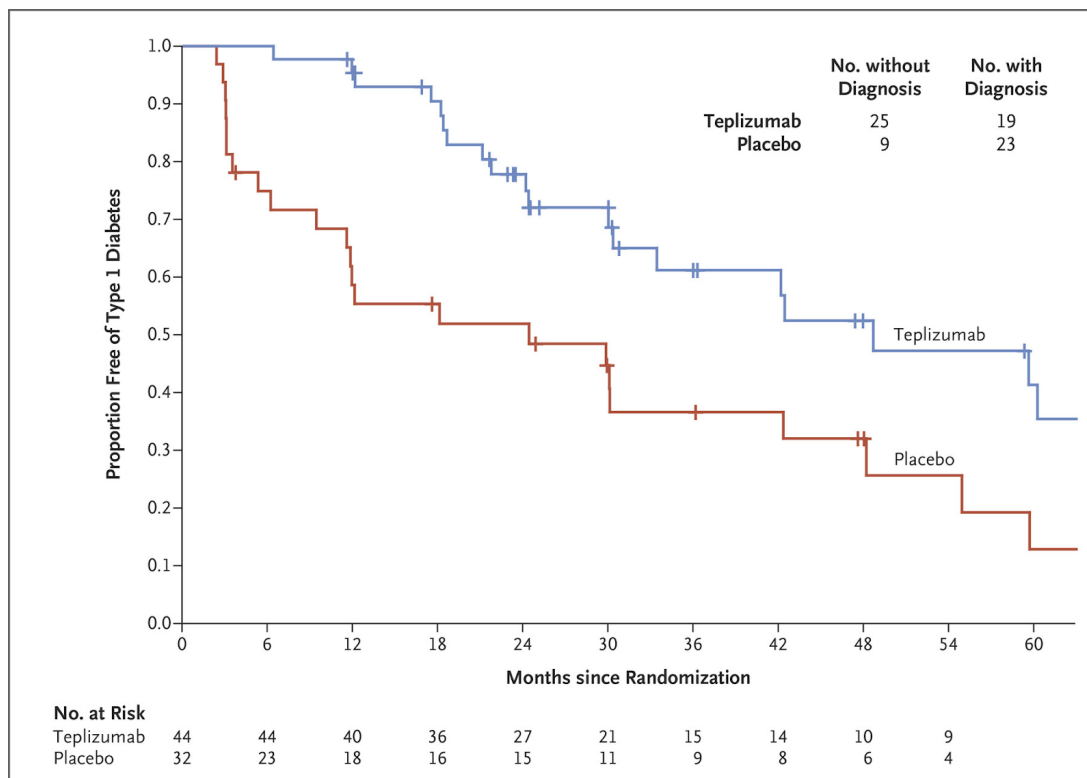


Figure 10 : Effets du Teplizumab sur le développement du diabète de type 1.

Les effets secondaires observés associés au traitement par teplizumab ont été une lymphopénie qui a été observée chez 75 % des patients pendant les 30 premiers jours après l'administration. La lymphopénie s'est ensuite résorbée chez quasiment tous les patients au 45<sup>ème</sup> jour sauf un chez qui cela a perduré jusqu'au 105<sup>ème</sup> jour après administration du teplizumab. Une éruption cutanée spontanément résolutive s'est déclarée chez 36 % des patients ayant reçu le teplizumab.

Durant cet essai de phase 2, un traitement par teplizumab a ralenti de manière significative la progression vers un diabète de type 1 clinique chez des patients à haut risque de développer la maladie. A la fin de l'essai, le pourcentage de personnes, sans diabète, diagnostiquées dans le groupe teplizumab (57%) était le double de celui du groupe placebo (28%). L'analyse de la sécurité a révélé des effets indésirables attendus à savoir les éruptions cutanées et lymphopénies transitoires autant chez les adultes que chez les enfants.

Retarder la progression du diabète relève d'une importance clinique, en particulier chez les enfants, compte tenu des défis que représente la gestion quotidienne de cette maladie. Les résultats soutiennent l'idée que le diabète de type 1 est une maladie chronique médiée par les lymphocytes T et suggèrent que l'immunomodulation avant le développement de la maladie clinique peut être utile. Cependant, cette étude présente certaines limites, notamment la taille de la cohorte qui était relativement petite. De plus, les résultats ne sont pas forcément applicables à des personnes qui n'ont pas de parents atteints au premier degré par le diabète de type 1. Pour conclure, un traitement de 2 semaines par teplizumab a permis de retarder le diagnostic clinique de diabète de type 1 chez des patients à haut risque.

Actuellement, le teplizumab est évalué pour les patients atteints d'un diabète de type 1 étant nouvellement diagnostiqué dans une étude nommée PROTECT de phase III. [52]

Cette étude est menée depuis avril 2019 et s'achèvera en mai 2023. Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multinationale et multicentrique. L'efficacité et de la sécurité du teplizumab sera évaluée chez près de 300 enfants et adolescents nouvellement diagnostiqués pour le diabète de type 1. Le but de l'étude est de déterminer si le teplizumab ralentit la destruction et donc préserve les fonctions des cellules  $\beta$  chez ces patients.

### 3. FDA et Teplizumab

En 2020, la société Prevention bio a annoncé la soumission d'une demande de licence de produit biologique (BLA) de Teplizumab auprès de la FDA des États-Unis. Cette soumission est basée sur les données de l'étude "At-Risk". [53] Il s'agit d'une société biopharmaceutique dédiée au développement de thérapies innovantes et spécialisée plus particulièrement dans la prévention des maladies auto-immunes. La société a reçu une lettre de réponse complète (CRL) de la FDA le 2 juillet 2021. Une CRL (Complete Response Letter) est une lettre que la FDA adresse afin de signifier que le dossier ne peut être approuvé dans l'état. Dans la CRL, l'agence a mis en évidence une seule étude de transition pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) à faible dose chez des sujets sains, qui a analysé le teplizumab par rapport à un produit pharmaceutique fabriqué à partir d'une substance médicamenteuse produite pour des essais cliniques historiques. Pour la FDA, la comparabilité pharmacocinétique n'est pas démontrée. Prevention Bio prévoit donc d'apporter plus de données pharmacologiques et pharmacocinétiques.

Aucune déficience clinique liée aux données d'efficacité et de sécurité du teplizumab soumises à la BLA n'a été citée dans le CRL. En mars 2022, la FDA a accepté d'examiner à nouveau la demande de licence biologique pour le teplizumab. L'agence visait le 17 août 2022 pour rendre sa décision. La FDA a prolongé son délai d'examen de la demande de licence biologique, la date butoir a été repoussée au 17 novembre 2022.

### 4. EMA et Teplizumab

Conformément à l'article 16, paragraphe 1, du règlement (CE) no 1901/2006, le 2 mars 2009, le laboratoire Eli Lilly and Company Limited a soumis pour accord à l'EMA une demande de plan d'investigation pédiatrique. C'est le 10 janvier 2010 que l'EMA a approuvé la demande du laboratoire pour le Teplizumab. Les détails de la décision de l'EMA sont présentés en Annexe 4. [54] Plus récemment, en 2019, l'EMA a accordé au PRV-031 (teplizumab) la désignation PRiority MEdicines (PRIME) pour la prévention ou le retardement du diabète de type 1 chez les personnes à risques de développer la maladie. La désignation PRIME est attribuée par l'EMA aux médicaments prometteurs qui démontrent le potentiel de répondre à des besoins médicaux substantiels non satisfaits sur la base de données cliniques. L'EMA considère les désignations PRIME comme une priorité et leur apporte un soutien particulier, notamment des interactions et un dialogue renforcé, ainsi qu'une voie d'évaluation et de

révision accélérée. La désignation PRIME du PRV-031 est basée sur les données cliniques de l'étude "At-Risk" menée par TrialNet

## II. Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire consiste à injecter de nouvelles cellules afin de remplacer les cellules défaillantes d'un organe afin de soigner cet organe.

Pour le diabète de type I, la thérapie cellulaire consiste en la transplantation d'îlots de Langerhans ou de cellules souches. En France, la transplantation d'îlots a fait l'objet d'un avis favorable de la HAS en juillet 2020 selon des indications précises.

### A. Historique de la transplantation d'îlots de Langerhans [55]

Historiquement, c'est en 1974 que la première greffe d'îlots a été réalisé chez l'Homme à Minneapolis. Cependant, cette première greffe d'îlots ne montrait pas des essais prometteurs puisque qu'aucun des patients n'a pu atteindre l'état d'insulino-indépendance et ainsi permettre de ne plus être traité par un apport d'insuline exogène. Lors des années 1990, la greffe d'îlots a connu un véritable succès avec une méthode mise au point par Camillo Ricordi. Il s'agit d'une méthode semi-automatique d'isolement des îlots de Langerhans.

C'est en 2000, que la greffe d'îlots représente une avancée majeure, avec notamment la mise au point du protocole d'Edmonton. En effet, chez la majorité des patients diabétiques, la transplantation d'îlots permet alors de supprimer l'administration d'insuline. Un autre essai contrôlé TRIMECO, incluant 50 patients diabétiques de type 1 et menée en France, a largement contribué à l'autorisation par la HAS de la transplantation d'îlots.

#### 1. Transplantation d'îlots de Langerhans chez 7 patients atteints de diabète de type 1 en 2000 [56]

Les résultats de cette étude ont été publiés dans le *New England journal of Medicine* le 27 juillet 2000. Au total, 7 patients atteints de diabète de type 1 et ayant des antécédents d'hypoglycémie grave et un diabète instable ont reçu 2 ou 3 injections d'îlots de Langerhans par cathétérisme radiologique de la veine porte greffe. Ils ont également reçu un traitement immunosuppresseur : sirolimus, tacrolimus et daclizumab. Cependant aucun glucocorticoïde n'a été administré. Une insulino-indépendance a été atteinte chez 100 % des patients, ainsi



qu'un équilibre glycémique et une disparition des hypoglycémies sévères et donc une qualité de vie nettement améliorée chez tous les patients.

Les 7 patients étaient âgés de 29 à 54 ans et étaient diagnostiqués diabétique de type 1 depuis une durée médiane de 35 ans. La durée médiane de suivi était de 11,9 mois. Chez les 7 patients, l'insulinothérapie exogène est devenue rapidement inutile dès qu'un nombre suffisant d'îlots a été transplanté. Il n'y a pas eu d'épisode de rejet cellulaire aigu et aucun des patients n'est décédé. Six patients ont eu besoin d'une deuxième greffe d'îlots environ 29 jours après la première greffe pour être totalement indépendant d'insuline exogène. Tous les patients n'ont plus eu d'hypoglycémie sévère après la greffe alors que c'était le cas avant la transplantation. La quantité d'îlots de Langerhans nécessaires afin de rendre le patient indépendant vis à vis de l'insuline exogène était de  $11\,547 \pm 1604$  IEQ/Kg de poids corporel du receveur. Un îlot-équivalent correspond à un seul îlot de  $150\ \mu\text{m}$  de diamètre. [57]

Les besoins en insuline ont diminué chez tous les patients après la première transplantation. (Figure 11)

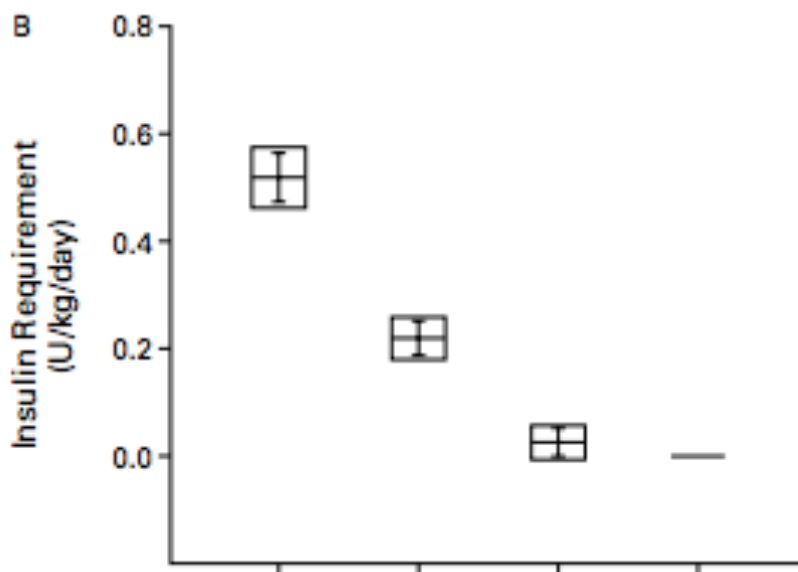


Figure 11 : Diminution des besoins en Insuline (en U/kg/jour)

Les concentrations moyennes de glucose dans le sang ont également diminuées.

Aucun des patients n'a eu d'infection par le cytomégalovirus. Tous les patients ont présenté des ulcérations mineures et superficielles de la muqueuse buccale qui ont disparu après la réduction de la dose de sirolimus. Aucun des patients n'a présenté de cytopénie.

2. Essai TRIMECO Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation, 2010-2013 [58]

Les résultats de cette étude ont été publiés en mai 2018 dans la revue scientifique The Lancet Diabetes Endocrinology. L'étude implique 15 centres hospitalo-universitaires en France. [59] L'essai de phase 3 TRIMECO est un essai multicentrique de phase 3 mené à la demande de la HAS préalablement à l'évaluation de la transplantation d'îlots de Langerhans.

Les patients éligibles étaient des patients âgés de 18 à 65 ans et étaient diagnostiqués diabétiques de type 1 depuis au moins 5 ans et présentaient au moins 2 épisodes d'hypoglycémies sévères ou bien des patients ayant reçu une greffe rénale avec un mauvais contrôle glycémique. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe de transplantation immédiate d'îlots de Langerhans (groupe transplantation immédiate) soit dans le groupe incluant une insulinothérapie pendant 6 mois suivie d'une transplantation d'îlots de Langerhans (groupe insuline). Les patients inclus dans le groupe transplantation immédiate ont reçu 11 000 IEQ/kg de poids corporel en une à trois perfusions ainsi qu'un traitement immunosuppresseur.

Au total, entre juillet 2010 et juillet 2013, 50 patients ont été inclus avec 26 patients dans le groupe transplantation immédiate et 24 patients dans le groupe insuline.

Ces patients ont été suivis jusqu'en juillet 2017. 26 patients ont reçu une greffe d'îlots pancréatiques de plus de 11 000 IEQ/kg de poids corporel. L'HbA1c a été réduite dans le groupe transplantation immédiate par rapport au groupe insuline à 6 mois. (Figure 12). A 6 mois, l'HbA1c était de 5-6 % dans le groupe transplantation immédiate et de 8% dans le groupe insuline. Aucune différence dans la glycémie à jeun n'a cependant été observée. Le nombre médian d'événements d'hypoglycémie sévère par an était de zéro dans le groupe transplantation immédiate contre deux dans le groupe insuline.

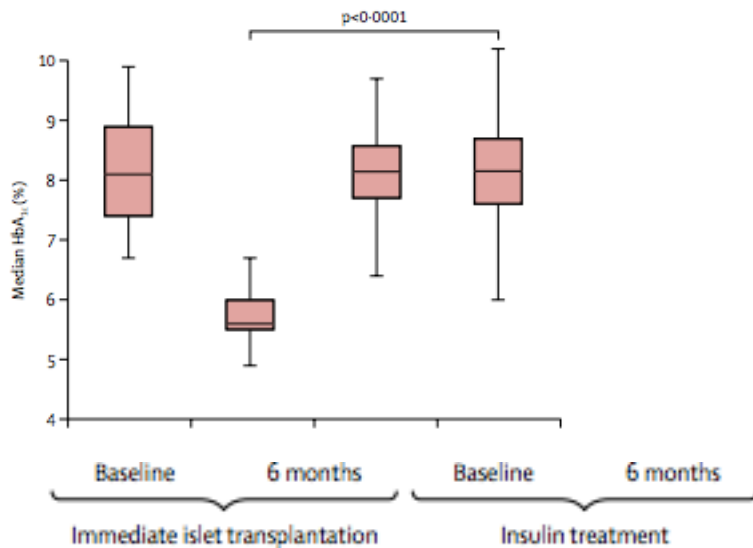


Figure 12 : HbA1c médian a 0 et 6 mois après transplantation

L'insulino-indépendance a été atteinte chez 11 des 25 patients du groupe transplantation immédiate 6 mois après la transplantation. Le coût total médian à 6 mois par patient dans le groupe transplantation immédiate était de plus de 52 000 euros contre 184 euros dans le groupe insuline.

Dans cet essai, 21 des 25 patients soit 84 % du groupe transplantation immédiate avaient un taux d'HbA1c inférieur à 7 % et 23 (92 %) n'avaient pas d'hypoglycémie grave. La qualité de vie était améliorée chez tous les patients du groupe transplantation immédiate. Cependant, 29 (62%) des 47 patients inscrits dans notre étude n'ont pas pu éviter une hypoglycémie sévère, bien qu'ils aient été traités par une insulinothérapie par pompe et qu'ils aient reçu des soins médicaux. L'immunosuppression a été à l'origine de deux tiers des effets indésirables graves. Des complications hémorragiques ont été associées aux perfusions d'îlots de Langerhans. Une diminution du débit de filtration glomérulaire après la transplantation d'îlots principalement due au traitement par immunosuppresseur (inhibiteur de la calcineurine). Une analyse de la fonction rénale est nécessaire avant la transplantation d'îlots de Langerhans.

Cette étude démontre que la transplantation d'îlots de Langerhans améliore efficacement les résultats métaboliques des patients. Bien que des études avec un suivi à plus long terme soient nécessaires, la transplantation d'îlots semble être une option valable pour les patients atteints de diabète de type 1 sévère et instable qui ne répondent pas aux traitements médicaux intensifs. En revanche, l'immunosuppression peut affecter la fonction rénale, ce qui nécessite une sélection rigoureuse des patients.

## B. Les étapes de l'allogreffe d'îlots de Langerhans

La transplantation d'îlots de Langerhans consiste en la greffe d'îlots de Langerhans préalablement isolés et purifiés, et prélevés sur des pancréas provenant de donneurs en état de mort encéphalique. Les îlots de Langerhans constituent seulement 1 % de la masse totale du pancréas. Après prélèvement du pancréas chez le donneur, le canal pancréatique est cathétérisé ce qui permettra d'injecter la collagénase pendant le processus d'isolement des îlots. (Figure 13) La dissociation enzymatique est donc réalisée par une injection de collagénase directement dans le canal pancréatique, puis le pancréas sectionné est placé dans la chambre de Ricordi. Après l'isolement les îlots sont purifiés par un gradient de Ficoll.

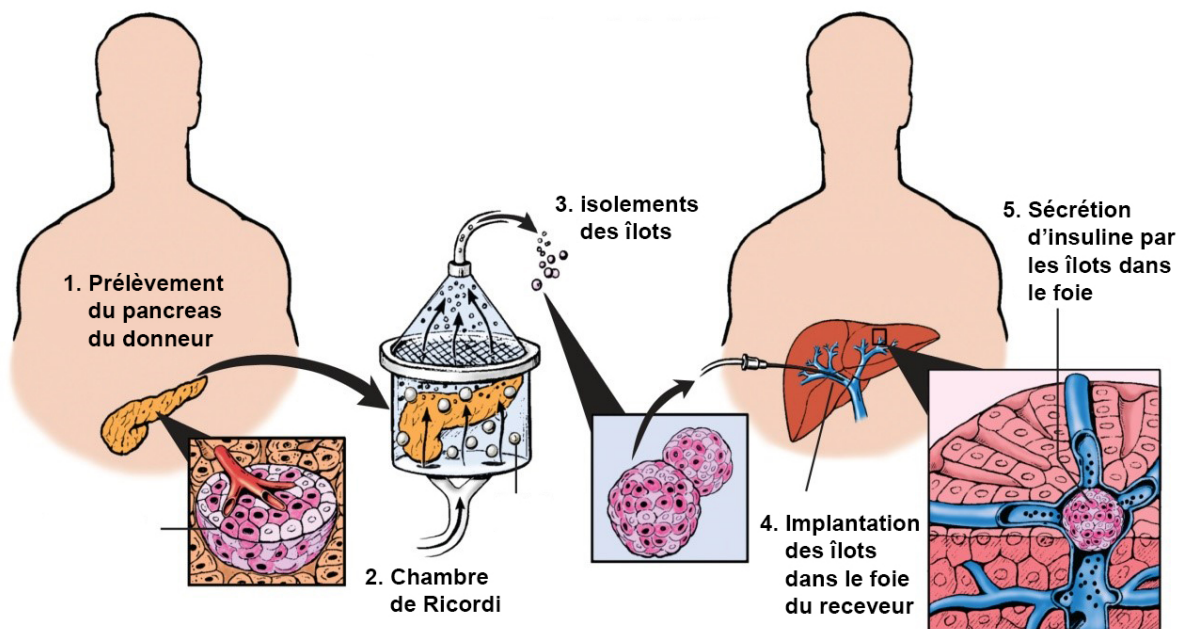


Figure 13 : Les étapes de l'allogreffe d'îlots de Langerhans [60]

L'injection des îlots pancréatiques est ensuite réalisée par voie chirurgicale à l'aide d'un cathéter implanté le long de la veine porte ou par voie percutanée transhépatique. Les îlots sont injectés en 30 à 45 minutes. Trois injections sont nécessaires en moyenne afin de remplacer l'intégralité des îlots pancréatiques défectueux chez le patient. Le rendement de la technique d'isolement des îlots de Langerhans est relativement faible puisque seulement 30 à 40 % des îlots du donneur sont récupérés. 2 à 3 pancréas de donneurs sont nécessaires afin d'effectuer une greffe allogénique d'îlots pancréatiques chez un receveur.

Le patient reçoit un traitement immunosuppresseur longue durée à la suite de la transplantation comme pour toutes les greffes qui peut être à l'origine d'effets indésirables graves ; c'est pourquoi la sélection des patients doit être effectuée avec soin.

La technique est validée, l'objectif est donc de rendre la greffe d'îlots pancréatiques accessible à un plus grand nombre de patients. [61]

### C. Transplantation d'îlots de Langerhans en France

C'est en juillet 2020 que la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis favorable pour la prise en charge de la transplantation d'îlots pancréatiques selon des indications bien définies. Jusqu'ici la greffe d'îlots était pratiquée uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

La HAS considère donc que “le risque lié aux hypoglycémies sévères non ressenties, le besoin pour ces patients diabétiques de bénéficier d'un meilleur contrôle glycémique et le caractère particulièrement instable du diabète secondaire à une pancréatectomie totale, estime que la transplantation d'îlots pancréatiques (ou de Langerhans) (TIL) constitue une modalité thérapeutique dans les indications suivantes :

- patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  ou des hypoglycémies sévères (allogreffe)
- patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).” [62]

De plus, la transplantation d'îlots de Langerhans par allogreffe chez les patients non urémique est un traitement de dernier recours thérapeutique après l'échec d'une prise en charge du diabète. Une seconde indication est possible pour ces patients après échec du greffon pancréatique après une double greffe rein-pancréas.

Concernant les modalités de prélèvement de pancréas, il doit être réalisé par un chirurgien selon les recommandations de l'Agence de BioMédecine ainsi que l'acheminement au centre d'isolement des îlots. Afin que la réponse thérapeutique soit optimale, la quantité d'îlots greffés doit être supérieure à 10 000 IEQ/kg de poids de receveur. De plus, la sélection des patients ainsi que leur préparation, leur greffe et leur suivi doivent être assurés par une équipe comprenant plusieurs professionnels de santé et doivent comprendre au minimum :

- un diabétologue
- un médecin spécialiste de la transplantation ou diabétologue formé à la gestion de l'immunosuppression
- un chirurgien et/ou un radiologue interventionnel
- une astreinte 24h/24h par les équipes de diabétologie et de transplantation ainsi qu'un anesthésiste réanimateur
- des collaborateurs paramédicaux : infirmier (ère), diététicien(ne)
- un anatomopathologiste

Le choix entre les différentes modalités de traitements repose sur une décision partagée entre les professionnels de santé.

### 1. Le diabète instable

Une des indications de la transplantation d'îlots de Langerhans est réservée au patient présentant un diabète de type 1 instable. Il s'agit d'une forme particulière de diabète touchant 1 % des diabétiques de type 1. Elle est caractérisée par une variabilité glycémique extrême ainsi que des événements hypoglycémiques sévères et/ou des décompensations acidocétosiques fréquentes et imprévisibles. [63]

### 2. Attente de remboursement

La transplantation d'îlots pancréatiques a donc été validée par la HAS en 2020 mais reste toujours en attente de décisions quant au remboursement de l'acte.

#### D. La greffe de cellules souches

Les cellules souches pluripotentes (embryonnaires ou induites) présentent de nombreux avantages dont leur disponibilité et leur efficacité de différenciation. Le principe du traitement par cellules souches est étudié dans de nombreuses maladies et consiste en un remplacement des cellules défectueuses, les cellules bêta pour le diabète de type 1, par des cellules bêta saines pouvant produire de l'insuline.

Un traitement est à l'étude aux Etats -Unis, le VV-880, par les laboratoires Vertex Pharmaceuticals. Des cellules souches embryonnaires ont été transformées in vitro en cellules bêta fonctionnelles. Les cellules souches sont alors injectées au patient et remplacent alors les cellules bêta défectueuses. En octobre 2021, Vertex a annoncé des résultats qui semblent prometteurs puisque chez un patient traité avec le VV-880, après 90 jours, ses besoins en insuline auraient baissé de 91 %. En août 2022, une étude clinique a débuté son recrutement au Canada. Cependant l'étude a été placée en attente aux Etats-Unis par la FDA. [64]

### III. Pancréas artificiels

#### A. Qu'est-ce qu'un pancréas artificiel ?

Le système de pancréas artificiel également appelé système à boucle fermée est une technologie et une innovation pour le traitement du diabète de type 1. Il est composé d'un capteur de glycémie en continue, d'une pompe à insuline et d'un algorithme. (Figure 14) Le principe est le suivant : le capteur de glucose mesure en continu la glycémie et va transmettre ces informations à la pompe à insuline qui va, grâce à l'algorithme, être capable d'ajuster le débit basal d'insuline en fonction de la glycémie. Ainsi, en réponse aux augmentations ou baisses de la glycémie, la pompe à insuline ajuste automatiquement le débit de l'insuline. [65]

Le système de pancréas artificiel peut être composé de 2 ou 3 éléments communiquant entre eux par Bluetooth, à savoir :

- un capteur de glycémie
- une pompe à insuline
- un algorithme d'intelligence artificielle qui peut être soit intégré dans la pompe à insuline directement soit hébergé par un terminal (exemple un smartphone.) [66]

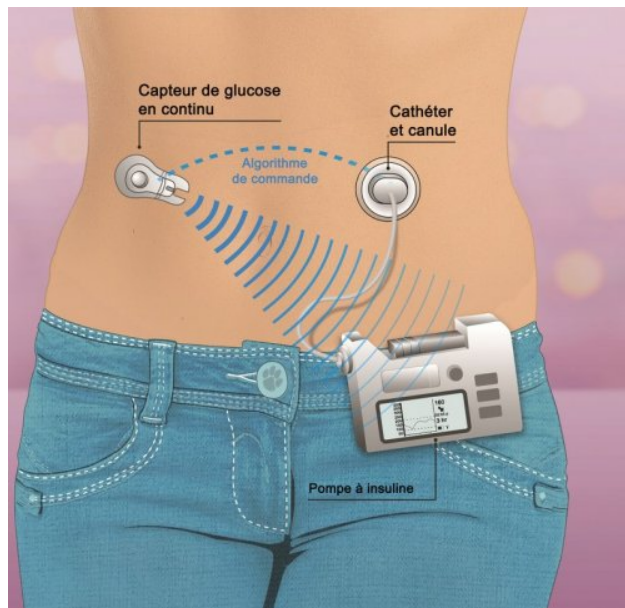


Figure 14 : Éléments composant le pancréas artificiel [67]

En clair, ce dispositif médical vise à reproduire les fonctions d'un pancréas et permet un meilleur équilibre glycémique. Il permet ainsi de diminuer la charge mentale pour le patient que représente la gestion d'un diabète de type 1. Il s'agit d'un système semi-automatique puisqu'il nécessite l'intervention de l'homme. Ces dispositifs ne peuvent pas générer de manière autonome les bolus d'insuline à réaliser lors des différents repas ou encas ingérés mais également lors de la pratique d'une activité physique. [68]

Le pancréas artificiel ne s'adresse pas à tous les patients diabétiques mais uniquement aux patients atteints de diabète de type 1 ainsi qu'aux patients atteints de diabète insulino-dépendant, à partir de l'âge de 6 ans et étant sous pompe à insuline depuis au moins 6 mois avec un équilibre glycémique insuffisant.

#### B. Les différents dispositifs de pancréas artificiels disponibles

Aujourd'hui, en France, 3 dispositifs de boucle fermée hybride ont reçu le marquage CE, c'est-à-dire qu'ils sont conformes aux exigences applicables en Europe et définies par la directive européenne 93/42/CEE. [69]

Il s'agit des systèmes :

- Diabeloop (DBLG1)
- Medtronic (SmartGuard)
- Tandem (control-IQ)



Ces trois dispositifs ont leurs spécificités ainsi que leurs indications propres.

## 1. Système Diabeloop (DBLG1)

### a) Diabeloop

Diabeloop est une medtech française créée en 2015 par le docteur Guillaume Charpentier, diabétologue à Grenoble, mais c'est en 2011 que le Docteur Charpentier initie le projet de recherche médical. En novembre 2018 le dispositif médical DBLG1 de diabeloop obtient le marquage CE. [70] En 2021, le remboursement du dispositif est accordé par la HAS.

Le lancement commercial a été fait dans plusieurs pays européen notamment l'Allemagne, la Suisse, les Pays-Bas, l'Espagne et l'Italie en partenariat avec Roche Diabetes Care.

### b) Description du système DBGL

Il s'agit d'un système de boucle semi-fermée composé de trois éléments (figure 15) qui communiquent entre eux par Bluetooth :

- Un système de mesure en continu du glucose interstitiel composé d'un capteur et un transmetteur
- Une pompe à insuline avec tubulure externe
- Un terminal mobile (smartphone android Sony XZ1) hébergeant le logiciel

Toutes les cinq minutes, les données de glycémie mesurées par le capteur de glucose en continu sont envoyées à l'algorithme DBLG1 via Bluetooth. Ces données sont alors analysées en temps réel via le terminal qui calcule et ajuste la dose d'insuline à injecter en fonction des paramètres personnalisés du patient. On parle alors de boucle fermée hybride.



Figure 15 : Les éléments du système Diabeloop [71]

- Le système de mesure en continu du glucose interstitiel

Le dispositif médical est compatible avec le capteur de glucose en continu Dexcom G6. Il est composé d'un capteur à insérer au niveau de l'abdomen en sous-cutané devant être changé tous les 10 jours. Il est également composé d'un transmetteur qui s'enclenche directement sur le capteur et transfère la valeur de glucose toutes les 5 minutes.

- La pompe à insuline

La pompe à insuline utilisée avec le système DBLG1 est la pompe à insuline réutilisable Kaleido® avec tubulure extérieure. Elle s'utilise avec les insulines Humalog® et Novorapid® qui sont des insulines à action rapide. Les données relatives à la pompe sont affichées par le terminal mobile.

- Le terminal mobile

Le terminal mobile a plusieurs fonctions : il permet de visualiser les informations relatives à la glycémie, l'insuline et l'état du système, de contrôler la pompe à insuline, d'indiquer les repas ou activités physiques. Il héberge le logiciel DBLG1 permettant la connexion des 3

dispositifs du système. Il est verrouillé et ne fonctionne qu'avec la pompe à insuline Kaleido® et le capteur.

c) Etude SP7 [72]

Il s'agit d'une étude multicentrique dont les résultats ont été publiés en 2019 comparant l'efficacité et la sécurité du système DBLG1 (groupe boucle semi-fermée) par rapport à une insulinothérapie administrée par une pompe à insuline (groupe boucle ouverte) pendant 12 semaines. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient diabétique de type 1 depuis au moins deux ans
- traitement par pompe à insuline depuis au moins 6 mois
- HbA1c  $\leq 10$
- besoin en insuline  $\leq 50$  UI/jour

La diminution du ressenti des hypoglycémies ou les hypoglycémies sévères au cours des 12 derniers mois étaient des critères d'exclusion. Le critère de jugement principal était le temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL).

Au total, 63 patients ont été randomisés : 32 patients dans le groupe boucle fermée (BF) et 31 patients dans le groupe boucle ouverte (BO). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (tableau 5).

Paramètre	BF (DBLG1) (n=63)	BO (n=63)	Différence	p
Moyenne ( $\pm$ erreur standard)	68,5 ( $\pm$ 1,2)	59,4 ( $\pm$ 1,3)	9,2 ( $\pm$ 1,4)	$p < 0,0001$
95% IC	66,1 - 71	56,9 - 61,8	6,4 - 11,9	

BF = boucle semi-fermée ; BO = boucle ouverte.

Tableau 5 : pourcentage de temps passé en normoglycémie

Les résultats montrent que la proportion pendant laquelle les patients se trouvaient en normoglycémie était plus élevée dans le groupe boucle fermée (68,5%) que dans le groupe boucle ouverte (59,4%). Le système DBLG1 améliore donc le contrôle glycémique par rapport aux pompes à insuline externes. Les résultats d'autres critères secondaires comme la différence d'HbA1c entre la fin et le début de la période de traitement ou le temps passé en hypoglycémie vont également en ce sens.

#### d) Indications

Les indications retenues pour le système DIABELOOP sont les suivantes :

“Patients diabétiques de type 1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c  $\geq$  8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq$  4/j).” [72]

### 2. Système Medtronic (MINIMED 780G) [73]

#### a) Le système MINIMED 780G

La société Medtronic a obtenu le marquage CE pour son système en boucle semi-fermée MiniMed 780G en juin 2020. C'est ensuite, en octobre 2020, que la HAS rend son avis et autorise le remboursement de ce système. Le système est composé de 2 éléments communiquant entre eux par Bluetooth :

- Une pompe à insuline externe MINIMED 780G
- Un système de mesure en continu du glucose interstitiel comprenant un capteur et un transmetteur.

Le système nécessite, néanmoins, des mesures de glycémie capillaire et fonctionne avec le lecteur de glycémie Accu-Check Guide® qui permet d'envoyer à distance automatiquement ces mesures de glycémie à la pompe à insuline.

#### b) Les éléments du système MINIMED 780G

- Le système de mesure en continu du glucose interstitiel

Le capteur utilisé est le capteur GUARDIAN SENSOR 3®. Il s'insère au niveau de l'abdomen en sous-cutané. Le transmetteur GUARDIAN LINK 3 BLU® transmet à la pompe les informations issues du capteur toutes les 5 minutes.

Ce système en boucle semi-fermée permet de calculer et administrer la dose d'insuline basale au patient automatiquement.

L'intervention du patient reste néanmoins nécessaire afin de :

- Réaliser les calibration en vérifiant la glycémie capillaire 2 heures après la mise en place du capteur puis au moins 2 fois par jour.
  - Valider l'administration d'un bolus
  - Entrer manuellement les informations relatives aux repas, au resucrage et à l'activité physique
- 
- La pompe à insuline MINIMED 780G

Cette pompe à insuline intègre la technologie SmartGuard et héberge un algorithme.

La pompe s'utilise soit, selon un mode dit manuel, soit selon un mode dit automatique :

- Le mode, dit manuel, permet d'utiliser la pompe à insuline avec ou sans le capteur et les fonctions arrêt hypo et/ou arrêt avant hypo.
  - Le mode, dit automatique, ou "mode Auto SmartGuard" permet l'ajustement automatique de l'insuline basale. Une période d'initialisation de 2 jours est nécessaire avant l'activation de ce mode. Plusieurs modules de sécurité existent afin de contrôler le fonctionnement du système et ainsi vérifier que la dose d'insuline à délivrer correspond aux valeurs limites paramétrées au préalable.
- Ce mode peut être utilisé que pour les patients nécessitant une dose d'insuline quotidienne totale comprise entre 8 et 250 unités d'insuline.

### c) Indications

Les indications retenues pour le système MINIMED 780G sont les suivantes :

“ Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline  $\geq 8$  unités par jour) par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ ).”

### 3. Système Tandem

#### a) Le système Control-IQ

La société Tandem Diabetes Care a développé le système Control-IQ. [74]

Le système a obtenu le marquage CE et le remboursement a été accordé par la HAS en avril 2022. Le système est composé de deux éléments :

- La pompe à insuline externe : T : SLIM X2® contenant la technologie CONTROL-IQ et héberge l'algorithme
- Le système de mesure en continu du glucose interstitiel : G6, Dexcom®

Ces deux éléments communiquent entre eux par Bluetooth.

#### b) Description du système

- Système de mesure en continu du glucose interstitiel G6, Dexcom®

Le capteur s'insère en sous-cutané au niveau de l'abdomen. Le transmetteur se place ensuite sur le transmetteur et transfère ainsi les données relatives au glucose interstitiel.

Aucune calibration n'est nécessaire pour l'utilisation de ce système. Cependant, après la pose du capteur, il existe une phase d'initialisation pendant laquelle aucune valeur de glucose interstitiel n'est visible. Un lecteur de glycémie capillaire est alors indispensable afin de réaliser l'autosurveillance.

- La pompe à insuline externe SLIM X2®

La pompe à insuline héberge le système CONTROL-IQ.

La pompe s'utilise selon un mode, dit manuel, ou un mode, dit automatique. Ce dernier permet l'ajustement de l'insuline basale.

#### c) Indications

Les indications retenues pour le système CONTROL-IQ sont les suivantes :

“Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans (avec une dose quotidienne totale d'insuline  $\geq 10$  unités par jour), dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c  $\geq 8\%$ ) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite

par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ ).”

Chaque système possède donc ses spécificités et des indications différentes. Le choix se fait donc en fonction des besoins du patient et un modèle ne peut pas correspondre à tous les patients.

Les systèmes en “boucle fermée totale” ne sont pas encore disponibles mais ils permettront de contrôler la glycémie sans intervention du patient.

Ainsi, les contraintes liées à la maladie du diabète seront minimisées.

## CONCLUSION

L'incidence et la prévalence du diabète ne cessant d'augmenter, les efforts de recherche se sont intensifiés et de nouveaux traitements sont prometteurs. Aider les patients à mieux prendre en charge leur maladie et améliorer leur qualité de vie reste l'objectif premier. Au cours de ce travail, nous avons étudié trois nouveaux traitements du diabète de type 1 : l'immunothérapie, la thérapie cellulaire et le pancréas artificiel.

L'immunothérapie, et plus particulièrement le Teplizumab, d'après plusieurs études, a permis de retarder la progression du diabète de type 1 chez des patients à risques. Ce type de traitement apparaît alors comme la possibilité d'une réelle prévention. Il s'agit d'une révolution dans la prise en charge du diabète de type 1.

La thérapie cellulaire et notamment la transplantation d'îlots de Langerhans donne de bons résultats. Des patients ont pu s'affranchir du traitement par insuline, l'équilibre glycémique est atteint mais ce type de transplantation à des indications bien précises. De plus, le manque de donneurs et le traitement immunosuppresseur restent des freins à ce type de traitement. La greffe de cellules souches est une perspective de traitement prometteuse également.

Le pancréas artificiel est le dispositif le plus accessible à ce jour. En effet, il a prouvé son efficacité dans l'amélioration de l'équilibre glycémique. Les patients sont globalement satisfaits de leur dispositif. Des progrès peuvent être encore fait notamment afin de réduire les contraintes liées à l'utilisation d'un tel dispositif. L'éducation thérapeutique et la prise en charge personnalisée restent la clé de la réussite d'un traitement par pancréas artificiel.

Tous ces nouveaux traitements constituent une avancée majeure dans la prise en charge du diabète de type 1, cependant ils ne s'adressent pas à tous les patients diabétiques de type 1 mais seulement à une minorité à ce jour.

Le rôle du pharmacien reste indispensable à toutes les étapes : de la recherche, à la conception, des études cliniques à la mise sur le marché, de la prévention à l'éducation thérapeutique en passant par la dispensation à l'officine.



## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] «Chiffres du diabète,» [En ligne]. Available: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/#:~:text=En%202019%2C%20plus%20de%204,atteinte%20de%20diab%C3%A8te%20par%20an.> . [Accès le avril 2022].
- [2] IDF diabetes Atlas, 2021. 10th edition.
- [3] A. Grimaldi, Traité de diabétologie, Lavoisier, 2009 2ème édition.
- [4] S. p. France, «Le diabète en France,» 10 novembre 2021. [En ligne]. Available: Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020> . [Accès le 10 avril 2022].
- [5] I. n. d. l. s. e. d. é. économiques, «Taux d'incidence, définition,» [En ligne]. Available: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060>. [Accès le avril 2022].
- [6] L. Monnier, Diabétologie, Elsevier Masson, 2019.
- [7] «Qu'est-ce que le diabète ?,» 2 janvier 2021. [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/definition>.
- [8] HAS, «Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Méthode "Recommandations pour la pratique clinique",» 2013. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf).
- [9] A. H. e. A. Grimaldi, Guide pratique du diabète, Elsevier Masson , 2019.
- [10] VIDAL, «Diabète de type 2 : prise en charge initial,» [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html#objectifs-de-la-prise-en-charge>.
- [11] W. H. Organization, 1999. [En ligne]. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf)].
- [12] S. B. C. K. C. E. V. A. B. Y. e. a. . . . 2. Regnault N et (9), «Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse,» *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2016.
- [13] S. d. r. p. HAS., «Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel,» Juillet 2005. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete\\_gestationnel\\_synth.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf)].
- [14] [En ligne]. Available: <https://foie-pancreas-strasbourg.eu/pathologies/pancreas/>.
- [15] [En ligne]. Available: <https://www.docteurcliv.com/traitement/insuline.aspx>.
- [16] [En ligne]. Available: [https://www.researchgate.net/figure/Structures-primaires-de-a-la-BI-32169-et-du-b-glucagon-Le-cycle-macrolactame\\_fig8\\_319130169](https://www.researchgate.net/figure/Structures-primaires-de-a-la-BI-32169-et-du-b-glucagon-Le-cycle-macrolactame_fig8_319130169).
- [17] R. Mallone, «Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta,» INSERM U1016, 2017. [En ligne]. Available: [https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes\\_2017\\_mallone.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2017/jndes_2017_mallone.pdf).
- [18] AMELI, «Symptômes et diagnostic du diabète,» 13 décembre 2021. [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/diagnostic-diabete>.
- [19] HAS, «Guide de l'affection de longue durée, diabète de type 1 de l'adulte,» juillet 2007. [

- En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald8\\_guidemedecin\\_diabetetype1\\_revunp\\_vucd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf).
- [20] d. i. OMS, «Activité physique,» 26 novembre 2020. [En ligne]. Available: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
- [21] [En ligne]. Available: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/les-insulines-au-21e-siecle>.
- [22] [En ligne]. Available: <https://technologie-biomedicale-22.websself.net/a-propos>.
- [23] [En ligne]. Available: <http://icaledonie.e-monsite.com/pages/omnipod.html>.
- [24] AMELI, «Qu' est-ce que le dispositif appelé Affection Longue Durée (ALD),» 21 avril 2022. [En ligne]. Available: [https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-maladiechronique#:~:text=L'Affection%20longue%20dur%C3%A9e%20\(ALD,donnent%20pas%20les%20m%C3%AAs%20droits..](https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-maladiechronique#:~:text=L'Affection%20longue%20dur%C3%A9e%20(ALD,donnent%20pas%20les%20m%C3%AAs%20droits..)
- [25] «Parcours de soins du patient diabétique : surveillance, prise en charge,» 26 octobre 2020. [En ligne]. Available: <https://diabete.dietis.fr/blog-diabete/133-soins-et-diabete-type2.html>.
- [26] «sophia, service d'accompagnement de l'Assurance Maladie,» 29 avril 2022. [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/sophia/service-sophia-assurance-maladie#:~:text=sophia%20est%20le%20service%20d,r%C3%A9duire%20les%20risques%20de%20complications..>
- [27] D. S. Duméry, «Diabète de type 1 et risques cardiovasculaires, une réalité à affronter, » [En ligne]. Available: [https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/diabete-de-type-1-et-risques-cardiovasculaires-une-realite-a-affronter#:~:text=\\*\\*Facteurs%20de%20risque%20majeurs,lipidique\)%2C%20tabagisme%2C%20ob%C3%A9sité%20sit%C3%A9..](https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/diabete-de-type-1-et-risques-cardiovasculaires-une-realite-a-affronter#:~:text=**Facteurs%20de%20risque%20majeurs,lipidique)%2C%20tabagisme%2C%20ob%C3%A9sité%20sit%C3%A9..)
- [28] [En ligne]. Available: [https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/diabete-de-type-1-et-risques-cardiovasculaires-une-realite-a-affronter#:~:text=\\*\\*Facteurs%20de%20risque%20majeurs,lipidique\)%2C%20tabagisme%2C%20ob%C3%A9sité%20sit%C3%A9..](https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/diabete-de-type-1-et-risques-cardiovasculaires-une-realite-a-affronter#:~:text=**Facteurs%20de%20risque%20majeurs,lipidique)%2C%20tabagisme%2C%20ob%C3%A9sité%20sit%C3%A9..)
- [29] F. f. d. diabétiques, «l'HbA1c ou hémoglobine glyquée,» [En ligne]. Available: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>.
- [30] HAS, «La prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. Vivre avec un diabète de type 1,» avril 2007. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bd-07-058-diabete\\_enfant.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bd-07-058-diabete_enfant.pdf).
- [31] «L'éducation thérapeutique. Etre soigné nécessite d'apprendre à se soigner,» [En ligne]. Available: <https://www.ajd-diabete.fr/les-sejours-educatifs/education-therapeutique-01/>.
- [32] «Rapport de l'OMS-Europe, Therapeutic Patient Education,» 1996 traduit en français en 1998. [En ligne]. Available: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf).
- [33] «Elaborer et déclarer un programme d'éducation thérapeutique du patient,» 3 février 2021. [En ligne]. Available: <https://www.paca.ars.sante.fr/mettre-en-place-un-programme-deducation-therapeutique>.
- [34] H. recommandations, «Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation,» Juin 2007. [En ligne]. Available: <https://www.paca.ars.sante.fr/mettre-en-place-un-programme-deducation-therapeutique>.
- [35] ARS, «Les ateliers diabète,» 2017. [En ligne]. Available: <https://www.paris-diabete.com/wp->


- content/uploads/2017/11/programme-avec-dates-suppl%C3%A9mentaires.pdf.
- [36] [En ligne]. Available: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/delivrance-bandelettes>.
- [37] [En ligne]. Available: <https://www.accu-chek.fr/autopiqueur/fastclix>.
- [38] [En ligne]. Available: <https://myfreestyle.be/fr/produit/autopiqueur-et-lancettes/>.
- [39] [En ligne]. Available: <https://www.gammeonetouch.fr/produit/accessoires/onetouch-delica-plus>.
- [40] [En ligne]. Available: <https://www.dastri.fr/espace-presse/visuels/illustration-contenants/>.
- [41] S. Diabete, «QU'EST-CE QUE LE CARNET DE SUIVI GLYCÉMIQUE ?», [En ligne]. Available: <https://www.sanofi-diabete.fr/comprendre-diabete/mesures-de-la-glycemie/suivi-autosurveillance-glycemique/carnet-suivi-glycemique>.
- [42] F. F. d. Diabétiques, «LA MESURE DU GLUCOSE EN CONTINU», [En ligne]. Available: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>.
- [43] [En ligne]. Available: <https://www.freestylelibre.lu/libre/decouvrir/demarrer-avec-freestylelibre.html>.
- [44] D. Paitraud, «Diabète : FREESTYLE LIBRE 2 disponible en pharmacie et remboursable depuis le 1er juin 2021,» 10 juin 2021. [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/actualites/27226-diabete-freestyle-libre-2-disponible-en-pharmacie-et-remboursable-depuis-le-1er-juin-2021.html>.
- [45] D. 66, «Free Style Libre : les principales études,» 14 septembre 2021. [En ligne]. Available: <https://www.diabete66.fr/free-style-libre-les-etudes/>.
- [46] V. Recos, «diabète de type 1,» 8 mars 2022. [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html#prise-en-charge>.
- [47] HAS, «DISPOSITIFS MEDICAUX POUR AUTOSURVEILLANCE ET AUTOTRAITEMENT REVISION DES DESCRIPTIONS GENERIQUES DE LA LISTE DES PRODUITS ET PRESTATIONS REMBOURSABLES,» Janvier 2007. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport\\_autotraitement\\_autocontrôle.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_autotraitement_autocontrôle.pdf).
- [48] P. L. A. R. V. B. K. G. V. P. D. R. H. R. M. S. J. L. A. Feutren G, «Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial.,» *The Lancet*, 1986.
- [49] E. T. J. P. a. J. F. B. L. Chatenoud, «Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice.,» *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1, p. 123–127, 1994.
- [50] W. H. J. A. A. E. P.-R. L. T. D. D. S. E. G. D. M. H. D. X. R. A. Z. J. A. B. Kevan C Herold 1, «Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus,» 30 May 2002. [En ligne]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037148/>.
- [51] M. B. N. B. P. S. A. L. P. J. A. B. P. e. a. f. t. T. 1. D. T. S. G. Kevan C. Herold, «An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes,» *The New England Journal of Medicine*, n° 1603-613, 15 august 2019.
- [52] «Essai récent sur le diabète de type 1 évaluant l'efficacité et l'innocuité du teplizumab,» [En ligne]. Available: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03875729>.
- [53] «Immunothérapie préventive Monoclonal Anticorps Teplizumab appliqué pour l'inscription aux États-Unis,» 3 Avril 2020. [En ligne]. Available: <http://m.fr.hspchem.com/news/preventive-immunotherapy-monoclonal-antibody-t-33665129.html>.
- [54] E. M. Agency, «on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and on the granting

- of a deferral and on the granting of a waiver for Teplizumab (EMA-000524-PIP01-08),» 2010.
- [55] R. M. B. T. B. P. Morel, «La transplantation d'îlots de Langerhans ou de pancréas dans le traitement du diabète de type 1,» 2006. [En ligne]. Available: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-68/la-transplantation-d-ilots-de-langerhans-ou-de-pancreas-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-1#tab=tab-read>.
- [56] M. B. J. R. L. P. E. A. R. M. G. S. K. P. E. T. M. G. L. W. M. N. M. K. M. A. R. V. R. P. A.M. JAMES SHAPIRO, «ISLET TRANSPLANTATION IN SEVEN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING A GLUCOCORTICOID-FREE IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMEN,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, 2000.
- [57] \*. M. C. \*. J. K.-C. M.-C. V. \*. F. P. \*. Kanza Benomar\*, «L'allogreffe d'îlots de Langerhans,» *Le Courrier de la Transplantation*, vol. XVII, 2017.
- [58] M.-C. V. L. K. A. W. S. B. C. T. S. G. D. B. J.-L. B. C. C. R. T. S. L. J. K.-C. E. R. A. P. Sandrine Lablanche, «Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial,» *The Lancet*, May 15, 2008.
- [59] «La transplantation de cellules pancréatiques pour soigner le diabète de type 1,» 4 juin 2018. [En ligne]. Available: <https://newsroom.univ-grenoble-alpes.fr/sciences-et-technologies/la-transplantation-de-cellules-pancreatiques-pour-soigner-le-diabete-de-type-1-355201.kjsp>.
- [60] [En ligne]. Available: <https://newsroom.univ-grenoble-alpes.fr/sciences-et-technologies/la-transplantation-de-cellules-pancreatiques-pour-soigner-le-diabete-de-type-1-355201.kjsp>.
- [61] V. Gmyr, «Le traitement du diabète de type 1 par thérapie cellulaire,» 2021. [En ligne]. Available: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pharmacologie/le-traitement-du-diabete-de-type-1-par-therapie-cellulaire>.
- [62] HAS, «Transplantation d'îlots pancréatiques,» 20 juillet 2020. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3114652/fr/transplantation-d-ilots-pancreatiques](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114652/fr/transplantation-d-ilots-pancreatiques).
- [63] HAS, «RAPPORT D'EVALUATION Transplantation d'îlots pancréatiques,» 16 juillet 2020. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/transplantation\\_ilots\\_pancreatiques.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/transplantation_ilots_pancreatiques.pdf).
- [64] BETTER, «VX-880: Une nouvelle thérapie expérimentale dérivée de cellules souches pour le traitement du diabète de type 1,» 10 11 2021. [En ligne]. Available: <https://type1better.com/fr/vx-880-une-nouvelle-therapie-experimentale-derivee-de-cellules-souches-pour-le-traitement-du-diabete-de-type-1/>.
- [65] BETTER, «Deux systèmes de pancréas artificiel commerciaux bientôt disponibles au Canada,» 18 02 2021. [En ligne]. Available: <https://type1better.com/fr/deux-systemes-d-e-pancreas-artificiel-commercialis-bientot-disponibles-au-canada/>.
- [66] «ZOOM SUR LE PANCRÉAS ARTIFICIEL ENFIN COMMERCIALISÉ ET REMBOURSÉ EN FRANCE,» 10 janvier 2022. [En ligne]. Available: <https://www.diabete66.fr/zoom-sur-le-pancreas-artificiel-enfin-commercialise-et-rembourse-en-france/>.
- [67] [En ligne]. Available: <https://www.reseau-canope.fr/docsciences/Le-pancreas-artificiel.html>.
- [68] D. Mag, «Les boucles fermées disponibles en France,» 02 2022. [En ligne]. Available: <https://www.dinnosante.fr/fre/33/etre-attentif-a-sa-sante/au-quotidien/les-boucles-fermees-disponibles-en-france>.
- [69] G. Promé, «Procédures d'évaluation de la conformité – directive 93/42/CEE,» 20 janvier 2015. [En ligne]. Available: <https://www.qualitiso.com/marquage-ce-dispositif-medical/>.

- [70] diabeloop, «Diabeloop, jeune entreprise qui favorise l'intelligence collective,» [En ligne]. Available: <https://www.diabeloop.fr/entreprise>.
- [71] [En ligne]. Available: <https://support.diabeloop.com/hc/fr/articles/360012977839-Avec-quels-capteurs-de-glyc%C3%A9mie-le-DBLG1-System-est-il-compatible->.
- [72] HAS, «Avis de la CNEDIMTS,» 28 janvier 2020. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5998\\_DBLG1%205998\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5998_DBLG1%205998_occultation.pdf).
- [73] HAS, «SYSTÈME MINIMED 780G Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I,» 19 octobre 2021. [En ligne]. Available: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564\\_SYSTEME%20MINIMED%20780G\\_19\\_octobre\\_2021\\_\(6564\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564_SYSTEME%20MINIMED%20780G_19_octobre_2021_(6564)_avis.pdf).
- [74] P. S. N. T.-R. L. C. M. J. E. R. e. a. S. Franc, «Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français,» *Médecine des maladies métaboliques*, septembre 2020.
- [75] [En ligne]. Available: <https://www.lillydiabete.fr/assets/pdf/mon-carnet-dauto-surveillance-glycemique.pdf>.

## ANNEXES
















### Annexe 1 : Ordonnance bizonne

 n° 14465*01	<h3>Ordonnance bizonne</h3> <p>Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.</p>
Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et adresse)</i>	Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement (n° A4, FINOSS ou SIRET))</i>
Identification du patient <i>(nom de famille (de naissance) et prénom (de naissance) et adresse (de naissance) (à compléter par le prescripteur))</i> n° d'inscriptions (à compléter par l'interlocuteur)	
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)	
zone 1	
Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)	
Zone 2	
Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L. 114-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).	
S 3321b	





### Annexe 3 : Exemple d'un carnet de surveillance glycémique. [75]

Semaine du \_\_\_\_\_ au \_\_\_\_\_

	Matin 		Journée 			Soirée 			Nuit 		Observations	
	Glycémie au réveil 	Insuline avant le petit-déj. 	Glycémie après petit-déj.* 	Glycémie avant déj. 	Insuline déj. 	Glycémie après déj.* 	Glycémie avant dîner 	Insuline du dîner 	Glycémie après dîner* 	Insuline du coucher 		Glycémie au coucher 
Lundi												
Mardi												
Mercredi												
Jeudi												
Vendredi												
Samedi												
Dimanche												

\* Après repas = ..... h après le début du repas

 Insuline rapide  
 Insuline lente



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*