



HAL
open science

Les actualités thérapeuthiques et de suivi en diabétologie chez les carnivores domestiques

Éloïse Wurtz

► **To cite this version:**

Éloïse Wurtz. Les actualités thérapeuthiques et de suivi en diabétologie chez les carnivores domestiques. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-04075582

HAL Id: dumas-04075582

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04075582v1>

Submitted on 20 Apr 2023

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

Année 2022

LES ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES ET DE SUIVI EN DIABÉTOLOGIE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 24 novembre 2022

par

Eloïse, Sophie WURTZ

sous la direction de

Morgane CANONNE-GUIBERT

JURY

Présidente du jury :	Mme Fanny PILOT-STORCK	Professeure à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

À Mme Fanny STORCK, Présidente du Jury de cette thèse et Professeure à l'EnvA,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,
Hommages respectueux.

À Mme Morgane CANONNE-GUIBERT, Maître de conférences à l'EnvA,
Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et m'avoir suggéré ce très beau sujet de thèse ; et pour m'avoir accompagnée et guidée durant ce travail avec une disponibilité et une bienveillance inégalables,
Sincères remerciements.

À Mme Ghita BENCHEKROUN, Maître de conférences à l'EnvA,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,
Tous mes remerciements.

À l'ensemble des professeurs et des équipes de l'EnvA, pour leur enseignement et leur accompagnement. C'est une fierté de faire partie de la communauté des vétérinaires formés à l'EnvA. Une pensée particulière à Mme Colmin pour sa bienveillance.

À ma famille, pour m'avoir toujours soutenue dans mes études et m'avoir aidée à accomplir mon rêve, je vous remercie infiniment.

À mes amis de l'école et d'avant, pour tous ces incroyables moments passés ces cinq dernières années, merci.

À toute l'équipe de la clinique vétérinaire GAUVERT, pour m'avoir accueillie à la clinique depuis plus de 10 ans et m'avoir transmis la passion de la médecine vétérinaire, merci pour tout.

À Sébastien, pour ta présence à mes côtés pendant la réalisation de ce travail, merci mon amour. J'essaierai de te soutenir autant pour ta propre thèse.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	9
Liste des abréviations.....	11
Introduction.....	13
1. État des connaissances et consensus antérieurs concernant le diabète sucré du chien et du chat.....	15
1.1. Physiologie du diabète sucré - Rappels.....	15
1.1.1. <i>Définition et pathologie</i>	15
1.1.1.1. Définition et pathophysiologie.....	15
1.1.1.2. Signes cliniques.....	16
1.1.2. <i>Particularités chez le chat</i>	16
1.1.2.1. Épidémiologie.....	16
1.1.2.2. Hyperglycémie de stress.....	17
1.1.2.3. Glucotoxicité.....	17
1.1.2.4. Polyneuropathie.....	17
1.1.3. <i>Particularités chez le chien</i>	18
1.1.3.1. Épidémiologie.....	18
1.1.3.2. Cataracte.....	19
1.2. Diagnostic.....	20
1.2.1. <i>Suspicion anamnestique</i>	20
1.2.2. <i>Suspicion clinique</i>	20
1.2.3. <i>Mise en évidence d'une hyperglycémie persistante</i>	20
1.2.3.1. Glycémie.....	20
1.2.3.2. Glycémie capillaire.....	20
1.2.3.3. Dosage des fructosamines.....	21
1.2.4. <i>Analyse d'urine</i>	21
1.2.5. <i>Analyses sanguines</i>	21
1.2.5.1. Biochimie.....	21
1.2.5.2. Hémogramme.....	22
1.2.6. <i>Recherche et gestion des comorbidités liées au diabète sucré</i>	23
1.2.6.1. Surpoids, obésité, alimentation et manque d'exercice physique.....	23
1.2.6.1.1. Obésité et résistance à l'insuline.....	23
1.2.6.1.2. Alimentation et exercice physique.....	23
1.2.6.2. Pancréatite aiguë.....	23
1.2.6.3. Hypothyroïdie.....	24
1.2.6.4. Maladie rénale chronique.....	24
1.2.6.5. Hyperadrénocorticisme.....	25
1.2.6.6. Acromégalie.....	26
1.2.6.7. Gestation et diœstrus.....	27
1.2.6.8. Processus inflammatoire.....	27
1.2.6.9. Corticothérapie.....	28
1.3. Traitement.....	28
1.3.1. <i>Initiation du traitement</i>	28
1.3.1.1. Objectifs du traitement.....	28
1.3.1.2. Gestion de l'alimentation.....	28
1.3.1.3. Gestion de l'exercice.....	29
1.3.2. <i>Insulinothérapie</i>	29
1.3.2.1. Principe.....	29
1.3.2.2. Formation du propriétaire.....	30
1.3.2.3. Caninsulin®.....	30

1.3.2.4.	Prozinc®	31
1.3.2.5.	Lantus®	31
1.3.3.	<i>Traitements adjuvants</i>	32
1.3.3.1.	Sulfonylurées (glipizide)	32
1.3.3.2.	Inhibiteurs de l'α-glucosidase (acarbose)	32
1.4.	Suivi	33
1.4.1.	<i>Principe</i>	33
1.4.2.	<i>Suivi clinique à domicile</i>	33
1.4.3.	<i>Mesures isolées de glycémie</i>	34
1.4.4.	<i>Courbes de glycémie</i>	34
1.4.4.1.	En hospitalisation	34
1.4.4.2.	À domicile	35
1.4.4.3.	L'effet Somogyi	36
1.4.5.	<i>Suivi des fructosamines</i>	36
1.4.6.	<i>Mesure du glucose urinaire</i>	37
1.4.6.1.	Principe	37
1.4.6.2.	Bandelettes urinaires à domicile	37
1.5.	Pronostic	37
1.5.1.	<i>La décision d'euthanasie</i>	37
1.5.2.	<i>Rémission</i>	38
1.5.3.	<i>Pronostic chez les animaux traités</i>	38
1.6.	Crise acidocétosique	39
1.6.1.	<i>Pathophysiologie</i>	39
1.6.2.	<i>Signes cliniques</i>	40
1.6.3.	<i>Diagnostic</i>	41
1.6.3.1.	Analyses sanguines	41
1.6.3.2.	Analyses d'urine	42
1.6.4.	<i>Examens complémentaires : recherche des complications</i>	42
1.6.4.1.	Biochimie rénale	43
1.6.4.2.	Ionogramme et gaz du sang	43
1.6.5.	<i>Prise en charge initiale</i>	43
1.6.5.1.	Fluidothérapie et complémentation ionique	43
1.6.5.2.	Insulinothérapie	45
1.6.6.	<i>Surveillance et gestion des complications</i>	46
1.6.6.1.	Hypoglycémie	46
1.6.6.2.	Hypokaliémie	46
1.6.7.	<i>Pronostic</i>	47
2.	Nouvelles actualités thérapeutiques et de suivi	48
2.1.	Nouvelles insulines	48
2.1.1.	<i>Protocoles d'évaluation d'une nouvelle insuline</i>	48
2.1.1.1.	La technique standard de clamp glycémique	48
2.1.1.2.	Test sur des animaux diabétiques	49
2.1.2.	<i>Insuline glargine 300 U/ml</i>	49
2.1.2.1.	Chez le chat	49
2.1.2.1.1.	Chez le chat sain	49
2.1.2.1.2.	Chez le chat diabétique	51
2.1.2.2.	Chez le chien	52
2.1.2.2.1.	Chez le chien sain	52
2.1.2.2.2.	Chez le chien diabétique	54
2.1.3.	<i>Insuline détémir</i>	55
2.1.3.1.	Chez le chat	56
2.1.3.1.1.	Chez le chat sain	56
2.1.3.1.2.	Chez le chat diabétique	56
2.1.3.2.	Chez le chien	57
2.1.3.2.1.	Chez le chien sain	57

2.1.3.2.2.	Chez le chien diabétique	58
2.1.4.	Insuline dégludec	60
2.1.4.1.	Chez le chat	60
2.1.4.1.1.	Chez le chat sain	60
2.1.4.1.2.	Chez le chat diabétique	61
2.1.4.2.	Chez le chien	61
2.1.4.2.1.	Chez le chien sain	61
2.1.4.2.2.	Chez le chien diabétique	62
2.2.	Une nouvelle molécule dans le traitement des chats diabétiques : l'exénatide	63
2.2.1.	<i>Exénatide de courte durée d'action</i>	63
2.2.2.	<i>Exénatide de durée d'action prolongée</i>	64
2.2.3.	<i>Recherches pour prolonger davantage la durée d'action de l'exénatide</i>	66
2.3.	Nouveau traitement par voie orale du chat diabétique : la vélagliflozine	67
2.4.	Technique d'administration : le stylo à insuline	68
2.5.	Holter glycémique	69
2.5.1.	<i>Principe</i>	69
2.5.2.	<i>Mise en place de l'appareil</i>	69
2.5.3.	<i>Interprétation des données acquises</i>	69
2.5.4.	<i>Limites des anciens modèles</i>	70
2.5.5.	Nouveau Holter glycémique Freestyle Libre®	71
2.5.5.1.	Présentation de l'appareil et mise en place	71
2.5.5.2.	Interprétation des données acquises	74
2.5.5.3.	Validation du Freestyle Libre® chez l'animal diabétique	75
2.5.5.3.1.	Validation chez le chien diabétique	75
2.5.5.3.2.	Validation chez le chat diabétique	76
2.6.	Gestion de la crise acidocétosique	78
2.6.1.	<i>Utilisation du holter glycémique Freestyle Libre® chez le chien</i>	78
2.6.2.	<i>Administration d'insuline lente chez le chat</i>	78
2.6.3.	Nouvelles insulines rapides	81
2.6.3.1.	Insuline lispro	81
2.6.3.1.1.	Chez le chien diabétique en crise acidocétosique	81
2.6.3.1.2.	Chez le chat diabétique en crise acidocétosique	82
2.6.3.2.	Insuline asparte	83
2.6.3.2.1.	Chez le chien diabétique en crise acidocétosique	84
2.6.3.2.2.	Chez le chat sain	85
2.7.	Conclusion	86
2.7.1.	<i>Chez le chien</i>	86
2.7.2.	<i>Chez le chat</i>	87
	Conclusion	91
	Liste des références bibliographiques	93

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du pancréas chez le chat (vue ventrale) (Barone, 1997).....	15
Figure 2 : Organisation des différents types de cellules pancréatiques (Gilor et al., 2016)	16
Figure 3 : Plantigradie chez un chat diabétique (Reusch, 2015a).....	17
Figure 4 : Schéma de la pro-insuline et de l'insuline (Nelson, 2015a).....	18
Figure 5 : Cataracte mature (à gauche) et hypermature (à droite) chez deux chiens (Service d'ophtalmologie du CHUVA).....	19
Figure 6 : Structure générale d'une lipoprotéine (Nachi, 2019).....	22
Figure 7 : Durées de survie attendues au moment du diagnostic de diabète sucré chez le chat en fonction de valeurs de créatininémie (mmol/l) (Callegari et al., 2013).....	25
Figure 8 : Courbes de survie selon la présence d'une maladie rénale chronique (MRC) à l'admission chez 334 chats diabétiques suivis au CHUVA (Caudron de Coquereaumont, 2021)	25
Figure 9 : Elargissement de la face (Reusch, 2015b) et prognathisme inférieur (Niessen, 2010) chez deux chats atteints d'acromégalie	26
Figure 10 : Elargissement de la face, macroglossie, exophtalmie et élargissement des espaces interdentaires chez un Berger Allemand atteint d'acromégalie (Fracassi et al., 2014)	27
Figure 11 : Apparence des produits Caninsulin® d'après « Caninsulin® », 2017 et « Vetpen® », 2022	30
Figure 12 : Apparence du produit Prozinc® (Chamard, 2019)	31
Figure 13 : Apparence du produit Lantus® d'après « Lantus® », 2022.....	31
Figure 14 : Molécule de glipizide d'après « Glipizide », 2019.....	32
Figure 15 : Molécule d'acarbose d'après « Acarbose », 2020.....	33
Figure 16 : Courbe de glycémie idéale chez le chien d'après « Courbe de glycémie », 2022	35
Figure 17 : Positionnement des mains et du glucomètre pour une mesure de la glycémie au niveau du pavillon de l'oreille chez un chat (Rudloff, 2017).....	35
Figure 18 : Illustration de l'effet Somogyi chez un chat après une injection d'insuline à T = 0 adapté de (Roomp et Rand, 2016).....	36
Figure 19 : Exemple de bandelettes urinaires Keto-Diastix® de la marque Bayer utilisables à domicile par les propriétaires d'après « Keto-Diastix® », 2022.....	37
Figure 20 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de 114 chats diabétiques nouvellement diagnostiqués (Callegari et al., 2013)	39
Figure 21 : Cascade de réactions intervenant dans la physiopathologie de la crise acidocétosique adaptée de Nelson, 2015b	40
Figure 22 : Concentration sanguine en bêta-hydroxybutyrate chez des chiens atteints de diabète cétosique (DK) ou acidocétosique (DKA) comparée avec des chiens atteints de diabète non cétosique (NDK) (Duarte et al., 2002).....	41
Figure 23 : Moyenne et intervalle de la glycémie mesurée au moment du diagnostic de diabète sucré acidocétosique chez 72 chiens et 20 chats (Nelson, 2015b)	42
Figure 24 : Influence d'une heure de fluidothérapie sur la glycémie chez quatre chiens présentant un diabète acidocétosique sévère, sans administration d'insuline (Nelson, 2015b)	44
Figure 25 : Ventroflexion de la tête chez un chat hypokaliémique (Blot, 2005)	47
Figure 26 : Schéma d'un profil d'action d'insuline obtenue avec la méthode de clamp isoglycémique d'après Saini et al., 2021	48
Figure 27 : Comparaison des profils d'action entre l'insuline glargine 100 U/ml (trait continu) et l'insuline glargine 300 U/ml (trait discontinu) chez huit chats (Saini et al., 2021).....	50

Figure 28 : Moyenne des profils d'action de l'insuline glargine 300 U/ml (trait gris) et de l'insuline dégludec (trait noir) chez sept chats (Gilor et al., 2019).....	51
Figure 29 : Variabilité de la glycémie (mesurée à partir des écarts-types des courbes de glycémie) chez huit chats diabétiques traités à l'aide d'injections d'insuline glargine 300 U/ml et d'une alimentation pauvre en glucides (Linari et al., 2022).....	52
Figure 30 : Exemples de profils d'action obtenus pour l'insuline détémir (trait noir) et l'insuline glargine 300 U/ml (trait gris) chez un chien présentant une courbe sans pic d'action pour l'insuline glargine 300 U/ml (Fink et al., 2018).....	53
Figure 31 : Médianes et intervalles de confiance de la glycémie (A) et de la concentration sanguine en un métabolite de l'insuline glargine (B) chez 12 chiens recevant 0,3 U/kg par voie sous-cutanée d'insuline glargine 300 U/ml (Gla-300) ou 100 U/ml (Gla-100) à T=0 (Werner et al., 2021)	54
Figure 32 : Coefficients de variation moyens sur une période de cinq jours d'injections biquotidiennes d'insuline porcine (PL), glargine 300 U/ml (IGla300) ou dégludec (IDeg) chez sept chiens (Miller et al., 2021)	55
Figure 33 : Apparence du produit Levemir® d'après « Levemir® », 2022.....	55
Figure 34 : Exemple de variabilité des profils d'action entre l'insuline détémir (trait plein) et l'insuline glargine 100 U/ml (trait pointillé) chez deux chats (Gilor et al., 2010)	56
Figure 35 : Concentration sanguine en fructosamines moyenne chez 10 chats à l'initialisation du traitement à base d'insuline détémir, après 25 à 60 jours de traitement (Temps =1) et après 61 à 205 jours (temps = 2) (Hoelmkjaer et al., 2015).....	57
Figure 36 : Profil d'action moyen (et écarts-types) de l'insuline détémir après une injection sous-cutanée de 0,5 U/kg chez trois chiens sains (Sako et al., 2011).....	58
Figure 37 : Glycémie médiane obtenue après 0 à 24 semaines de traitement à base d'injections biquotidiennes d'insuline détémir chez 10 chiens (Fracassi et al., 2015).....	59
Figure 38 : Apparence du produit Tresiba® d'après « Tresiba® », 2022	60
Figure 39 : Comparaison de la glycémie toutes les 2h chez quatre chats diabétiques après administration d'insuline dégludec à T=0 après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement (Oda et al., 2020)	61
Figure 40 : Profil d'action moyen après injection d'insuline dégludec à T=0 chez cinq chiens (Oda et al., 2018).....	62
Figure 41 : Comparaison des courbes de glycémie (moyennes et écarts-types) obtenues après injection d'insuline NPH ou dégludec chez quatre chiens diabétiques (Oda et al., 2018).....	62
Figure 42 : Schéma des propriétés pharmacologiques du GLP-1 (Faure, 2017).....	63
Figure 43 : Évolution du poids corporel au début et après six semaines de traitement chez huit chats diabétiques recevant de l'exénatide ou un placebo (Scuderi et al., 2018).....	64
Figure 44 : Évolution du poids corporel au début et après 16 semaines de traitement chez 30 chats diabétiques recevant de l'exénatide ou un placebo (Riederer et al., 2016)	65
Figure 45 : Évolution de la variabilité de la glycémie chez 30 chats diabétiques. Les points représentent la moyenne des écarts-type de la glycémie sur une journée chez les 15 chats recevant de l'exénatide et les carrés chez les 15 chats recevant un placebo (Krämer et al., 2020).....	65
Figure 46 : Évolution du poids corporel chez six chats sains recevant 0,2 µmol/kg (en noir) et six autres recevant 0,9 µmol/l (en bleu) de [Gln28]exénatide (Schneider et al., 2020)	66
Figure 47 : Évolution du poids corporel et de la concentration sanguine en exénatide chez quatre chats sains portant le dispositif OKV-119 (Klotsman et al., 2021).....	67
Figure 48 : Exemple de stylo à insuline glargine Toujeo® (Paitraud, 2020)	68
Figure 49 : Stylo à insuline pédiatrique HumaPen Luxura HD® avec des demi-unités (à gauche) et stylo Innolet® avec des chiffres plus visibles pour les personnes malvoyantes (à droite) (Thompson et al., 2015).....	69

Figure 50 : Apparence du capteur, du transmetteur et du lecteur Medtronic Minimed® (Wiedmeyer et al., 2003)	70
Figure 51 : Apparence du capteur, du transmetteur et du lecteur Medtronic Guardian REAL-Time® (Moretti et al., 2010)	70
Figure 52 : Apparence des produits Freestyle Libre, le capteur à gauche et le lecteur à droite d'après « Freestyle Libre® », 2022	71
Figure 53 : Exemple de courbe de glycémie obtenue par le capteur Freestyle Libre® (Deiting et Mischke, 2021).....	72
Figure 54 : Capteur et son applicateur (à gauche) (Corradini et al., 2016) et démonstration de comment placer l'applicateur (à droite) (Fennell, 2020)	72
Figure 55 : Retirer délicatement l'applicateur en le maintenant pour éviter qu'il ne bouge (à gauche) puis appliquer de la glue chirurgicale sous le capteur sur sa circonférence pour améliorer son adhésion à la peau (à droite) (Fennell, 2020)	73
Figure 56 : Capteur Freestyle Libre® mis en place chez un chat (Deiting et Mischke, 2021).....	73
Figure 57 : Capteur recouvert par un pansement (Photographie personnelle).....	73
Figure 58 : Évolution de la glycémie (BG) et de la concentration en glucose sous-cutané (IG) chez sept chats sains recevant un bolus de glucose à T0 (Del Baldo et al., 2021b).....	74
Figure 59 : Comparaison des mesures obtenues avec le FreeStyle Libre® et avec la méthode de référence chez dix chiens diabétiques (Corradini et al., 2016).....	75
Figure 60 : Grille d'erreur consensuelle Parkes. Les mesures de la méthode de référence sont sur l'axe des abscisses et les mesures du FreeStyle Libre® sur l'axe des ordonnées (Corradini et al., 2016).....	76
Figure 61 : Comparaison des mesures obtenues avec le FreeStyle Libre® et avec la méthode de référence chez 34 chats diabétiques (Deiting et Mischke, 2021)	77
Figure 62 : Grille d'erreur consensuelle Parkes. Les mesures de la méthode de référence sont sur l'axe des abscisses et les mesures du FreeStyle Libre® sur l'axe des ordonnées (Deiting et Mischke, 2021).....	77
Figure 63 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps entre le début du traitement et l'amélioration de la glycémie (baisse de la glycémie > 1,6% par rapport à la valeur initiale) chez les chats recevant de l'insuline rapide (trait plein) et ceux recevant de l'insuline glargine (trait pointillé) (Zeugswetter et al., 2021)	80
Figure 64 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps entre le début du traitement et la sortie d'hospitalisation chez les chats recevant de l'insuline rapide (trait plein) et ceux recevant de l'insuline glargine (trait pointillé) (Zeugswetter et al., 2021).....	81
Figure 65 : Apparence des produits Humalog® et Lyumjev® d'après « Humalog® », 2022 et « Lyumjev® », 2021	81
Figure 66 : Apparence des produits NovoRapid®, Fiasp® et NovoMix® du laboratoire Novo Nordisk d'après « Insuline aspartate Novo Nordisk », 2022.....	83
Figure 67 : Apparence du stylo Insulin Aspart Sanofi® du laboratoire Sanofi d'après « Insuline aspartate Sanofi », 2020	83
Figure 68 : Médiane de la glycémie et écart interquartile chez six chiens en crise acidocétosique traités avec de l'insuline aspartate en fonction du temps (Walsh et al., 2016)	84
Figure 69 : Médiane de la concentration sanguine en β -hydroxybutyrate et écart interquartile chez six chiens en crise acidocétosique traités avec de l'insuline aspartate en fonction du temps (Walsh et al., 2016).....	84
Figure 70 : Exemples de profils d'action obtenus après injection intramusculaire (o) ou sous-cutanée (♦) d'insuline aspartate chez deux chats sains (Pipe-Martin et al., 2018).....	85

Liste des tableaux

Tableau 1 : Guide de supplémentation de la fluidothérapie en potassium pour un animal atteint de diabète acidocétosique (Nelson, 2015b).....	44
Tableau 2 : Protocole d'insulinothérapie chez le chien et le chat diabétique en crise acidocétosique (Macintire, 1995).	46
Tableau 3 : Complémentation de la perfusion en insuline et en glucose en fonction de la glycémie chez les chats traités par une perfusion continue d'insuline (Gallagher et al., 2015).	79
Tableau 4 : Protocole de complémentation de la perfusion en insuline et en glucose en fonction de la glycémie chez 18 chats diabétiques en crise acidocétosique (Malerba et al., 2019).	82
Tableau 5 : Protocole de complémentation de la perfusion en insuline et en glucose en fonction de la glycémie chez 12 chats diabétiques en crise acidocétosique (Anderson et al., 2019).....	83
Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques des nouvelles insulines chez le chien.....	86
Tableau 7 : Récapitulatif des caractéristiques des nouvelles insulines chez le chat.	87

Liste des abréviations

AAHA : Association américaine des hôpitaux pour animaux
ACTH : hormone corticotrope
ALAT : alanine-aminotransaminase
CHUVA : Centre Hospitalier Vétérinaire d'Alfort
cPLi : activité de la lipase spécifique du pancréas canine
CRP : protéine C-réactive
dl : décilitre
fPLi : activité de la lipase spécifique du pancréas féline
g : gramme
GH : hormone de croissance
GLP-1 : peptide analogue au glucagon
GLUT1 : transporteur de glucose 1
GLUT4 : transporteur de glucose 4
HCO₃⁻ : bicarbonates
HDL : lipoprotéine de haute densité
HT : hors taxes
IA2 : tyrosine phosphatase
IGF-1 : facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline
IM : par voie intramusculaire
Insuline NPH : insuline neutre protamine Hagedorn
ISO : Organisation Internationale de Normalisation
IV : par voie intraveineuse
j : jour
kg : kilogramme
l : litre
LDL : lipoprotéine de faible densité
MC4R : gène récepteur à la mélanocortine 4
mEq : milliéquivalent
mmol : millimole
mg : milligramme
MRC : maladie rénale chronique
NFC : communication en champ proche
PAL : phosphatase alcaline
PBGm : glucomètre sanguin portable
SAA : sérum amyloïde A
SC : par voie sous-cutanée
TLI : trypsinogène
TNF α : facteur de nécrose tumorale α
TTC : toutes taxes comprises
U : unité
VLDL : lipoprotéine de très faible densité
 μ mol : micromole
[HCO₃]_{sang} : concentration en bicarbonates dans le sang

Introduction

Le diabète sucré est une maladie chronique grave qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (OMS, 2016). C'est une des maladies endocriniennes les plus fréquentes chez les carnivores domestiques.

Le diagnostic du diabète sucré repose sur l'examen clinique et sur des analyses sanguines et urinaires accessibles à tout vétérinaire généraliste. Le traitement repose sur des injections d'insuline biquotidiennes et une alimentation pauvre en glucides. C'est un traitement qui peut être contraignant pour les propriétaires. La stabilisation du diabète peut s'avérer compliquée à cause de la fréquence des affections concomitantes. Les insulines utilisées en première intention aujourd'hui sont le Caninsulin® chez le chien et le Prozinc® chez le chat, et la Lantus® en deuxième intention chez le chat selon le principe de la cascade. Le suivi du patient diabétique repose historiquement sur la réalisation régulière de courbes de glycémie en hospitalisation. C'est un examen qui se révèle stressant pour les animaux et onéreux pour les propriétaires.

La crise acidocétosique est une complication aiguë grave du diabète sucré non stabilisé qui survient lorsque le métabolisme énergétique est dévié vers la formation de corps cétoniques par manque d'entrée de glucose dans les cellules. Le diagnostic et la recherche des complications sont relativement simples, ils reposent *a minima* sur des analyses de sang et d'urine. La stabilisation du patient acidocétosique est une urgence et consiste en une réhydratation parentérale, une perfusion continue d'insuline rapide et une correction des anomalies électrolytiques et acidobasiques. L'identification d'une cause à la crise permet d'apporter un traitement spécifique.

Cette thèse bibliographique comprend tout d'abord une partie dans laquelle nous décrivons les particularités de la physiopathologie du diabète chez le chien et chez le chat, nous rappellerons les consensus autour du diagnostic, du traitement et du suivi au long cours des animaux diabétiques et nous repreciserons la gestion de la crise acidocétosique. La seconde partie portera sur les actualités concernant le traitement et le suivi des animaux diabétiques et les nouvelles alternatives pour stabiliser un animal en crise acidocétosique. De nouvelles insulines ultra-lentes comme l'insuline glargine 300 U/ml, l'insuline détémir et l'insuline dégludec et de nouvelles insulines rapides comme l'insuline lispro et l'insuline asparte seront présentées. De nouvelles molécules utilisées dans le traitement du chat diabétique, l'exénatide et la vélagliflozine, seront introduites. Une description des stylos à insuline et du nouveau holter glycémique FreeStyle Libre® sera développée. Ces nouvelles modalités peuvent permettre de diminuer la contrainte et le coût du traitement et du suivi chez certains animaux diabétiques.

1. État des connaissances et consensus antérieurs concernant le diabète sucré du chien et du chat

1.1. Physiologie du diabète sucré - Rappels

1.1.1. Définition et pathologie

1.1.1.1. Définition et pathophysiologie

Le diabète sucré est l'une des principales maladies endocriniennes chez les carnivores domestiques. Le pancréas est une glande mixte endocrine et exocrine composée de deux lobes, située dans la partie crâniale de l'abdomen et connectée au duodénum par le canal pancréatique (Figure 1).

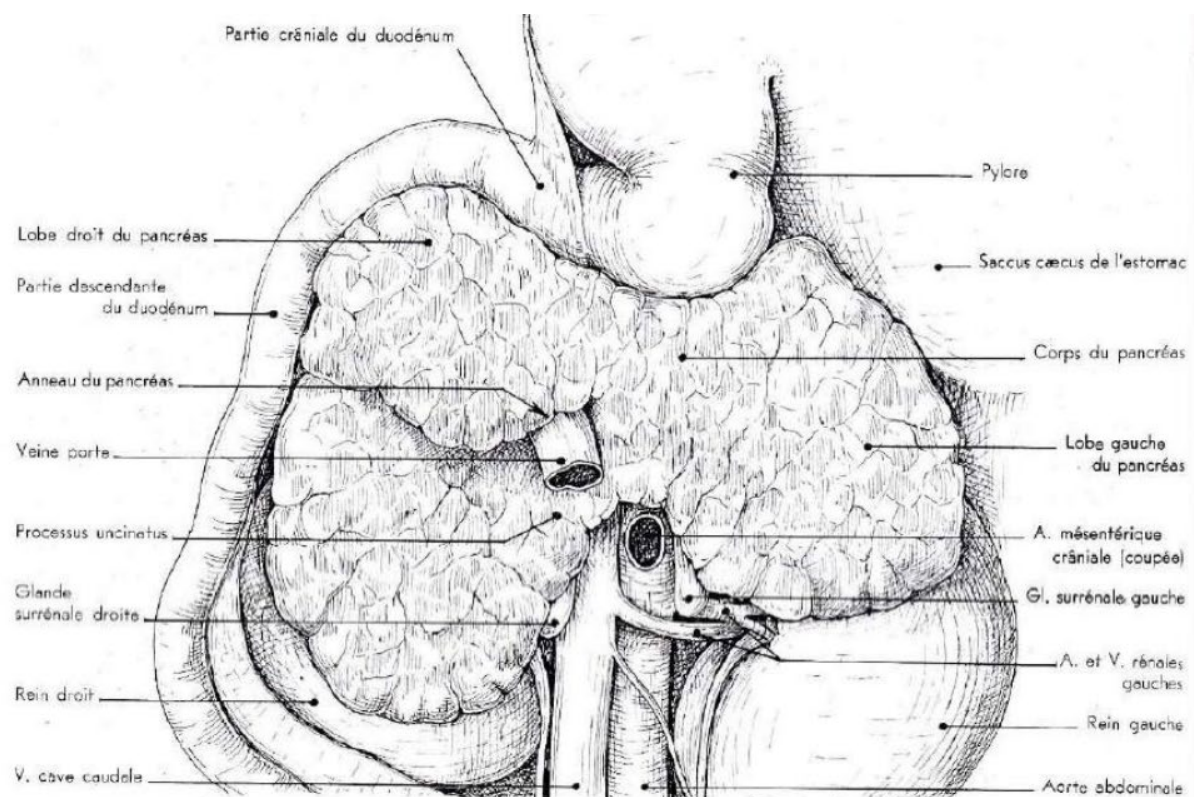


Figure 1 : Anatomie du pancréas chez le chat (vue ventrale) (Barone, 1997).

Le pancréas endocrine est composé des îlots de Langerhans, dispersés dans un tissu de cellules acineuses exocrines (Figure 2). Plusieurs types de cellules composent le pancréas endocrine, les cellules alpha sécrètent le glucagon, hormone hyperglycémisante, les cellules bêta sécrètent l'insuline, hormone hypoglycémisante, les cellules delta sécrètent de la somatostatine et les cellules PP sécrètent des polypeptides pancréatiques. Le diabète sucré est dû à une déficience relative ou absolue en production d'insuline par les cellules bêta, parfois associée à une résistance à l'insuline. La production d'énergie est déviée vers la production de cétones, ce qui entraîne à terme une acidocétose (Nelson, 2015a).

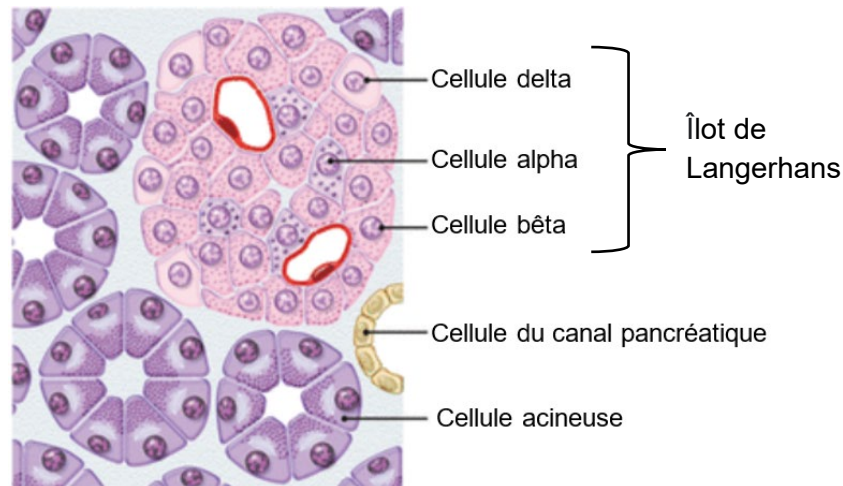


Figure 2 : Organisation des différents types de cellules pancréatiques (Gilor et al., 2016).

L'hypoinsulinémie empêche le bon transport du glucose dans les cellules, augmente la glycogénéolyse et la néoglucogénèse dans le foie. La capacité des tubules rénaux à réabsorber le glucose filtré par les glomérules rénaux est dépassée, il en résulte une glycosurie. Chez le chien, la glycosurie apparaît pour une glycémie supérieure à 180 à 220 mg/dl (10 à 12 mmol/l), et chez le chat pour une glycémie supérieure à 200 à 280 mg/dl (11 à 16 mmol/l). La glycosurie crée une diurèse osmotique, et donc une polyurie. La polydipsie est compensatoire à la polyurie. La diminution de l'utilisation par les cellules du glucose ingéré entraîne une perte de poids (fonte musculaire et perte de tissu adipeux). La polyphagie est compensatoire, en effet la sensation de faim est liée à la quantité de glucose entrant dans les cellules du centre de satiété. Le glucose entre dans les cellules du centre de la satiété grâce à l'insuline (Nelson, 2015a).

1.1.1.2. Signes cliniques

Les quatre signes cliniques principaux du diabète sucré sont la polyurie, la polydipsie secondaire, la polyphagie et la perte de poids. La polyphagie est plus souvent rencontrée chez le chien que chez le chat (Nelson, 2015a).

1.1.2. Particularités chez le chat

1.1.2.1. Épidémiologie

La prévalence du diabète sucré chez le chat toutes races confondues est d'environ 0,5% d'après deux études portant sur des chats assurés ou suivis par des cliniques vétérinaires de première intention au Royaume-Uni. Le diabète se déclare le plus souvent chez des chats d'âge moyen à avancé (> 6 ans). Les chats mâles castrés sont sur-représentés et ils sont souvent en surpoids ou obèses (McCann *et al.*, 2007 ; O'Neill *et al.*, 2016).

Une composante génétique est également suspectée ; les chats de race Burmese sont particulièrement prédisposés à développer la maladie, 2% en sont atteints. D'autres races montrent une prévalence supérieure à la population féline générale, les Tonkinois et les Abyssins par exemple (O'Neill *et al.*, 2016). Un polymorphisme au sein d'un gène particulier a récemment été étudié pour son lien avec le développement du diabète sucré chez les chats domestiques à poils courts en surpoids. C'est le gène codant le récepteur à la mélanocortine 4 (*MC4R*), impliqué dans la régulation de l'équilibre énergétique et de l'appétit. Les individus homozygotes *MC4R:c.92C* sont surreprésentés chez les chats diabétiques en surpoids par rapport aux chats sains (Forcada *et al.*, 2014).

Le diabète sucré chez le chat ressemble au diabète de type 2 chez l'homme (diabète insulino-indépendant) avec une carence relative en insuline et une résistance à l'insuline.

La déficience primaire en cellules bêta observée dans le diabète de type 1 chez l'homme et également chez le chien est rare chez le chat (Zini *et al.*, 2016).

1.1.2.2. Hyperglycémie de stress

Le stress peut entraîner une augmentation importante de la glycémie chez le chat entre 146 et 592 mg/dl (8,1 – 32,9 mmol/l). Cette glycémie peut être supérieure au seuil rénal et conduire à une glycosurie si l'hyperglycémie de stress perdure dans le temps. A la différence d'une hyperglycémie associée à un diabète sucré, elle se résout généralement en quelques heures. Elle peut néanmoins compliquer le diagnostic (Laluha *et al.*, 2004).

1.1.2.3. Glucotoxicité

Une hyperglycémie sévère induite pendant 10 jours en laboratoire par une perfusion continue de glucose (360-450 mg/dl ; 20 – 25 mmol/l) chez des chats altère fortement la fonction des cellules bêta pancréatiques. L'expression du gène de l'insuline diminue avec l'apoptose d'une partie des cellules bêta (Zini *et al.*, 2008). On peut donc supposer que le même mécanisme intervient *in vivo* chez les chats diabétiques hyperglycémiques. Le glucose est donc toxique pour le pancréas, le diabète entraîne une hyperglycémie qui surstimule les cellules bêta du pancréas. Cette stimulation excessive provoque à terme une décompensation des cellules bêta et une diminution de la production d'insuline. Cette glucotoxicité est réversible. Elle peut s'accompagner d'un mécanisme toxique irréversible : la formation de dépôts toxiques d'amyloïde à partir de l'amyline, une hormone également sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Cependant, cette hypothèse est controversée car des dépôts similaires sont également présents chez des chats sains (Zini *et al.*, 2016). La diminution de l'insuline sécrétée causée par la glucotoxicité provoque une aggravation de l'hyperglycémie. Débuter le traitement à base d'insuline de façon précoce chez le chat pour baisser la glycémie est donc primordial pour limiter l'aggravation du diabète et espérer lever la glucotoxicité et obtenir une rémission.

1.1.2.4. Polyneuropathie

Environ 10% des chats diabétiques présentent des signes de neuropathie diabétique se révélant par une plantigradie (Figure 3), et plus rarement par une palmigradie. Cette neuropathie est due à la démyélinisation des nerfs périphériques. En effet l'état diabétique entraîne une accumulation de sorbitol associée à un défaut de son utilisation par les cellules de Schwann, ce qui altère leur fonctionnement (Mizisin *et al.*, 2007). Le traitement du diabète sucré permet une amélioration clinique en quelques semaines.



Figure 3 : Plantigradie chez un chat diabétique (Reusch, 2015a).

1.1.3. Particularités chez le chien

1.1.3.1. Epidémiologie

La prévalence du diabète sucré varie de 0,32 à 1,33% chez le chien en fonction des études (Guptill *et al.*, 2003 ; Fracassi *et al.*, 2004 ; Davison *et al.*, 2005 ; Fall *et al.*, 2007).

Le diabète sucré chez le chien ressemble au diabète de type 1 chez l'homme. Cependant, le diabète de type 1 touche principalement les enfants dans l'espèce humaine alors que le diabète chez le chien intervient chez les individus d'âge moyen. Dans les deux cas, ce sont des diabètes insulino-dépendants, c'est-à-dire que la concentration en insuline endogène est basse en permanence et une administration de glucose ou de glucagon n'entraîne pas de hausse de l'insulinémie. Un apport exogène d'insuline est donc absolument nécessaire pour maintenir une glycémie stable et éviter une acidocétose. Le diabète sucré est une maladie d'origine polyfactorielle. Chez le chien, une origine génétique est suspectée ; en effet certaines races ont une incidence plus élevée de la maladie, comme le Labrador, le Terrier australien, le Samoyède ou encore le Border Collie (Fall *et al.*, 2007). Certains gènes suspectés d'être en lien avec le diabète sucré chez l'homme ont montré une association avec une augmentation du risque de développer un diabète sucré chez le chien (Catchpole *et al.*, 2013).

Des études suggèrent une origine à médiation immune chez certains chiens, des anticorps dirigés contre les cellules bêta, l'insuline, la pro-insuline (Figure 4), l'acide glutamique décarboxylase 65 ou la tyrosine phosphatase (IA2) ont été découverts chez des chiens diabétiques (Davison *et al.*, 2003a, 2008, 2011). Ces anticorps ont également été identifiés chez des humains atteints de diabète de type 1. Ce type de diabète entraîne une réduction en nombre et en taille des îlots, une vacuolisation et une dégénérescence des cellules bêta. Une forme extrême de diabète peut se développer chez les jeunes chiens, avec une déficience absolue en cellules bêta et une hypoplasie ou une aplasie des îlots pancréatiques. Cette perte de fonction des cellules bêta est irréversible, un apport d'insuline exogène est nécessaire à vie pour contrôler la glycémie.

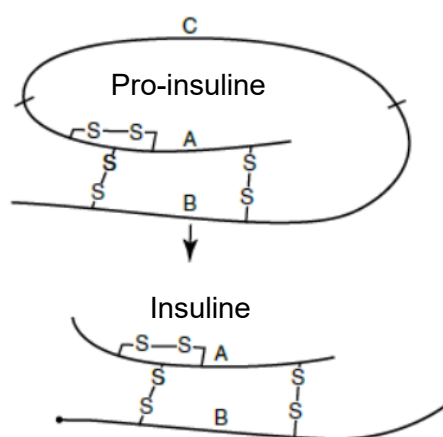


Figure 4 : Schéma de la pro-insuline et de l'insuline (Nelson, 2015a).

Les mécanismes du diabète de type 2 chez l'homme ne semblent pas intervenir chez le chien. En effet, même après des années de résistance à l'insuline induite par l'obésité et d'hyperinsulinémie compensatoire, les cellules bêta ne semblent pas perdre leur sensibilité face aux variations de la glycémie (Verkest *et al.*, 2011a). De même, la concentration sanguine en adiponectine, une hormone sécrétée par les adipocytes, ne semble pas diminuer chez le chien obèse, alors que c'est un marqueur précoce du diabète de type 2 chez l'homme (Verkest *et al.*, 2011b). La glucotoxicité ne semble également pas intervenir chez le chien, l'amyline forme des oligomères toxiques dans les cellules bêta chez l'homme et le chat, mais pas chez les chiens.

La plupart des chiens atteints de diabète sucré sont diagnostiqués entre 5 et 15 ans (Guptill *et al.*, 2003). Le diabète juvénile est rare et est diagnostiqué avant l'âge d'un an.

Les femelles ont un risque accru de développer un diabète sucré par rapport aux mâles. Les mâles castrés ont un risque plus élevé que les mâles entiers. Les chiens de petit et moyen format, pesant moins de 22,7 kg, ont un risque supérieur aux chiens de plus grand format (Guptill *et al.*, 2003).

1.1.3.2. Cataracte

Le chien diabétique est très sujet à développer une cataracte bilatérale. C'est une des complications les plus fréquentes et les plus précoces du diabète sucré dans cette espèce. Environ 60% des chiens diabétiques développent une cataracte dans les six mois suivant le diagnostic et environ 80% dans les 16 mois (Beam *et al.*, 1999).

Le glucose en excès dans le cristallin est métabolisé en sorbitol par l'aldose réductase. Le sorbitol accumulé entraîne une imbibition osmotique d'eau venant de l'humeur aqueuse, ce qui résulte en une modification architecturale du cristallin et la formation d'une cataracte (Basher et Roberts, 1995). Lorsque l'ensemble du cristallin est touché, la cataracte est mature (Figure 5). Elle peut encore évoluer jusqu'à une cataracte hypermature (Figure 5) où le passage de protéines cristalliniennes dans l'humeur aqueuse peut entraîner une uvéite phacolytique et où l'intumescence du cristallin peut être associée à la rupture de fibres zonulaires et à terme à la luxation du cristallin. Lors de diabète sucré, la cataracte est rapidement mature voire hypermature avec une perte de vision parfois rapide.



Figure 5 : Cataracte mature (à gauche) et hypermature (à droite) chez deux chiens (Service d'ophtalmologie du CHUVA).

La cataracte peut être opérée chirurgicalement avec un retrait ou une phacoémulsification du cristallin. Un électrorétinogramme doit être réalisé avant cette intervention chirurgicale pour vérifier la fonction de la rétine et donc anticiper le pronostic visuel post-opératoire. En effet, le diabète sucré peut dans de rares cas également entraîner une rétinopathie avec des hémorragies du fond d'œil et des micro-anévrysmes compromettant la vision (Narfstrom et Peterson Jones, 2013).

1.2. Diagnostic

1.2.1. Suspicion anamnestique

Le propriétaire d'un animal diabétique consulte souvent pour un ou plusieurs des trois signes principaux du diabète sucré : une polyurie/polydipsie, une polyphagie ou un amaigrissement.

Un chien diabétique est souvent présenté car il n'arrive plus à se retenir d'uriner pendant toute une nuit, le propriétaire est obligé de le sortir pendant la nuit ou le chien devient malpropre. Un chien diabétique peut également être présenté en consultation pour une cécité soudaine, due au développement d'une cataracte bilatérale. Les signes classiques d'un diabète sucré n'ont alors pas été remarqués par le propriétaire ou n'ont pas été considérés comme importants.

Si les premiers signes du diabète ne sont pas remarqués par le propriétaire, il est possible que l'animal soit présenté pour une crise acidocétosique qui se manifestera alors par une léthargie, une anorexie et des vomissements.

La vitesse de progression des premiers signes du diabète sucré vers le développement d'une acidocétose est difficilement prédictible et peut aller de quelques jours à plusieurs mois. Cette progression dépend de la présence d'affections concomitantes entraînant une résistance à l'insuline (obésité, hyperadrénocorticisme, hypothyroïdie, acromégalie, processus infectieux...) et de la précocité du diagnostic et du traitement (Nelson, 2015a).

1.2.2. Suspicion clinique

Il est important de réaliser un examen clinique complet quand un diabète sucré est suspecté. Chez un animal présentant les premiers signes d'un diabète sucré sans acidocétose, l'examen clinique montre souvent un amaigrissement et une fonte musculaire chez le chien et une obésité chez la moitié des chats. Si le diabète est plus ancien, une cachexie peut être visible chez le chien. Un abattement peut être observé. Le poil peut être moins dense, sec, cassant, terne et la peau squameuse. Une hépatomégalie peut être détectée. Une cataracte avancée est couramment découverte chez le chien. Elle peut être associée à une uvéite antérieure ou une kératoconjonctivite sèche (Nelson, 2015a).

1.2.3. Mise en évidence d'une hyperglycémie persistante

1.2.3.1. Glycémie

La mesure de glycémie veineuse est souvent le premier examen sanguin réalisé, conjointement avec une analyse biochimique. Chez le chien sain, la glycémie à jeun se situe en moyenne entre 75 et 120 mg/dl (4,2 à 6,7 mmol/l). Chez le chat sain, elle est de 50 à 150 mg/dl (2,6 à 8,4 mmol/l). Chez le chien et le chat, une hyperglycémie modérée (de 130 à 180 mg/dl ; 7,3 à 10 mmol/l) est cliniquement asymptomatique, elle peut être un signe précoce de développement d'un diabète sucré (Nelson, 2015a).

Une unique mesure élevée de la glycémie à jeun est insuffisante pour conclure à un diabète sucré, le stress seul peut entraîner une hausse de la glycémie compatible avec la glycémie d'un animal diabétique, en particulier chez le chat.

1.2.3.2. Glycémie capillaire

Un test rapide de la glycémie capillaire à l'aide d'un glucomètre permet d'avoir une première information rapidement et de façon peu invasive sur la glycémie. Le test peut être facilement répété pour mettre en évidence une hyperglycémie persistante sur le long terme.

1.2.3.3. Dosage des fructosamines

Une élévation de la concentration sanguine en fructosamines indique une hyperglycémie persistante. Les fructosamines se forment quand le glucose se lie aux protéines sanguines. La concentration sanguine en fructosamines donne une indication de la glycémie au cours des 7 à 21 derniers jours. Chez le chat sain, cette concentration est comprise entre 190 et 450 $\mu\text{mol/l}$ et entre 260 et 340 $\mu\text{mol/l}$ chez le chien sain, selon les laboratoires. Cependant il est possible que cette concentration soit normale si l'animal est présenté moins de sept jours après l'apparition des signes cliniques (Nelson, 2015a). Une hyperglycémie de stress n'entraîne pas d'augmentation des fructosamines, cette mesure peut donc aider en cas de doute.

La concentration sérique en fructosamines n'est pas toujours suffisante pour conclure, elle est faussement abaissée en cas d'hypoprotéinémie ou d'hyperthyroïdie (par augmentation du renouvellement des protéines). Des chats diabétiques hyperthyroïdiens peuvent ainsi avoir des valeurs sériques en fructosamines dans l'intervalle de référence (Gal *et al.*, 2017).

1.2.4. Analyse d'urine

Il est nécessaire d'avoir l'association d'une hyperglycémie à jeun persistante et d'une glycosurie persistante pour conclure à un diabète sucré. La glycosurie peut être mise en évidence grâce à une bandelette urinaire. Une hyperglycémie sans glycosurie peut être liée à de nombreuses causes autres qu'un diabète sucré (stress, infection, hyperadrénocorticisme, dioestrus...). Une glycosurie sans hyperglycémie indique une affection des tubules rénaux proximaux (leptospirose, intoxication aux métaux lourds, intoxication à l'éthylène glycol, effet secondaire de certains médicaments, syndrome de Fanconi...) (Nelson, 2015a).

Une cétonurie, une protéinurie et une bactériurie peuvent également être observées. Un animal atteint d'un diabète non compliqué peut présenter une absence ou une légère cétonurie. En cas de cétonurie importante, et d'autant plus si des signes généraux sont associés (abattement, anorexie, vomissements ou déshydratation), une acidocétose doit être envisagée (Nelson, 2015a).

La densité urinaire en cas de diabète sucré non traité est généralement comprise entre 1,025 et 1,035 malgré la polyurie/polydipsie car le glucose présent dans les urines augmente la mesure réfractométrique de la concentration urinaire. Si la densité urinaire est basse ($< 1,025$) malgré une grande quantité de glucose indiquée par la bandelette urinaire, une affection concomitante doit être suspectée comme une maladie rénale chronique, une hyperthyroïdie ou un hyperadrénocorticisme (Nelson, 2015a).

Un examen cytobactériologique avec antibiogramme doit être réalisé car le diabète sucré est souvent associé à une bactériurie, symptomatique ou non. La présence d'une infection urinaire ou d'un syndrome de Cushing associé au diabète sucré peut également expliquer une protéinurie visible à la bandelette urinaire (Nelson, 2015a).

1.2.5. Analyses sanguines

1.2.5.1. Biochimie

Les modifications biochimiques les plus courantes à part l'hyperglycémie chez les chiens diabétiques sont l'hypercholestérolémie et l'augmentation de l'activité des PAL et des ALAT. Chez les chiens diabétiques n'ayant pas de complications, l'augmentation de l'activité des PAL et des ALAT est le plus souvent modérée et ne dépasse pas 500 U/L, elle est due à la stéatose hépatique. L'augmentation de la bilirubinémie totale est peu attendue et devrait faire suspecter une obstruction biliaire causée par une pancréatite concomitante ou une autre atteinte hépatique associée (Nelson, 2015a).

Les concentrations sanguines en cholestérol et en triglycérides sanguins sont habituellement augmentées chez les chiens diabétiques. L'insuline inhibe la lipolyse. Dans le cas de l'insuffisance en insuline, l'activité de la lipase hormonosensible est augmentée. Il en résulte une augmentation de la quantité d'acide gras libres dans le sang, ils sont alors transformés en triglycérides dans le foie puis regroupés dans des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) (Figure 6) avant de retourner dans la circulation sanguine. De plus, la diminution de la lipoprotéine lipase réduit la clairance des VLDL. L'augmentation de la concentration intrahépatique en cholestérol entraîne une augmentation de la concentration sanguine en lipoprotéines de faible densité (LDL) et en lipoprotéines de forte densité (HDL) (Nelson, 2015a). Chez l'homme, l'hypercholestérolémie pourrait entraîner une augmentation du risque de développer une athérosclérose. Ainsi, la plus grande complication à long terme du diabète correspond aux maladies cardio-vasculaires. Chez le chien, ce risque ne paraît pas augmenté chez les chiens diabétiques (Hess *et al.*, 2003). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les HDL sont prépondérants par rapport aux LDL chez le chien, contrairement à l'homme, et par l'espérance de vie plus courte chez le chien, laissant moins de temps à l'athérosclérose de se développer (Bauer, 2004).

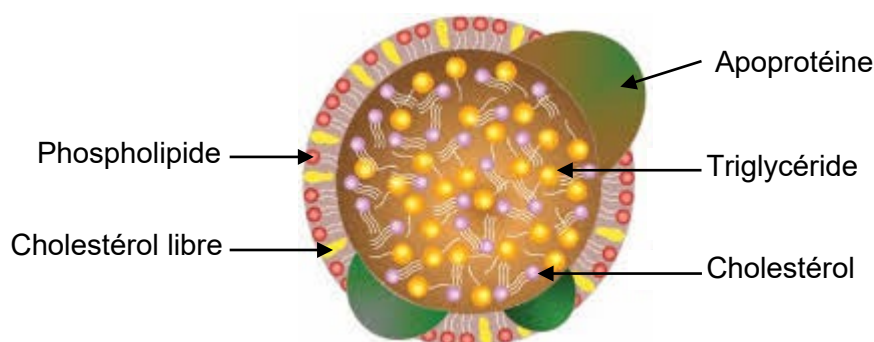


Figure 6 : Structure générale d'une lipoprotéine (Nachii, 2019).

Dans la plupart des cas, les paramètres rénaux sont dans les valeurs usuelles. Une azotémie peut être observée due à une insuffisance rénale préexistante. L'azotémie peut également être la conséquence d'une déshydratation (azotémie prérénale). En effet, la polyurie par diurèse osmotique liée à la présence de glucose dans les urines n'est jamais complètement compensée par la polydipsie et l'animal peut alors se déshydrater. La mesure de la densité urinaire ne permet pas, le plus souvent, de différencier les deux origines de l'azotémie à cause de la présence d'une glycosurie qui augmente artificiellement la valeur de la densité urinaire mesurée. L'insuffisance rénale secondaire au diabète sucré résultant d'une sclérose glomérulaire, souvent associée à une hyperglycémie persistante chez l'homme, est rare chez l'animal. En cas d'azotémie au moment du diagnostic, il est conseillé de mettre en place une fluidothérapie et d'exclure une pyélonéphrite bilatérale (mesure de la CRP ou de la SAA, échographie abdominale, culture urinaire...). Il est important de réévaluer la fonction rénale après mise en place du traitement et amélioration de l'état d'hydratation (Nelson, 2015a).

Des modifications ioniques sont couramment observées en cas de diabète acidocétosique mais pas en cas de diabète non compliqué (cf. 1.6.4.2).

1.2.5.2. Hémogramme

L'hémogramme est le plus souvent sans anomalie chez un animal atteint de diabète sucré non compliqué. Une hémococoncentration est possible en cas de déshydratation. Une leucocytose peut être observée en cas d'infection ou d'inflammation (ex. une pancréatite) ou en cas de syndrome de Cushing associé. La présence de granulocytes neutrophiles toxiques (cytoplasme spumeux ou

bleuté, présence de corps de Döhle, noyau annulaire, gigantisme) ou d'un grand nombre de formes immatures est également le signe d'une infection ou d'une inflammation aseptique sévère comme une pancréatite (Nelson, 2015a).

1.2.6. Recherche et gestion des comorbidités liées au diabète sucré

Après un diagnostic de diabète sucré chez le chat, il est primordial de chercher l'existence de comorbidités expliquant une résistance à l'insuline et donc participant au développement d'un diabète sucré. La prise en charge spécifique de ces comorbidités conditionne la possibilité et la facilité à contrôler le diabète, et donc le pronostic.

1.2.6.1. Surpoids, obésité, alimentation et manque d'exercice physique

1.2.6.1.1. Obésité et résistance à l'insuline

L'obésité se définit comme un poids corporel au moins 30% supérieur au poids idéal. La prévalence des chats en surpoids varie de 6 à 52% en fonction des études, la notation étant subjective à l'aide d'un score d'état corporel. L'obésité favorise le développement de l'insulino-résistance et du diabète sucré chez le chat (Colliard *et al.*, 2009). Le mécanisme de cette insulino-résistance n'a pas encore été entièrement découvert. L'expression du transporteur de glucose sensible à l'insuline GLUT4 présent dans les cellules musculaires et adipeuses est plus faible chez les chats obèses par rapport aux chats sains alors que l'expression du transporteur GLUT1 insensible à l'insuline est inchangée (Brennan *et al.*, 2004). La sécrétion d'adiponectine, une hormone produite par le tissu adipeux qui augmente la sensibilité à l'insuline et a des propriétés anti-inflammatoires, est plus faible chez les chats obèses. D'autre part, les chats obèses sont résistants à la leptine : une hormone également sécrétée par le tissu adipeux et participant à la sensation de satiété, la dépense énergétique et la sensibilité à l'insuline (Radin *et al.*, 2009 ; Hoenig, 2012). Le tissu adipeux sécrète également plusieurs cytokines pro-inflammatoires. L'obésité est considérée comme un état inflammatoire chronique de faible intensité. Le TNF α est l'une de ces cytokines, elle exerce une forte influence négative sur la signalisation de l'insuline et elle est connue pour être un facteur de résistance à l'insuline dans le cadre du diabète de type 2 chez l'homme. Sa concentration dans le tissu adipeux est significativement plus élevée chez les chats obèses par rapport aux chats de corpulence normale ce qui laisse penser que le TNF α pourrait avoir la même action chez le chat que chez l'homme (Hoenig *et al.*, 2006).

1.2.6.1.2. Alimentation et exercice physique

La stérilisation est l'une des principales causes de prise de poids chez le chat. En effet, la gonadectomie induit des modifications du métabolisme basal et affecte les centres cérébraux impliqués dans le contrôle de la prise de nourriture (Kanchuk *et al.*, 2003).

Les chats de corpulence normale nourris avec une alimentation sèche ont un risque accru de développer un diabète sucré. L'hypothèse principale est la plus forte teneur en glucides dans ce type d'aliments par rapport à une alimentation humide (Öhlund *et al.*, 2017).

L'absence d'accès à l'extérieur et la faible activité physique participent également au développement d'un diabète sucré. L'activité musculaire permettrait une augmentation de l'absorption musculaire de glucose, ce qui aiderait à maintenir une normoglycémie (Öhlund *et al.*, 2017).

1.2.6.2. Pancréatite aiguë

La présence d'une pancréatite devrait toujours être recherchée face à un animal suspecté diabétique. L'examen complémentaire le plus sensible pour identifier une pancréatite aiguë est la mesure de la lipase pancréatique spécifique (cPLi chez le chien et fPLi chez le chat) (McCord *et al.*, 2012). La sensibilité et la spécificité de ce test dépend des études (variabilité des groupes contrôle),

et du seuil pris comme valeur diagnostique (200 ou 400 µg/L) (McCord *et al.*, 2012 ; Bostrom *et al.*, 2013). La concentration en cPLi peut être augmentée chez un chien sain comme elle peut être normale chez un chien atteint d'une pancréatite, surtout si le processus inflammatoire est modéré et chronique (Trivedi *et al.*, 2011). Les résultats doivent donc être interprétés en fonction de l'anamnèse et de l'examen clinique de l'animal. L'échographie abdominale est un examen complémentaire sensible, mais il dépend du matériel et de l'opérateur. La mesure du TLI n'est plus recommandée chez le chien dans le diagnostic de la pancréatite aiguë. C'est en revanche le test de choix de l'insuffisance pancréatique exocrine, rarement associée au diabète sucré et présumée être dans ce cas la conséquence d'une pancréatite chronique (Wiberg et Westermarck, 2002).

La forte proportion de chats et de chiens atteints simultanément de diabète sucré et de pancréatite suggère un lien entre ces deux maladies. Il est difficile de savoir laquelle des deux maladies précède l'autre. L'inflammation du pancréas exocrine observée dans les cas de pancréatite pourrait se propager aux îlots endocrines voisins et favoriser le développement du diabète sucré (Das *et al.*, 2014). L'hyperglycémie chronique est associée à une augmentation du nombre de neutrophiles dans le pancréas exocrine chez le chat, sans avoir prouvé un lien avec le développement d'une pancréatite (Zini *et al.*, 2010b).

En cas de pancréatite chez le chat ou le chien, le traitement de celle-ci est primordial et doit s'ajouter à celui du diabète sucré. Le traitement consiste en une fluidothérapie, une analgésie, un antiémétique et un antiacide. À cela s'ajoute une diète suivie d'une alimentation pauvre en graisses chez le chien. La guérison de la pancréatite est une donnée importante quant au pronostic de gestion du diabète sucré et de survie à long terme. La présence d'une pancréatite chronique chez l'animal diabétique semblerait diminuer les chances de maintenir une glycémie stable (Nelson, 2015a).

1.2.6.3. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une des maladies hormonales parfois associées lors de diabète sucré chez le chien. Cette affection entraîne une résistance à l'insuline importante. L'hypothyroïdie est également un facteur de risque supplémentaire pour l'apparition d'une pancréatite aiguë. Une hypothyroïdie non diagnostiquée chez un chien diabétique peut donc compliquer la gestion du diabète (Hofer-Inteeworn *et al.*, 2012). En cas de doute clinique (léthargie, surpoids, alopecie tronculaire, hyperpigmentation de la peau, séborrhée, infections cutanées...) ou de difficulté à stabiliser un diabète chez le chien, il est important de rechercher la présence d'une hypothyroïdie.

1.2.6.4. Maladie rénale chronique

La présence d'une maladie rénale chronique ne diminue pas la probabilité du chat diabétique à entrer en rémission (Roomp et Rand, 2009). Pour autant, La présence d'une maladie rénale chronique concomitante assombrit le pronostic vital à long terme chez le chat. En effet, toute augmentation de la créatininémie est associée à une médiane de survie plus courte (Figure 7 et Figure 8) (Callegari *et al.*, 2013; Caudron de Coquereaumont, 2021).

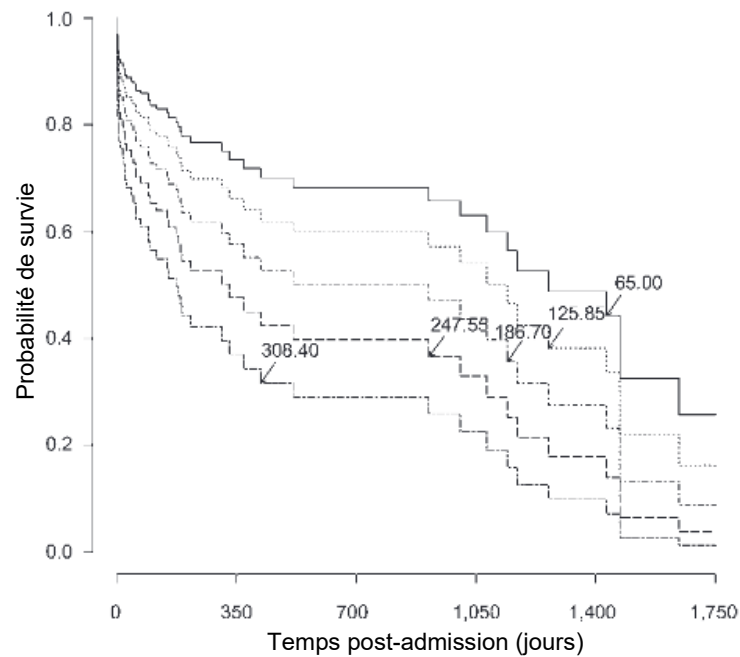


Figure 7 : Durées de survie attendues au moment du diagnostic de diabète sucré chez le chat en fonction de valeurs de créatininémie (mmol/l) (Callegari et al., 2013).

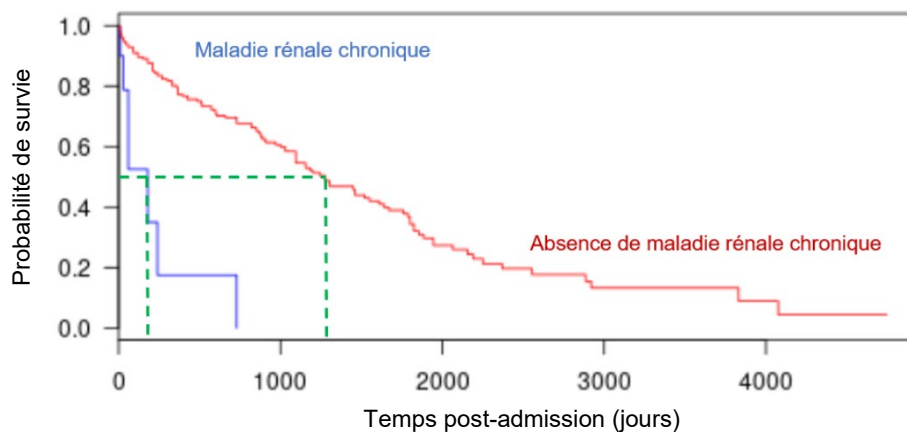


Figure 8 : Courbes de survie selon la présence d'une maladie rénale chronique (MRC) à l'admission chez 334 chats diabétiques suivis au CHUVA. Temps de survie médian de 180 jours avec MRC et 1245 jours sans MRC ($p < 0,01$) (Caudron de Coquereaumont, 2021).

1.2.6.5. Hyperadrénocorticisme

L'hyperadrénocorticisme spontané ou syndrome de Cushing est le plus souvent dû à une tumeur de l'hypophyse sécrétant de façon excessive une hormone corticotrope (ACTH). Cette hormone stimule la production de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Moins fréquemment la production excessive de glucocorticoïdes peut être causée par une tumeur du cortex surrénalien (Niessen et al., 2013). Enfin, l'hyperadrénocorticisme peut être iatrogène. Dans les trois cas de figure, un diabète sucré peut être secondaire ou déstabilisé. Certains signes cliniques de l'hyperadrénocorticisme sont partagés avec le diabète sucré : polyurie/polydipsie et polyphagie chez le chien. Chez le chat, la présence d'une polyurie/polydipsie n'est pas causée directement par l'hyperadrénocorticisme mais indirectement par le diabète sucré qu'il provoque. D'autres signes cliniques peuvent être présents comme une hépatomégalie, une finesse et une hypotonie cutanée, une alopecie tronculaire et une

distension abdominale. Les glucocorticoïdes inhibent la sensibilité à l'insuline, l'absorption du glucose dans les cellules et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques et augmentent la néoglucogenèse hépatique. Quatre-vingt pourcents des chats atteints d'hyperadrénocorticisme sont diabétiques au moment du diagnostic (Niessen *et al.*, 2013).

1.2.6.6. Acromégalie

L'acromégalie résulte de l'augmentation de la production d'hormone de croissance. Chez le chat, la cause est généralement la présence d'un adénome hypophysaire sécrétant de la GH (hormone de croissance) et stimulant la production d'IGF-1 (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline) par le foie et d'autres tissus (Reusch, 2015b). Après l'obésité, l'acromégalie est la cause la plus courante de diabète sucré secondaire chez le chat. L'acromégalie se distingue par une prise de poids au lieu d'une perte de poids habituellement rencontrée lors de diabète sucré non contrôlé. Une organomégalie abdominale avec notamment une hépatomégalie, un souffle cardiaque systolique secondaire à une cardiomyopathie hypertrophique, un élargissement de la face, un prognathisme inférieur (Figure 9) et un stridor ou un stertor respiratoire peuvent également être présents (Niessen *et al.*, 2013).

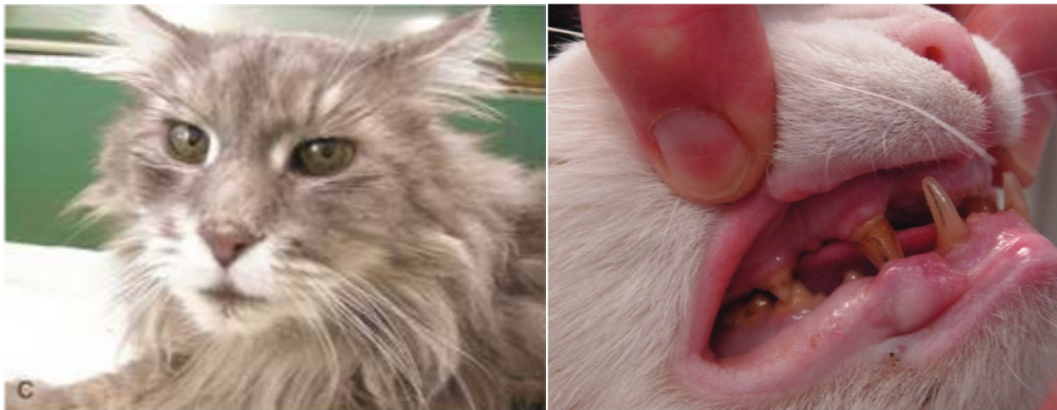


Figure 9 : Elargissement de la face (Reusch, 2015b) et prognathisme inférieur (Niessen, 2010) chez deux chats atteints d'acromégalie.

Chez le chat, l'acromégalie entraîne une insulino-résistance (Niessen, 2010). Pour la plupart des chats ayant un diabète sucré secondaire à une acromégalie, le diabète sucré est difficile à stabiliser malgré l'utilisation de doses d'insuline normalement considérées comme adéquates. Ils ont en moyenne besoin de doses supérieures à deux fois celles de chats diabétiques ne présentant pas d'acromégalie avec une médiane de 7U deux fois par jour et les doses peuvent être si élevées (de 20 à plus de 70U) qu'elles seraient mortelles en l'absence d'acromégalie (Niessen *et al.*, 2013).

Chez le chien, la cause du développement de l'acromégalie est différente. Cette affection est quasiment toujours liée à une augmentation de la concentration en progestagènes, qu'ils soient d'origine endogène ou exogène. Les tumeurs hypophysaires sécrétant de la GH sont extrêmement rares chez le chien. Chez la femelle entière, la glande mammaire participe à la production de la GH, cette sécrétion est stimulée par la progestérone. Les femelles entières d'âge moyen à avancé peuvent développer une acromégalie pendant le dioestrus, phase pendant laquelle la concentration en progestérone endogène est élevée. La prise de progestagènes synthétiques à visée contraceptive peut également entraîner une production excessive de GH et favoriser le développement d'une acromégalie et d'un diabète sucré. La présence d'une tumeur mammaire sécrétant de la GH peut aussi expliquer le développement de la maladie. Chez le mâle entier, le traitement de l'hyperplasie prostatique bénigne à base d'acétate d'osatéronne, un anti-androgène stéroïdien, peut avoir les mêmes effets (Kooistra, 2013). Les signes cliniques chez le chien sont un stridor, une dyspnée inspiratoire et une intolérance à l'effort liés à l'accroissement des tissus de la

sphère oro-pharyngée, un prognathisme inférieur, un élargissement des espaces interdentaires, un élargissement de la face (Figure 10), une prise de poids et un épaississement de la peau (Fracassi *et al.*, 2014 ; Reusch, 2015b).



*Figure 10 : Elargissement de la face, macroglossie, exophtalmie et élargissement des espaces interdentaires chez un Berger Allemand atteint d'acromégalie (Fracassi *et al.*, 2014).*

Chez la chienne entière, l'ovario-hystérectomie est recommandée pour traiter l'acromégalie et éviter tout risque de développement d'un pyomètre. En cas de tumeur mammaire, l'exérèse chirurgicale est recommandée. En cas d'acromégalie iatrogène, l'administration de progestagènes exogènes doit être arrêtée. Une insulinothérapie doit être mise en place en cas d'hyperglycémie associée pour augmenter les chances d'une rémission diabétique post-traitement. Le pronostic concernant les modifications physiques est bon, à part pour la croissance osseuse qui est irréversible. Quant au diabète induit par l'acromégalie, le pronostic dépend de l'atteinte des cellules bêta pancréatiques, une rémission est possible si le traitement est précoce (Reusch, 2015b).

1.2.6.7. Gestation et diœstrus

Le diabète sucré gestationnel est moins prévalent chez la chienne que chez la femme, mais il est également moins diagnostiqué. Le diœstrus est la période de 2 à 3 mois suivant les chaleurs chez la femelle entière non fécondée pendant les chaleurs. Les concentrations en œstrogènes, en androgènes et en progestérone sont similaires entre les femelles gestantes et les femelles en diœstrus. On suspecte l'intervention de la progestérone et de l'hormone de croissance mammaire dans le développement d'une résistance à l'insuline responsable ensuite du diabète sucré. Le diabète sucré peut se résoudre quelques jours à quelques semaines après la gestation ou le diœstrus, mais les chiennes plus âgées ont un plus fort risque de rester diabétiques (Fall *et al.*, 2008b).

Les réelles rémissions chez le chien n'ont été observées que chez des femelles diagnostiquées diabétiques au moment du diœstrus, de la gestation ou d'un pyomètre et ensuite stérilisées (Pöpl *et al.*, 2013). La gonadectomie fait ainsi partie du traitement du diabète sucré chez la chienne entière atteinte de diabète sucré, quelle que soit la cause sous-jacente du diabète (Behrend *et al.*, 2018).

1.2.6.8. Processus inflammatoire

Chez les carnivores domestiques, tout processus inflammatoire, infectieux ou tumoral peut entraîner une résistance à l'insuline (Nelson, 2015a). Lors de diagnostic de diabète sucré chez les carnivores domestiques, il est donc important de réaliser une anamnèse détaillée, un examen clinique

approfondi et une évaluation diagnostique complète car la présence de toute affection concomitante peut compliquer la stabilisation du diabète. Une attention particulière est à donner au tractus urinaire car la glycosurie augmente les risques de développer une infection urinaire ou une bactériurie asymptomatique chez les animaux diabétiques. La démarche diagnostique doit comprendre une analyse urinaire, une analyse cytologique et une culture bactérienne avec antibiogramme. L'infection urinaire n'est pas toujours associée à des signes cliniques donc il est nécessaire de réaliser ces analyses en routine. Environ 12-13% des chats diabétiques présentent une bactériurie au moment du diagnostic. L'espèce bactérienne la plus souvent identifiée est *Escherichia coli* (Mayer-Roenne *et al.*, 2007). Les animaux diabétiques sont également plus exposés au risque de développer une infection urinaire fongique (par exemple *Candida albicans* ou *Candida glabrata*) (Pressler *et al.*, 2003). La cavité buccale, la peau et les voies biliaires sont également des sièges très fréquents d'infections chez les diabétiques.

1.2.6.9. Corticothérapie

Les corticoïdes sont hyperglycémisants et diminuent la sensibilité à l'insuline. Ils augmentent ainsi le risque de diabète sucré, tout comme les corticoïdes naturels sécrétés en excès lors de syndrome de Cushing (Öhlund *et al.*, 2017). Une récente étude a montré que la prévalence du diabète sucré chez les chats recevant un traitement à base de prednisolone (posologie supérieure à 1,9 mg/kg/j en début de traitement) pendant plus de trois semaines était largement supérieure à la prévalence du diabète sucré dans la population de chats suivis en clinique généraliste (9,7 contre 0,5%) et il semble que le risque de développer un diabète sucré soit corrélé à la dose administrée et à la durée du traitement. Cet article a également permis de constater que le diabète sucré se développe le plus souvent dans les trois premiers mois après le début du traitement à base de prednisolone (Nerhagen *et al.*, 2021). En cas de diabète induit par une corticothérapie, il est préférable de diminuer progressivement la dose de corticoïde et de les remplacer si besoin par une formulation locale ou par un autre immunosuppresseur (la cyclosporine notamment). Parmi les formulations locales on peut citer la fluticasone (Flixotide ND) pour les atteintes respiratoires ou le budésonide (Entocort ND) pour les atteintes digestives.

1.3. Traitement

1.3.1. Initiation du traitement

1.3.1.1. Objectifs du traitement

L'objectif du traitement du diabète sucré est de diminuer les signes cliniques tout en évitant l'hypoglycémie. Le traitement est souvent à vie, de ce fait l'implication du propriétaire est importante dans la réussite du traitement. La gestion du diabète est souvent complexe, elle doit être individualisée à l'animal et fréquemment réévaluée en fonction de l'efficacité du traitement, des comorbidités de l'animal et de l'apparition de complications (Behrend *et al.*, 2018).

1.3.1.2. Gestion de l'alimentation

L'alimentation humide pauvre en glucides et riche en protéines a montré un intérêt indiscutable dans la gestion du diabète chez le chat. Les chats diabétiques, traités par l'administration d'insuline pour limiter la glucotoxicité, et nourris avec ce type de régime alimentaire, montrent une augmentation de leur masse maigre, une diminution de leur dépendance à l'insuline et un meilleur pourcentage de rémission (Mazzaferro *et al.*, 2003).

Il est important que les heures des repas soient régulières et adaptées aux horaires d'injections d'insuline pour limiter l'hyperglycémie postprandiale. En général, les animaux recevant deux injections d'insuline à 12 heures d'intervalle reçoivent deux repas de quantités égales au

moment des injections. Dans les très rares cas où l'animal ne reçoit qu'une seule injection d'insuline quotidienne, la moitié de sa ration est donnée quotidiennement au moment de l'injection et l'autre moitié environ huit heures plus tard. Concernant les chats habitués à manger tout au long de la journée, ce comportement est conservable après le diagnostic de diabète, en s'assurant de l'accès à la nourriture en continu et de la composition stable de l'aliment distribué (Nelson, 2015a).

1.3.1.3. Gestion de l'exercice

L'exercice joue un rôle important dans le maintien de la glycémie en participant à la perte de poids et donc la diminution de la résistance à l'insuline. Il participe également à diminuer la glycémie en augmentant la mobilisation de l'insuline à son point d'injection et en augmentant l'entrée du glucose dans les muscles. En effet l'exercice augmente le flux sanguin, stimule la translocation des transporteurs de glucose dans les cellules musculaires et améliore l'utilisation du glucose (Nelson, 2015a). L'exercice physique doit être encouragé par l'enrichissement de l'environnement chez le chat (jouets pour obtenir sa nourriture par exemple) et surtout chez le chat obèse (Behrend *et al.*, 2018). Chez le chien diabétique traité avec des injections d'insuline, l'exercice physique doit être routinier, préférentiellement à la même heure chaque jour à la même intensité et pendant la même durée, en évitant la période du pic d'action de l'insuline, c'est-à-dire le milieu de journée. En cas d'exercice physique plus intense, par exemple les jours de chasse chez un chien pratiquant cette activité, une réduction de la dose d'insuline est recommandée, en commençant par une diminution de 50% et en ajustant en fonction des signes cliniques (polyurie, polydipsie, abattement...) et des mesures de glycémie si elles sont disponibles. Une source de sucres rapides doit être à disposition rapidement pendant tout exercice physique et administrée en cas d'apparition de signes cliniques évoquant une hypoglycémie (Nelson, 2015a).

La composante hygiénique du traitement du diabète sucré, même si elle est importante, est insuffisante à elle seule pour contrôler la glycémie. L'insulinothérapie est la pierre angulaire du traitement d'un animal diabétique (Feldman *et al.*, 2019).

1.3.2. Insulinothérapie

1.3.2.1. Principe

L'insuline endogène est sécrétée en deux phases. La première phase est la « phase basale » pendant laquelle l'insuline est sécrétée en continu à un rythme relativement constant quand l'animal est à jeun et la deuxième est la « phase bolus » pendant laquelle l'insuline est sécrétée en fonction de l'apport en nutriments. Les préparations d'insuline administrées à l'animal imitent cette sécrétion normale (Owens et Bolli, 2008). Les préparations d'insuline utilisées en médecine vétérinaire sont soit des produits à base d'insuline d'origine animale (le Caninsulin® est une insuline d'origine porcine) soit des insulines humaines recombinantes (Feldman *et al.*, 2019).

Le but de l'insulinothérapie n'est pas de maintenir la glycémie strictement dans son intervalle de référence mais de garder la glycémie sous le seuil de résorption du tubule rénal tout en évitant l'hypoglycémie. Garder la glycémie sous ce seuil permet d'éviter la polyurie/polydipsie. L'absence de signes cliniques est l'objectif premier chez les carnivores domestiques (Behrend *et al.*, 2018).

Les différentes insulines sont classées selon leur durée d'action (courte, intermédiaire, longue ou ultra-longue). L'efficacité de l'insuline pour diminuer la glycémie est inversement proportionnelle à sa durée d'action. Les insulines rapides sont utilisées dans la gestion du diabète acidocétosique. Les préparations d'insuline peuvent contenir deux insulines de durées d'action différentes prémélangées, une d'action intermédiaire ou longue et une d'action rapide. L'insuline est à conserver au réfrigérateur (Feldman *et al.*, 2019).

La dose d'insuline administrée est généralement mesurée en unités par kilogramme (U/kg). Cette unité ne correspond pas à la quantité absolue d'insuline injectée (en mol ou en g). Une unité

correspond à la capacité d'une dose de 34,7 µg d'insuline pure cristalline à réduire la glycémie d'un lapin à jeun de 2 kg à 45 mg/dl et fait donc référence à l'efficacité de l'insuline à réduire la glycémie (Fink *et al.*, 2018).

1.3.2.2. Formation du propriétaire

Il est souvent important de rassurer les propriétaires de chats, les injections sont la plupart du temps bien tolérées par les chats et ne semblent pas douloureuses (Feldman *et al.*, 2019). Il est important d'observer le propriétaire en train de réaliser les injections pour vérifier sa technique.

1.3.2.3. Caninsulin®

Le Caninsulin® est une insuline porcine de durée d'action intermédiaire, concentrée à 40 U/ml sous forme de flacon et de stylo à insuline (Figure 11) et commercialisée par le laboratoire Merck. Elle est composée de 30 à 35% d'insuline zinc amorphe de courte durée d'action et de 65 à 70% d'insuline zinc cristalline de longue durée d'action. Sa séquence d'acides aminés est identique à l'insuline du chien et diffère par trois acides aminés de celle du chat. Elle est utilisée en première intention chez le chien et peut être utilisée à défaut du Prozinc® chez le chat. Le flacon doit être fortement agité avant utilisation (Feldman *et al.*, 2019).



Figure 11 : Apparence des produits Caninsulin®, d'après « Caninsulin® », 2017 et « Vetpen® », 2022.

Chez le chien diabétique, cette insuline est l'insuline de premier choix. Le traitement commence par une dose de 0,25 U/kg toutes les 12 heures (Behrend *et al.*, 2018). La durée d'action moyenne est de 15,5 heures chez le chien. Un premier pic d'insuline intervient environ trois heures après l'injection et correspond à l'absorption de l'insuline amorphe et un deuxième pic environ six heures plus tard avec l'absorption de la fraction cristallinienne (Fleeman, 2009). La fraction rapide du Caninsulin® aide à éviter les hyperglycémies postprandiales, les injections doivent donc être réalisées au moment d'un repas.

Après administration chez le chat, le nadir de la glycémie est obtenu en trois à six heures et elle revient à sa valeur de départ en huit à dix heures (Michiels *et al.*, 2008). La glycémie est donc souvent élevée au moment de l'injection même avec deux injections quotidiennes. D'après le consensus de l'*American Animal Hospital Association* (AAHA), l'insulinothérapie de choix chez le chat repose sur le Prozinc® plutôt que le Caninsulin® (Behrend *et al.*, 2018). Le pourcentage de rémission semble également plus faible avec cette insuline qu'avec d'autres : seulement 16% et jusqu'à 25% des chats en association avec une alimentation pauvre en glucides (Michiels *et al.*, 2008), mais il manque des études comparatives pour pouvoir le conclure avec certitude.

1.3.2.4. ProZinc®

Le ProZinc® est une préparation insulinique de longue action contenant de l'insuline recombinante humaine associée à de la protamine et du zinc pour ralentir son absorption après une injection sous-cutanée. Elle est concentrée à 40 U/ml et est commercialisée par le laboratoire Boehringer Ingelheim (Figure 12). L'insuline humaine présente un acide aminé de différence avec l'insuline canine et quatre avec l'insuline féline.



Figure 12 : Apparence du produit ProZinc® (Chamard, 2019).

Chez le chat, son utilisation est recommandée en première intention à une dose de 1 à 2 U/chat toutes les 12 heures. Le nadir de la glycémie est obtenu en cinq à sept heures et la durée d'action est de 8 à 24 heures (Nelson *et al.*, 2009).

Chez le chien, une administration deux fois par jour est efficace pour améliorer ou maintenir le contrôle de la glycémie (Maggiore *et al.*, 2012). Toutefois, la durée d'action prolongée du ProZinc®, excédant souvent 12 heures, a montré certains inconvénients chez le chien comme des nadirs de glucose au début ou à la fin de la courbe de glycémie, des hypoglycémies et l'initiation d'un effet Somogyi (hyperglycémie suivant une hypoglycémie causée par un surdosage d'insuline). Cette préparation insulinique devrait donc être réservée pour les chiens dont le diabète est mal contrôlé à cause d'une durée d'action trop courte avec du Caninsulin® (Nelson, 2015a).

1.3.2.5. Lantus®

La Lantus® est une préparation d'insuline glargine, c'est une insuline recombinante humaine de longue action commercialisée par le laboratoire Sanofi Aventis. Elle est concentrée à 100 U/ml. Elle est disponible dans un flacon ponctionnable ou sous forme de stylo à insuline (Figure 13). Cette insuline est soluble au pH acide de conservation du flacon mais elle forme des microprécipités au pH neutre sous-cutané, ce qui favorise sa lente absorption. C'est un produit de médecine humaine donc il ne peut être utilisé en première intention en France (respect du principe pharmaceutique de la cascade).



Figure 13 : Apparence du produit Lantus® d'après « Lantus® », 2022.

Chez le chat, l'insulinothérapie est initialisée avec du Prozac® et la Lantus® peut être utilisée à 1 à 2 unités toutes les 12 heures en cas d'insuffisance d'efficacité du premier traitement en suivant le principe pharmaceutique de la cascade (Behrend *et al.*, 2018). Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'insuline glargine chez le chat diabétique pour contrôler la glycémie et ont montré un pourcentage de rémission significativement plus élevé associé à son utilisation (Marshall *et al.*, 2009 ; Roomp et Rand, 2013). Elle est souvent décrite comme une insuline « sans pic d'action », bien que les courbes de glycémie planes sans inflexions ne soient obtenues que chez certains chats (Gilor *et al.*, 2010).

Chez le chien, l'utilisation de la Lantus® n'a pas montré de bons contrôles de la glycémie chez près de la moitié des chiens (Fracassi *et al.*, 2012). Une autre étude a montré une réduction des signes cliniques chez des chiens diabétiques traités avec de la Lantus® mais la glycémie moyenne de ces chiens se stabilisait à plus de 2 g/l passé 2h après l'injection (Hess et Drobotz, 2013). Cette préparation insulinique n'est donc pas recommandée chez le chien.

1.3.3. Traitements adjuvants

1.3.3.1. Sulfonylurées (glipizide)

Le glipizide (Figure 14) est une sulfonylurée qui se lie à un canal potassique des cellules bêta du pancréas et provoque sa fermeture. Cela entraîne une dépolarisation des cellules, un afflux de calcium et une sécrétion d'insuline. Les résultats obtenus par l'administration de cette molécule dépendent donc de la présence de cellules bêta fonctionnelles (Feldman *et al.*, 2019).

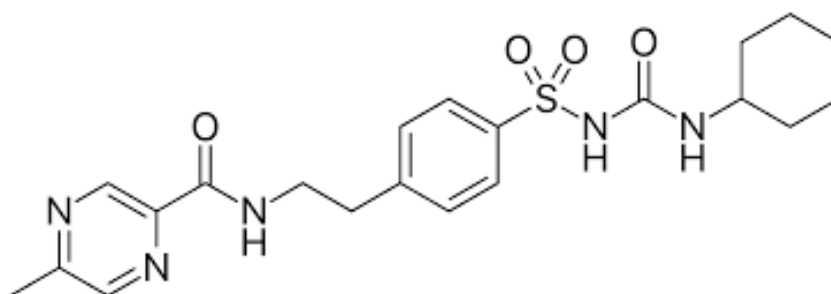


Figure 14 : Molécule de glipizide d'après « Glipizide », 2019.

Chez le chat, l'administration d'une dose de 5 mg deux fois par jour chez des chats récemment diagnostiqués diabétiques a montré des résultats hétérogènes. Une aggravation du diabète a été observée chez plus de la moitié des chats en moins de six mois. Quarante-quatre pourcents des chats ont montré une amélioration clinique dont les ¾ ont montré une diminution de la glycémie. Dix pourcents des chats sont devenus hypoglycémiques, le glipizide a été arrêté et le diabète n'a pas récidivé dans ce cas. Des effets secondaires comme une anorexie, des vomissements, un ictère transitoire et des paramètres hépatiques élevés ont été notés chez 24% des chats. Ce traitement doit donc être réservé aux propriétaires de chats diabétiques ne souhaitant pas réaliser les injections d'insuline à la maison. Son intérêt semble plus pertinent après résolution de la glucotoxicité (Feldman *et al.*, 1997).

Chez le chien, le diabète sucré étant le plus souvent dû à la disparition de cellules bêta fonctionnelles, le glipizide n'a pas d'intérêt dans le traitement du diabète sucré (Nelson, 2015a).

1.3.3.2. Inhibiteurs de l'α-glucosidase (acarbose)

L'acarbose (Figure 15) est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, cette enzyme participe à la métabolisation des oligo- et des disaccharides en glucose dans l'intestin. Ce traitement vise à

diminuer ou ralentir l'absorption du glucose et ainsi diminuer l'hyperglycémie postprandiale (Feldman *et al.*, 2019).

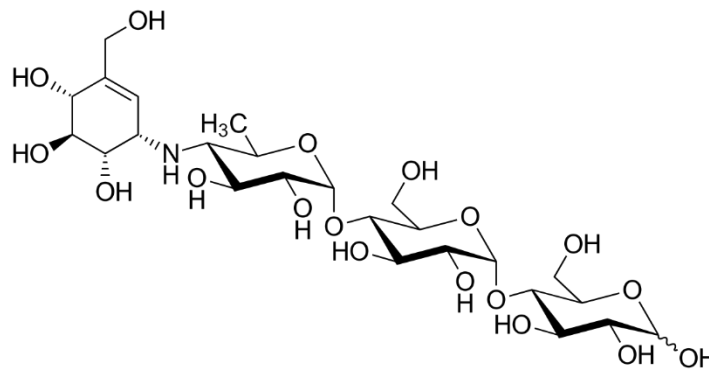


Figure 15 : Molécule d'acarbose d'après « Acarbose », 2020.

Chez le chat sain, l'acarbose n'a pas diminué les concentrations postprandiales en glucose sanguin (Mori *et al.*, 2016). Une alimentation fractionnée pauvre en glucides est aussi efficace pour réduire la glycémie postprandiale que de donner de l'acarbose associée à un seul repas quotidien d'une alimentation riche en glucides (Singh *et al.*, 2015). Dans une autre étude, la probabilité de rémission a montré une association avec la perte de poids mais pas avec le traitement à base d'acarbose (Mazzaferro *et al.*, 2003). L'acarbose n'a donc prouvé aucune utilité chez le chat.

Chez le chien, l'acarbose a montré une efficacité, autant pour diminuer l'absorption du glucose et la sécrétion d'insuline chez des animaux sains (Robertson *et al.*, 1999) que pour diminuer le besoin en insuline, la glycémie moyenne et la concentration sanguine en fructosamines chez des chiens diabétiques (Nelson *et al.*, 2000). Malheureusement, les effets secondaires sont fréquents, comme une diarrhée et une perte de poids, en lien avec la malassimilation des sucres, ce qui limite l'utilisation de cette molécule (Nelson, 2015a).

1.4. Suivi

1.4.1. Principe

Le suivi d'un patient diabétique est primordial car les doses d'insuline ont souvent besoin d'être adaptées.

1.4.2. Suivi clinique à domicile

La polyurie-polydipsie étant un symptôme facile à remarquer par le propriétaire et le témoin fiable d'un diabète mal stabilisé ou de l'apparition d'une autre affection concomitante, la quantification de l'abreuvement est la donnée principale sur laquelle le propriétaire d'un animal diabétique doit se concentrer dans le suivi clinique de son animal. Les propriétaires d'animaux diabétiques doivent également apprendre à reconnaître les signes extérieurs d'hypoglycémie (abattement, tremblements, vomissements, coma) et être vigilants quant à l'apparition de tels symptômes. Au moindre doute, il est conseillé d'administrer un produit sucré si l'animal est vigilant car l'hypoglycémie est plus nocive que l'hyperglycémie chez le chien et le chat et de consulter un vétérinaire.

1.4.3. Mesures isolées de glycémie

Une mesure unique de la glycémie ne donne que peu d'informations. Elle peut être utilisée chez des animaux sous traitement et stables depuis longtemps. Une glycémie comprise entre 180 et 270 mg/dl (10 – 15 mmol/l) au moment de l'injection ou peu de temps après semble être un bon indicateur d'un contrôle glycémique satisfaisant. Ne prendre qu'une mesure de la glycémie au moment supposé du nadir est difficile car la durée entre l'injection et le nadir est imprévisible et varie entre les jours même chez le même animal recevant toujours la même dose d'insuline. Une mesure unique de la glycémie peut être réalisée par les propriétaires en cas de doute sur une potentielle hypoglycémie (Feldman *et al.*, 2019).

1.4.4. Courbes de glycémie

1.4.4.1. En hospitalisation

Les courbes de glycémie sont l'outil de surveillance le plus instructif chez les animaux diabétiques. Elles ont plusieurs objectifs. Tout d'abord, elles permettent de vérifier la bonne mise en place du traitement insulinique chez les patients nouvellement diagnostiqués. Ensuite, elles peuvent être un examen de routine chez les animaux diabétiques stables sous traitement. Enfin, elles sont incontournables pour comprendre une évolution défavorable chez un animal traité. Les courbes de glycémie sont le seul moyen de détecter une hypoglycémie non clinique. Elles peuvent varier d'un jour à l'autre chez un même animal et entre une courbe réalisée à domicile ou en hospitalisation, et doivent toujours être analysées à la lumière des signes cliniques (Behrend *et al.*, 2018).

Une courbe de glycémie peut être effectuée dès le premier jour du traitement insulinique si on cherche à évaluer une hypoglycémie. Si la glycémie est inférieure à 150 mg/dl dès les 2 – 3 premiers jours à n'importe quel moment pendant la journée, la dose devrait être en théorie diminuée de 50%. Une deuxième courbe de glycémie devrait être réalisée 7 à 14 jours après l'initiation du traitement, et avant en cas d'apparition de signes évoquant une hypoglycémie (abattement, tremblements, anorexie, vomissements). Une courbe de glycémie régulière est recommandée tous les trois mois pour les patients semblant être stabilisés (Behrend *et al.*, 2018).

Pour réaliser une courbe de glycémie, la glycémie est généralement mesurée toutes les deux heures entre deux injections d'insuline, ou toutes les trois à quatre heures en cas d'utilisation d'insuline glargine. Si la mesure de la glycémie est inférieure à 150 mg/dl, les prélèvements sont plus rapprochés (toutes les heures). La glycémie peut être mesurée à l'aide de glucomètres portatifs destinés aux humains mais elle est plus précise sur un glucomètre calibré pour les chiens et les chats. Le protocole insulinique ainsi que les horaires et quantités de nourriture reçues doivent être les mêmes qu'au domicile. La durée d'action, c'est-à-dire la durée pendant laquelle la glycémie est inférieure à 2 g/l ; et le nadir, c'est-à-dire la valeur minimale de la glycémie, sont obtenus sur la courbe de glycémie (Figure 16). Le nadir devrait se situer idéalement entre 80 et 150 mg/dl et la glycémie maximale ne devrait pas excéder 200 mg/dl chez le chien et 300 mg/dl chez le chat. Si le nadir obtenu n'est pas convenable, la dose d'insuline devrait être modifiée. Si la durée d'action n'est pas convenable, changer pour un autre type d'insuline devrait être considéré (Behrend *et al.*, 2018).

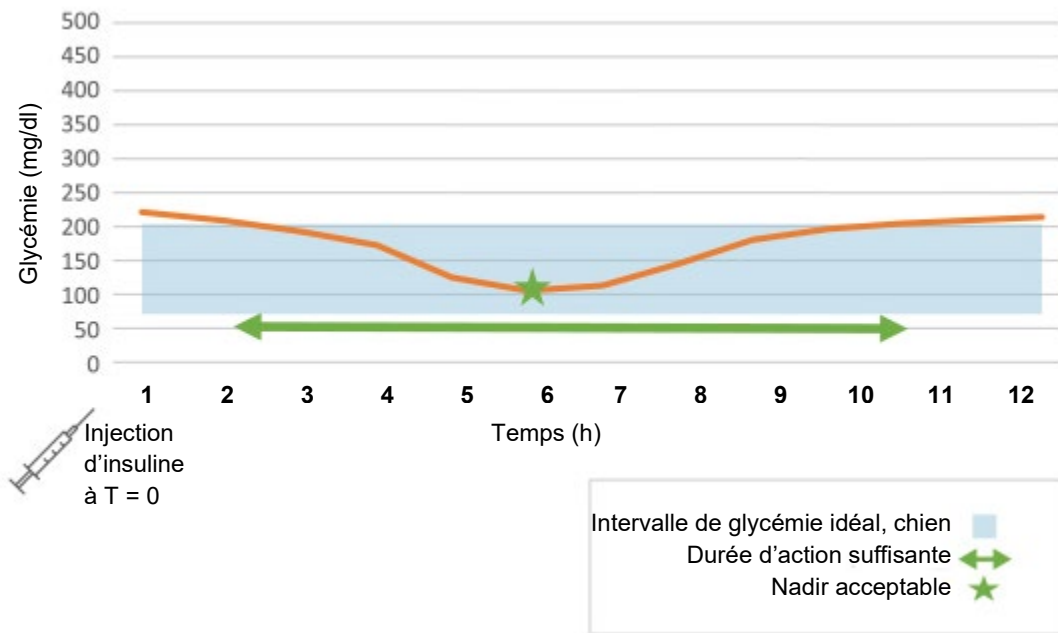


Figure 16 : Courbe de glycémie idéale chez le chien. Adaptée de « Courbe de glycémie », 2022.

1.4.4.2. À domicile

Obtenir une courbe de glycémie à domicile est très intéressant, spécialement chez le chat, pour s'affranchir du risque d'hyperglycémie de stress en hospitalisation. Des mesures de glycémie capillaire sont réalisées par le propriétaire à l'aide d'un glucomètre. Les glycémies peuvent être obtenues à partir du pavillon de l'oreille (Figure 17) ou d'un coussinet avec une bonne corrélation avec la glycémie veineuse (Zeugswetter *et al.*, 2010). Le propriétaire doit donc être préparé à piquer son animal avec une aiguille pour obtenir une goutte de sang, ce qui peut se révéler problématique, entre la nécessité de faire plusieurs ponctions avant d'obtenir du sang, la difficulté à obtenir une quantité de sang suffisante pour l'analyse et le besoin de contention de l'animal dépendant de sa résistance (Van de Maele *et al.*, 2005).

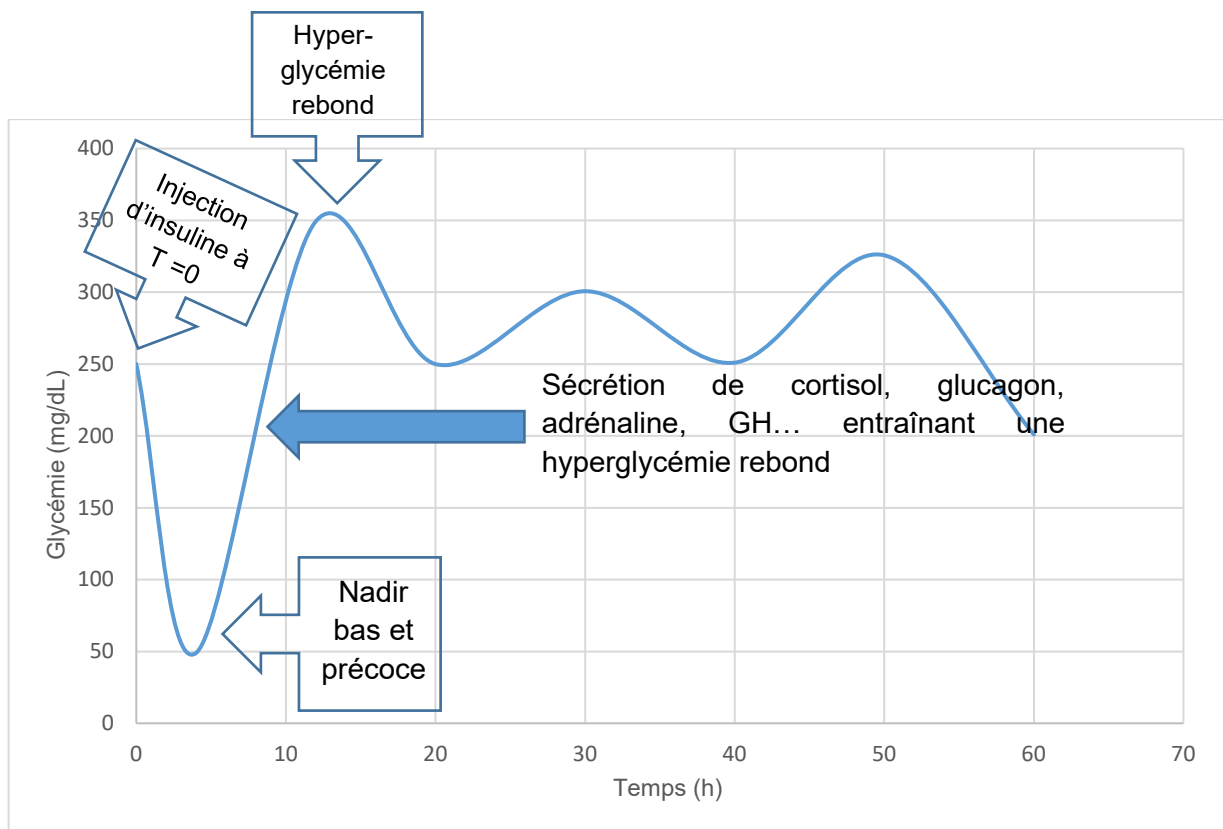


Figure 17 : Positionnement des mains et du glucomètre pour une mesure de la glycémie au niveau du pavillon de l'oreille chez un chat (Rudloff, 2017).

Un grand nombre de glucomètres sanguins portables (PBGM) sont disponibles. Les PBGM destinés aux humains ont tendance à sous-estimer la glycémie chez le chat et le chien. Les PBGM ayant des résultats les plus précis sont l'Alpha-TRAK ND de Abbott et le VetMate ND de I-Sens en médecine vétérinaire et l'Accu-Chek ND de Roche en médecine humaine (Kang *et al.*, 2016).

1.4.4.3. L'effet Somogyi

L'effet Somogyi correspond à une hyperglycémie qui suit une hypoglycémie causée par un surdosage d'insuline et la mise en place de contre-régulations qui peut durer jusqu'à 72h (Figure 18). Cependant, une durée d'action trop courte de l'insuline est plus susceptible d'entraîner une hyperglycémie marquée par rapport à une quantité excessive d'insuline et d'hormones contre-régulatrices (Roomp et Rand, 2016). Pour savoir s'il s'agit d'un réel effet Somogyi, il faut mettre en évidence de façon clinique ou biochimique une hypoglycémie marquée précédant l'hyperglycémie importante et alors réduire la dose d'insuline pour éviter l'aggravation du phénomène. Si au contraire l'hyperglycémie est due à une durée d'action trop courte de l'insuline, diminuer la dose ne diminuera pas l'hyperglycémie et l'insuline utilisée devrait plutôt être remplacée par une insuline d'action plus longue. Par exemple si un effet rebond se produit avec utilisation d'insuline glargine 100 U/ml, il faut considérer l'utilisation des nouvelles insulines ultra-lentes que nous détaillerons dans la seconde partie (Feldman *et al.*, 2019).



GH : hormone de croissance

Figure 18 : Illustration de l'effet Somogyi chez un chat après une injection d'insuline à $T = 0$, adapté de Roomp et Rand, 2016.

1.4.5. Suivi des fructosamines

La plupart des chats récemment diagnostiqués ont une concentration sanguine en fructosamines nettement supérieure aux valeurs de référence ($> 400 \mu\text{mol/l}$). Après le début de l'insulinothérapie, la fructosaminémie diminue au bout de quelques jours, mais certains chats dont le diabète est

cliniquement bien contrôlé conservent une concentration en fructosamines élevée et au contraire certains chats mal contrôlés ont une concentration en fructosamines dans les valeurs usuelles. Il est donc plus intéressant d'analyser la cinétique individuelle des fructosamines plutôt que la valeur absolue (Behrend *et al.*, 2018).

1.4.6. Mesure du glucose urinaire

1.4.6.1. Principe

La mesure du glucose urinaire reflète la moyenne de la glycémie pendant la durée de remplissage vésical. Une absence de glucose dans les urines indique que la glycémie est restée pendant toute cette période inférieure au seuil de résorption tubulaire rénal, cela peut indiquer un bon contrôle du diabète ou une trop forte dose d'insuline administrée. La mesure du glucose urinaire peut être la seule solution pour les chats très stressés dont le stress empêche de réaliser ou d'analyser une courbe de glycémie en hospitalisation (Behrend *et al.*, 2018).

1.4.6.2. Bandelettes urinaires à domicile

Des bandelettes urinaires ne détectant que le glucose et les corps cétoniques normalement destinées à l'homme sont disponibles pour les propriétaires et permettent de réaliser des analyses d'urine de leur animal directement à domicile (Figure 19). Il convient d'établir avec le propriétaire qu'aucune adaptation de dose ne peut être faite à la lecture des bandelettes sans consulter un vétérinaire.



Figure 19 : Exemple de bandelettes urinaires Keto-Diastix® de la marque Bayer utilisables à domicile par les propriétaires d'après « Keto-Diastix® », 2022.

1.5. Pronostic

1.5.1. La décision d'euthanasie

Une étude de 2017 portant sur l'expérience de 1192 vétérinaires à l'échelle mondiale a montré qu'en moyenne 10% des propriétaires choisissaient l'euthanasie au moment du diagnostic de diabète sucré de leur chien ou de leur chat et 10% supplémentaires pendant la première année de traitement. Cette proportion était plus élevée dans les cliniques vétérinaires rurales, mixtes et les dispensaires et moins élevée dans les cliniques de référé et les hôpitaux universitaires. Les raisons énoncées étaient la présence d'une maladie concomitante, le coût du traitement, l'âge de l'animal, la difficulté à contrôler le diabète, le bien-être de l'animal et l'impact du diabète sur la vie du propriétaire. Les difficultés à l'injection semblaient être le problème le moins important (Niessen *et*

al., 2017). Le pronostic pour un animal atteint de diabète sucré va donc fortement dépendre de la motivation du propriétaire à initier puis prolonger le traitement.

1.5.2. Rémission

Chez le chat, la rémission du diabète sucré n'est pas rare, c'est un objectif raisonnable lors de l'initiation du traitement si le propriétaire est prêt à suivre une surveillance intensive de la glycémie de son chat (entre 30 et 60% des chats environ) (Feldman *et al.*, 2019). Un excellent contrôle de la glycémie dans les six mois suivant le diagnostic est un élément prédictif positif d'une rémission. Les autres éléments positivement associés sont un monitoring rapproché, un arrêt de tout médicament diabétogène, une administration régulière d'insuline glargine (Lantus®) ou détémir (Levemir®) et une alimentation pauvre en glucides (Bloom et Rand, 2014).

Au contraire, pour les propriétaires soucieux de simplifier la prise en charge de leur chat diabétique, la rémission ne devrait pas être affichée comme étant l'objectif. L'insulinothérapie ne doit pas être trop agressive pour éviter des hypoglycémies dans ce contexte où il y a moins de suivi de la glycémie (Feldman *et al.*, 2019).

En général, la rémission est observée trois à quatre mois après le début de la thérapie, plus rarement après un an. La durée de rémission varie de plusieurs semaines à plusieurs années avec une médiane de 114 à 151 jours. Les chats obtenant une rémission diabétique ont des durées de survie nettement plus longues (médiane de 244 à 913 jours) que ceux qui restent diabétiques (médiane de 25 à 118 jours), sans que la différence ne soit significative (Callegari *et al.*, 2013). Il y a tout de même 26 à 40% des chats en rémission qui rechutent. Ce pourcentage important de rechute est sans doute dû au fait que les chats en rémission ont des concentrations en glucose et en fructosamines nettement plus élevées et une tolérance au glucose et une densité en cellules bêta pancréatiques plus faibles que des chats sains (Zini *et al.*, 2010a ; Gottlieb *et al.*, 2015).

La rémission du diabète sucré est rare chez le chien, malgré la possible présence de peptide C dans le sang au moment du diagnostic, ce qui suggère la présence de cellules bêta fonctionnelles. En effet, le peptide C est présent dans la proinsuline puis libéré dans la circulation sanguine lors de la formation de l'insuline (Fall *et al.*, 2008a ; Pöpl *et al.*, 2013). Les réelles rémissions chez le chien sont en réalité observées chez des femelles diagnostiquées diabétiques au moment du dioestrus, de la gestation ou en cas de pyomètre et ensuite stérilisées (Pöpl *et al.*, 2013).

1.5.3. Pronostic chez les animaux traités

D'après une large étude suédoise sur des chiens assurés, si le traitement est initié et que l'animal survit au premier mois de traitement, il y a 33% de chances qu'il survive trois ans supplémentaires (Fall *et al.*, 2007). Chez le chat, une étude chez 114 individus diabétiques a montré que 46% d'entre eux survivaient plus de deux ans (Figure 20) (Callegari *et al.*, 2013). Bien sûr, ces moyennes sont biaisées par le fait que l'âge au moment du diagnostic du diabète sucré est souvent élevé, entre 8 et 12 ans. Il apparaît que le pourcentage de mortalité est élevé les six premiers mois après le diagnostic en cas de comorbidités importantes (acidocétose, pancréatite aiguë, insuffisance rénale) mais que si l'animal survit six mois, qu'il est bien entretenu par le propriétaire, qu'il est suivi régulièrement chez son vétérinaire et qu'il y a une bonne communication entre le propriétaire et le vétérinaire, il peut conserver une bonne qualité de vie pendant plus de cinq ans (Nelson, 2015a).

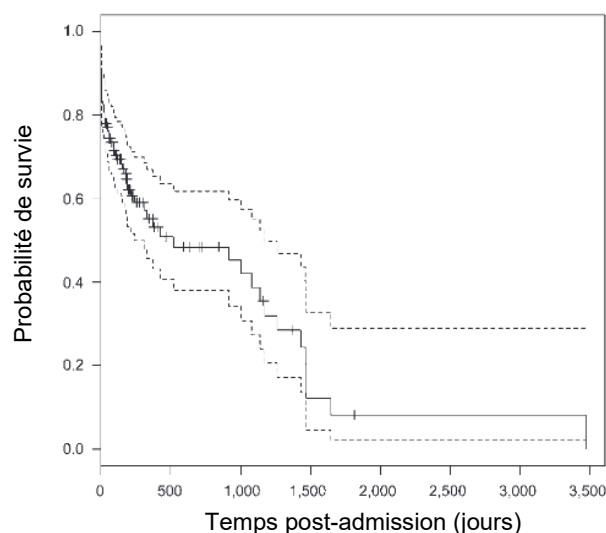


Figure 20 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de 114 chats diabétiques nouvellement diagnostiqués (Callegari et al., 2013). La ligne pleine représente la courbe de survie et les deux lignes en pointillé les intervalles de confiance supérieur et inférieur.

1.6. Crise acidocétosique

1.6.1. Pathophysiologie

La crise acidocétosique correspond à la complication la plus sévère du diabète sucré, elle engage le pronostic à court terme de l'animal. Les corps cétoniques dérivent de l'oxydation des acides gras libres par le foie et sont utilisés comme source d'énergie par de nombreux tissus lorsque le glucose manque. Ces corps cétoniques sont composés de l'acétoacétate, du β -hydroxybutyrate et de l'acétone. Chez l'animal sain, l'insuline augmente l'utilisation du glucose et des cétones par les cellules-cibles (muscles, foie et tissu adipeux) et inhibe la lipolyse et l'oxydation des acides gras libres (Groop, 1989). Chez l'animal diabétique déficient en insuline, les cellules n'ont plus la capacité d'utiliser le glucose sanguin et produisent une quantité excessive de corps cétoniques chargés négativement entraînant une cétose et une acidose métabolique avec une augmentation du trou anionique. En effet, la production de corps cétoniques est associée à la production d'autant de protons par le foie (Figure 21). Des animaux diabétiques recevant des injections quotidiennes d'insuline peuvent également développer une crise acidocétosique à cause d'une déficience relative en insuline liée à une résistance à l'insuline. Le développement d'une crise acidocétosique en l'absence d'une erreur dans les doses d'insuline reçues par l'animal doit donc amener à rechercher la présence d'une des maladies concomitantes favorisant une résistance à l'insuline dont nous avons parlé précédemment (Nelson, 2015b).

Avec l'augmentation des concentrations sanguines en corps cétoniques et en glucose dans le sang, une partie de ces métabolites est excrétée dans l'urine et entraîne une diurèse osmotique provoquant la déshydratation de l'animal (Figure 21). Les corps cétoniques possèdent des charges négatives, ainsi des ions chargés positivement tels que le sodium, le calcium, le magnésium et le potassium sont excrétés en même temps par le rein pour maintenir la neutralité de l'urine ; il en résulte une perte accrue à la fois en eau mais aussi en électrolytes (Figure 21). L'hypovolémie associée diminue la perfusion des tissus et entraîne une insuffisance prérénale (Figure 21). Il en résulte une diminution de la filtration glomérulaire et donc une diminution de l'excrétion du glucose et des corps cétoniques, ce qui aggrave l'hyperglycémie et l'acidocétose. L'osmolarité du sang augmente avec la concentration de ces molécules, l'eau située dans l'espace intracellulaire rejoint l'espace vasculaire par pression osmotique. La déshydratation cellulaire peut entraîner un état de stupeur ou de coma (Figure 21). Le stress métabolique entraîné par l'hypovolémie aggrave

l'hyperglycémie par sécrétion d'adrénaline, de cortisol, de glucagon et d'hormone de croissance, ce qui favorise également la résistance à l'insuline (Figure 21) (Nelson, 2015b).

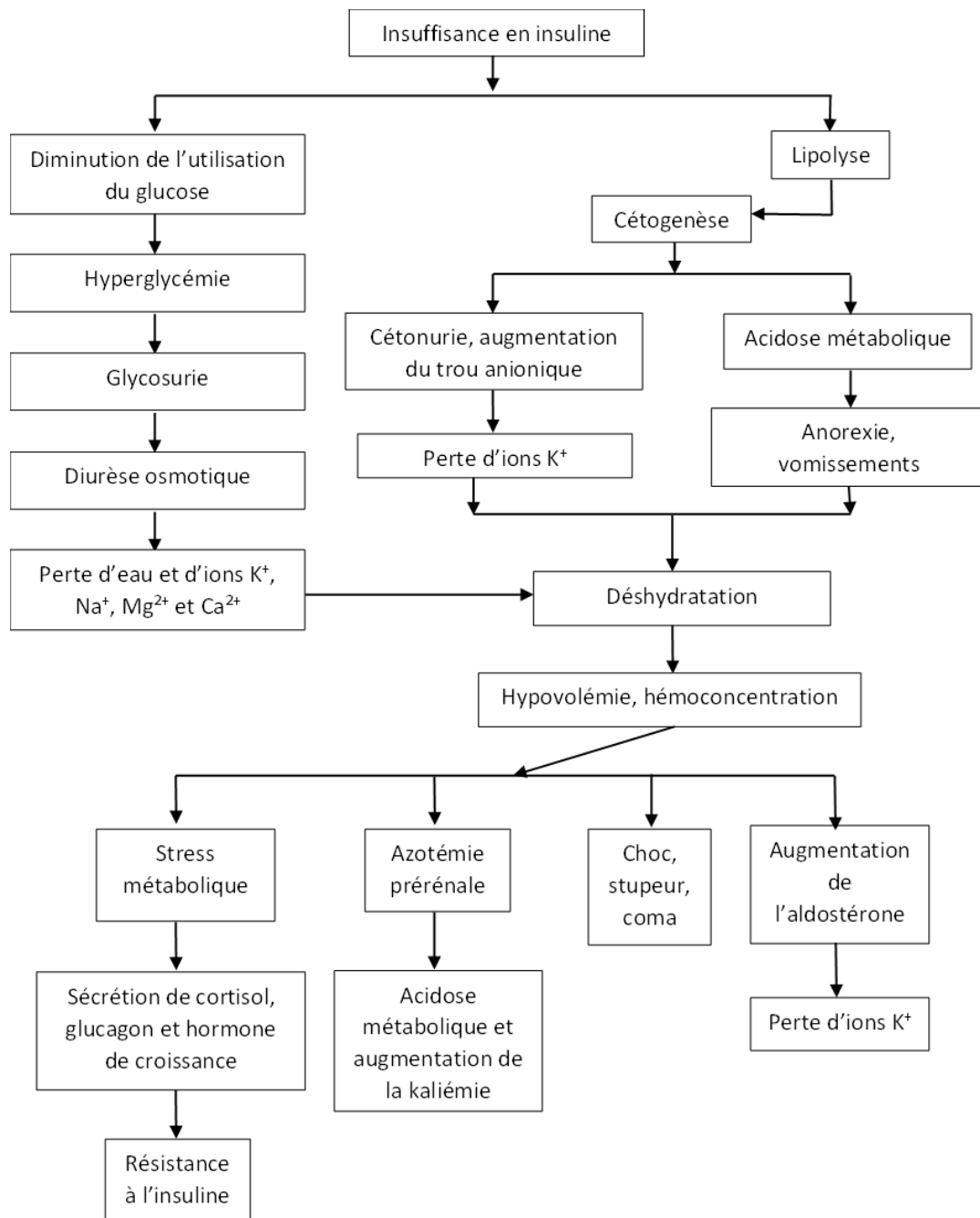


Figure 21 : Cascade de réactions intervenant dans la physiopathologie de la crise acidocétosique, adaptée de Nelson, 2015b.

1.6.2. Signes cliniques

La polyurie, la polydipsie, la polyphagie et l'amaigrissement caractéristiques du diabète sucré peuvent ne pas avoir été remarqués par les propriétaires avant le développement de la crise. Les signes cliniques peuvent alors évoluer progressivement avec le développement de l'acidocétose. L'animal sera tout d'abord cétonurique sans altération de son état général. Puis les signes cliniques apparaissent tels qu'un abattement, une anorexie, une déshydratation, une halitose avec une odeur

d'acétone, des vomissements et parfois de la diarrhée. D'autres signes cliniques imputables au diabète sucré peuvent également être présents comme une cataracte ou une neuropathie périphérique. Les vomissements et la diarrhée aggravent la perte en eau, en électrolytes et l'acidose. Avec le développement d'une acidose métabolique sévère l'animal peut être présenté en décubitus latéral, comateux. Il est important de rechercher la présence de signes cliniques de maladies concomitantes comme une pancréatite, une infection, une cholangiohépatite, une maladie rénale, une maladie cardiaque, un hypercorticisme... (Bruskiewicz *et al.*, 1997 ; Hume *et al.*, 2006). Le temps entre le développement du diabète sucré et l'apparition d'une crise acidocétosique n'est pas prévisible, il peut s'écouler de quelques jours à plusieurs mois entre les deux. Cependant, une fois que l'acidocétose commence à se développer, il se déroule généralement moins d'une semaine avant que l'atteinte ne devienne sévère (Nelson, 2015b).

1.6.3. Diagnostic

Il convient de confirmer l'acidocétose, d'en établir les complications et d'en rechercher la cause, notamment rechercher la présence d'une pancréatite aiguë.

1.6.3.1. Analyses sanguines

La concentration en β -hydroxybutyrate dans le sang est un bon marqueur diagnostique de la crise acidocétosique. Un article portant sur la mesure de la concentration sanguine en β -hydroxybutyrate chez 116 chiens diabétiques a montré que le seuil de 3,8 mmol/l au-delà duquel une cétose est fortement suspectée permettait d'obtenir une sensibilité satisfaisante (72%) et une bonne spécificité (95%) (Figure 22) (Duarte *et al.*, 2002).

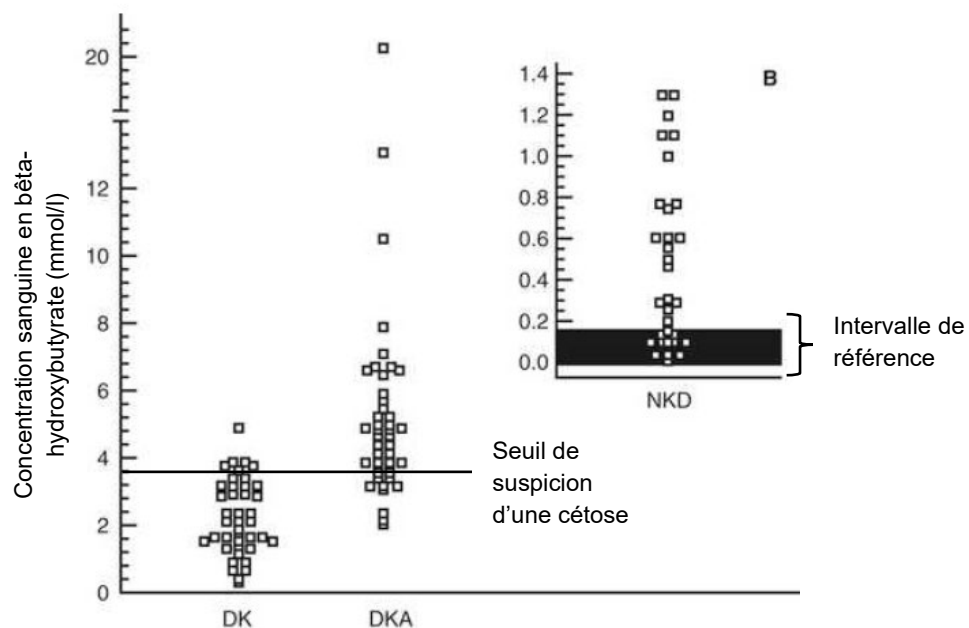


Figure 22 : Concentration sanguine en bêta-hydroxybutyrate chez des chiens atteints de diabète cétosique (DK) ou acidocétosique (DKA) comparée avec des chiens atteints de diabète non cétosique (NDK) (Duarte *et al.*, 2002).

La glycémie des animaux acidocétosiques est en moyenne de 500 mg/dl (28 mmol/l), elle peut aller de 200 mg/dl (11 mmol/l) à plus de 1000 mg/dl (56 mmol/l) (Figure 23) (Nelson, 2015b).

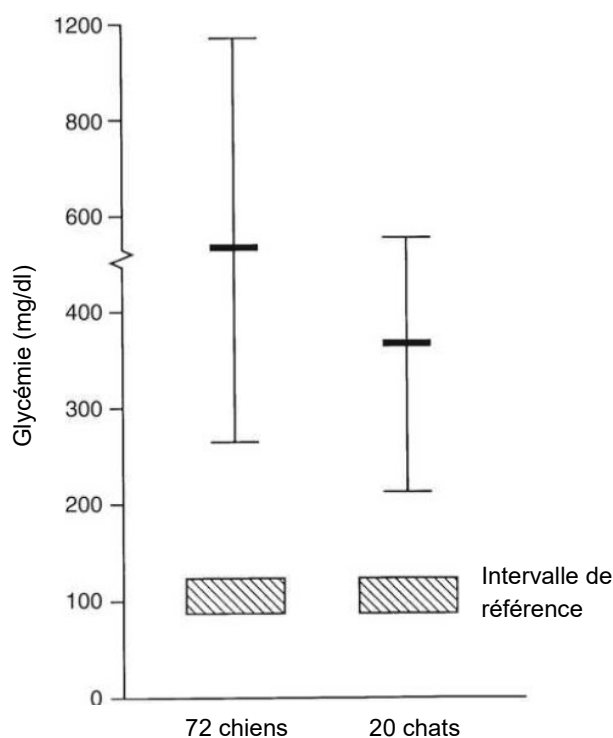


Figure 23 : Moyenne et intervalle de la glycémie mesurée au moment du diagnostic de diabète sucré acidocétosique chez 72 chiens et 20 chats (Nelson, 2015b).

La glycémie et la concentration sanguine en β -hydroxybutyrate peuvent être mesurées rapidement avec une bonne fiabilité des mesures à l'aide d'un glucomètre et d'un kétomètre comme le Precision Xtra ND du laboratoire Abbott Diagnostics (Hoenig *et al.*, 2008). La cétonémie peut également être évaluée qualitativement en appliquant du plasma hépariné sur une bandelette urinaire normalement supposée détecter une cétonurie avec une sensibilité entre et 98 et 100% et une spécificité entre 88 et 91% en fonction des études (Brady *et al.*, 2003 ; Zeugswetter et Pagitz, 2009).

1.6.3.2. Analyses d'urine

Lors de déficience en insuline, la concentration sanguine en corps cétoniques augmente jusqu'à dépasser le seuil de réabsorption rénal. Les corps cétoniques se retrouvent alors dans l'urine et peuvent être détectés sur une bandelette urinaire (Figure 19). Ces bandelettes ne détectent que deux des trois corps cétoniques produits, le β -hydroxybutyrate ne réagissant pas avec la bandelette. Ce dernier se forme en présence de protons, donc plus l'acidose est marquée plus la quantité de β -hydroxybutyrate est grande. La bandelette urinaire est un bon indice de la présence de corps cétoniques si elle est positive, mais elle peut ne pas refléter fidèlement la sévérité de la cétose. Les bandelettes urinaires permettent également de détecter et de quantifier qualitativement la glycosurie (Nelson, 2015b). La présence d'une concentration sanguine élevée en β -hydroxybutyrate associée à une hyperglycémie et une glycosurie indique la présence d'un diabète acidocétosique, même en l'absence de cétonurie détectée à la bandelette urinaire (Aroch *et al.*, 2012).

1.6.4. Examens complémentaires : recherche des complications

En plus des analyses précédemment citées, d'autres analyses sont à réaliser pour évaluer la sévérité de l'affection et ses conséquences sur les différentes fonctions de l'organisme et ainsi

adapter la prise en charge. Ces analyses incontournables comprennent la mesure du micro-hématocrite, le dosage des concentrations des protéines totales, de l'albumine, de l'urée, de la créatinine, une mesure de la densité urinaire et une évaluation du ionogramme et des gaz du sang. Une fois le patient stabilisé, d'autres analyses sont à réaliser tout comme pour le patient diabétique non acidocétosique : culture urinaire, hémogramme et analyses spécifiques en fonction des signes cliniques et des résultats des premières analyses (Nelson, 2015b).

1.6.4.1. Biochimie rénale

Un animal en crise acidocétosique présente généralement une azotémie dont la sévérité est un marqueur de l'importance de l'hypovolémie. L'évolution des concentrations sanguines en urée et en créatinine est à surveiller : une bonne diminution indique l'efficacité de la fluidothérapie. Au contraire si elles restent élevées avec une densité urinaire mesurée basse (< 1,020) après résolution de la glycosurie et une concentration en phosphore élevée, elles permettent d'identifier une maladie rénale (Nelson, 2015b).

1.6.4.2. Ionogramme et gaz du sang

Une acidose métabolique est présente et est la conséquence directe de l'accumulation des corps cétoniques dans le sang. Leur accumulation dépasse la capacité tampon du sang et entraîne une accumulation de protons et une baisse de la concentration en bicarbonates, ce qui aggrave l'acidose. La sévérité de l'acidose dépend de la durée et de l'importance de la cétonémie. Chez les animaux en acidocétose, le pH sanguin peut être mesuré de 7,2 à 6,6 pour les cas les plus sévères (Nelson, 2015b). Un pH inférieur à 7,0 est associé à un taux de mortalité plus élevé (Hume *et al.*, 2006).

La déficience en insuline entraîne une diminution de l'entrée du potassium dans les cellules, de plus il sort des cellules à cause de l'acidose et de la déshydratation intracellulaire. De plus, la réabsorption rénale de potassium augmente en échange d'excrétion de protons. Cependant, la diurèse osmotique entraîne une perte de potassium : la présence de corps cétoniques dans les urines augmente les pertes urinaires de potassium (Figure 21). Les désordres digestifs et l'anorexie participent également à diminuer la kaliémie (Kitabchi *et al.*, 2001). Il en résulte que la plupart des animaux en crise acidocétosique sont hypokaliémiques (43% des cas chez le chien et dans 67% des cas chez le chat). Plus rarement une hyperkaliémie est observée et est souvent associée à une oligo-anurie, celle-ci est présente dans 10% des cas chez le chien et dans 7% des cas chez le chat (Bruskiewicz *et al.*, 1997 ; Nelson, 2015b).

1.6.5. Prise en charge initiale

1.6.5.1. Fluidothérapie et complémentation ionique

Le diagnostic d'une crise acidocétosique demande une hospitalisation et la mise en place immédiate d'une fluidothérapie. Des valeurs de glycémie très élevées (> 600 mg/dl ; 34 mmol/l) indiquent une diminution de l'excrétion du glucose dans les urines, ainsi la fluidothérapie est le premier traitement à mettre en place pour faire baisser sa concentration sanguine (Figure 24). En effet, la fluidothérapie permet d'augmenter le débit de filtration rénale et ainsi faire baisser la glycémie, mais aussi réguler la kaliémie et la natrémie.

L'émission d'urine doit être surveillée et quantifiée en parallèle de la fluidothérapie. L'insuffisance rénale oligurique ou anurique est une conséquence rare mais grave du diabète acidocétosique. Si elle est suspectée, une sonde urinaire devrait être posée pour surveiller au plus près la quantité d'urine émise (Nelson, 2015b).

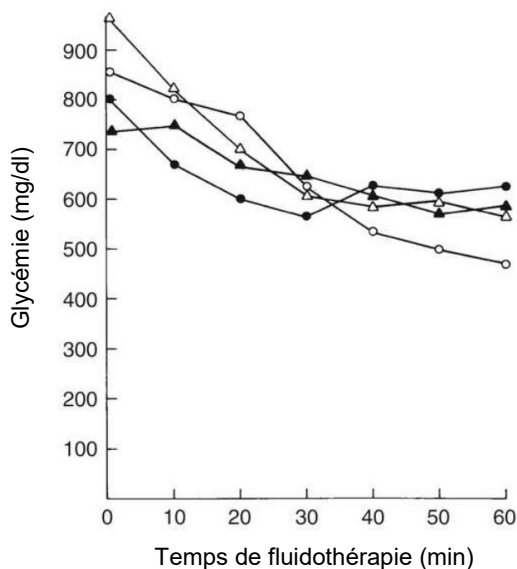


Figure 24 : Influence d'une heure de fluidothérapie sur la glycémie chez quatre chiens présentant un diabète acidocétosique sévère, sans administration d'insuline (Nelson, 2015b).

Le Plasmalyte-148 et le Ringer Lactate sont des fluides adaptés pour la réanimation liquidienne d'un chat ou d'un chien en acidocétose. En cas d'hyponatrémie sévère (< 130 mEq/l), du NaCl 0,9% peut être utilisé. Le débit de la perfusion devra être adapté en fonction de l'état d'hydratation, de l'émission d'urine, de la perte de fluide par les vomissements ou la diarrhée et de la présence ou non d'une maladie cardiaque. Initialement, le débit se situe entre 60 et 100 ml/kg/j. Cette perfusion devra être complétée en potassium en fonction de la kaliémie initiale. Ce paramètre devra être régulièrement reconstrôlé. La dose de potassium administrée ne doit pas excéder 0,5 mEq/kg/h (Tableau 1).

Tableau 1 : Guide de supplémentation de la fluidothérapie en potassium pour un animal atteint de diabète acidocétosique (Nelson, 2015b).

Kaliémie (mEq/l)	Supplémentation en potassium/litre de fluide (mEq)
> 5	0
4,0 – 5,5	20 à 30
3,5 – 4,0	30 à 40
3,0 – 3,5	40 à 50
2,5 – 3,0	50 à 60
2,0 – 2,5	60 à 80
< 2,0	80

Après une réanimation liquidienne adaptée, l'utilisation des bicarbonates est recommandée si une acidose marquée persistante est présente. Le déficit en bicarbonates est calculable ainsi (Nelson, 2015b) :

$$\text{mEq HCO}_3^- = \text{poids de l'animal (kg)} \times (12 - [\text{HCO}_3^-]_{\text{sang}} (\text{mEq/l})) \times 0,4$$

Il est conseillé de commencer par ajouter un tiers de la dose de bicarbonates à la perfusion et de les administrer sur 6h. Si la concentration sanguine en bicarbonates n'est pas disponible, il convient d'administrer des bicarbonates uniquement si l'animal est critique et une seule fois, en utilisant la formule (Nelson, 2015b) :

$$\text{mEq HCO}_3^- = \text{poids de l'animal (kg)} \times 2$$

Une surveillance clinique est essentielle pour s'assurer de la bonne réponse de l'animal à la fluidothérapie. Les paramètres pertinents sont la fréquence cardiaque et le temps de recoloration capillaire. L'auscultation cardiaque et respiratoire, le pouls et l'humidité des muqueuses devraient être vérifiés régulièrement (Nelson, 2015b).

1.6.5.2. Insulinothérapie

La baisse de la glycémie ne doit pas être trop brutale car une baisse brutale de l'osmolarité sanguine peut entraîner la formation d'un œdème cérébral. L'insulinothérapie ne devrait pas commencer avant au moins 2h après le début de la fluidothérapie. Cependant, une étude a montré que la résolution de l'acidocétose était plus rapide si l'insulinothérapie démarrait moins de 6h après la présentation sans causer plus de complications (DiFazio et Fletcher, 2016). Le délai avant de démarrer l'insulinothérapie est dicté par la kaliémie, plus elle est basse et plus l'insulinothérapie devrait être retardée, à cause de l'effet hypokaliémiant de l'insuline. L'objectif de l'insulinothérapie est d'obtenir une diminution de la glycémie d'environ 50 mg/dl/h (2,8 mmol/l/h) jusqu'à ce que la glycémie soit inférieure à 250 mg/dl (Wagner *et al.*, 1999).

Le protocole d'insulinothérapie le plus utilisé correspond à la mise en place d'une perfusion continue d'insuline rapide. Elle consiste à ajouter 2,2 U/kg pour les chiens ou 1,1 U/kg pour les chats d'insuline rapide dans une poche de 250 ml de NaCl 0,9%. À un débit de perfusion de 10 ml/h, cela correspond à administrer 0,1 U/kg/h chez le chien et 0,05 U/kg/h chez le chat. Comme il a été montré que l'insuline se lie au plastique, il est conseillé de faire couler 50 ml de solution dans la tubulure avant de démarrer la perfusion. Ensuite, il faut administrer cette perfusion grâce à une pompe ou un pousse-seringue. Le débit est à ajuster en fonction de la glycémie mesurée toutes les heures selon le Tableau 2, il peut également être diminué pendant les premières heures si une hypokaliémie est présente (Macintire, 1995 ; Claus *et al.*, 2010).

Tableau 2 : Protocole d'insulinothérapie chez le chien et le chat diabétique en crise acidocétosique (Macintire, 1995).

Glycémie (mg/dl)	Fluidothérapie	Insuline – 2,2 U/kg (chien) ou 1,1 U/kg (chat) dans 250 ml (ml/h)
> 250	NaCl 0,9%	10
200 – 250	NaCl 0,45% + Glucose 2,5%	7
150 - 200	NaCl 0,45% + Glucose 2,5%	5
100 - 150	NaCl 0,45% + Glucose 5%	5
< 100	NaCl 0,45% + Glucose 5%	0

Il est attendu que la glycémie descende en-dessous de 250 mg/dl après 8 à 12h de traitement insulinique. La diminution de la cétonémie est plus lente, et s'effectue en moyenne en 48 à 72h. Une fois la glycémie inférieure à 250 mg/dl, il est conseillé de démarrer une perfusion de glucose à 2,5%. Cet apport de sucre permet de continuer à administrer de l'insuline sans créer d'hypoglycémie. L'objectif est de conserver une glycémie entre 150 et 300 mg/dl (8 à 17 mmol/l) jusqu'à ce que l'animal soit stable et s'alimente. A ce stade, l'insuline d'entretien pourra alors être débutée (Nelson, 2015b).

L'insulinothérapie entraîne le passage de glucose mais aussi d'ions potassium, phosphore et magnésium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire. Il est donc important de surveiller les concentrations sanguines de ces ions qui peuvent sévèrement baisser et de compléter les animaux si besoin.

1.6.6. Surveillance et gestion des complications

Les complications sont fréquentes dans le traitement du diabète acidocétosique et résultent souvent d'une approche thérapeutique trop agressive.

1.6.6.1. Hypoglycémie

Parmi les complications les plus fréquemment rencontrées, on peut observer une hypoglycémie après une administration excessive d'insuline ou une administration inadéquate de glucose. En cas d'hypoglycémie (glycémie < 80 mg/dl ou 4,5 mmol/L ou apparition de signes cliniques d'hypoglycémie), 0,25 à 1,5 g/kg de glucose devraient être administrés et l'insulinothérapie devrait être allégée ou retardée de quelques heures (Nelson, 2015b).

1.6.6.2. Hypokaliémie

Une hypokaliémie sévère peut survenir en cas de trop faible supplémentation en potassium (Tableau 1). Dans ce cas, une faiblesse musculaire est observée, et chez le chat une ventroflexion de la tête (Figure 25), une hypermétrie antérieure et une augmentation du polygone de sustentation peuvent également être remarquées.

L'hypokaliémie a également des conséquences cardiaques comme une diminution de la contractilité cardiaque, une diminution du débit cardiaque et des troubles du rythme. Les signes cliniques apparaissent généralement lorsque la kaliémie est inférieure à 2,5 mEq/l chez le chien et 3 à 3,5 mEq/l chez le chat (Nelson, 2015b).



Figure 25 : Ventroflexion de la tête chez un chat hypokaliémique (Blot, 2005).

1.6.7. Pronostic

Le diabète acidocétosique est une des maladies métaboliques les plus difficiles à traiter en médecine vétérinaire. Les complications sont nombreuses, le succès repose majoritairement sur la fluidothérapie, l'insulinothérapie et la supplémentation en potassium. Une surveillance rapprochée de l'animal et de ses paramètres et l'identification et le traitement des maladies concomitantes sont indispensables pour améliorer le pronostic des animaux présentés en crise acidocétosique. Les études montrent des pourcentages de mortalité de 30% chez 127 chiens (Hume *et al.*, 2006) et 26% chez 42 chats (Bruskiewicz *et al.*, 1997). Cependant, la mortalité a tendance à baisser depuis une décennie avec par exemple 5% chez 40 chats (Claus *et al.*, 2010). La mortalité est plus souvent due aux affections coexistantes et aux contraintes financières des propriétaires plutôt qu'aux complications métaboliques directement liées à l'acidocétose (Nelson, 2015b). Des concentrations sanguines initiales élevées en créatinine, en urée, en magnésium total ou en bilirubine totale sont associées à une mortalité plus élevée, ce qui signifierait que la présence d'une affection rénale ou hépatique assombrirait le pronostic (Cooper *et al.*, 2015).

La rémission est possible chez le chat atteint de diabète acidocétosique, surtout chez les chats présentant une pancréatite aiguë ou traités par des glucocorticoïdes au moment du diagnostic (Sieber-Ruckstuhl *et al.*, 2008 ; Marshall *et al.*, 2013).

2. Nouvelles actualités thérapeutiques et de suivi

2.1. Nouvelles insulines

2.1.1. Protocoles d'évaluation d'une nouvelle insuline

2.1.1.1. La technique standard de clamp glycémique

Pour évaluer l'action d'une insuline, la technique standard est le « clamp isoglycémique » ou « clamp euglycémique ». Cette technique consiste à ajuster une perfusion continue de glucose pour conserver une glycémie stable après administration d'insuline chez un animal sain à jeun. Dans le cas du clamp isoglycémique, on mesure la glycémie à jeun de l'animal et c'est cette valeur qui va servir de valeur cible pour maintenir la glycémie. Dans le cas d'un clamp euglycémique, la glycémie est maintenue à 100 mg/dl. Les animaux sont mis à jeun plusieurs heures avant la procédure et ne reçoivent aucune nourriture pendant son déroulement. La glycémie est mesurée très régulièrement, plusieurs fois par heure. Dès que la glycémie baisse sous une valeur seuil après l'injection d'insuline, la perfusion de glucose est démarrée, puis son débit est ajusté en fonction des valeurs de glycémie mesurées pour maintenir une glycémie stable. L'évolution de la quantité de glucose perfusé (en mg/kg/min) est représentative de l'effet pharmacodynamique de l'insuline. Les périodes où il est nécessaire d'augmenter la quantité de glucose apporté pour maintenir la glycémie correspondent à des pics d'effet de l'insuline. Au contraire, quand la perfusion de glucose doit être ralentie, cela révèle une diminution de l'effet de l'insuline. Quand la glycémie dépasse la valeur cible, la perfusion de glucose est arrêtée, la durée d'action de l'insuline correspond au temps entre le démarrage et l'arrêt de la perfusion de glucose (Figure 26). On peut également calculer l'effet métabolique total de l'insuline en mesurant la quantité totale de glucose injectée (en g/kg). L'effet métabolique de l'insuline est obtenu en divisant l'effet métabolique total par le nombre d'unités d'insuline administrées (Saini *et al.*, 2021).

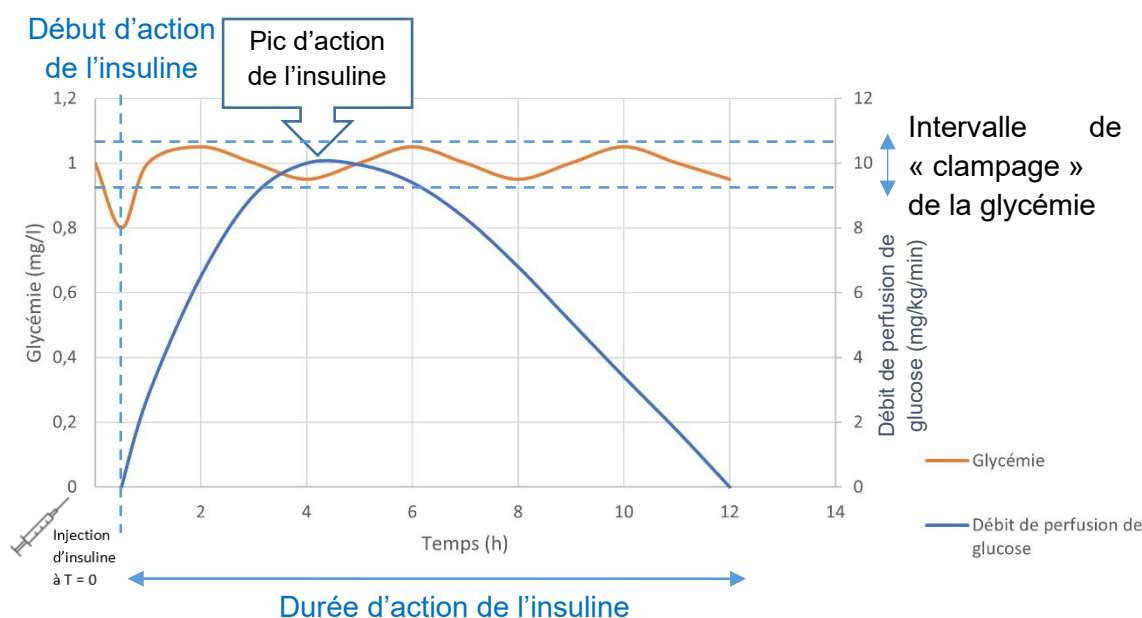


Figure 26 : Schéma d'un profil d'action d'insuline obtenue avec la méthode de clamp isoglycémique d'après Saini *et al.*, 2021.

Cette technique est couramment utilisée pour analyser le profil pharmacodynamique d'une nouvelle insuline et pour facilement comparer les insulines entre elles. Elle présente certaines

limites. Les données pharmacodynamiques acquises sont influencées par la valeur cible de glycémie choisie et la gamme de valeur dans laquelle on la laisse évoluer. Plus la glycémie est permise de baisser avant que l'opérateur n'augmente le débit de la perfusion de glucose plus la chance d'enregistrer des valeurs nulles d'action de l'insuline alors qu'elle a un effet est élevée. Cette limite est particulièrement importante pour l'analyse des insulines ultra-lentes. Une absorption lente de l'insuline depuis son site d'injection sous-cutanée pourrait réduire la glycémie juste assez pour inhiber l'insuline endogène mais pas assez pour faire baisser la glycémie sous la valeur seuil. Cela pourrait entraîner une sous-estimation de l'effet métabolique et de la durée d'action. Au contraire, si cette valeur seuil est plus élevée, la glycémie peut occasionnellement dépasser l'euglycémie, entraînant une stimulation de l'insuline endogène, dont l'action serait mal interprétée comme faisant partie de l'action de l'insuline exogène étudiée (Heise *et al.*, 2016).

Les insulines récentes, qui miment la sécrétion basale naturelle d'insuline, montrent des courbes de perfusion de glucose relativement plates lors des tests de clamp isoglycémique ou euglycémique.

2.1.1.2. Test sur des animaux diabétiques

Après les tests de clamp glycémique, les insulines sont testées sur des animaux diabétiques pour vérifier l'adéquation entre les propriétés pharmacodynamiques observées pendant les tests et la possibilité de gérer le diabète de façon efficace et sûre.

2.1.2. Insuline glargine 300 U/ml

L'insuline glargine 300 U/ml est une insuline synthétique humaine recombinante utilisée en médecine humaine en injection monoquotidienne comme insuline ultra-lente chez les patients diabétiques. En effet, elle présente un effet métabolique continu sur 24h (Shiramoto *et al.*, 2015). Sa formulation à 300 U/ml, soit trois fois plus concentrée que la Lantus[®], entraîne le dépôt sous-cutané d'un tiers du volume d'origine, ce qui diminue la surface d'échange. La dissolution du produit est ralentie mais sa biodisponibilité est également diminuée chez l'humain, il en résulte qu'il faut augmenter la dose administrée (Riddle *et al.*, 2014). Elle est commercialisée sous le nom Toujeo[®] par le laboratoire Sanofi-Aventis sous forme de stylo à insuline uniquement (Figure 48).

2.1.2.1. Chez le chat

2.1.2.1.1. Chez le chat sain

L'insuline glargine 300 U/ml a été comparée à l'insuline glargine 100 U/ml dans une expérience de clamp isoglycémique à des doses de 0,8 U/kg chacune par voie sous-cutanée chez huit chats mâles castrés sains de corpulence normale et d'âge moyen. Il n'y avait pas de différence entre les deux insulines concernant le temps entre l'injection et le début de la perfusion de glucose, la durée jusqu'au pic d'action, l'effet métabolique total et l'effet métabolique. La durée d'action de l'insuline glargine 300 U/ml était plus longue, sans que la différence ne soit significative avec la durée d'action de l'insuline glargine 100 U/ml ($16,8 \pm 4,7$ h vs $13,4 \pm 2,6$ h). Le pic d'action était plus important pour l'insuline glargine 100 U/ml, il est évalué comme le débit maximal de la perfusion de glucose ($8,3 \pm 1,9$ mg/kg/min vs $5,6 \pm 1,1$ mg/kg/min). En divisant la durée d'action par la vitesse de perfusion du glucose au pic d'insuline, on obtient un rapport plus élevé pour l'insuline glargine 300 U/ml, ce qui indique que la courbe est globalement plus « plate » pour cette insuline. L'action de l'insuline 300 U/ml est également mieux répartie sur les deux moitiés de la journée (35 ± 23 % sur la deuxième moitié) par rapport à l'insuline 100 U/ml où elle se concentre surtout sur la première moitié (7 ± 8 % sur la deuxième moitié) (Figure 27). La variabilité d'action de l'insuline 300 U/ml, mesurée comme étant la variabilité de la perfusion de glucose, est plus faible que la variabilité d'action de l'insuline 100 U/ml (Saini *et al.*, 2021).

La longue durée d'action, la réduction du pic d'action, la distribution plus égale sur 24h et la moindre variabilité d'action au cours de la journée font de l'insuline glargine 300 U/ml une bonne candidate pour une insulinothérapie monoquotidienne chez le chat. Elle pourrait être injectée une seule fois et même à distance d'un repas, ce qui rendrait le traitement moins contraignant pour les propriétaires. Cependant, cette hypothèse reste à vérifier en prenant en compte le faible nombre d'individus de cette étude, la variabilité interindividuelle importante et la durée d'action inférieure à 24h. L'insuline glargine 300 U/ml a montré un effet métabolique égal à celui de l'insuline 100 U/ml, contrairement à ce qu'on observe chez les humains où elle est plus faible, probablement parce que chez l'homme elle est dégradée dans le tissu sous-cutané où elle réside plus longtemps que l'insuline 100 U/ml. Cela pourrait être en lien avec la durée d'action plus courte de l'insuline glargine 300 U/ml chez le chat que chez l'homme, l'insuline résidant moins longtemps dans le tissu sous-cutané elle a moins le temps d'y être dégradée (Saini *et al.*, 2021).

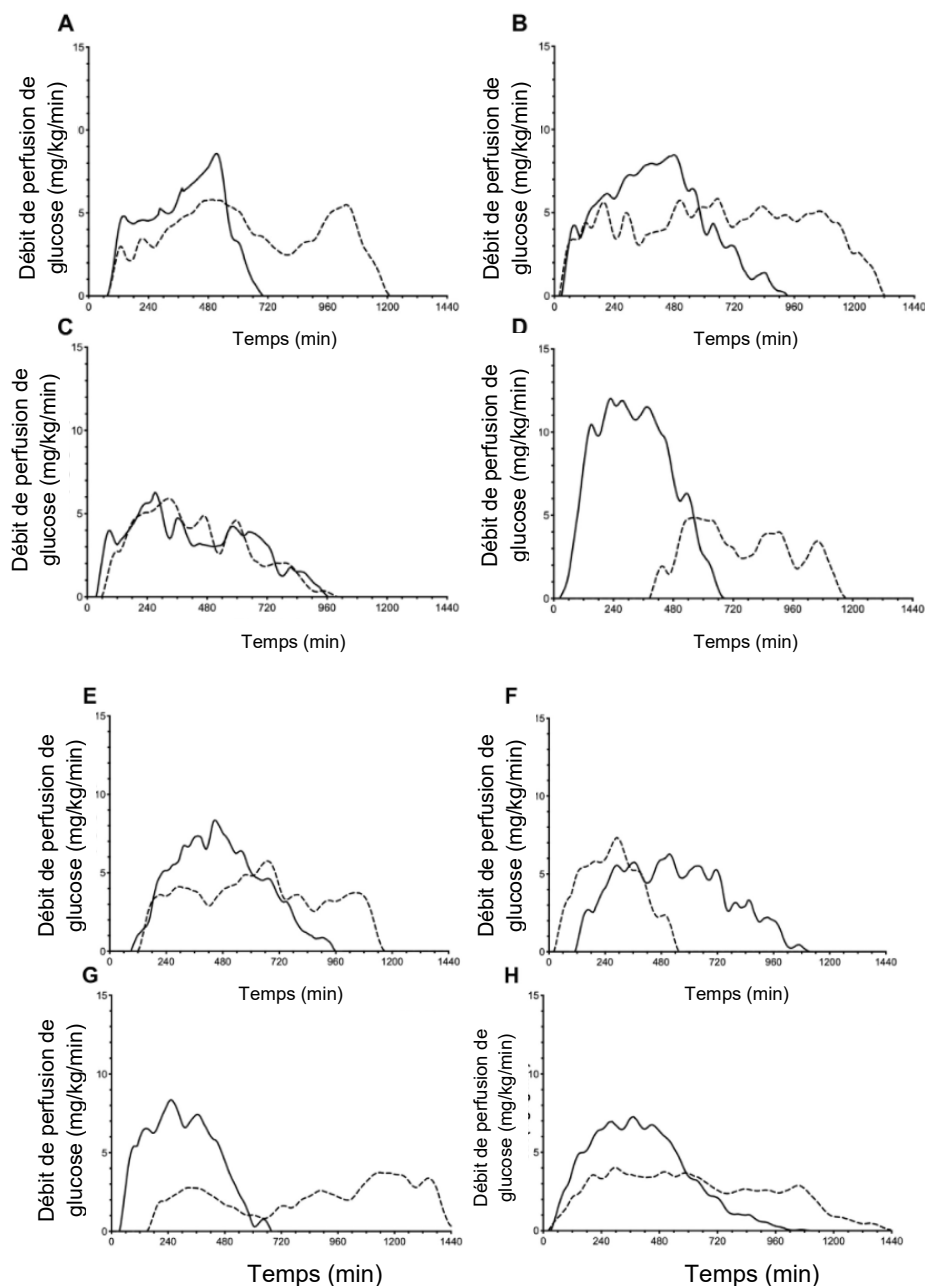


Figure 27 : Comparaison des profils d'action entre l'insuline glargine 100 U/ml (trait continu) et l'insuline glargine 300 U/ml (trait discontinu) chez huit chats (Saini *et al.*, 2021).

Une autre étude s'est intéressée à l'insuline glargine 300 U/ml, en la comparant à l'insuline dégludec, une autre insuline ultra-lente que nous détaillerons plus loin. De la même façon, une expérience de clamp isoglycémique a été réalisée. Sept chats mâles castrés sains d'âge moyen et en surpoids ont reçu chacun 0,4 U/kg d'insuline par voie sous-cutanée avant de recevoir une perfusion de glucose dont le débit était ajusté pour maintenir une glycémie stable. D'autre part, du sang était prélevé toutes les deux heures pour mesurer les quantités d'insuline endogène et d'insuline glargine 300 U/ml ou d'insuline dégludec présentes. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux insulines concernant la durée entre l'injection et le démarrage de la perfusion de glucose, l'effet métabolique total et l'effet métabolique. La durée d'action de l'insuline glargine 300 U/ml (mesurée comme étant la durée de la perfusion de glucose) était plus longue que celle de l'insuline dégludec, elle était de $14,5 \pm 5$ h dans cette étude, et la suppression d'insuline endogène durait de 18 à 22h. La durée entre l'injection et le moment du débit maximal de la perfusion de glucose (pic d'action) était plus longue pour l'insuline glargine 300 U/ml ($7,7 \pm 2,2$ h vs $5,3 \pm 1,1$ h). La courbe d'action de l'insuline glargine 300 U/ml était plus « plate », donc avec un pic d'action moins prononcé et une action plus également répartie sur l'ensemble de la durée d'action, que celle de l'insuline dégludec (Figure 28). Cet article arrivait à la même conclusion que le précédent, c'est-à-dire à nouveau que l'insuline glargine 300 U/ml pourrait probablement convenir pour une insulinothérapie monoquotidienne (Gilor *et al.*, 2019).

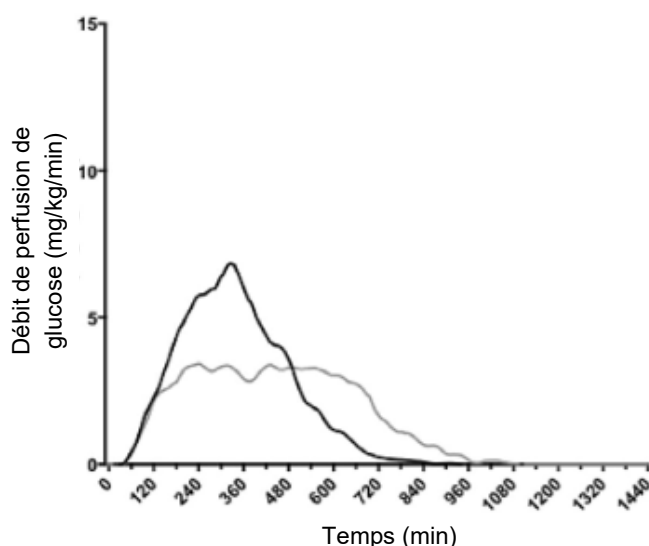


Figure 28 : Moyenne des profils d'action de l'insuline glargine 300 U/ml (trait gris) et de l'insuline dégludec (trait noir) chez sept chats (Gilor *et al.*, 2019).

2.1.2.1.2. Chez le chat diabétique

Une étude récente s'est intéressée à l'utilisation de l'insuline glargine 300 U/ml chez le chat diabétique. Treize chats diabétiques de propriétaires ont suivi l'étude, des mâles castrés et des femelles stérilisées. Huit étaient nouvellement diagnostiqués, quatre présentaient un mauvais contrôle de leur diabète au moment de leur entrée dans l'étude et un avait rechuté après une première rémission. Les chats nouvellement diagnostiqués débutaient avec une dose de 0,5 U/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures et un régime pauvre en glucides. Les autres recevaient le même nombre d'unités que leur traitement en cours, et une alimentation pauvre en glucides. Pendant huit semaines, une courbe de glycémie hebdomadaire était réalisée au domicile du chat sur 16h et les propriétaires remplissaient un questionnaire concernant les signes cliniques relatifs au diabète sucré chez leur chat. La dose d'insuline était ajustée en fonction des courbes de glycémie réalisées. À la fin de l'étude, les chats recevant toujours de l'insuline recevaient en moyenne 0,98 U/kg/j. La concentration sérique en fructosamines était mesurée quatre fois au cours de ces huit

semaines. Les signes cliniques se sont améliorés pour la grande majorité des chats ne présentant pas d'autres comorbidités. Quarante-quatre pourcents des chats sans autres comorbidités ont montré une rémission pendant ou après l'étude, tous étaient nouvellement diagnostiqués au moment du début de l'étude. La concentration médiane en fructosamines a significativement baissé entre le début et la fin de l'étude (604 $\mu\text{mol/l}$ vs 366 $\mu\text{mol/l}$). Treize pourcents de toutes les courbes de glycémie réalisées présentaient une hypoglycémie (glycémie inférieure à 60 mg/dl soit 3,3 mmol/l) mais aucun épisode d'hypoglycémie clinique n'a été rapporté. La variabilité de la glycémie dans la journée, mesurée grâce à l'écart type de chaque courbe de glycémie, était plus faible lors de la cinquième courbe de glycémie chez les chats qui ont présenté une rémission (Figure 29). Une faible variabilité de la glycémie dans la journée pourrait être un critère simple pour prédire une rémission chez les chats diabétiques. Cet article conclut que l'insuline glargine 300 U/ml semble être une option efficace et sûre pour traiter le diabète sucré félin et suppose que cette formulation réduirait le risque d'hypoglycémies (Linari *et al.*, 2022).

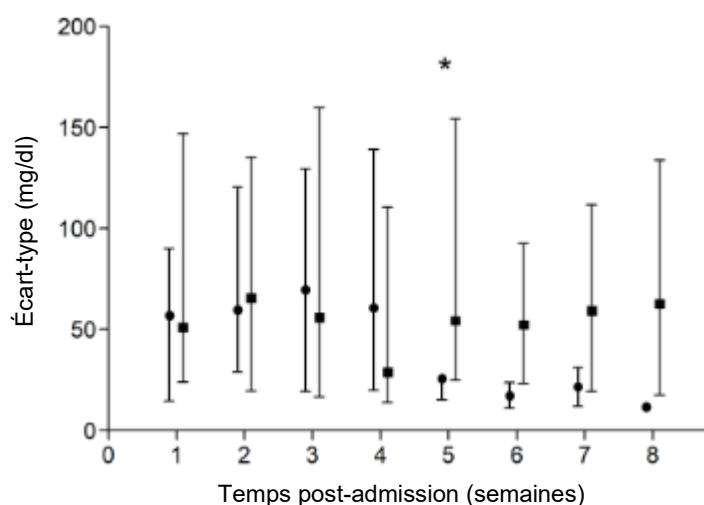


Figure 29 : Variabilité de la glycémie (mesurée à partir des écarts-types des courbes de glycémie) chez huit chats diabétiques traités à l'aide d'injections d'insuline glargine 300 U/ml et d'une alimentation pauvre en glucides. Les ronds (chats qui sont entrés en rémission) et les carrés (chats qui ne sont pas entrés en rémission) représentent les écarts-types médians des courbes de glycémie et les barres représentent les intervalles des écarts-types (Linari *et al.*, 2022).

Une autre caractéristique appréciée chez l'humain concernant l'insuline glargine 300 U/ml par rapport à l'insuline glargine 100 U/ml est sa moindre variabilité journalière (Becker *et al.*, 2015). C'est un avantage crucial car il diminue le risque d'hypoglycémie, facilite le dosage d'insuline et améliore le contrôle de la glycémie. Cette caractéristique n'a pas encore été étudiée chez le chat.

2.1.2.2. Chez le chien

2.1.2.2.1. Chez le chien sain

Une étude s'est intéressée à l'utilisation de l'insuline glargine 300 U/ml comparée à l'insuline détémir chez le chien. Huit chiens sains d'âge moyen et de taille moyenne (10 à 30 kg) recevaient 0,4 U/kg d'insuline glargine 300 U/ml par voie sous-cutanée puis une expérience de clamp isoglycémique était initiée. Deux chiens étaient des Beagle mâles castrés et six des femelles croisées stérilisées. Le clamp isoglycémique a été obtenu chez quatre chiens seulement, chez les autres, la glycémie n'est jamais descendue sous la valeur seuil correspondant au démarrage de la perfusion de glucose. On suppose que la dose d'insuline glargine injectée était trop faible pour obtenir une diminution de la glycémie en plus de la suppression de l'insuline endogène. Les concentrations d'insuline endogène et exogène étaient mesurées toutes les heures. La médiane de la durée entre l'injection

et le démarrage de la perfusion de glucose était plus élevée pour l'insuline glargine que pour l'insuline détémir (4,0h vs 0,6h). Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée entre l'injection et le pic d'action ni entre les durées d'action, même si la durée d'action de l'insuline glargine 300 U/ml était plus longue (médianes de 16,3h vs 10,8h). L'insuline glargine 300 U/ml montrait une courbe sans pic d'action chez trois chiens sur les quatre ayant obtenu une courbe, et avait une médiane de pic d'action plus faible (7,35 mg/kg/min vs 17,4 mg/kg/min) (Figure 30). Son effet métabolique total était plus faible que celui de l'insuline détémir (381 mg/kg vs 1126 mg/kg), cela se rapproche des observations chez l'humain, où une dose plus importante d'insuline glargine 300 U/ml par rapport à l'insuline glargine 100 U/ml était nécessaire pour obtenir le même effet. Le profil de l'insuline glargine 300 U/ml était moins prédictible que celui de l'insuline détémir, avec de grandes différences entre les chiens. Des concentrations significatives en insuline glargine ont été détectées chez la plupart des chiens, mais elles étaient plus faibles que les quantités d'insuline détémir détectées. Les profils pharmacodynamiques obtenus dans cette étude suggèrent que l'insuline glargine 300 U/ml pourrait être utilisée en une seule injection quotidienne chez certains chiens, à des doses supérieures à 0,4 U/kg, grâce à son profil relativement plat et sa longue durée d'action. Dans ce cas-là on pourrait envisager une administration concomitante d'insuline rapide associée à un unique repas journalier au moment de l'administration de l'insuline (Fink *et al.*, 2018).

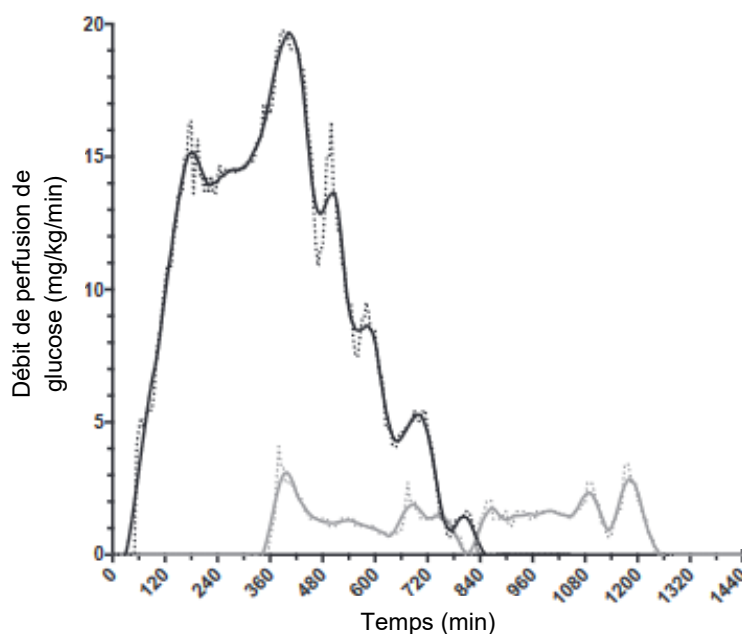


Figure 30 : Exemples de profils d'action obtenus pour l'insuline détémir (trait noir) et l'insuline glargine 300 U/ml (trait gris) chez un chien présentant une courbe sans pic d'action pour l'insuline glargine 300 U/ml (Fink *et al.*, 2018).

Une étude récente s'est intéressée à comparer la puissance et la biodisponibilité de l'insuline glargine 300 et 100 U/ml chez le chien sain à jeun. Douze chiens recevaient une injection intraveineuse de 0,15 U/kg d'insuline glargine 300 U/ml ou 100 U/ml et douze autres chiens recevaient une injection sous-cutanée de 0,3 U/kg d'insuline glargine 300 U/ml ou 100 U/ml. La glycémie et la concentration sanguine en plusieurs métabolites de l'insuline glargine étaient mesurées régulièrement. Il n'y avait pas de différence significative concernant la puissance et la biodisponibilité des deux insulines après une injection intraveineuse. Après une injection sous-cutanée, l'insuline glargine 300 U/ml avait une plus faible puissance et une plus faible biodisponibilité que l'insuline glargine 100 U/ml (Figure 31). On voit également sur la courbe de gauche que le pic d'action de l'insuline glargine 300 U/ml est moins prononcé et est retardé par rapport à l'insuline glargine 100 U/ml, ce qui indique une absorption plus lente. Il est donc nécessaire d'administrer une

plus forte dose sous-cutanée d'insuline glargine 300 U/ml que d'insuline glargine 100 U/ml pour obtenir le même effet chez le chien (Werner *et al.*, 2021).

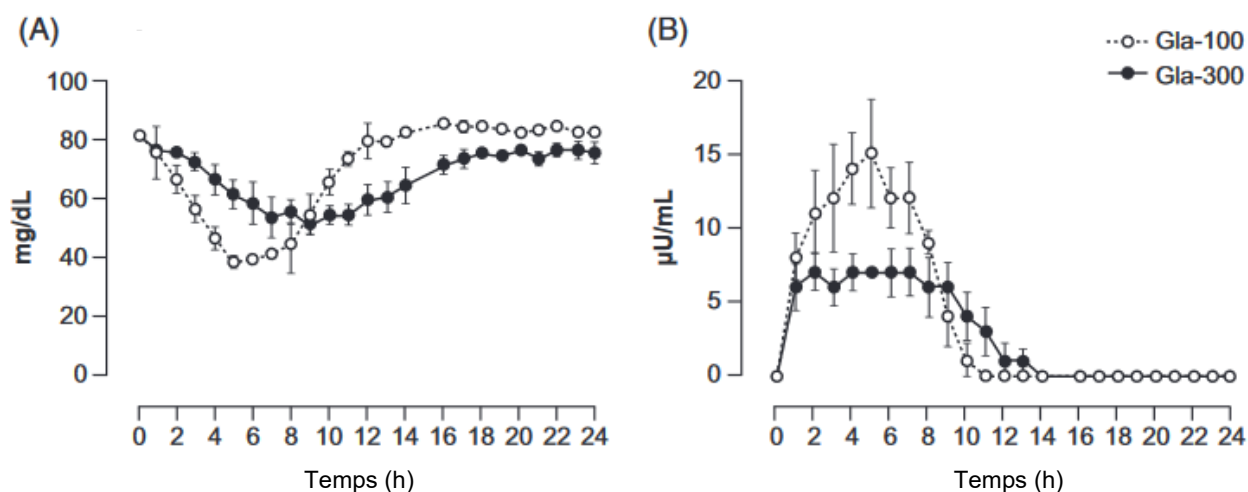


Figure 31 : Médianes et intervalles de confiance de la glycémie (A) et de la concentration sanguine en un métabolite de l'insuline glargine (B) chez 12 chiens recevant 0,3 U/kg par voie sous-cutanée d'insuline glargine 300 U/ml (Gla-300) ou 100 U/ml (Gla-100) à T=0 (Werner *et al.*, 2021).

2.1.2.2.2. Chez le chien diabétique

L'insuline glargine 300 U/ml a été testée chez le chien diabétique dans une étude portant sur la variabilité journalière de différentes insulines. Sept chiens diabétiques recevaient des injections toutes les 24h puis toutes les 12h d'insuline porcine, d'insuline glargine 300 U/ml et d'insuline dégludec consécutivement. Les doses moyennes d'insuline glargine 300 U/ml administrées étaient de $0,6 \pm 0,3$ U/kg une fois par jour et $0,5 \pm 0,2$ U/kg deux fois par jour. Les conditions d'hospitalisation des chiens étaient rigoureusement contrôlées pour qu'il n'y ait aucune modification au niveau de la prise de nourriture (deux repas par jour à 12h d'intervalle) ou de l'exercice. Les trois types d'insuline montraient des durées d'action trop courtes pour être administrées toutes les 24h. Lors d'injections toutes les 12h, l'insuline glargine 300 U/ml et l'insuline dégludec, dont nous parlerons plus loin, avaient une variabilité inter-journalière plus faible que l'insuline porcine (Figure 32). Cette faible variabilité est un avantage car elle rend le traitement plus sûr, en limitant le risque de survenue d'hypoglycémie. Elle simplifie également le travail du vétérinaire en diminuant le nombre de courbes de glycémie à réaliser pour s'assurer que la dose prescrite est bien tolérée. Dans cette étude, la variation de la glycémie intra-journalière était également analysée. Cette variation était plus faible avec l'insuline porcine quand l'insuline était administrée deux fois par jour. Ce résultat montre l'avantage d'utiliser une insuline de durée d'action intermédiaire toutes les 12h lorsque deux repas sont donnés dans la journée, car le pic d'action coïncide avec l'absorption des glucides. Au contraire avec une insuline ultra-lente, deux pics de glycémie sont présents après les repas. Il serait donc intéressant avec une insuline ultra-lente de fractionner l'alimentation en un plus grand nombre de repas pour que l'absorption des glucides soit plus continue ou d'associer une injection d'insuline ultra-lente à une injection d'insuline rapide avant de donner un unique repas quotidien (Miller *et al.*, 2021).

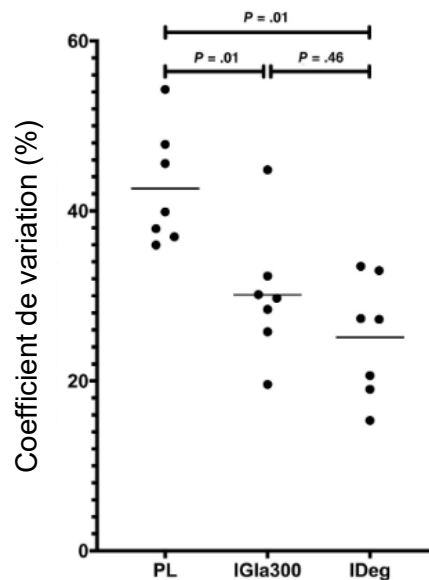


Figure 32 : Coefficients de variation moyens sur une période de cinq jours d'injections biquotidiennes d'insuline porcine (PL), glargine 300 U/ml (IGla300) ou dégludec (IDeg) chez sept chiens. La ligne horizontale représente la moyenne des coefficients de variations des sept chiens (Miller et al., 2021).

2.1.3. Insuline détémir

L'insuline détémir est un analogue synthétique d'insuline humaine de longue action. Les modifications apportées à cette insuline lui permettent de se lier à l'albumine avec une grande affinité dans le tissu sous-cutané et le sang et ainsi de prolonger son absorption. L'insuline a ainsi une action longue et continue chez l'homme, présente moins de variabilités inter- et intra-individus et entraîne moins d'hypoglycémies comparée à d'autres insulines. Elle est utilisée en substitut de la sécrétion basale naturelle d'insuline (Soran et Younis, 2006). Elle est commercialisée sous le nom de Levemir® par le laboratoire Novo Nordisk sous forme de stylo à insuline uniquement (Figure 33). A cause de sa faible puissance chez l'homme, l'insuline détémir est vendue quatre fois plus concentrée en quantité de matière (Levemir®, 2400 nmol/ml, 100 U/ml) que la plupart des formulations d'insuline humaines (Humulin N®, 600 nmol/l, 100 U/ml). Cette faible puissance de l'insuline détémir pourrait être causée par la liaison de la plupart des molécules d'insuline à l'albumine, qui sont donc biologiquement inactives. Cette puissance n'est pas la même chez toutes les espèces (Fink et al., 2018).



Figure 33 : Apparence du produit Levemir® d'après « Levemir® », 2022.

2.1.3.1. Chez le chat

2.1.3.1.1. Chez le chat sain

Le profil pharmacodynamique de l'insuline détémir, comparé à celui de l'insuline glargine 100 U/ml, a été étudié chez le chat selon l'expérience standard de clamp isoglycémique. Dix chats mâles et femelles stérilisés sains d'âge moyen et de corpulence normale recevaient une injection d'insuline détémir et une d'insuline glargine (à plus d'une semaine d'intervalle) de 0,5 U/kg chacune par voie sous-cutanée avant que la procédure de clamp isoglycémique ne soit réalisée. Il n'y avait pas de différence pharmacodynamique significative entre l'insuline détémir et l'insuline glargine 100 U/ml à part la durée entre l'injection et la baisse de la glycémie entraînant le démarrage de la perfusion de glucose. Cette durée était plus longue pour l'insuline détémir (moyennes de $1,8 \pm 0,8h$ vs $1,3 \pm 0,5h$). La durée d'action de l'insuline détémir était de 11,7h en moyenne. Avec les deux insulines, certains chats présentaient une courbe d'action plate alors que d'autres présentaient un pic d'action défini (Figure 34). Cet article conclut que cette insuline pourrait peut-être, malgré sa durée d'action intermédiaire, être injectée une seule fois par jour chez certains chats si la faible variabilité journalière est prouvée (Gilor *et al.*, 2010).

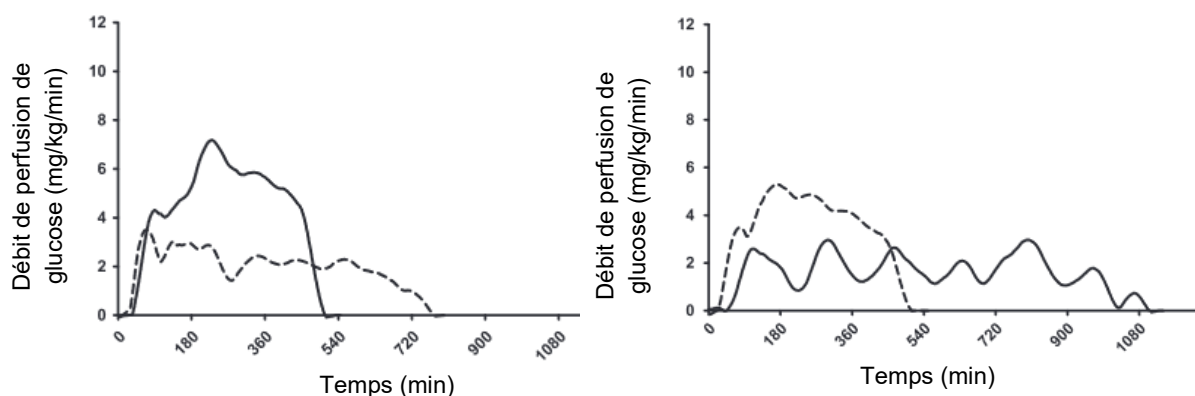


Figure 34 : Exemple de variabilité des profils d'action entre l'insuline détémir (trait plein) et l'insuline glargine 100 U/ml (trait pointillé) chez deux chats (Gilor *et al.*, 2010).

2.1.3.1.2. Chez le chat diabétique

Deux études se sont intéressées à l'utilisation de l'insuline détémir chez le chat diabétique. Dans la première étude, le protocole associe l'utilisation d'insuline détémir à une surveillance intensive de la glycémie. Le même protocole avait déjà été utilisé pour étudier l'insuline glargine 100 U/ml. Dix-huit chats diabétiques dont dix-sept étaient précédemment traités avec d'autres types d'insuline (la plupart avec du Caninsulin®) sans obtenir de rémission, ont été sélectionnés. Ils recevaient deux injections d'insuline détémir quotidiennes en même temps qu'une alimentation humide pauvre en glucides. La dose d'insuline administrée était ajustée en fonction des résultats des courbes de glycémie hebdomadaires réalisées et des mesures de glycémie prises pluriquotidiennement au domicile par le propriétaire. Le pourcentage de rémission était de 67% : 81% pour les chats débutant le protocole de l'étude moins de six mois après le diagnostic et 42% pour les chats débutant le protocole plus de six mois après le diagnostic, sans que la différence ne soit significative. La médiane de temps de traitement à base d'insuline détémir avant rémission était de 1,7 mois. Quarante-trois pourcents des chats étaient considérés comme ayant obtenu une bonne stabilisation du diabète et 17% une stabilisation modérée, en se basant sur la moyenne de la glycémie. Un seul épisode d'hypoglycémie clinique a été rapporté mais les hypoglycémies biologiques étaient fréquentes (nadir de la glycémie entre 40 et 50 mg/dl dans 6,3% des courbes de glycémie). Il n'y avait pas de différence significative par rapport aux résultats de la même étude portant sur l'insuline glargine 100 U/ml, même si dans l'étude concernant l'insuline détémir, les chats étaient en moyenne un peu plus

âgés, plus nombreux à être atteints de maladie rénale chronique et recevaient une dose maximale d'insuline plus faible, ce qui aurait pu diminuer le pourcentage de rémission observé (Roomp et Rand, 2012).

Dans cette deuxième étude, les conditions sont plus proches des conditions réelles dans une clinique vétérinaire généraliste. Quatorze chats d'âge moyen à avancé, nouvellement diagnostiqués ou dont le diabète était mal stabilisé, ont été inclus. Parmi eux dix mâles castrés, deux mâles entiers et deux femelles stérilisées. Chacun recevait deux injections d'insuline détémir par jour, en commençant à des doses de 0,25 U/kg ou 0,5 U/kg en fonction de la glycémie, et en ajustant la dose en fonction des signes cliniques et des résultats des contrôles. En trois mois de traitement, il a été observé une amélioration des signes cliniques chez 13 chats et une rémission chez trois. Après 13 mois de traitement, un chat supplémentaire a expérimenté une rémission. Une diminution significative de la concentration en fructosamines a été observée chez les 10 chats dont ce paramètre a été mesuré à plusieurs reprises pendant les trois mois de l'étude (Figure 35). La glycémie moyenne, calculée chez 13 chats à partir des courbes de glycémie réalisées, était entre 90 et 180 mg/dl chez sept chats, entre 180 et 270 mg/dl chez trois chats et supérieure à 270 mg/dl chez trois chats. Un épisode d'hypoglycémie clinique modéré est intervenu chez deux chats sur les 14 de l'étude. En combinant l'ensemble des résultats, 13 chats avaient atteint un contrôle modéré ou excellent de leur diabète sucré. L'insuline détémir apparaît aussi efficace que les autres types d'insuline pour réduire les signes cliniques et permet même une amélioration des signes cliniques chez des chats précédemment traités sans efficacité avec de l'insuline porcine (Caninsulin®), probablement grâce à sa durée d'action plus longue. Cependant, le pourcentage de rémission au bout de trois mois dans cette étude (21%) est plus faible que celui de l'étude précédente, mais la surveillance de la glycémie était aussi moins intensive (Hoelmkjaer *et al.*, 2015).

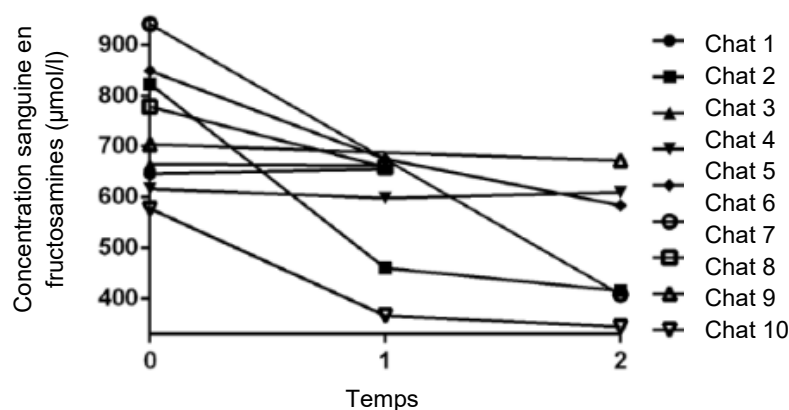


Figure 35 : Concentration sanguine en fructosamines moyenne chez 10 chats à l'initialisation du traitement à base d'insuline détémir, après 25 à 60 jours de traitement (Temps = 1) et après 61 à 205 jours (temps = 2) (Hoelmkjaer *et al.*, 2015).

2.1.3.2. Chez le chien

2.1.3.2.1. Chez le chien sain

Dans l'étude détaillée précédemment comparant le profil pharmacodynamique de l'insuline détémir par rapport à l'insuline glargine 300 U/ml, huit chiens sains recevaient 0,1 U/kg d'insuline détémir par voie sous-cutanée avant d'initier un clamp isoglycémique avec une perfusion de glucose régulièrement ajustée pour que la glycémie reste comprise dans un intervalle. Cette dose pourrait paraître faible comparée à d'autres insulines, mais l'insuline détémir ne s'est pas montrée aussi faiblement puissante chez le chien que chez l'homme. Le Levemir® étant quatre fois plus concentré en quantité de matière que l'insuline glargine 100 U/ml, cette dose correspond à 0,4 U/kg d'insuline

glargine 100 U/ml en termes de quantité de matière injectée. Cette insuline n'est donc pas adaptée pour des chiens de petit format (poids inférieur à 10 kg) car il faudrait injecter une dose inférieure à 1U. Les courbes obtenues avec l'insuline détémir étaient plus prédictibles d'un chien à l'autre qu'avec l'insuline glargine 300 U/ml et l'effet métabolique total était plus important. Cette dernière observation pourrait expliquer le nombre important d'hypoglycémies cliniques observées. La quantité d'insuline détectée dans le sang pendant le clamp isoglycémique était plus élevée pour l'insuline détémir que pour l'insuline glargine 300 U/ml. Cependant, la durée d'action de l'insuline détémir ayant une médiane de 10,8h et les profils montrant des pics d'action assez prononcés (Figure 30), l'insuline détémir n'apparaît pas être adaptée pour un traitement avec une seule injection quotidienne chez le chien sans risquer d'avoir d'hypoglycémie. Cette étude considère que l'insuline est plutôt une insuline de durée d'action intermédiaire qu'une insuline ultra-lente chez le chien (Fink *et al.*, 2018).

Ces observations valident en partie celles obtenues chez trois chiens sains à jeun recevant une injection sous-cutanée de 0,5 U/kg d'insuline détémir puis connectés à un pancréas artificiel maintenant l'euglycémie. Un pic d'action prononcé était effectivement observé mais une durée d'action beaucoup plus longue, supérieure à 24h, était obtenue (Figure 36) (Sako *et al.*, 2011). La dose utilisée étant largement supérieure à la dose utilisée en pratique chez le chien diabétique, ces données pharmacodynamiques sont sans doute moins fiables.

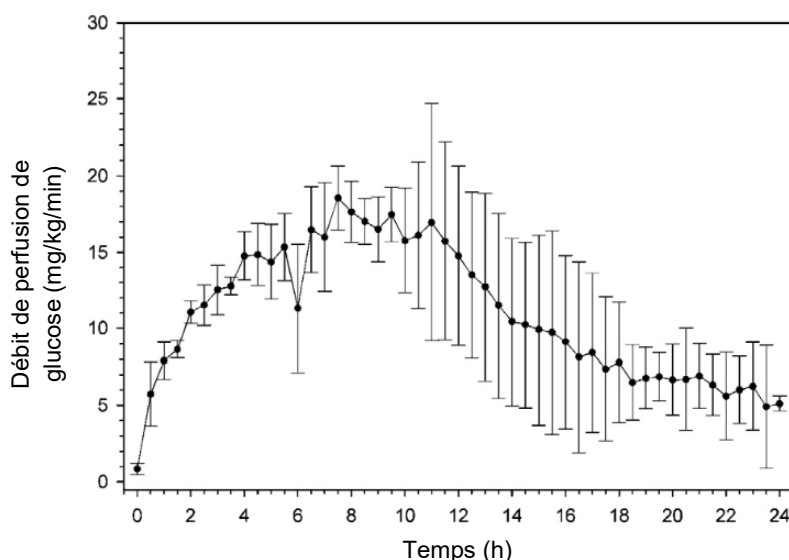


Figure 36 : Profil d'action moyen (et écarts-types) de l'insuline détémir après une injection sous-cutanée de 0,5 U/kg chez trois chiens sains (Sako *et al.*, 2011).

2.1.3.2.2. Chez le chien diabétique

Cette insuline a également fait l'objet de deux études chez le chien diabétique. Dans la première, cinq chiens Beagles diabétiques d'âge moyen recevaient 0,09 à 0,23 U/kg d'insuline détémir deux fois par jour par voie sous-cutanée au moment du repas. La glycémie était mesurée toutes les 2h jusqu'à 12h après l'injection. La glycémie moyenne était de 96 ± 24 mg/dl. Les cinq chiens présentaient un très bon contrôle de la glycémie (glycémie maximale < 200 mg/dl) mais quatre d'entre eux ont montré des périodes d'hypoglycémie < 60 mg/dl. Aucune hypoglycémie clinique n'a été observée. Cet article conclut à la bonne efficacité de l'insuline détémir chez le chien diabétique mais également au risque accru de survenue d'hypoglycémie (Sako *et al.*, 2011).

Dans la deuxième étude, dix chiens nouvellement diagnostiqués ou dont le diabète était mal régulé et sans autres comorbidités ont été inclus dans l'étude. Les chiens étaient d'âge moyen à

avancé et de races et de tailles variables. Les chiens recevaient deux injections par jour espacées de 12h d'insuline détémir au moment du repas. Des analyses étaient réalisées toutes les quelques semaines pendant six mois comprenant l'évaluation des signes cliniques, la réalisation d'une courbe de glycémie et la mesure des fructosamines sanguines. Les doses d'insuline étaient ajustées en fonction des résultats. La médiane des doses d'insuline administrées était de 0,12 U/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures. Des hypoglycémies ont été mesurées dans 22% des courbes de glycémie, avec six épisodes d'hypoglycémie clinique chez quatre chiens de petit format (< 11 kg). Après six mois de traitement à base d'insuline détémir, une diminution significative des signes cliniques, de la glycémie (Figure 37) et de la concentration en fructosamines était observée. Cinq chiens présentaient un bon contrôle du diabète, trois chiens un contrôle modéré et deux autres un contrôle faible, en se basant sur l'absence ou la présence de signes cliniques, le nadir du glucose (entre 90 et 180 mg/dl dans l'idéal) et la proportion de la courbe de glycémie comprise entre des valeurs acceptables (> 50% de la courbe entre 90 et 270 mg/dl dans l'idéal). Cet article conclut que l'insuline détémir peut être utilisée pour traiter les chiens diabétiques avec deux injections quotidiennes, en diminuant les doses par rapport à d'autres insulines et en faisant attention, surtout chez les petits chiens, aux signes d'hypoglycémie. Il serait intéressant de diluer cette insuline pour les petits chiens afin d'administrer la dose de façon plus précise et d'éviter les hypoglycémies qui pourraient être dues à des erreurs de mesure. Un diluant spécifique existe mais n'est pas commercialisé pour le moment, il est réservé à la recherche et à la pédiatrie (Fracassi *et al.*, 2015).

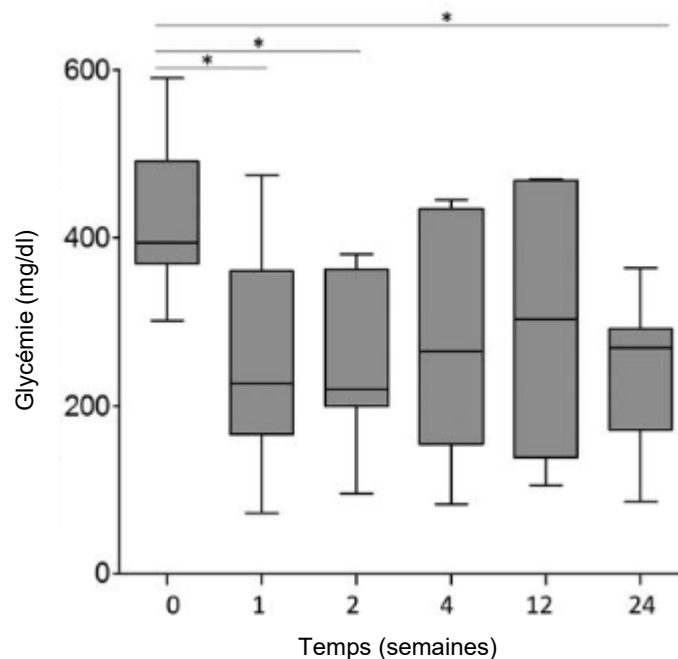


Figure 37 : Glycémie médiane obtenue après 0 à 24 semaines de traitement à base d'injections biquotidiennes d'insuline détémir chez 10 chiens. Les boîtes représentent les deuxièmes et troisièmes quartiles et les moustaches représentent les valeurs limites (Fracassi *et al.*, 2015).

2.1.4. Insuline dégludec

L'insuline dégludec est un nouvel analogue d'insuline humaine d'action ultra-longue. Elle est commercialisée par le laboratoire Novo Nordisk sous le nom de Tresiba® sous forme de stylo à la concentration de 100 U/ml (Figure 38). Elle a une action très longue (> 42h), prédictible et continue associée à peu d'épisodes d'hypoglycémie chez l'humain (Rodbard et al., 2013).



Figure 38 : Apparence du produit Tresiba® d'après « Tresiba® », 2022.

2.1.4.1. Chez le chat

2.1.4.1.1. Chez le chat sain

Dans une étude, l'insuline dégludec a été comparée à l'insuline protamine zinc. Six chats mâles castrés d'âge moyen et de corpulence normale ont été inclus. Chaque chat recevait 0,1 ; 0,2 et 0,3 U/kg d'insuline protamine zinc et d'insuline dégludec par voie sous-cutanée à jeun, avec deux semaines d'intervalle entre chaque type de protocole. Une courbe de glycémie était ensuite réalisée, contrairement aux précédentes études citées qui mettaient en place une technique de clamp isoglycémique. En cas d'hypoglycémie clinique sévère, situation qui a été observée à la plus forte dose dans trois cas pour l'insuline protamine zinc et dans un cas pour l'insuline dégludec, de la nourriture était administrée et le test était arrêté. La durée d'action de l'insuline dégludec était significativement plus longue que celle de l'insuline protamine zinc (moyenne de 11h vs 7h à 0,1 U/kg). Elle restait assez stable avec l'augmentation de la concentration (12,5h pour une dose de 0,2 U/kg et 12h pour une dose de 0,3 U/kg) ce qui pourrait être expliqué par un effet rebond causé par l'hypoglycémie (activation du glucagon et des hormones du stress). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux insulines concernant le nadir de la glycémie, la durée entre l'injection et la diminution de la glycémie et la durée entre l'injection et le nadir de la glycémie. Compte tenu de la longue durée d'action de l'insuline dégludec, cet article conclut qu'il pourrait être intéressant d'étudier son effet avec une seule injection quotidienne chez des chats diabétiques (Salesov *et al.*, 2018).

Dans une autre étude, que nous avons déjà détaillée plus haut, l'insuline dégludec est comparée à l'insuline glargine 300 U/ml. Chez les sept chats de l'étude, une dose de 0,4 U/kg d'insuline dégludec était injectée puis un clamp isoglycémique était pratiqué à l'aide d'une perfusion de glucose régulièrement ajustée. L'insuline dégludec avait une durée d'action de $10,4h \pm 3,1h$, bien plus courte que chez l'homme et plus courte qu'avec l'insuline glargine 300 U/ml ($14,5h \pm 2,5h$), et présentait un pic d'action distinct entre 4 et 6h après l'injection (Figure 28). Pour rappel, il n'y avait pas de différence significative entre les deux insulines concernant la durée entre l'injection et la baisse de la glycémie et concernant l'effet métabolique. Cette insuline ne paraît donc pas être

adaptée à une insulinothérapie monoquotidienne mais pourrait être une bonne candidate pour une insulinothérapie biquotidienne (Gilor *et al.*, 2019).

2.1.4.1.2. Chez le chat diabétique

Dans une dernière étude, l'insuline dégludec a été testée chez des chats diabétiques. Huit chats diabétiques ont reçu un traitement à base d'insuline dégludec pendant 12 mois, cinq étaient nouvellement diagnostiqués et trois étaient déjà sous traitement insulinique mais avaient un diabète mal stabilisé. Pendant l'étude, ils recevaient une à deux injections d'insuline dégludec par jour et deux repas par jour de nourriture modérément calorique. La dose de départ pour les chats nouvellement diagnostiqués était de 0,5 à 2U une ou deux fois par jour, en fonction des signes cliniques et de la concentration sanguine en hémoglobine glyquée. Les doses étaient ajustées au cours de l'étude selon les mêmes facteurs, à la fin de l'étude la dose moyenne administrée était de $0,75 \pm 0,68$ U/kg/j. La concentration en hémoglobine glyquée était mesurée tous les quelques mois chez tous les chats et des courbes de glycémie étaient réalisées au même moment chez la moitié des chats. Une diminution significative de l'hémoglobine glyquée a été observée (moyenne de 30,3 contre 19,1% entre le début et la fin de l'étude). Cependant, la glycémie moyenne mesurée sur les courbes de glycémie diminuait légèrement mais de façon non significative (Figure 39). Un unique épisode d'hypoglycémie clinique modérée a été rapporté. Une prise de poids a été notée (moyenne d'augmentation de 28% en 12 mois). Cet article conclut que l'insuline dégludec est efficace dans le traitement du chat diabétique (Oda *et al.*, 2020).

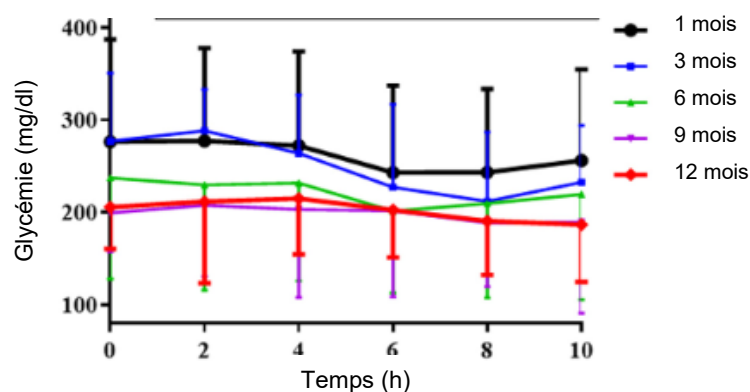


Figure 39 : Comparaison de la glycémie toutes les 2h chez quatre chats diabétiques après administration d'insuline dégludec à T=0 après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement (Oda *et al.*, 2020). Les points représentent les moyennes et les barres les écarts-type.

2.1.4.2. Chez le chien

2.1.4.2.1. Chez le chien sain

Une seule étude s'est intéressée à l'utilisation de l'insuline dégludec chez le chien. Dans la première partie, son profil pharmacodynamique a été étudié selon la technique standard de clamp euglycémique. Cinq chiens sains d'âge moyen et de petit à moyen format, dont trois mâles castrés et deux femelles stérilisées, participaient à l'étude. Ils recevaient une injection d'insuline dégludec à 0,5 U/kg par voie sous-cutanée puis un pancréas artificiel mesurait la glycémie et ajustait le débit de la perfusion de glucose en fonction des mesures pour conserver une euglycémie. L'insuline dégludec a montré une durée d'action supérieure à 20h sans pic d'action prononcé (Figure 40) (Oda *et al.*, 2018).

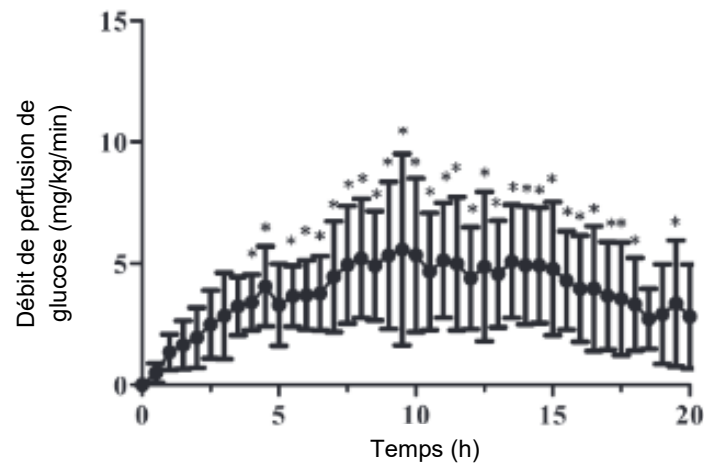


Figure 40 : Profil d'action moyen après injection d'insuline dégludec à T=0 chez cinq chiens (Oda et al., 2018). Les points représentent les moyennes et les barres les écarts-type.

2.1.4.2.2. Chez le chien diabétique

Dans la deuxième partie de l'étude précédente, l'insuline dégludec a été comparée à l'insuline NPH (*neutral protamine Hagedorn insulin*) chez le chien diabétique. Quatre chiens diabétiques d'âge moyen et de petit à moyen format ont été inclus dans l'étude, dont un mâle castré avec un diabète induit expérimentalement, et deux mâles castrés et une femelle stérilisée atteints de diabète juvénile. Tous ces chiens étaient diabétiques depuis plus de cinq ans. Avant cette étude, ils étaient traités avec deux injections quotidiennes d'insuline NPH à 0,26 – 0,41 U/kg chacune. Pendant l'étude, ils étaient nourris deux fois par jour au moment des injections. Ils recevaient de l'insuline NPH à $0,34 \pm 0,08$ U/kg pendant sept jours puis quelques temps après de l'insuline dégludec à $0,24 \pm 0,11$ U/kg pendant sept jours. La dose d'insuline dégludec était tout d'abord copiée sur la dose d'insuline NPH puis ajustée pour éviter les hypoglycémies cliniques tout en ayant un nadir de la glycémie < 150 mg/dl. Une courbe de glycémie était réalisée chaque jour. La comparaison entre l'insuline NPH et l'insuline dégludec ne montrait pas de différence significative concernant la glycémie moyenne et la glycémie maximale et minimale. Les pourcentages de temps en hyper ou en hypoglycémie étaient plus élevés avec l'insuline dégludec comparée à l'insuline NPH ($11,5 \pm 18,3\%$ vs $3,8 \pm 7,7\%$ et $11,5 \pm 23,1\%$ vs 0% , respectivement) (Figure 41), bien que ces différences ne soient pas significatives. Le faible nombre de chiens dans cette étude pourrait expliquer que cette différence soit non significative. L'insuline dégludec pourrait être moins efficace pour prévenir les hyperglycémies postprandiales et les hypoglycémies préprandiales que l'insuline NPH (Oda et al., 2018).

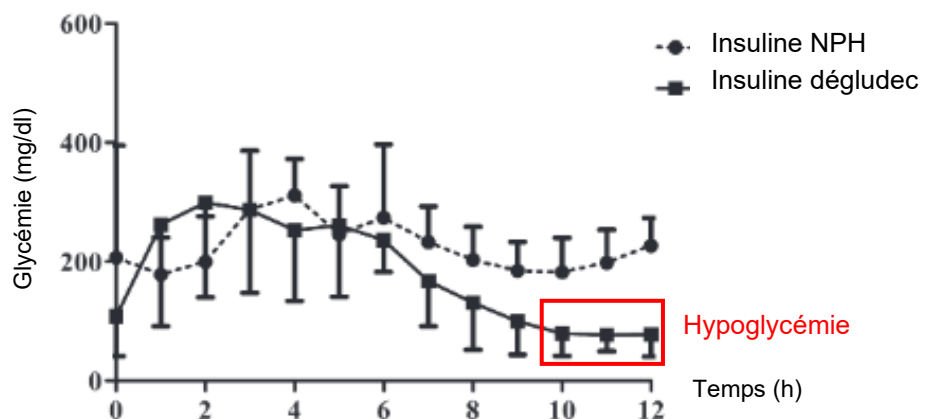


Figure 41 : Comparaison des courbes de glycémie (moyennes et écarts-types) obtenues après injection d'insuline NPH ou dégludec chez quatre chiens diabétiques (Oda et al., 2018). Les points et les carrés représentent les moyennes et les barres les écarts-type.

Pour rappel, l'insuline dégludec présente l'avantage d'engendrer moins de variations inter-journalières que l'insuline porcine d'après une étude portant sur sept chiens diabétiques. Cet avantage limite le risque d'hypoglycémie et facilite la mise en place du traitement insulinique (cf. 2.1.2.2.2) (Miller *et al.*, 2021).

2.2. Une nouvelle molécule dans le traitement des chats diabétiques : l'exénatide

Le peptide analogue au glucagon (GLP-1) appartient au groupe d'hormones gastro-intestinales appelées les incrétines. Elles sont libérées à la suite de l'ingestion d'aliments et participent à limiter l'augmentation de la glycémie en période post-prandiale selon plusieurs mécanismes (Figure 42). Chez le chien, le diabète sucré est causé par une destruction des cellules bêta et les phénomènes de glucotoxicité n'existent pas, au contraire du chat. Ainsi, cette molécule qui agit principalement sur les cellules bêta du pancréas n'a été que très peu étudiée chez le chien et ces détails ne seront pas mentionnés (Model *et al.*, 2022).

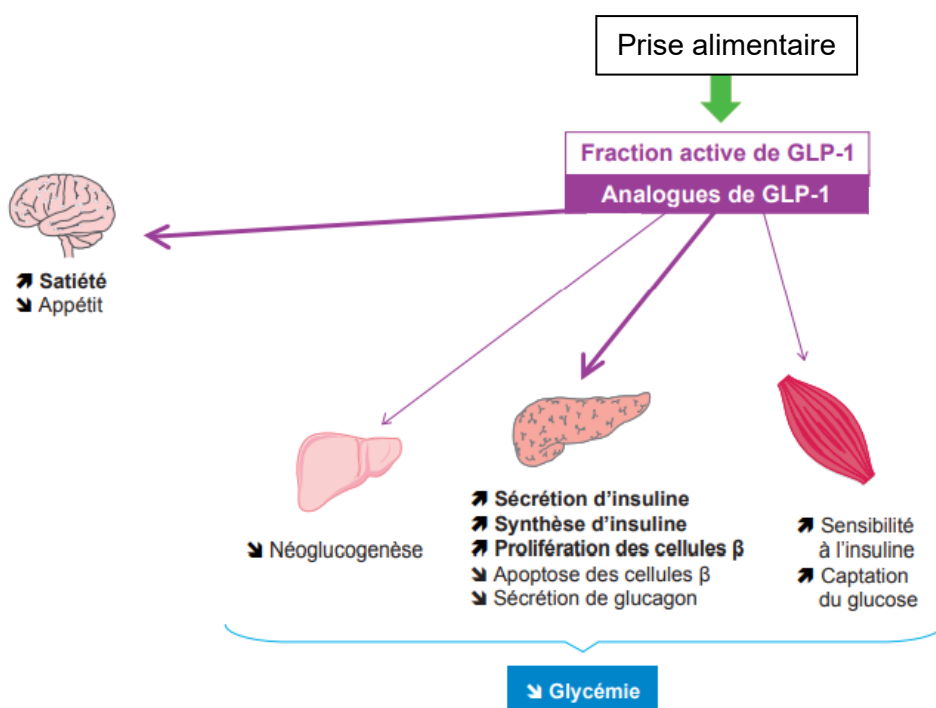


Figure 42 : Schéma des propriétés pharmacologiques du GLP-1 (Faure, 2017).

2.2.1. Exénatide de courte durée d'action

Un analogue du GLP-1, l'exénatide, est disponible sous différentes formes injectables par voie sous-cutanée. Un article a étudié l'association d'une insulinothérapie biquotidienne à base d'insuline glargine, d'une administration d'exénatide de courte durée d'action (Byetta®, Eli Lilly) à la dose de 1 µg/kg deux fois par jour par voie sous-cutanée et d'une alimentation riche en protéines et pauvre en glucides pendant six semaines chez huit chats diabétiques en surpoids. Ce même protocole, en remplaçant l'exénatide par un placebo, était également réalisé chez ces mêmes huit chats pendant six autres semaines. Le protocole avec exénatide a montré une diminution significative de la dose d'insuline utilisée (en moyenne – 0,56 U/kg) et une perte de poids

significativement plus importante (en moyenne une perte de 0,65 kg de plus) par rapport au placebo (Figure 43). Deux chats ont présenté des effets secondaires à l'exénatide nécessitant une diminution temporaire de la dose : une anorexie pour les deux et pour l'un d'entre eux une faiblesse musculaire associée à une hypoglycémie. Deux chats sont entrés en rémission pendant l'utilisation d'exénatide et aucun pendant le protocole avec le placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les concentrations sanguines moyennes en glucose, en glucagon, en adiponectine et en leptine. L'exénatide de courte durée d'action pourrait donc être utilisée de façon suffisamment sûre et efficace chez les chats diabétiques obèses pour diminuer les doses d'insuline nécessaires et faciliter la perte de poids (Scuderi *et al.*, 2018).

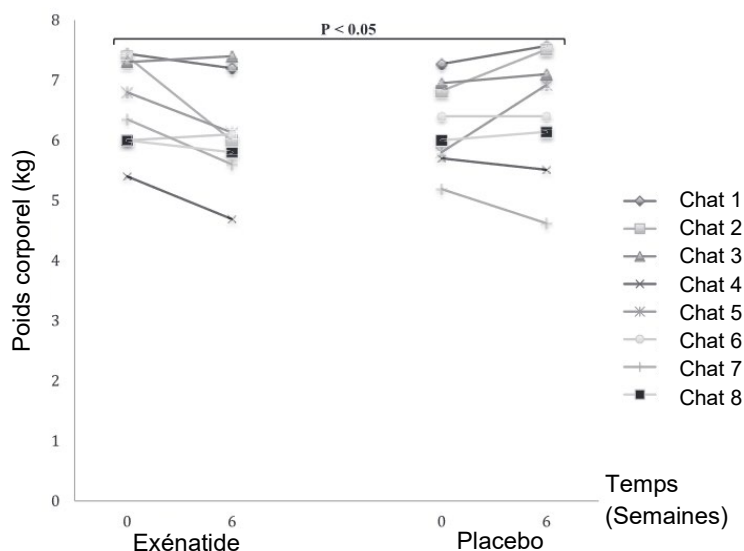


Figure 43 : Évolution du poids corporel au début et après six semaines de traitement chez huit chats diabétiques recevant de l'exénatide ou un placebo (Scuderi *et al.*, 2018).

2.2.2. Exénatide de durée d'action prolongée

Dans une étude, 30 chats diabétiques récemment diagnostiqués et traités avec de l'insuline glargine et recevant une alimentation pauvre en glucides ont été répartis aléatoirement dans un groupe traité avec de l'exénatide ou dans un groupe recevant un placebo pendant 16 semaines. Dans le groupe traité à l'exénatide, une formulation à libération prolongée (Bydureon®, Amylin Pharmaceuticals) était administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine à la dose de 200 µg/kg. Cet article a montré un meilleur contrôle de la glycémie et un meilleur pourcentage de rémission, mais un plus grand nombre d'épisode d'hypoglycémie, de vomissements et d'anorexie, chez les chats recevant de l'exénatide, sans que les différences ne soit significatives. La prise de poids était cependant significativement plus faible chez les chats recevant de l'exénatide (Figure 44) (Riederer *et al.*, 2016). L'exénatide de durée d'action prolongée pourrait donc être envisagée en association avec un traitement insulinique chez les chats diabétiques en surpoids difficiles à stabiliser avec un protocole moins contraignant que pour l'exénatide de courte durée d'action.

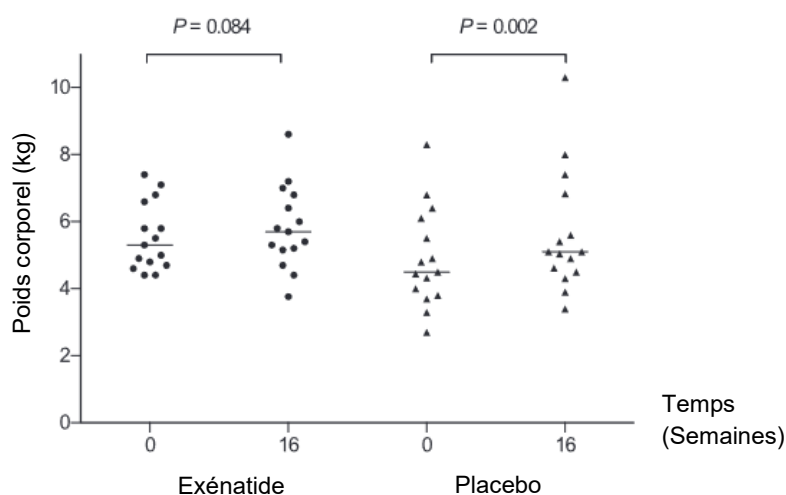


Figure 44 : Évolution du poids corporel au début et après 16 semaines de traitement chez 30 chats diabétiques recevant de l'exénatide ou un placebo. La ligne horizontale représente la médiane des mesures (Riederer et al., 2016).

Une seconde étude s'intéressant à la même formulation de l'exénatide (Bydureon®) a étudié la variabilité de la glycémie chez 30 chats diabétiques. La variabilité de la glycémie était étudiée en calculant l'écart type de la glycémie sur une journée. Les chats recevaient une insulinothérapie à base d'insuline glargine, une alimentation pauvre en glucides et une injection sous-cutanée hebdomadaire d'exénatide (200 µg/kg) ou de placebo pendant 16 semaines. La variabilité de la glycémie était plus faible chez les chats recevant de l'exénatide que ceux recevant un placebo après six et dix semaines de traitement. Plus intéressant encore, la variabilité de la glycémie des chats recevant de l'exénatide diminuait de façon significative au cours de l'étude alors que celle des chats recevant un placebo restait stable (Figure 45). Cette caractéristique pourrait limiter le risque d'hypoglycémie. Les chats qui entraient en rémission présentaient une variabilité de la glycémie plus faible que les autres après six semaines de traitement (Krämer et al., 2020). La différence entre les pourcentages de rémission entre les chats recevant de l'exénatide et ceux recevant un placebo (40% vs 20%, respectivement) était non significative. Il serait intéressant de comparer ces pourcentages dans une étude comprenant plus d'individus suivis pendant plus longtemps pour savoir si l'exénatide augmente les chances de rémission tardive chez les chats diabétiques.

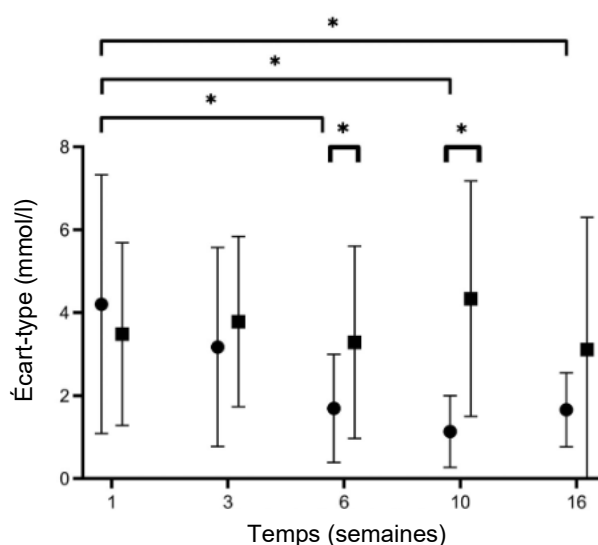


Figure 45 : Évolution de la variabilité de la glycémie chez 30 chats diabétiques. Les points représentent la moyenne des écarts-type de la glycémie sur une journée chez les 15 chats

recevant de l'exénatide et les carrés chez les 15 chats recevant un placebo. Les barres verticales représentent les écarts types (Krämer et al., 2020).

2.2.3. Recherches pour prolonger davantage la durée d'action de l'exénatide

Une étude récente s'est intéressée à développer une formulation d'exénatide d'une durée d'action d'un mois. Un analogue de l'exénatide, le [Gln²⁸]exénatide, est injecté par voie sous-cutanée conjugué à un hydrogel, formé de microsphères à base d'un polymère de polyéthylène glycol, qui ralentit son absorption. Six chats sains recevaient 0,2 $\mu\text{mol/kg}$ et six autres 0,9 $\mu\text{mol/kg}$ de [Gln²⁸]exénatide. Le temps de demi-vie du [Gln²⁸]exénatide était de 43 jours. Quelques épisodes de vomissement et de diarrhée et une perte de poids étaient observés (5% du poids corporel initial en moyenne dans le groupe recevant la plus faible dose et 12% en moyenne dans l'autre groupe) (Figure 46). Le groupe recevant la dose la plus importante montrait un appétit plus faible que l'autre groupe. À part une biodisponibilité plus importante, le [Gln²⁸]exénatide montrait des paramètres pharmacodynamiques identiques à l'exénatide (Schneider et al., 2020). Cette formulation pourrait faciliter son administration par le propriétaire et il serait intéressant d'étudier son emploi chez le chat diabétique.

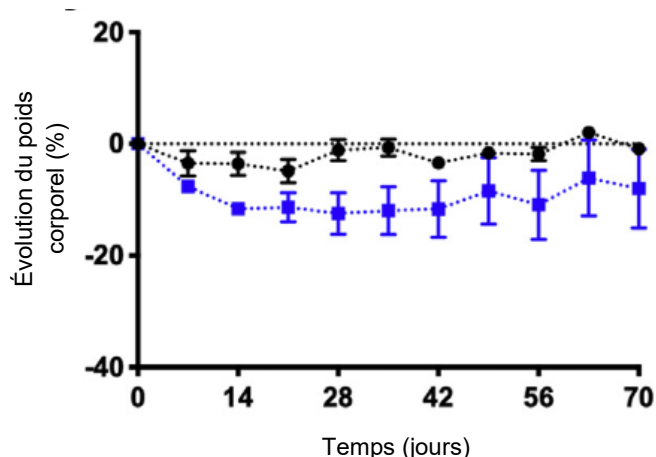


Figure 46 : Évolution du poids corporel chez six chats sains recevant 0,2 $\mu\text{mol/kg}$ (en noir) et six autres recevant 0,9 $\mu\text{mol/l}$ (en bleu) de [Gln²⁸]exénatide (Schneider et al., 2020).

Une autre étude s'est intéressée à développer un système sous-cutané de délivrance d'exénatide à long terme appelé OKV-119. C'est un réservoir cylindrique en titane et en silicone de quelques centimètres contenant une membrane avec des pores plus ou moins grands pour une libération d'exénatide plus ou moins rapide. La tolérance du dispositif a été étudiée pendant 62 jours chez quatre chats sains puis le poids corporel et la concentration plasmatique en exénatide étaient mesurés toutes les semaines chez 15 chats sains portant le dispositif pendant 42 jours. Le dispositif était placé et retiré sous anesthésie générale pendant une procédure de 1 à 2 minutes et était très bien toléré. De l'exénatide était présent dans le sang pendant une durée allant jusqu'à 42 jours et la concentration en exénatide était corrélée à la perte de poids (Figure 47). L'étude conclut que le dispositif OKV-119 pourrait être utilisé de manière sûre et qu'il délivre de l'exénatide efficacement et de façon moins contraignante pour le propriétaire. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier le bénéfice de ce dispositif dans la prise en charge à long terme du chat diabétique (Klotsman et al., 2021).

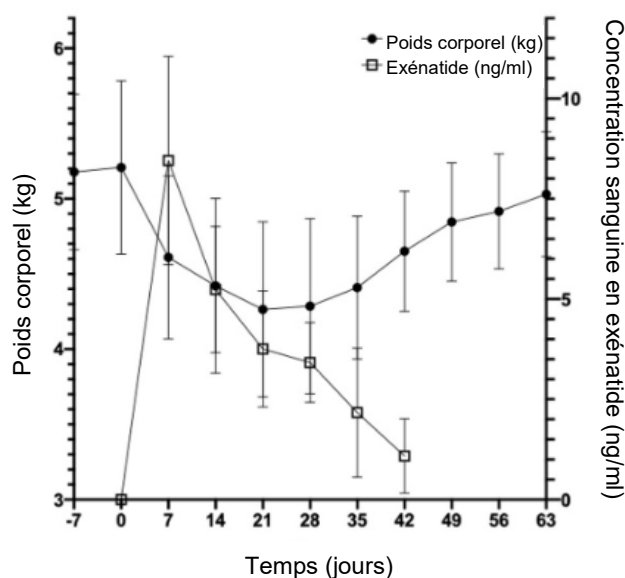


Figure 47 : Évolution du poids corporel et de la concentration sanguine en exénatide chez quatre chats sains portant le dispositif OKV-119. Les points représentent les moyennes et les barres les écarts-types (Klotsman et al., 2021).

2.3. Nouveau traitement par voie orale du chat diabétique : la vélagliflozine

La vélagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2, augmente l'excrétion urinaire du glucose en limitant la réabsorption du glucose par les reins. Dans une étude récente, cette molécule a été testée dans un groupe de 12 chats obèses ne présentant pas d'autres comorbidités. La moitié d'entre eux recevaient un placebo et l'autre moitié 1 mg/kg de vélagliflozine une fois par jour par voie orale pendant 35 jours. Le traitement était bien toléré. Une augmentation de la concentration sanguine en cholestérol, en albumine, en beta-hydroxybutyrate et en acides gras non estérifiés était observée, ce qui indique une augmentation de l'activité de lipolyse. Il a également été remarqué une augmentation de la prise de boisson, de l'émission d'urine et de l'excrétion urinaire de glucose. Il n'y avait pas de différence concernant la glycémie entre les deux groupes. On peut supposer que des mécanismes compensateurs hyperglycémiant étaient mis en place chez les chats recevant de la vélagliflozine. L'épreuve de tolérance du glucose par voie intraveineuse montrait de plus faibles concentrations sanguines en insuline chez les chats traités avec de la vélagliflozine avec une différence qui approchait la significativité ($p = 0,056$), ce qui signifie que la vélagliflozine pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline. Les concentrations sanguines en adiponectine, en leptine et en glucagon n'étaient pas modifiées. La vélagliflozine semble être une molécule prometteuse dans le traitement de l'hyperglycémie chez le chat (Hoenig et al., 2018).

Une équipe s'est récemment intéressée à tester la vélagliflozine chez des chats diabétiques et à comparer son effet à une insulinothérapie classique pendant 60 jours. Vingt-six chats diabétiques étaient divisés en deux groupes, le premier groupe recevait 1 mg/kg de vélagliflozine par voie orale une fois par jour et le deuxième groupe deux injections quotidiennes d'insuline de durée d'action intermédiaire. Une diminution significative de la fructosaminémie était observée dans les deux groupes. La glycémie moyenne était plus faible pour le groupe recevant de la vélagliflozine et au bout d'un mois elle descendait sous le seuil d'excrétion rénale pour ce groupe. Une amélioration des signes cliniques était observée de façon similaire dans les deux groupes. Six chats ont présenté des épisodes d'hypoglycémie non clinique dans le groupe recevant de l'insuline contre trois dans l'autre groupe (différence non significative). Des épisodes de diarrhée étaient observés chez la moitié des chats recevant de la vélagliflozine. Cet article suggère que les chats diabétiques pourraient être

traités avec une monothérapie à base de vélagliflozine avec une très bonne efficacité clinique et biologique tout en étant beaucoup moins contraignant pour le propriétaire (Niessen *et al.*, 2022).

2.4. Technique d'administration : le stylo à insuline

Les stylos à insuline (Figure 48) sont faciles d'utilisation et peuvent être utilisés sans formation particulière. Ils sont plus précis concernant la dose injectée que les seringues, surtout pour les faibles doses, ce qui peut être très utile chez les animaux où les quantités administrées sont très petites (Keith *et al.*, 2004). Il faut veiller à éviter l'entrée d'air dans le stylo, et ainsi limiter le risque de contamination bactérienne, en retirant l'aiguille après utilisation, et en réalisant une injection « dans le vide » en position verticale pour éliminer tout air qui se serait accumulé avant d'utiliser le stylo sur l'animal. Cette pratique peut paraître être du gaspillage, mais il y a en réalité moins d'insuline jetée avec cette technique qu'avec des aiguilles et des seringues (Krahulec *et al.*, 1996). Les stylos à insuline sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années chez l'homme et depuis plusieurs années chez les carnivores domestiques mais seulement un est enregistré pour une utilisation vétérinaire : le VetPen® avec de l'insuline porcine. Concernant les stylos à insuline destinés à la médecine humaine, de nouvelles fonctionnalités apparaissent et leur utilisation en deuxième intention progresse chez l'animal, certaines nouvelles insulines humaines ne sont commercialisées plus que sous cette forme.

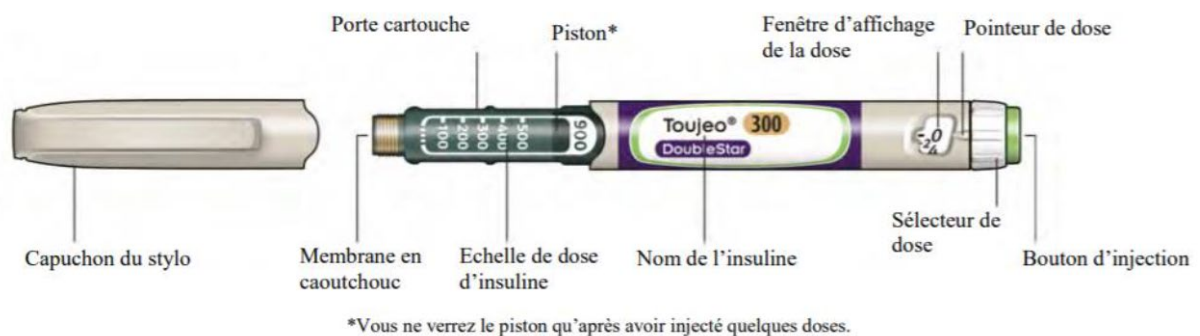


Figure 48 : Exemple de stylo à insuline glargine Toujeo® (Paitraud, 2020).

Parmi les nouvelles fonctionnalités possibles, certains stylos peuvent être conservés en dehors du réfrigérateur une fois utilisés une première fois, d'autres proposent un dosage plus précis par demi-unités, présentent des chiffres plus visibles pour les personnes malvoyantes (Figure 49), ont une mémoire de l'heure et de la dose de la dernière injection ou encore sont rechargeables. Ces nouvelles fonctionnalités pourraient aider certains propriétaires dans le suivi du traitement grâce à une plus grande facilité de conservation et d'utilisation. Les stylos à insuline contiennent également un moins grand volume que les flacons, ce qui peut éviter une partie du gaspillage d'insuline après la date de péremption ou limiter le risque que l'insuline utilisée ne soit plus active à cause d'une conservation trop longue (Thompson *et al.*, 2015).



Figure 49 : Stylo à insuline pédiatrique HumaPen Luxura HD® avec des demi-unités (à gauche) et stylo Innolet® avec des chiffres plus visibles pour les personnes malvoyantes (à droite) (Thompson et al., 2015).

2.5. Holter glycémique

2.5.1. Principe

Le principe du holter glycémique repose sur l'équilibre entre la teneur en glucose interstitiel et la glycémie capillaire. La mesure de la teneur en glucose interstitiel repose sur l'utilisation d'un réactif ou d'une enzyme reconnaissant spécifiquement le glucose. L'enzyme la plus utilisée pour cela est la Glucose Oxydase. Les échanges électroniques générés au sein du capteur par la réaction entre le glucose et le réactif génère un courant électrique mesuré par une électrode et proportionnel à la quantité de glucose présente. La durée de recueil des informations dépend de chaque appareil, cette durée est limitée par la réaction inflammatoire qui se met en place progressivement autour du capteur après son insertion. Le holter glycémique réduit les nombreuses piqûres nécessaires pour réaliser une courbe de glycémie, diminuant ainsi le stress chez l'animal, ce qui est à la fois bénéfique pour améliorer le bien-être animal chez les diabétiques mais aussi pour diminuer l'augmentation de la glycémie imputable au stress et ainsi faciliter l'interprétation des résultats. Après la pose du capteur par le vétérinaire, les courbes de glycémie peuvent être réalisables à domicile par le propriétaire. La réalisation d'une courbe de glycémie est au final moins onéreuse avec l'utilisation d'un holter glycémique car après l'investissement du capteur, l'hospitalisation nécessaire est beaucoup plus courte et nécessite moins de temps d'un vétérinaire comparé à celui nécessaire pour réaliser toutes les ponctions habituellement réalisées.

2.5.2. Mise en place de l'appareil

Pour mettre en place un holter glycémique, il faut tondre une surface suffisante (environ 5 x 5 cm). Le capteur est souvent placé dorsalement en région thoracique chez le chat et en région cervicale chez le chien. La région est ensuite nettoyée et désinfectée avant d'y placer le capteur.

2.5.3. Interprétation des données acquises

Chez l'homme la teneur en glucose interstitiel s'équilibre avec la glycémie veineuse en cinq à dix minutes (Basu et al., 2013). Il faut donc prendre en compte ce délai pour interpréter les mesures. Nous verrons plus loin que ce délai peut être plus long en fonction des appareils.

2.5.4. Limites des anciens modèles

Parmi les holters glycémiques de première génération figurait le Medtronic Minimed® (Figure 50). Ce capteur réalisait des mesures de la concentration en glucose interstitiel toutes les cinq minutes pendant une durée allant jusqu'à 72 heures. Les valeurs mesurables étaient comprises entre 40 et 400 mg/dl. Le capteur devait être initialisé pendant une heure après sa pose et calibré au moins trois fois par jour, avec un intervalle de 12h maximum entre deux calibrations. Une calibration consistait à réaliser une mesure de glycémie à l'aide d'un glucomètre ou d'un laboratoire et de rentrer cette valeur sur le boîtier. La corrélation entre les mesures du holter et les glycémies au glucomètre étaient moyennes chez le chien, le coefficient de corrélation était de 0,815 dans une étude portant sur dix chiens diabétiques et les hyperglycémies post-prandiales n'étaient pas détectées (Davison *et al.*, 2003b). Dans une autre étude portant sur des quatre chiens sains et trois chiens diabétiques, le coefficient de corrélation était de 0,997 mais il y avait peu de mesures de glycémie dont aucune dans la période post-prandiale et la glycémie des animaux sains subissait moins de fluctuations donc pouvait améliorer la corrélation. La corrélation semblait meilleure chez le chat avec un coefficient de corrélation de 0,974 dans l'étude précédemment citée qui portait également sur trois chats sains et deux chats diabétiques (Wiedmeyer *et al.*, 2003) ; et un coefficient de corrélation de 0,932 dans une étude portant sur 14 chats diabétiques (Ristic *et al.*, 2005).



Figure 50 : Apparence du capteur, du transmetteur et du lecteur Medtronic Minimed® (Wiedmeyer et al., 2003).

Un autre holter glycémique commercialisé peu de temps après était le Medtronic Guardian REAL-Time® (Figure 51). Ce capteur présentait les mêmes caractéristiques que l'ancien concernant les mesures et la calibration. La corrélation entre les mesures du holter et des valeurs de glycémie mesurées au glucomètre était de 0,37 pour des mesures < 90 mg/dl, 0,64 pour des mesures entre 90 et 180 mg/dl et de 0,76 pour des mesures > 180 mg/dl d'après une étude portant sur 32 chats diabétiques, deux chats avec un insulinome et cinq chats sains. La corrélation clinique entre la valeur mesurée et la valeur de la glycémie était moyenne, ce qui pouvait amener à prendre de mauvaises décisions de traitement, surtout chez les chats en hypoglycémie (Moretti *et al.*, 2010).

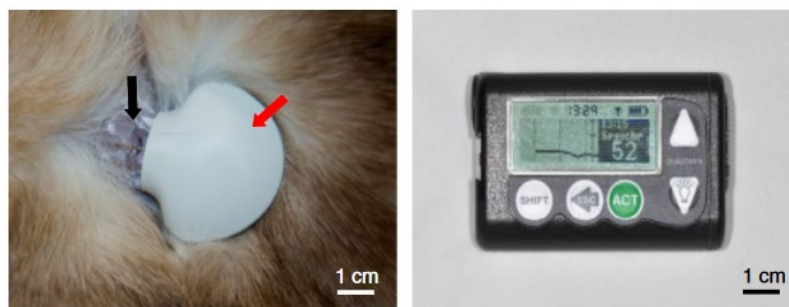


Figure 51 : Apparence du capteur, du transmetteur et du lecteur Medtronic Guardian REAL-Time® (Moretti et al., 2010).

La première génération de holters glycémiques présentait plusieurs limites. Les courbes de glycémie étaient généralement réalisées en hospitalisation ou en ambulatoire avec un animal hospitalisé la journée et de retour à son domicile la nuit, ce qui signifiait du stress pour l'animal entre l'hospitalisation et les transports. Pour pouvoir utiliser ces glucomètres à domicile, il fallait que le propriétaire soit prêt à réaliser des ponctions veineuses sur son animal pour calibrer régulièrement l'appareil. Ce dispositif permettait de réaliser une courbe de glycémie mais ne permettait pas de suivre la glycémie au quotidien car il aurait fallu replacer un capteur au moins tous les trois jours. Les valeurs mesurées n'étaient comprises qu'entre 40 et 400 mg/dl, or chez les carnivores domestiques il n'est pas rare d'avoir des valeurs en dehors de cet intervalle. Le Medtronic Guardian REAL-Time® présentait l'avantage d'afficher les mesures en temps réel, contrairement au Medtronic Minimed® où on ne pouvait analyser les mesures qu'après avoir connecté l'appareil à un ordinateur. Il avait également l'avantage d'être muni d'une communication sans fil de trois mètres maximum entre le transmetteur et le lecteur, alors que le lecteur du Medtronic Guardian REAL-Time® devait être constamment relié par un câble au lecteur, et donc attaché à l'animal. Ce type de dispositif était très onéreux, concernant le Medtronic Minimed® le boîtier était un investissement de 4000 euros HT, le transmetteur était commercialisé 400 euros HT et le capteur était vendu 55 euros HT l'unité.

2.5.5. Nouveau Holter glycémique Freestyle Libre®

2.5.5.1. Présentation de l'appareil et mise en place

Depuis 2014, le laboratoire Abbott propose un holter glycémique nommé Freestyle Libre® mesurant la concentration en glucose sous-cutanée et estimant la glycémie chaque minute pendant 14 jours. A l'origine développé pour les patients humains diabétiques, ce dispositif est également utilisable et validé chez les carnivores domestiques. Il mesure 3,5 cm de large et 0,5 cm d'épaisseur (Figure 52).



Figure 52 : Apparence des produits Freestyle Libre, le capteur à gauche et le lecteur à droite d'après « Freestyle Libre® », 2022.

À l'intérieur se trouve un petit cathéter inséré sous la peau et par lequel le capteur mesure la concentration en glucose interstitiel. Il utilise également la Glucose Oxydase pour mesurer la concentration en glucose. L'électrode comprend une longue chaîne carbone portant à la fois la Glucose Oxydase et un médiateur d'Osmium. Après la réduction du glucose par la Glucose Oxydase, l'enzyme passe ses électrons au médiateur d'osmium, qui les passe ensuite à l'électrode pour la mesure. Il suffit ensuite de positionner le lecteur ou un téléphone portable équipé de la technologie NFC (communication en champ proche) avec l'application LibreLink ND à une distance de 1 à 4 cm du capteur pour pouvoir lire la mesure. Le capteur enregistre les valeurs de concentration en glucose interstitiel pendant 8h et fournit une courbe, il peut également être connecté à un ordinateur pour recueillir plus de données et réaliser des graphiques (Figure 53). Les valeurs de concentration en glucose mesurables par le capteur sont comprises entre 1,1 et 27,8 mmol/l (20 à 500 mg/dl). Ce capteur peut donc être d'utilité limitée chez les animaux présentés en crise acidocétosique pour lesquels l'hyperglycémie est majeure. Cet appareil est une petite révolution car il pallie plusieurs inconvénients des anciens holters glycémiques : le coût peu élevé (une cinquantaine d'euros TTC), la calibration automatique qui dure environ une heure, la durée

maximale de fonctionnement longue de 14 jours et l'utilisation facile qui en fait un appareil utilisable à domicile par les propriétaires (Deiting et Mischke, 2021).

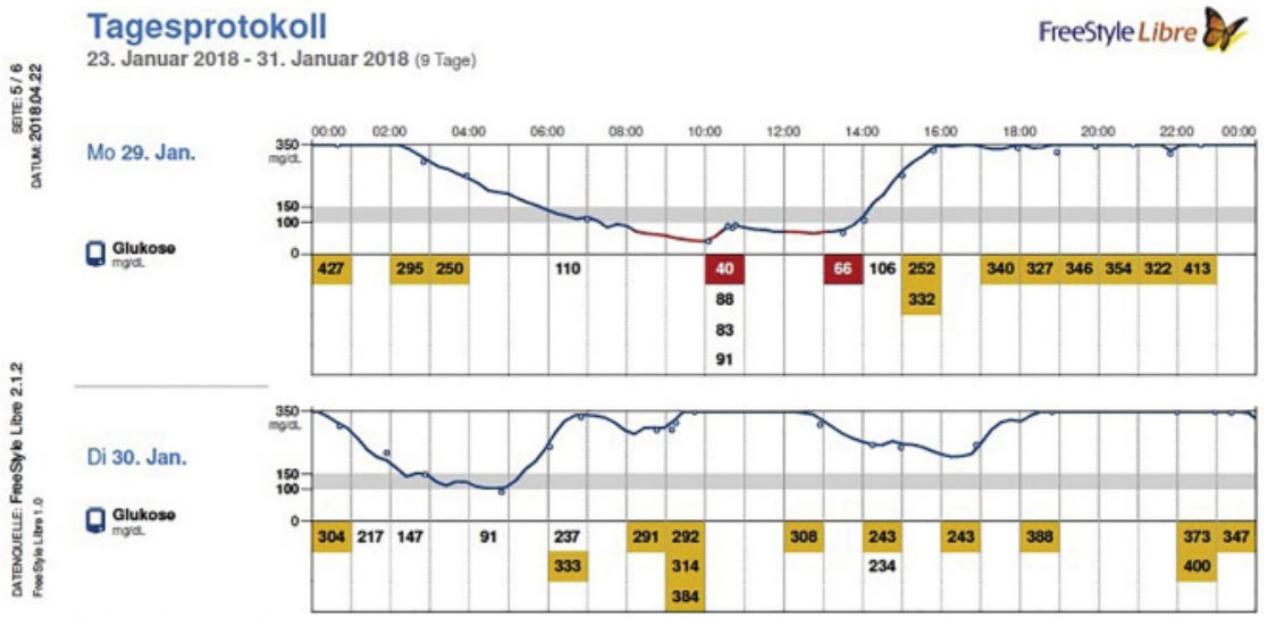


Figure 53 : Exemple de courbe de glycémie obtenue par le capteur Freestyle Libre®, valeurs mesurées notées sous la courbe, hyperglycémies surlignées en orange et hypoglycémies surlignées en rouge (Deiting et Mischke, 2021).

La mise en place du capteur est simple grâce à un applicateur fourni avec celui-ci (Figure 54, Figure 55 et Figure 56).



Figure 54 : Capteur et son applicateur (à gauche) (Corradini et al., 2016) et démonstration de comment placer l'applicateur (à droite). Placer l'applicateur sur le site nettoyé et pousser fermement jusqu'à entendre le capteur se positionner sur la peau (Fennell, 2020).



Figure 55 : Retirer délicatement l'applicateur en le maintenant pour éviter qu'il ne bouge (à gauche) puis appliquer de la glue chirurgicale sous le capteur sur sa circonférence pour améliorer son adhésion à la peau (à droite) (Fennell, 2020).



Figure 56 : Capteur Freestyle Libre® mis en place chez un chat (Deiting et Mischke, 2021).

Le capteur peut également être placé sans colle mais recouvert par un pansement (Figure 57).



Figure 57 : Capteur recouvert par un pansement (Photographie personnelle).

L'influence de l'épaisseur de la peau sur la fiabilité du Freestyle Libre® a été étudiée chez le chien. Quatorze chiens diabétiques âgés de dix ans en moyenne et de taille moyenne ont été inclus dans l'étude. Trois chiens étaient également hypothyroïdiens et recevaient de la Lévothyroxine et quatre chiens étaient atteints d'hypercorticisme et recevaient du Trilostane. L'épaisseur de leur peau était mesurée par échographie au niveau du cou et les chiens étaient séparés en deux groupes (< ou > à 5 mm d'épaisseur cutanée), en prenant en compte que la longueur du filament de l'appareil où se trouve l'électrode de mesure est de 5 mm. Le capteur était ensuite placé sur la région échographiée. Les mesures obtenues par le Freestyle Libre® étaient comparées à celle obtenues grâce à un glucomètre validé chez le chien. L'écart entre les valeurs comparées était inversement proportionnel à l'épaisseur de la peau de façon significative. De plus, la fiabilité clinique entre les mesures veineuses et interstitielles n'était obtenue que pour les chiens ayant une peau de plus de 5 mm d'épaisseur. Pour les chiens à la peau fine (< 5 mm), les mesures doivent donc être analysées avec précaution (Del Baldo *et al.*, 2021a).

2.5.5.2. Interprétation des données acquises

Une étude s'est intéressée au temps de latence chez le chat entre la modification de la glycémie et la modification de la concentration en glucose sous-cutané mesurée par le Freestyle Libre®. Sept chats sains recevaient à jeun un bolus de 0,5 g/l de glucose par voie intraveineuse. Trente minutes séparaient en moyenne l'injection de glucose et la mesure maximale de la teneur en glucose interstitiel enregistrée sur le capteur. Pendant ces 30 minutes, il n'y avait aucune corrélation entre la glycémie, qui avait augmenté très rapidement et qui diminuait graduellement, et les valeurs du Freestyle Libre®, qui augmentaient lentement. Il faut donc 30 minutes en moyenne pour atteindre l'équilibre entre la glycémie et la concentration en glucose sous-cutané. Cependant, la teneur en glucose interstitiel mesurée commençait à augmenter dès cinq minutes après l'injection. Une augmentation de la glycémie peut donc être détectée plus précocement que ces 30 minutes mesurées. Après cette période, on retrouvait une bonne corrélation entre les deux (coefficient de corrélation de 0,97) avec une tendance à la sous-estimation de la part du Freestyle Libre® (Figure 58) (Del Baldo *et al.*, 2021b).

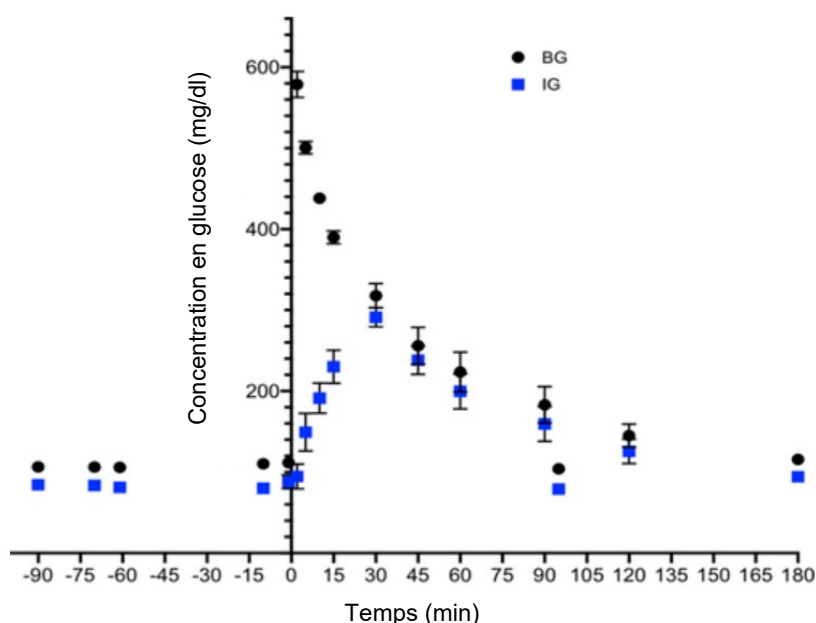


Figure 58 : Évolution de la glycémie (BG) et de la concentration en glucose sous-cutané (IG) chez sept chats sains recevant un bolus de glucose à T0 (Del Baldo *et al.*, 2021b).

2.5.5.3. Validation du Freestyle Libre® chez l'animal diabétique

Pour valider la fiabilité d'un holter glycémique, les critères ISO 15197:2013 requièrent que :

(1) 95% des mesures soit comprises dans l'intervalle ± 15 mg/dl ($\pm 0,83$ mmol/l) pour une glycémie < 100 mg/dl ($< 5,5$ mmol/l) et $\pm 15\%$ pour une glycémie > 100 mg/dl ($> 5,5$ mmol/l) (Figure 59).

(2) 99% des mesures tombent dans les zones A et B de la grille d'erreur consensuelle Parkes (Figure 60). Dans cette grille, chaque niveau (de A à E) correspond à un niveau de risque qui dérive de l'erreur commise par le holter glycémique par rapport à la méthode de référence (phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate par l'hexokinase). La zone A correspond à une absence d'influence sur la décision clinique, la zone B à une décision clinique altérée n'entraînant que peu d'effets pour le patient, la zone C à une décision clinique altérée pouvant modifier l'issue du patient, la zone D à une décision clinique altérée pouvant entraîner un risque médical significatif pour le patient et la zone E à une décision clinique altérée pouvant avoir des conséquences dangereuses pour le patient (Parkes *et al.*, 2000).

2.5.5.3.1. Validation chez le chien diabétique

Une étude s'est intéressée à l'utilisation de ce dispositif chez le chien diabétique. Le capteur était placé au niveau du cou chez dix chiens. La glycémie mesurée était régulièrement comparée à la glycémie veineuse mesurée par la méthode de référence en laboratoire. La corrélation entre les deux était excellente avec un coefficient de corrélation de 0,94. Cependant, les valeurs basses montraient une moins bonne corrélation (coefficient de corrélation de 0,43 pour les valeurs inférieures à 70 mg/dl). Selon les critères ISO 15197:2013, seuls 68% des valeurs étaient dans les limites (Figure 59) mais 99% des mesures tombaient dans les zones A et B (Figure 60). La précision des mesures n'est pas atteinte mais les erreurs de mesure n'ont que très peu d'impact clinique. Le dispositif était bien toléré et la pose ne paraissait pas douloureuse. Le capteur a fonctionné pendant les 14 jours chez sept chiens. Chez les trois autres, il a été accidentellement détaché malgré la pose d'un bandage autour du cou pour protéger le capteur. Un érythème cutané était présent au retrait du capteur chez la moitié des chiens. Le holter glycémique Freestyle Libre® est donc un dispositif très intéressant pour le suivi des chiens diabétiques, facile d'emploi et fiable (Corradini *et al.*, 2016).

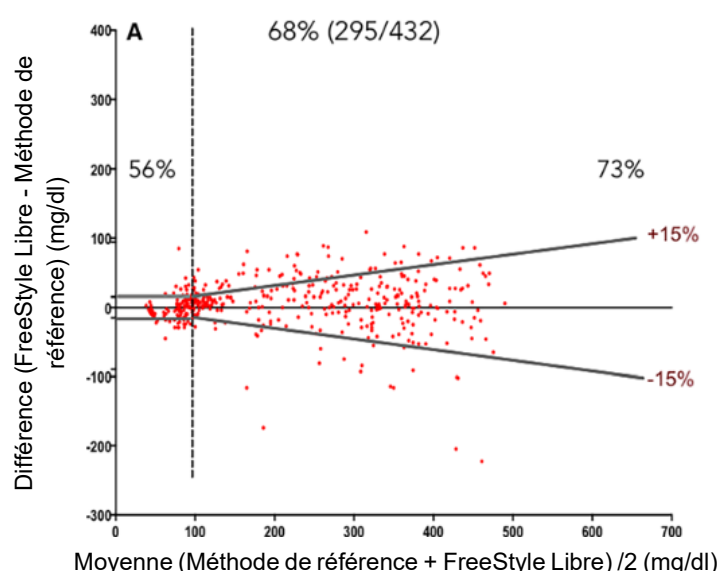


Figure 59 : Comparaison des mesures obtenues avec le FreeStyle Libre® et avec la méthode de référence chez dix chiens diabétiques. Les lignes grises symétriques représentent les limites (± 15 mg/dl pour une glycémie < 100 mg/dl et $\pm 15\%$ pour une glycémie > 100 mg/dl). Les pourcentages

désignent le nombre de mesures dans les limites pour une glycémie < 100 mg/dl, supérieure à 100mg/dl et pour la totalité des mesures (Corradini et al., 2016).

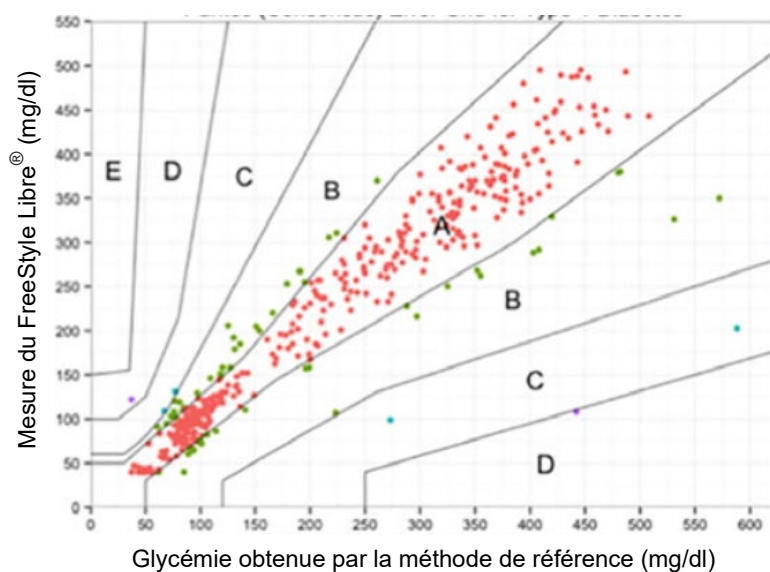


Figure 60 : Grille d'erreur consensuelle Parkes. Les mesures de la méthode de référence sont sur l'axe des abscisses et les mesures du FreeStyle Libre® sur l'axe des ordonnées. La zone A correspond à une absence d'influence sur la décision clinique, la zone B à une décision clinique altérée n'entraînant que peu d'effets pour le patient, la zone C à une décision clinique altérée pouvant modifier l'issue du patient, la zone D à une décision clinique altérée pouvant entraîner un risque médical significatif pour le patient et la zone E à une décision clinique altérée pouvant avoir des conséquences dangereuses pour le patient (Corradini et al., 2016).

Dans une autre étude précédemment citée portant sur 14 chiens diabétiques, 35% des capteurs fonctionnaient pendant 14 jours. Les autres capteurs arrêtaient de fonctionner spontanément et quelques-uns étaient arrachés accidentellement. La durée moyenne de fonctionnement était tout de même de 11 jours. Trois chiens présentaient un érythème cutané après le retrait du capteur (Del Baldo et al., 2021a).

2.5.5.3.2. Validation chez le chat diabétique

Trente-quatre chats diabétiques ont été inclus dans une étude portant sur l'utilisation du Freestyle Libre®. Le capteur était placé derrière l'une des omoplates. La médiane de la durée de fonctionnement était de 8,3 jours. Seulement 20% des capteurs atteignaient les 14 jours de fonctionnement, la plupart arrêtaient de fonctionner spontanément précocement et les autres étaient arrachés par le chat accidentellement. Des points simples cutanés étaient souvent nécessaires pour s'assurer de la bonne tenue du capteur. La mise en place de celui-ci n'entraînait que peu de réaction douloureuse et aucun changement de comportement n'était observable après. Une réaction cutanée s'est mise en place après le retrait du capteur dans 39% des cas avec un érythème transitoire dans 36% des cas et une dermatite superficielle dans 3% des cas. Les résultats obtenus avec le holter glycémique étaient fortement corrélés aux glycémies mesurées par la méthode référence en laboratoire avec un coefficient de corrélation de 0,90. Cependant, de la même façon que dans l'étude précédente portant sur les chiens, les valeurs comprises dans la partie inférieure des valeurs (glycémie inférieure à 0,80 mg/dl) montraient une moins bonne corrélation (coefficient de corrélation de 0,56). Selon les critères ISO 15197:2013, 67,7% des valeurs seulement étaient dans les limites (Figure 61) mais 99,4% des mesures tombaient dans les zones A et B (Figure 62). De la même façon que chez le chien, la précision des mesures n'est pas atteinte mais les erreurs

de mesure n'ont que très peu d'impact clinique. Ce dispositif apparaît donc comme une bonne alternative aux mesures de glycémie récurrentes, peu stressante pour l'animal, sans complications majeures et engendrant des résultats interprétables (Deiting et Mischke, 2021).

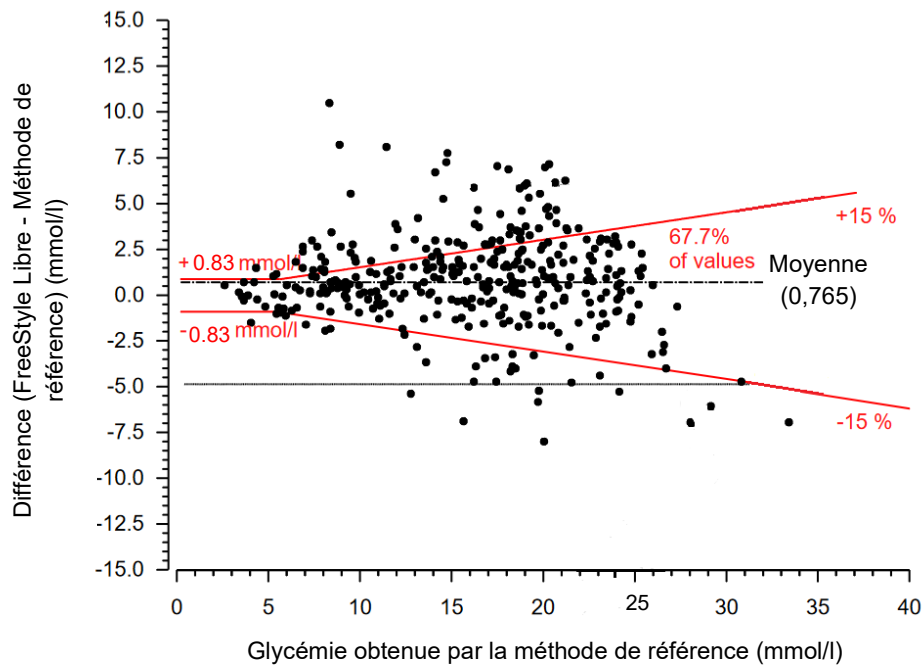


Figure 61 : Comparaison des mesures obtenues avec le FreeStyle Libre® et avec la méthode de référence chez 34 chats diabétiques. Les lignes rouges symétriques représentent les limites ($\pm 0,83$ mmol/l pour une glycémie $< 5,5$ mmol/l et $\pm 15\%$ pour une glycémie $> 5,5$ mmol/l). Le pourcentage désigne le nombre de mesures dans les limites (Deiting et Mischke, 2021).

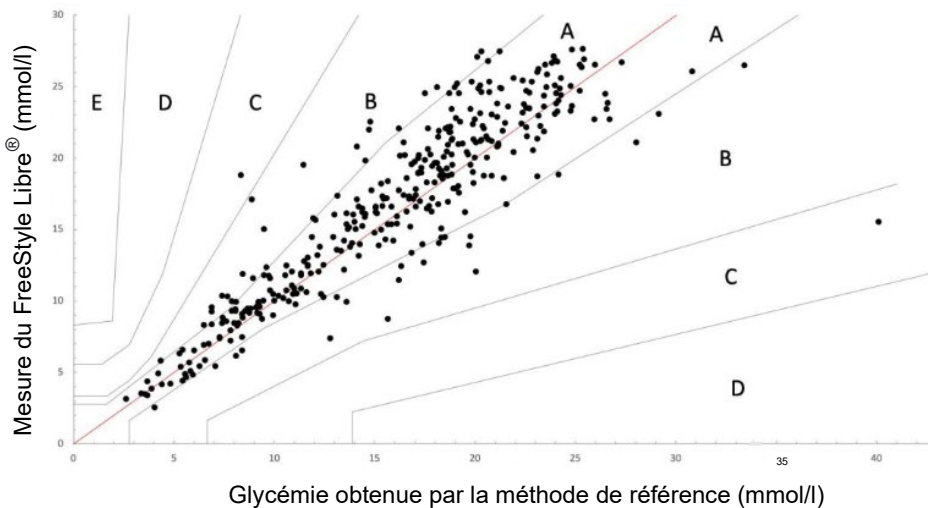


Figure 62 : Grille d'erreur consensuelle Parkes. Les mesures de la méthode de référence sont sur l'axe des abscisses et les mesures du FreeStyle Libre® sur l'axe des ordonnées. La zone A correspond à une absence d'influence sur la décision clinique, la zone B à une décision clinique altérée n'entraînant que peu d'effets pour le patient, la zone C à une décision clinique altérée pouvant modifier l'issue du patient, la zone D à une décision clinique altérée pouvant entraîner un risque médical significatif pour le patient et la zone E à une décision clinique altérée pouvant avoir des conséquences dangereuses pour le patient (Deiting et Mischke, 2021).

Ces résultats ont été validés par deux études similaires portant respectivement sur 20 et 41 chats diabétiques. Le coefficient de corrélation entre les concentrations en glucose sous-cutané et les glycémies (mesurées par un glucomètre validé chez le chat) était respectivement de 0,93 et 0,88. Cependant, chez les chats de la première étude, le capteur était généralement placé au niveau du cou, et il a dû être retiré précocement chez trois d'entre eux car il était mal toléré. Il n'y avait pas de points cutanés pour sécuriser le capteur mais l'application de colle et d'un bandage autour du cou. La médiane de la durée de fonctionnement était plus faible, elle était de 5,5 jours. Dans la deuxième étude où le capteur était généralement placé au niveau de la paroi thoracique, la médiane était de 10 jours. Dans cette étude la corrélation entre les valeurs du holter et celles du glucomètre était meilleure quand le capteur était placé sur la paroi thoracique que sur le cou. Dans les deux études environ 5% des chats présentaient une complications dermatologique modérée (érythème, gonflement ou douleur). Le Freestyle Libre® a une très bonne fiabilité chez le chat diabétique et devrait être placé préférentiellement sur la paroi thoracique dorsale (Del Baldo *et al.*, 2021b ; Knies *et al.*, 2022).

Une autre étude chez le chat s'est intéressée aux complications entraînées par l'utilisation du Freestyle Libre® et confirme les données présentées précédemment. Cette étude rétrospective portait sur l'analyse de 33 capteurs. Soixante-et-un pourcents des capteurs étaient fonctionnels pendant la durée totale des 14 jours. La complication la plus fréquente était le détachement accidentel précoce de l'appareil dans 15% des cas, suivie par les lésions dermatologiques légères (érythème, croûtes) dans 12% des cas. Des complications plus sérieuses (érosions cutanées, formation d'abcès) ont été relevées dans 6% des cas. Le pourcentage de complications était légèrement plus élevé lorsque le capteur était placé sur le cou plutôt que sur la paroi thoracique dorsale (Shoelson *et al.*, 2021).

2.6. Gestion de la crise acidocétosique

2.6.1. Utilisation du holter glycémique Freestyle Libre® chez le chien

L'utilisation du Freestyle Libre® dans le cadre d'une crise acidocétosique a également été étudiée dans une étude portant sur 14 chiens. Le but était d'étudier l'influence de la concentration en lactates, de la sévérité de la cétose et de l'acidose et de l'état corporel sur la fiabilité du dispositif. Le holter était placé sur la partie dorsale du cou. Les chiens recevaient une fluidothérapie et une perfusion continue d'insuline humaine recombinante neutre (Humulin®). Les mesures effectuées par le holter glycémique étaient comparées à des glycémies mesurées par un glucomètre validé chez le chien. Les coefficients de corrélation étaient de 0,88 pendant la crise acidocétosique et de 0,93 après sa résolution. La concentration en lactates, la sévérité de la cétose et de l'acidose et l'état corporel n'avaient pas d'influence sur la corrélation entre les valeurs du holter et les mesures de la glycémie. Malgré les différences entre les mesures du holter et du glucomètre, l'article concluait à la bonne fiabilité des mesures par rapport à l'état clinique de l'animal. Cet appareil est donc utilisable en réanimation chez le chien en crise acidocétosique (Malerba *et al.*, 2020).

2.6.2. Administration d'insuline lente chez le chat

Trois études se sont intéressées à la possibilité d'utiliser une insuline de longue action pour traiter un chat en crise acidocétosique. Dans la première étude des injections intramusculaires et sous-cutanées d'insuline glargine (Lantus®) ont été utilisées chez 15 chats présentés en crise acidocétosique. Chaque chat recevait à l'admission une injection intramusculaire de 1 à 2U, et pour 12 d'entre eux 1 à 3U par voie sous-cutanée. Des injections intramusculaires étaient répétées à intervalle de 2h ou plus (de 2 à 22h) et des injections sous-cutanées toutes les 12h ou plus chez tous les chats. Une perfusion de glucose était ajoutée si la glycémie descendait en-dessous de 180 mg/dl (10 mmol/l). Des complications étaient observées pendant ce traitement initial comme une

hypoglycémie non clinique dans 13% des cas, une hypophosphatémie dans 80% des cas et une hypokaliémie dans 100% des cas malgré une supplémentation en potassium chez 14 des chats. Deux chats présentant une hypophosphatémie ont déclenché une anémie hémolytique et ont été transfusés. Ces complications ne semblent pas être plus fréquentes qu'avec l'utilisation d'une insuline rapide. Les injections intramusculaires étaient ensuite interrompues une fois l'appétit retrouvé et la déshydratation résolue, puis un protocole d'injections d'insuline glargine par voie sous-cutanée et un régime pauvre en glucides étaient instaurés. Les 15 chats ont survécu et ont pu rentrer chez eux après une médiane de quatre jours de traitement. Parmi eux un tiers a ensuite connu une rémission en une médiane de 20 jours. Les auteurs concluent que l'insuline glargine par voie intramusculaire pourrait être utilisée pour le traitement des chats atteints de diabète acidocétosique et permettrait une prise en charge moins contraignante et moins coûteuse (Marshall *et al.*, 2013).

Dans la deuxième étude, 16 chats en crise acidocétosique recevaient au hasard une perfusion continue d'insuline humaine recombinante neutre (Humulin[®], Eli Lilly) ou des injections sous-cutanées d'insuline glargine (Lantus[®]) associées à des injections intramusculaires d'insuline humaine recombinante neutre (Humulin[®]). Dans le premier groupe, la perfusion d'insuline était adaptée en fonction de la glycémie en suivant le Tableau 3. Les chats du deuxième groupe recevaient une injection de 0,25 U/kg d'insuline glargine par voie sous-cutanée toutes les 12 heures et 1U d'insuline humaine neutre par voie intramusculaire jusque toutes les six heures tant que la glycémie était supérieure à 250 mg/dl (14 mmol/l). Dans les deux groupes, la perfusion était complétée en glucose lorsque la glycémie descendait en-dessous de 250 mg/dl. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le pourcentage de mortalité et la durée entre le début du traitement et la reprise de l'appétit. La durée avant résolution de l'hyperglycémie (9h vs 12h), de la cétonémie (44h vs 62h) et de l'acidose (23h vs 41h) et la durée d'hospitalisation (92h vs 153h) étaient plus courtes chez les chats recevant des injections d'insuline glargine. La combinaison d'insuline glargine et d'insuline rapide pourrait être une alternative à la perfusion continue d'insuline rapide chez les chats diabétiques en acidocétose et permettrait de faciliter à nouveau la prise en charge (Gallagher *et al.*, 2015).

Tableau 3 : Complémentation de la perfusion en insuline et en glucose en fonction de la glycémie chez les chats traités par une perfusion continue d'insuline (Gallagher *et al.*, 2015).

Glycémie (mg/dl)	Fluidothérapie	Insuline – 1 U/kg d'insuline humaine neutre dans 240 ml de NaCl 0,9% (ml/h)
> 500	NaCl 0,9%	20
400 – 500	NaCl 0,9%	15
250 – 399	NaCl 0,9%	10
80 – 249	NaCl 0,9% + Glucose 2,5%	0 – 5
< 80	NaCl 0,9% + Glucose 5% + bolus IV de 0,5 ml/kg de Glucose 50%	0

IV : par voie intraveineuse

Dans la troisième étude, 20 chats atteints d'un diabète acidocétosique suivaient au hasard soit le protocole standard de perfusion d'insuline humaine recombinante neutre (Humulin®) cité dans la première partie (Tableau 2) soit un protocole basé sur des injections sous-cutanées et intramusculaires d'insuline glargine (Lantus®). Le deuxième groupe recevait une injection de 2U d'insuline glargine par voie sous-cutanée à l'admission puis 1 U/kg par voie intramusculaire 2h plus tard. Tant que la glycémie était supérieure à 250 mg/dl, les mêmes injections intramusculaires (1 U/kg) étaient répétées toutes les 4h et des injections sous-cutanées de 0,25 U/kg étaient réalisées toutes les 12h. Dans les deux groupes la perfusion était complétée en glucose lorsque la glycémie descendait en-dessous de 250 mg/dl. Le temps médian nécessaire avant une diminution > 1,6% de la glycémie par rapport à la valeur initiale (Figure 63) et la durée médiane d'hospitalisation (Figure 64) étaient significativement plus courtes chez les chats traités avec de l'insuline glargine (2h vs 6h et 140h vs 174h, respectivement). Le taux de mortalité, le pourcentage de complications, le temps médian avant que la glycémie ne soit inférieure à 250 mg/dl, le temps médian avant résolution de la cétonémie ou de l'acidose et le temps médian avant rétablissement de l'appétit spontané n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. L'insuline glargine pourrait donc être une bonne alternative à la perfusion d'insuline rapide (Zeugswetter *et al.*, 2021).

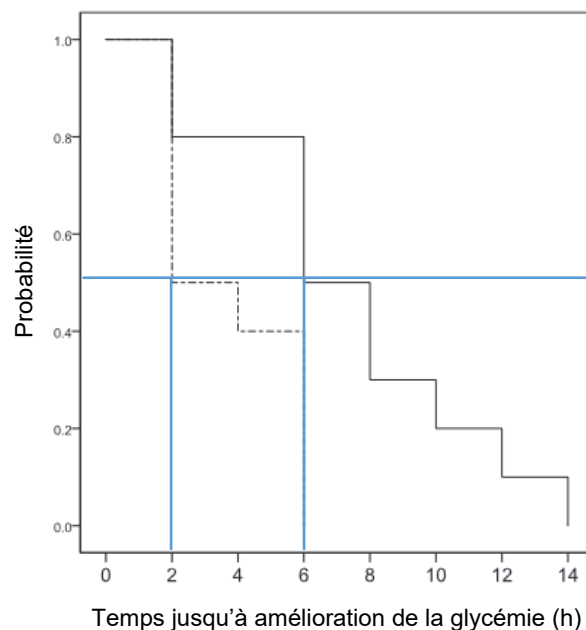


Figure 63 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps entre le début du traitement et l'amélioration de la glycémie (baisse de la glycémie > 1,6% par rapport à la valeur initiale) chez les chats recevant de l'insuline rapide (trait plein) et ceux recevant de l'insuline glargine (trait pointillé). Médianes de durée avant amélioration de la glycémie : 2h (insuline glargine) vs 6h (insuline rapide) ($p = 0,018$) (Zeugswetter *et al.*, 2021).

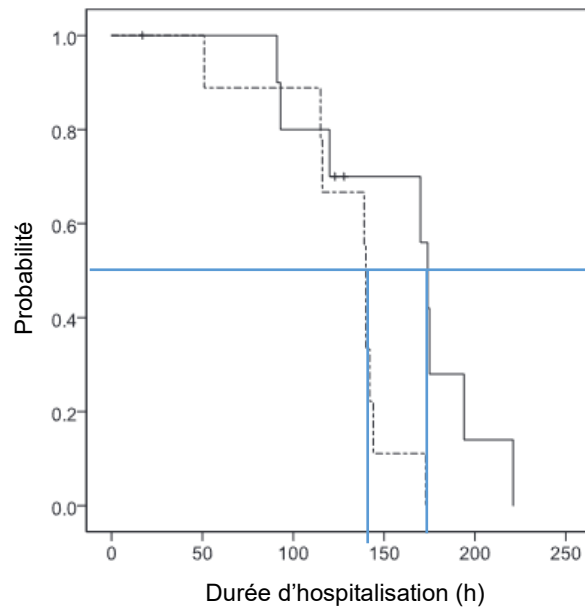


Figure 64 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps entre le début du traitement et la sortie d'hospitalisation chez les chats recevant de l'insuline rapide (trait plein) et ceux recevant de l'insuline glargine (trait pointillé). Médianes de durée d'hospitalisation : 140h (insuline glargine) vs 174h (insuline rapide) ($p = 0,033$) (Zeugswetter et al., 2021).

2.6.3. Nouvelles insulines rapides

2.6.3.1. Insuline lispro

L'insuline lispro est un analogue d'insuline humaine recombinante caractérisée par une absorption sous-cutanée rapide. Elle est commercialisée par le laboratoire Eli Lilly à la concentration de 100 U/ml ou 200 U/ml sous le nom Humalog® en flacon ou en stylo et sous le nom Lyumjev® en flacon et en stylo également (Figure 65).



Figure 65 : Apparence des produits Humalog® et Lyumjev® d'après « Humalog® », 2022 et « Lyumjev® », 2021.

2.6.3.1.1. Chez le chien diabétique en crise acidocétosique

Cette insuline a été étudiée chez 12 chiens atteints de diabète acidocétosique. Après une réanimation liquidienne initiale, chaque chien recevait au hasard une perfusion continue d'insuline lispro

(Humalog®) ou d'insuline humaine recombinante neutre (Humulin® ou Novolin®) à un débit de 0,09 U/kg/h. Le débit de la perfusion était ensuite adapté et une complémentation en glucose était ajoutée en suivant le Tableau 2. Trois chiens dont deux traités avec de l'insuline lispro ont montré une hypoglycémie non clinique et une hypokaliémie transitoire a été observée chez tous les chiens malgré une supplémentation en potassium. Un chien a été euthanasié dans le groupe recevant de l'insuline lispro, il présentait une cirrhose à l'autopsie. Tous les autres ont pu rejoindre leur domicile. Le temps médian avant la résolution de l'hyperglycémie, de l'acidose et de la cétose était significativement plus court avec l'utilisation de l'insuline lispro (26h vs 61h). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux insulines concernant la durée d'hospitalisation (98h pour l'insuline lispro vs 108h). Cet article suggère que l'insuline lispro est aussi sûre et efficace que l'insuline humaine dans le traitement de la crise acidocétosique chez le chien (Sears *et al.*, 2012).

2.6.3.1.2. Chez le chat diabétique en crise acidocétosique

L'insuline lispro a également été testée chez des chats diabétiques en crise acidocétosique dans deux études. Dans la première, 18 chats diabétiques en crise acidocétosique ont été inclus. Chacun recevait au hasard, après une réanimation liquidienne initiale, une perfusion continue d'insuline lispro (Humalog®) ou d'insuline humaine recombinante neutre (Humulin®) au débit de 0,045 U/kg/h. Le débit était ensuite adapté en fonction de l'évolution de la glycémie comme décrit dans le Tableau 4. Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée de résolution de l'hyperglycémie, de la cétose et de l'acidose (33h vs 28h) ni la durée d'hospitalisation (110,5h vs 146h) entre le groupe recevant de l'insuline lispro et le groupe recevant de l'insuline humaine neutre, respectivement. Il n'y avait pas plus d'effets secondaires associés à l'insuline lispro qu'à l'insuline humaine neutre, tous les chats ont développé une hypokaliémie transitoire et seulement un chat traité avec de l'insuline lispro a développé une hypophosphatémie contre trois dans l'autre groupe. Cet article conclut que l'insuline lispro est également utilisable de façon sûre et efficace chez le chat diabétique en crise acidocétosique (Malerba *et al.*, 2019).

Tableau 4 : Protocole de complémentation de la perfusion en insuline et en glucose en fonction de la glycémie chez 18 chats diabétiques en crise acidocétosique (Malerba *et al.*, 2019).

Glycémie (mg/dl)	Fluidothérapie	Insuline – 1,1 U/kg d'insuline lispro ou d'insuline humaine neutre dans 48 ml de NaCl 0,9% (ml/h)
> 250	NaCl 0,9% ou Ringer	2
200 – 250	Glucose 2,5%	1,5
150 – 199	Glucose 2,5%	1,5
100 – 149	Glucose 5%	1
< 100	Glucose 5%	0

Dans la seconde étude, une perfusion continue de 0,09 U/kg/h d'insuline dans du NaCl 0,9% était initiée chez 12 chats après une réanimation liquidienne. L'insuline utilisée dans la perfusion était déterminée au hasard entre de l'insuline lispro (Humalog®) et de l'insuline humaine recombinante neutre (Humulin®). Le débit de la perfusion était adapté en fonction de l'évolution de la glycémie selon le Tableau 5. La durée avant que la glycémie ne descende sous les 250 mg/dl était significativement plus courte chez les chats recevant de l'insuline lispro (7h vs 12,5h). La

médiane des valeurs les plus basses de glycémie pour chaque chat était significativement plus élevée chez les chats traités avec de l'insuline lispro. L'insuline lispro pourrait donc permettre une diminution plus rapide de la glycémie tout en diminuant le risque d'hypoglycémie. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le pourcentage de mortalité (33% dans les deux groupes) et la durée d'hospitalisation (64h pour les chats recevant de l'insuline lispro vs 94h). L'insuline lispro paraît être une insuline sûre et efficace dans le traitement de la crise acidocétosique chez le chat diabétique à un débit initial de 0,09 U/kg/h (Anderson *et al.*, 2019).

Tableau 5 : Protocole de complémentation de la perfusion en insuline et en glucose en fonction de la glycémie chez 12 chats diabétiques en crise acidocétosique (Anderson *et al.*, 2019).

Glycémie (mg/dl)	Fluidothérapie	Insuline – 2,2 U/kg d'insuline lispro ou d'insuline humaine neutre dans 250 ml de NaCl 0,9% (ml/h)
> 300	NaCl 0,9%	10
200 – 300	NaCl 0,9% + Glucose 2,5%	7
150 – 199	NaCl 0,9% + Glucose 2,5%	5
100 – 149	NaCl 0,9% + Glucose 5%	5
< 100	NaCl 0,9% + Glucose 5%	0

2.6.3.2. Insuline asparte

L'insuline asparte est un analogue d'insuline humaine d'action rapide. Elle est commercialisée par le laboratoire Novo Nordisk à une concentration de 100 U/ml sous les noms Novolog[®], NovoRapid[®] et Fiasp[®] en flacon et en stylo et sous le nom NovoMix[®] en stylo avec une durée d'action plus longue (Figure 66) ; et par le laboratoire Sanofi à une concentration de 100 U/ml sous forme de flacon et de stylo (Figure 67).



Figure 66 : Apparence des produits NovoRapid[®], Fiasp[®] et NovoMix[®] du laboratoire Novo Nordisk d'après « Insuline asparte Novo Nordisk », 2022.



Figure 67 : Apparence du stylo Insulin Aspart Sanofi[®] du laboratoire Sanofi d'après « Insuline asparte Sanofi », 2020.

2.6.3.2.1. Chez le chien diabétique en crise acidocétosique

L'insuline asparte a été étudiée chez six chiens diabétiques en crise acidocétosique. Une perfusion d'insuline asparte (Novolog®) et de glucose était mise en place après une réanimation liquidienne et adaptée à la glycémie en suivant le protocole présenté dans le Tableau 2. Le débit initial d'insuline était de 0,09 U/kg/h. L'hyperglycémie, la cétonémie et l'acidose se sont résolues chez les six chiens (Figure 68 et Figure 69) avec une médiane de durée de résolution de 28h, donc une durée très proche de celle de 26h obtenue avec l'insuline lispro en suivant le même protocole (Sears *et al.*, 2012). Un chien a dû être euthanasié à cause de comorbidités et les cinq autres sont passés à une insulinothérapie par voie sous-cutanée au bout d'une médiane de 56h. La médiane de la durée d'hospitalisation chez les six chiens était de 88h (environ quatre jours). La dose médiane d'insuline administrée était de 2,97 U/kg. L'insuline asparte pourrait être une alternative sûre et efficace dans le traitement du chien diabétique en crise acidocétosique (Walsh *et al.*, 2016).

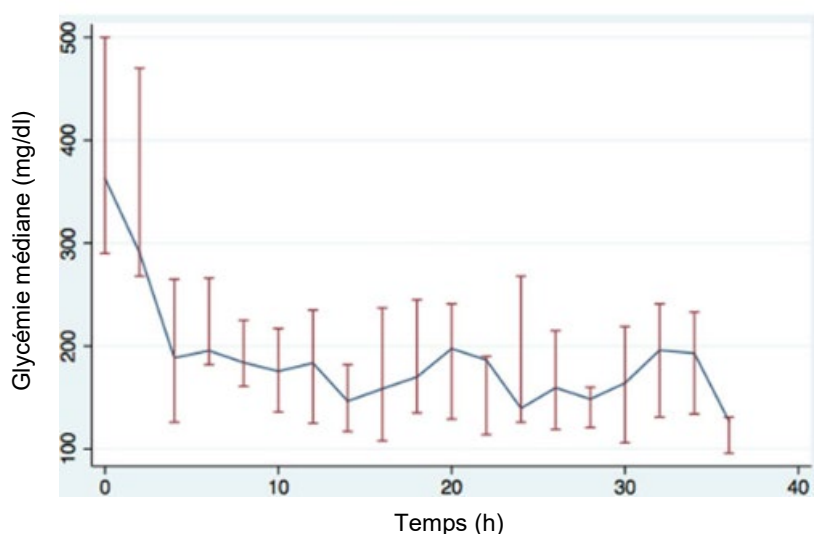


Figure 68 : Médiane de la glycémie et écart interquartile chez six chiens en crise acidocétosique traités avec de l'insuline asparte en fonction du temps (Walsh *et al.*, 2016).

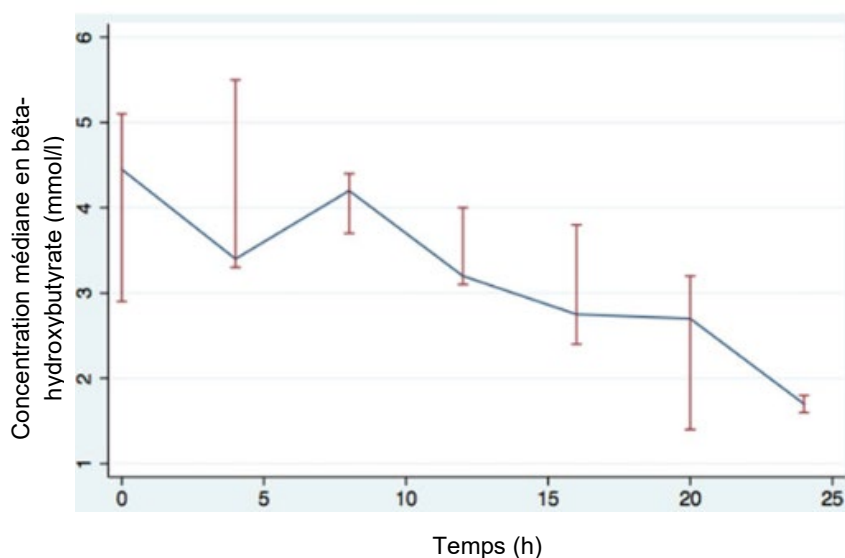


Figure 69 : Médiane de la concentration sanguine en β -hydroxybutyrate et écart interquartile chez six chiens en crise acidocétosique traités avec de l'insuline asparte en fonction du temps (Walsh *et al.*, 2016).

2.6.3.2.2. Chez le chat sain

L'insuline asparte n'a pas encore été étudiée chez le chat diabétique. Ces propriétés ont en revanche été analysées chez le chat sain à jeun selon une expérience standard de clamp isoglycémique. Huit chats sains recevaient deux injections de 0,25 U/kg d'insuline asparte différées l'une de l'autre et suivies chacune par une perfusion de glucose pour maintenir la glycémie. La première était une injection intramusculaire (IM) et l'autre une injection sous-cutanée (SC). La durée entre l'injection et le début de la perfusion de glucose (IM : 10 min et SC : 12,5 min), la durée entre l'injection et le pic d'action (IM : 49 min et SC : 44 min) et la durée d'action (IM : 3h et SC : 2,7h) étaient courtes (Figure 70) et non significativement différentes entre les deux groupes. Ces premières données pharmacodynamiques suggèrent que l'insuline asparte pourrait être une alternative à l'insuline humaine pour traiter des chats diabétiques en crise acidocétosique (Pipe-Martin *et al.*, 2018).

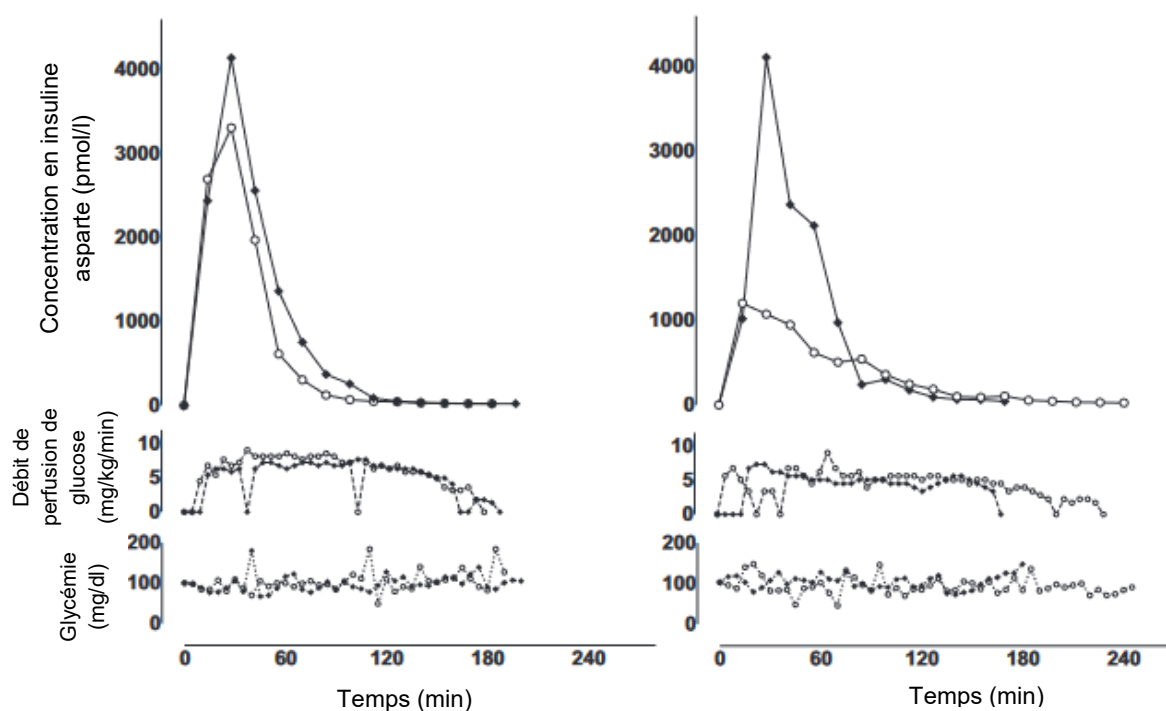


Figure 70 : Exemples de profils d'action obtenus après injection intramusculaire (o) ou sous-cutanée (♦) d'insuline asparte chez deux chats sains (Pipe-Martin *et al.*, 2018).

2.7. Conclusion

2.7.1. Chez le chien

La tableau suivant (Tableau 6) récapitule les caractéristiques chez le chien de chaque insuline étudiée dans cette seconde partie sur les actualités thérapeutiques et de suivi en diabétologie.

Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques des nouvelles insulines chez le chien. Le coût pour un chien est calculé pour un chien de 10 kg en considérant une dose moyenne de 0,5 U/kg deux fois par jour pendant 30 jours pour l'insuline glargine 300 U/ml et l'insuline dégludec et 0,15 U/ml pour l'insuline détémir.

	Type d'insuline	Avantages	Inconvénients	Coût
Diabète sucré non compliqué	Insuline glargine 300 U/ml	Durée d'action moyenne longue (16,3h) et profil d'action plat chez 3 chiens sur 4 → possibilité de faire une injection/j associée à une injection d'insuline rapide et un seul repas quotidien chez certains chiens	Dose supérieure nécessaire par rapport à d'autres insulines (puissance et biodisponibilité plus faible) Effet moins prédictible entre les chiens que l'insuline dégludec Impossibilité de prédire chez un individu si une unique injection/j est possible Efficacité n'a pas encore été testée chez le chien diabétique	12,38 € le stylo de 450 unités soit 8,5 € /chien/mois
	Insuline détémir	Durée d'action moyenne intermédiaire (10,8h) et pic d'action prononcé chez 8 chiens → alternative efficace au Caninsulin® pour les chiens de moyen et grand format Dose inférieure nécessaire (insuline très concentrée en quantité de matière)	Conditionnement non adapté aux chiens de moins de 10 kg (risque d'hypoglycémie) Durée d'action intermédiaire et pic d'action prononcé donc 2 injections quotidiennes nécessaires	9,85 € le stylo de 300 unités soit 3 € /chien/mois
	Insuline dégludec	Durée d'action moyenne longue (> 20h) et profil d'action plat chez 5 chiens → possibilité de faire une injection/j associée à	Effet plus prédictible entre les chiens par rapport à l'insuline glargine 300 U/ml Impossibilité de prédire chez un individu si une	9,85 € le stylo de 300 unités soit 9,85 € /chien/mois

		une injection d'insuline rapide et un seul repas quotidien chez certains chiens	unique injection/j est possible	
Crise acidocétosique	Insuline lispro	Temps médian avant résolution de l'hyperglycémie, de l'acidose et de la cétose plus court qu'avec de l'insuline humaine recombinante neutre (26h VS 61h)		16,93 € le flacon de 1000 unités ou 6,93 € le stylo de 300 unités
	Insuline asparte	Temps médian avant résolution de l'hyperglycémie, de l'acidose et de la cétose court (28h)		12,46 € - 17,50 € le flacon de 1000 unités ou 4,90 € - 6,90 € le stylo de 300 unités

2.7.2. Chez le chat

La tableau suivant (Tableau 7) récapitule les caractéristiques chez le chat de chaque insuline étudiée dans cette seconde partie sur les actualités thérapeutiques et de suivi en diabétologie.

Tableau 7 : Récapitulatif des caractéristiques des nouvelles insulines chez le chat. Le coût pour un chat est calculé pour un chat de 5 kg en considérant une dose moyenne de 0,5 U/kg deux fois par jour pendant 30 jours pour chaque insuline.

	Type d'insuline	Avantages	Inconvénients	Coût
Diabète sucré non compliqué	Insuline glargine 300 U/ml	<p>Durée d'action moyenne longue (14,5h à 16,8h) et profil d'action plat et continu chez 14 chats → possibilité de faire une injection/j chez certains chats avec une alimentation en continu</p> <p>Pas d'hypoglycémie clinique chez 13 chats diabétiques recevant 2 injections/j</p> <p>Pas besoin d'administrer une dose supérieure à</p>	<p>Impossibilité de prédire chez un individu si une unique injection/j est possible</p> <p>La variabilité journalière n'a pas été étudiée</p>	12,38 € le stylo de 450 unités soit 4,13 € /chat/mois

		<p>d'autres insulines chez le chat</p> <p>44% de rémission chez 13 chats recevant 2 injections/j</p>		
	Insuline détémir	<p>Durée d'action moyenne intermédiaire (11,7h) et profil d'action plat ou montrant un pic d'action prononcé en fonction des individus chez 10 chats → possibilité de faire une injection/j chez quelques chats avec une alimentation en continu ou alternative au Prozac[®] ou à la Lantus[®] pour une insulinothérapie biquotidienne</p> <p>Entre 21 et 67% de rémission chez 32 chats avec deux injections/j et une surveillance de la glycémie plus ou moins intensive</p>	<p>Impossibilité de prédire chez un individu si une unique injection/j est possible</p> <p>3 épisodes d'hypoglycémie clinique parmi 32 chats recevant 2 injections/j</p> <p>La variabilité journalière n'a pas été étudiée</p>	<p>9,85 € le stylo de 300 unités soit 4,93 € /chat/mois</p>
	Insuline dégludec	<p>Durée d'action moyenne intermédiaire (10,4 à 12,5h) chez 13 chats et pic d'action prononcé → pourrait être une alternative au Prozac[®] ou à la Lantus[®] pour une insulinothérapie biquotidienne</p>	<p>Non adaptée à une unique injection/j</p> <p>Un épisode d'hypoglycémie clinique parmi 8 chats recevant 1 à 2 injections/j</p>	<p>9,85 € le stylo de 300 unités soit 4,93 € /chat/mois</p>
Crise acidocétosique	Insuline glargine 100 U/ml	<p>33% de rémission et 4 jours d'hospitalisation chez 15 chats</p> <p>Temps avant résolution de l'hyperglycémie (9h), de la cétonémie (44h) et de l'acidose (23h) et durée d'hospitalisation (92h) plus courts chez 8 chats recevant de l'insuline glargine SC et de l'insuline rapide IM qu'avec une</p>		<p>27,18 € le flacon de 1000 unités ou 8,05 € le stylo de 300 unités</p>

		<p>perfusion continue d'insuline rapide</p> <p>Temps médian avant diminution de la glycémie (2h) et durée d'hospitalisation (140h) plus courts chez 10 chats recevant des injections SC et IM d'insuline glargine qu'avec une perfusion d'insuline rapide</p> <p>Pourcentage de complications comparable avec l'utilisation d'une perfusion continue d'insuline rapide</p> <p>Prise en charge moins coûteuse et moins contraignante</p>		
	Insuline lispro	<p>Même efficacité qu'une perfusion d'insuline Humulin® chez 9 chats (débit de perfusion initial de 0,045 U/kg/h chez 9 chats)</p> <p>Pourrait permettre une diminution plus rapide de la glycémie tout en diminuant le risque d'hypoglycémie (débit initial de perfusion de 0,09 U/kg/h chez 6 chats)</p>		<p>16,93 € le flacon de 1000 unités ou 6,93 € le stylo de 300 unités</p>
	Insuline asparte	<p>Durée avant le pic d'action (44 min SC et 49 min IM) et durée d'action moyenne (2,7h SC et 3h IM) courtes</p>	<p>Pas encore testée chez le chat diabétique en crise acidocétosique</p>	<p>12,46 € - 17,50 € le flacon de 1000 unités ou 4,90 € - 6,90 € le stylo de 300 unités</p>

SC : par voie sous-cutanée

IM : par voie intramusculaire

Conclusion

Le diabète sucré est l'une des affections endocriniennes les plus fréquentes chez le chien et le chat. Chez le chien, la destruction des cellules bêta du pancréas entraîne le développement d'un diabète sucré insulino-dépendant. Au contraire chez le chat, le plus souvent l'obésité et l'insulino-résistance qui en découle provoquent une hyperglycémie toxique pour le pancréas et le développement d'un diabète sucré. La présentation clinique du diabète sucré comprend le plus souvent trois signes cliniques : polyuro-polydipsie, polyphagie et amaigrissement. Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperglycémie persistante, d'une glycosurie et d'une hyperfructosaminémie. D'autres symptômes peuvent être présents comme une cataracte mature bilatérale chez le chien ou une polyneuropathie chez le chat. Le traitement consiste en des injections sous-cutanées biquotidiennes d'insuline, le plus souvent du Caninsulin® chez le chien et du Prozinc® chez le chat en première intention, et de la Lantus® en deuxième intention chez le chat. Une alimentation pauvre en glucides, et riche en protéines chez le chat, est incontournable.

Il est important de rechercher la présence d'affections concomitantes qui peuvent être à l'origine d'une insulino-résistance et compliquer la stabilisation du diabète. Le chat a la particularité de présenter une glucotoxicité réversible ; une rémission du diabète sucré est donc possible dans cette espèce. Un diagnostic et un traitement précoces ainsi qu'une stabilisation rapide de la glycémie sont des objectifs majeurs chez le chat pour augmenter les chances de rémission.

La crise acidocétosique est une complication grave du diabète sucré qui peut se manifester chez des animaux diabétiques non traités ou lors de complication du diabète sucré par une affection responsable d'une résistance à l'insuline. La gestion de la crise repose sur une réanimation liquidienne puis sur une perfusion continue d'insuline rapide dont le débit est adapté en fonction de la décroissance de la glycémie.

Parmi les nouvelles insulines ultra-lentes, l'insuline glargine 300 U/ml pourrait être administrée une seule fois par jour chez certains animaux diabétiques car un profil d'action plat est fréquemment observé et sa durée d'action moyenne est longue (14,5 à 16,8h chez le chat et 16,3h chez le chien). La réalisation d'une courbe de glycémie est nécessaire pour savoir si l'action de cette insuline est suffisamment continue chez un individu et des études supplémentaires étudiant la variabilité journalière de l'insuline glargine 300 U/ml sont nécessaires. L'utilisation de cette insuline a montré un pourcentage de rémission de 44% chez le chat diabétique et n'a pas entraîné d'hypoglycémie clinique. Des études sur l'efficacité de cette insuline chez le chien diabétique seraient intéressantes. L'insuline détémir quant à elle peut être considérée comme une insuline de durée d'action intermédiaire chez le chat et le chien (moyenne de 11,7 et 10,8h respectivement) et ne peut donc pas être administrée une seule fois par jour. Chez le chat diabétique, son utilisation biquotidienne a montré un pourcentage de rémission allant de 21 à 67% en fonction de la rigueur de la surveillance de la glycémie. Cette insuline doit être utilisée à une dose bien inférieure à celle d'autres insulines chez le chien et n'est pas conseillée chez les chiens de moins de 10 kg à cause du risque accru d'hypoglycémie clinique. L'insuline dégludec s'avère durer beaucoup moins longtemps en moyenne chez le chat que chez l'homme (de 10,4 à 12,5h vs 42h) et présente un pic d'action prononcé donc ce n'est pas une bonne candidate à une insulinothérapie monoquotidienne dans cette espèce. Au contraire chez le chien, la durée d'action moyenne est supérieure à 20h et le

profil d'action est plat donc elle pourrait être administrée une seule fois par jour chez certains individus.

L'administration d'exénatide chez les chats diabétiques pourrait permettre de diminuer les doses d'insulines administrées, de diminuer la variabilité de la glycémie et d'augmenter la perte de poids chez des individus très souvent en surpoids au moment du diagnostic. Le développement de formulations à durée prolongée, d'une semaine ou d'un mois, facilite son administration.

La vélagliflozine est une molécule prometteuse dans le traitement du chat diabétique. Cette molécule administrée une fois par jour par voie orale à la dose d'1 mg/kg pourrait remplacer l'insulinothérapie chez certains individus, en particulier si les propriétaires ne se sentent pas confiants pour réaliser les injections. Les premiers résultats sont encourageants avec une bonne efficacité clinique et biologique et un protocole moins contraignant pour le propriétaire. Des études de plus grande envergure sont nécessaires.

Les stylos à insuline permettent une administration facilitée pour les propriétaires mais aussi une réduction du coût grâce à une diminution de la quantité d'insuline gaspillée.

Le holter glycémique FreeStyle Libre® présente de nombreux avantages par rapport aux anciens modèles de holter. La durée de fonctionnement de 14 jours, l'absence de calibration manuelle et donc de ponction veineuse, la facilité de mise en place de l'appareil, la lecture de la concentration en glucose interstitiel en temps réel sur le lecteur ou sur un téléphone portable, la très bonne corrélation des mesures avec la glycémie chez le chien (0,94) et chez le chat (entre 0,88 et 0,93) en font un outil révolutionnaire dans le suivi d'un animal diabétique mais également lors de la prise en charge d'un animal en crise acidocétosique. Les mesures sont néanmoins moins fiables chez les chiens à la peau de moins de 5 mm d'épaisseur à l'endroit où le capteur est placé. Avec ce dispositif, les courbes de glycémie sont aisément réalisables à domicile, ce qui diminue le coût pour le propriétaire et le stress de l'animal. Quelques lésions dermatologiques sont à noter au moment du retrait, jusqu'à la moitié des animaux présentent un érythème transitoire et environ 5% des chats présentent des complications plus marquées (érosion cutanée, formation d'abcès, gonflement, douleur).

Enfin, pour la crise acidocétosique, l'insuline lispro et l'insuline asparte sont deux insulines rapides qui semblent être de bonnes alternatives à l'insuline recombinante humaine neutre (Humulin® ou Actrapid®) dans la gestion de la crise acidocétosique et pourraient permettre une résolution de la crise acidocétosique plus courte chez le chien (moyenne de 26 à 28h contre 61h en utilisant de l'insuline recombinante humaine neutre). L'administration de Lantus® par voie intramusculaire et sous-cutanée pourrait être une alternative intéressante, plus efficace, moins coûteuse et plus pratique pour une clinique vétérinaire généraliste, dans la gestion des chats diabétiques en crise acidocétosique avec des résultats excellents sur le pronostic à court terme. Elle pourrait également raccourcir la durée d'hospitalisation de ces animaux.

Liste des références bibliographiques

- Acarbose (2020). In *Wikipédia*. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acarbose&oldid=174669200>] (consulté le 08/10/2022).
- ANDERSON, J.D., RONDEAU, D.A., HESS, R.S. (2019) Lispro insulin and electrolyte supplementation for treatment of diabetic ketoacidosis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 4, p. 1593-1601. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15518>]
- AROCH, I., SHECHTER-POLAK, M., SEGEV, G. (2012) A retrospective study of serum β -hydroxybutyric acid in 215 ill cats: Clinical signs, laboratory findings and diagnoses. *The Veterinary Journal* vol. 191, n° 2, p. 240-245. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.010>]
- BARONE, R. (1997) Glandes annexes de l'intestin. In *Anatomie comparée des Mammifères domestiques*. Paris, Vigot Frères, p. 560-575.
- BASHER, A.W.P., ROBERTS, S.M. (1995) Ocular Manifestations of Diabetes Mellitus: Diabetic Cataracts in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 25, n° 3, p. 661-676. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(95\)50061-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(95)50061-0)]
- BASU, A., DUBE, S., SLAMA, M., *et al.* (2013) Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartment in Humans. *Diabetes* vol. 62, n° 12, p. 4083-4087. [<https://doi.org/10.2337/db13-1132>]
- BAUER, J.E. (2004) Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 224, n° 5, p. 668-675. [<https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.668>]
- BEAM, CORREA, DAVIDSON (1999) A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology* vol. 2, n° 3, p. 169-172. [<https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.1999.00073.x>]
- BECKER, R.H.A., NOWOTNY, I., TEICHERT, L., *et al.* (2015) Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism* vol. 17, n° 3, p. 261-267. [<https://doi.org/10.1111/dom.12416>]
- BEHREND, E., HOLFORD, A., LATHAN, P., *et al.* (2018) 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 54, n° 1, p. 1-21. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>]
- BLOOM, C.A., RAND, J. (2014) Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 16, n° 3, p. 205-215. [<https://doi.org/10.1177/1098612X14523187>]
- BLOT, S. (2005) Myopathies des carnivores domestiques. *EMC - Vétérinaire* vol. 2, n° 2, p. 96-117. [<https://doi.org/10.1016/j.emcvet.2005.05.002>]
- BOSTROM, B.M., XENOULIS, P.G., NEWMAN, S.J., *et al.* (2013) Chronic pancreatitis in dogs: A retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *The Veterinary Journal* vol. 195, n° 1, p. 73-79. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.06.034>]
- BRADY, M.A., DENNIS, J.S., WAGNER-MANN, C. (2003) Evaluating the use of plasma hematocrit samples to detect ketones utilizing urine dipstick colorimetric methodology in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 13, n° 1, p. 1-6. [<https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2003.00057.x>]
- BRENNAN, C.L., HOENIG, M., FERGUSON, D.C. (2004) GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 26, n° 4, p. 291-301. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2003.11.003>]
- BRUSKIEWICZ, K.A., NELSON, R.W., FELDMAN, E.C., *et al.* (1997) Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 211, n° 2, p. 188-192.

- CALLEGARI, C., MERCURIALI, E., HAFNER, M., *et al.* (2013) Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000–2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 243, n° 1, p. 91-95. [<https://doi.org/10.2460/javma.243.1.91>]
- Caninsulin® (2017). In *Alamyimages*. [<https://www.alamyimages.fr/photo-image-l-insuline-seringue-caninsulin-flacon-pour-le-diabete-canin-chien-diabetique-pet-133680727.html>] (consulté le 08/10/2022).
- CATCHPOLE, B., ADAMS, J.P., HOLDER, A.L., *et al.* (2013) Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *The Veterinary Journal* vol. 195, n° 2, p. 139-147. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.11.013>]
- CAUDRON DE COQUERAUMONT, S.M.F. (2021) Contribution à l'étude de la rémission et de la survie lors de diabète sucré félin : étude rétrospective sur 334 cas de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort entre le 01/01/2000 et le 31/12/2020. Thèse de Médecine Vétérinaire EnvA. Maisons-Alfort, Faculté de Médecine de Créteil.
- CHAMARD, V. (2019) Prozinc®. In *Le Point Vétérinaire*. [<https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/prozinc-disponible-aussi-pour-le-chien.html>] (consulté le 08/10/2022).
- CLAUS, M.A., SILVERSTEIN, D.C., SHOFER, F.S., *et al.* (2010) Comparison of regular insulin infusion doses in critically ill diabetic cats: 29 cases (1999–2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 20, n° 5, p. 509-517. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00567.x>]
- COLLIARD, L., PARAGON, B.-M., LEMUET, B., *et al.* (2009) Prevalence and risk factors of obesity in an urban population of healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 11, n° 2, p. 135-140. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.07.002>]
- COOPER, R.L., DROBATZ, K.J., LENNON, E.M., *et al.* (2015) Retrospective evaluation of risk factors and outcome predictors in cats with diabetic ketoacidosis (1997–2007): 93 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 25, n° 2, p. 263-272. [<https://doi.org/10.1111/vec.12298>]
- CORRADINI, S., PILOSIO, B., DONDI, F., *et al.* (2016) Accuracy of a Flash Glucose Monitoring System in Diabetic Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 4, p. 983-988. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14355>]
- Courbe de glycémie (2022). In *American Animal Veterinary Association*. [<https://www.aaha.org/aaha-guidelines/diabetes-management/resource-center/interpreting-glucose-curves/>] (consulté le 27/09/2022).
- DAS, S.L.M., SINGH, P.P., PHILLIPS, A.R.J., *et al.* (2014) Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* vol. 63, n° 5, p. 818-831. [<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305062>]
- DAVISON, L.J., HERRTAGE, M.E., CATCHPOLE, B. (2011) Autoantibodies to recombinant canine proinsulin in canine diabetic patients. *Research in Veterinary Science* vol. 91, n° 1, p. 58-63. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.08.007>]
- DAVISON, L.J., HERRTAGE, M.E., CATCHPOLE, B. (2005) Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Veterinary Record* vol. 156, n° 15, p. 467-471. [<https://doi.org/10.1136/vr.156.15.467>]
- DAVISON, L.J., RISTIC, J.M.E., HERRTAGE, M.E., *et al.* (2003a) Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 91, n° 1, p. 53-60. [[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(02\)00267-2](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(02)00267-2)]
- DAVISON, L.J., SLATER, L.A., HERRTAGE, M.E., *et al.* (2003b) Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice* vol. 44, n° 10, p. 435-442. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00102.x>]
- DAVISON, L.J., WALDING, B., HERRTAGE, M.E., *et al.* (2008) Anti-Insulin Antibodies in Diabetic Dogs Before and After Treatment with Different Insulin Preparations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 6, p. 1317-1325. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0194.x>]
- DEITING, V., MISCHKE, R. (2021) Use of the “FreeStyle Libre” glucose monitoring system in diabetic cats. *Research in Veterinary Science* vol. 135, p. 253-259. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.09.015>]

- DEL BALDO, F., DIANA, A., CANTON, C., *et al.* (2021a) The Influence of Skin Thickness on Flash Glucose Monitoring System Accuracy in Dogs with Diabetes Mellitus. *Animals* vol. 11, n° 2, p. 408. [https://doi.org/10.3390/ani11020408]
- DEL BALDO, F., FRACASSI, F., PIRES, J., *et al.* (2021b) Accuracy of a flash glucose monitoring system in cats and determination of the time lag between blood glucose and interstitial glucose concentrations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 3, p. 1279-1287. [https://doi.org/10.1111/jvim.16122]
- DIFAZIO, J., FLETCHER, D.J. (2016) Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003–2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 26, n° 1, p. 108-115. [https://doi.org/10.1111/vec.12415]
- DUARTE, R., SIMOES, D.M.N., FRANCHINI, M.L., *et al.* (2002) Accuracy of Serum β -Hydroxybutyrate Measurements for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in 116 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 16, n° 4, p. 411-417. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb01258.x]
- FALL, T., HAMLIN, H.H., HEDHAMMAR, Å., *et al.* (2007) Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 21, n° 6, p. 1209-1216. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01940.x]
- FALL, T., HOLM, B., KARLSSON, Å., *et al.* (2008a) Glucagon stimulation test for estimating endogenous insulin secretion in dogs. *Veterinary Record* vol. 163, n° 9, p. 266-270. [https://doi.org/10.1136/vr.163.9.266]
- FALL, T., JOHANSSON KREUGER, S., JUBERGET, Å., *et al.* (2008b) Gestational Diabetes Mellitus in 13 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 6, p. 1296-1300. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0199.x]
- FAURE, S. (2017) Les incrétines. *Actualités Pharmaceutiques* vol. 56, n° 571, Supplement, p. 13-17. [https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.020]
- FELDMAN, E., FRACASSI, F., PETERSON, M.E. (2019) *Feline endocrinology*. Palm Beach Gardens, Edra Publishing.
- FELDMAN, E.C., NELSON, R.W., FELDMAN, M.S. (1997) Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 210, n° 6, p. 772-777.
- FENNELL, C. (2020) How to place a FreeStyle Libre in veterinary patients. *The Veterinary Nurse* vol. 11, n° 6, p. 276-279. [https://doi.org/10.12968/vetn.2020.11.6.276]
- FINK, H., HERBERT, C., GILOR, C. (2018) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin detemir and insulin glargine 300 U/mL in healthy dogs. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 64, p. 17-30. [https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.03.007]
- FLEEMAN, L.M. (2009) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of porcine insulin zinc suspension in eight diabetic dogs. *The Veterinary Record*. [https://doi.org/10.1136/vr.164.8.232]
- FORCADA, Y., HOLDER, A., CHURCH, D.B., *et al.* (2014) A Polymorphism in the Melanocortin 4 Receptor Gene (*MC4R:c.92C>T*) Is Associated with Diabetes Mellitus in Overweight Domestic Shorthaired Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 2, p. 458-464. [https://doi.org/10.1111/jvim.12275]
- FRACASSI, F., BORETTI, F.S., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., *et al.* (2012) Use of insulin glargine in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Record* vol. 170, n° 2, p. 52-52. [https://doi.org/10.1136/vr.100070]
- FRACASSI, F., CORRADINI, S., HAFNER, M., *et al.* (2015) Detemir insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 247, n° 1, p. 73-78. [https://doi.org/10.2460/javma.247.1.73]
- FRACASSI, F., PIETRA, M., BOARI, A., *et al.* (2004) Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Veterinary Research Communications* vol. 28, n° 1, p. 339-342.
- FRACASSI, F., ZAGNOLI, L., ROSENBERG, D., *et al.* (2014) Spontaneous acromegaly: a retrospective case control study in German shepherd dogs. *Veterinary Journal* vol. 202, n° 1, p. 69-75. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.06.004]

- Freestyle Libre® (2022). In *Indiamart*. [<https://www.indiamart.com/proddetail/freestyle-libre-sensor-24774130188.html>] (consulté le 08/10/2022).
- GAL, A., TRUSIANO, B., FRENCH, A.F., *et al.* (2017) Serum Fructosamine Concentration in Uncontrolled Hyperthyroid Diabetic Cats Is within the Population Reference Interval. *Veterinary Sciences* vol. 4, n° 1, p. 17. [<https://doi.org/10.3390/vetsci4010017>]
- GALLAGHER, B.R., MAHONY, O.M., ROZANSKI, E.A., *et al.* (2015) A pilot study comparing a protocol using intermittent administration of glargine and regular insulin to a continuous rate infusion of regular insulin in cats with naturally occurring diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 25, n° 2, p. 234-239. [<https://doi.org/10.1111/vec.12269>]
- GILOR, C., CULP, W., GHANDI, S., *et al.* (2019) Comparison of pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin degludec and insulin glargine 300 U/mL in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 69, p. 19-29. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.04.001>]
- GILOR, C., RIDGE, T.K., ATTERMEIER, K.J., *et al.* (2010) Pharmacodynamics of Insulin Detemir and Insulin Glargine Assessed by an Isoglycemic Clamp Method in Healthy Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 4, p. 870-874. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0544.x>]
- GILOR, C., RUDINSKY, A.J., HALL, M.J. (2016) New Approaches to Feline Diabetes Mellitus: Glucagon-like peptide-1 analogs. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 18, n° 9, p. 733-743. [<https://doi.org/10.1177/1098612X16660441>]
- Glipizide (2019). In *Wikipédia*. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glipizide&oldid=163902927>] (consulté le 08/10/2022).
- GOTTLIEB, S., RAND, J.S., MARSHALL, R., *et al.* (2015) Glycemic Status and Predictors of Relapse for Diabetic Cats in Remission. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 29, n° 1, p. 184-192. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12509>]
- GROOP, L.C. (1989) Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathway of glucose and FFA metabolism in NIDDM. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* vol. 84, p. 205-213.
- GUPTILL, L., GLICKMAN, L., GLICKMAN, N. (2003) Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base Records (1970–1999). *The Veterinary Journal* vol. 165, n° 3, p. 240-247. [[https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(02\)00242-3](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(02)00242-3)]
- HEISE, T., ZIJLSTRA, E., NOSEK, L., *et al.* (2016) Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes, Obesity and Metabolism* vol. 18, n° 10, p. 962-972. [<https://doi.org/10.1111/dom.12703>]
- HESS, R.S., DROBATZ, K.J. (2013) Glargine insulin for treatment of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 243, n° 8, p. 1154-1161. [<https://doi.org/10.2460/javma.243.8.1154>]
- HESS, R.S., KASS, P.H., VAN WINKLE, T.J. (2003) Association between Diabetes Mellitus, Hypothyroidism or Hyperadrenocorticism, and Atherosclerosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 4, p. 489-494. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02469.x>]
- HOELMKJAER, K.M., SPODSBERG, E.-M.H., BJORNVAD, C.R. (2015) Insulin detemir treatment in diabetic cats in a practice setting. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 17, n° 2, p. 144-151. [<https://doi.org/10.1177/1098612X14538642>]
- HOENIG, M. (2012) The Cat as a Model for Human Obesity and Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* vol. 6, n° 3, p. 525-533. [<https://doi.org/10.1177/193229681200600306>]
- HOENIG, M., CLARK, M., SCHAEFFER, D.J., *et al.* (2018) Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor velagliflozin, a new drug with therapeutic potential to treat diabetes in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 41, n° 2, p. 266-273. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12467>]
- HOENIG, M., DORFMAN, M., KOENIG, A. (2008) Use of a hand-held meter for the measurement of blood beta-hydroxybutyrate in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 18, n° 1, p. 86-87. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2007.00252.x>]

- HOENIG, M., MCGOLDRICK, J.B., DEBEER, M., *et al.* (2006) Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor α in lean and obese cats. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 30, n° 4, p. 333-344. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.09.001>]
- HOFER-INTEEWORN, N., PANCIERA, D.L., MONROE, W.E., *et al.* (2012) Effect of hypothyroidism on insulin sensitivity and glucose tolerance in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 73, n° 4, p. 529-538. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.73.4.529>]
- Humalog® (2022). In *Humalog*. [<https://www.humalog.com/hcp>] (consulté le 17/10/2022).
- HUME, D.Z., DROBATZ, K.J., HESS, R.S. (2006) Outcome of Dogs with Diabetic Ketoacidosis: 127 Dogs (1993–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 3, p. 547-555. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02895.x>]
- Insuline aspartate Novo Nordisk (2022). In *Novonordisk*. [<https://www.novonordisk.fr/informations-produits/diabete.html>] (consulté le 17/10/2022).
- Insuline aspartate Sanofi (2020). In *Sanofidiabetes*. [<https://www.sanofidiabetes.se/insulin-aspart>] (consulté le 17/10/2022).
- KANCHUK, M.L., BACKUS, R.C., CALVERT, C.C., *et al.* (2003) Weight Gain in Gonadectomized Normal and Lipoprotein Lipase–Deficient Male Domestic Cats Results from Increased Food Intake and Not Decreased Energy Expenditure. *The Journal of Nutrition* vol. 133, n° 6, p. 1866-1874. [<https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1866>]
- KANG, M.H., KIM, D.H., JEONG, I.S., *et al.* (2016) Evaluation of four portable blood glucose meters in diabetic and non-diabetic dogs and cats. *Veterinary Quarterly* vol. 36, n° 1, p. 2-9. [<https://doi.org/10.1080/01652176.2015.1092617>]
- KEITH, K., NICHOLSON, D., ROGERS, D. (2004) Accuracy and Precision of Low-Dose Insulin Administration Using Syringes, Pen Injectors, and a Pump. *Clinical Pediatrics* vol. 43, n° 1, p. 69-74. [<https://doi.org/10.1177/000992280404300109>]
- Keto-Diastix® (2022). In *SOS Pharma*. [<https://sospharma.net/fr/tests-urinaires/74863-keto-diastix-boite-de-50-bandelettes.html>] (consulté le 27/09/2022).
- KITABCHI, A.E., UMPIERREZ, G.E., MURPHY, M.B., *et al.* (2001) Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* vol. 24, n° 1, p. 131-153. [<https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.131>]
- KLOTSMAN, M., ADIN, C.A., ANDERSON, W.H., *et al.* (2021) Safety, Tolerability, and Proof-Of-Concept Study of OKV-119, a Novel Exenatide Long-Term Drug Delivery System, in Healthy Cats. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8.
- KNIES, M., TESKE, E., KOOISTRA, H. (2022) Evaluation of the FreeStyle Libre, a flash glucose monitoring system, in client-owned cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 24, n° 8, p. e223-e231. [<https://doi.org/10.1177/1098612X221104051>]
- KOOISTRA, H.S. (2013) Acromegaly in dogs. In Rand, J. (Éd.), *Clinical endocrinology of companion animals*. Ames, John Wiley and Sons Incorporation, p. 421-426.
- KRAHULEC, B., STRBOVÁ, L., SEBÖKOVÁ, E., *et al.* (1996) Comparison of insulin loss in treatment of diabetics using the classical syringe or the insulin pen (Novopen II). *Vnitřní lékařství* vol. 42, n° 9, p. 640-645.
- KRÄMER, A.L., RIEDERER, A., FRACASSI, F., *et al.* (2020) Glycemic variability in newly diagnosed diabetic cats treated with the glucagon-like peptide-1 analogue exenatide extended release. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 6, p. 2287-2295. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15915>]
- LALUHA, P., GERBER, B., LALUHOVÁ, D., *et al.* (2004) Stress hyperglycemia in sick cats: a retrospective study over 4 years. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* vol. 146, n° 8, p. 375-383. [<https://doi.org/10.1024/0036-7281.146.8.375>]
- Lantus® (2022). In *Indiamart*. [<https://www.indiamart.com/proddetail/lantus-20691435055.html>] (consulté le 08/10/2022).
- Levemir® (2022). In *Indiamart*. [<https://www.indiamart.com/proddetail/levemir-flexpen-15171099533.html>] (consulté le 08/10/2022).
- LINARI, G., FLEEMAN, L., GILOR, C., *et al.* (2022) Insulin glargine 300 U/ml for the treatment of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 24, n° 2, p. 168-176. [<https://doi.org/10.1177/1098612X211013018>]

- Lyumjev® (2021). In *Lyumjev*. [<https://www.lyumjev.com/hcp>] (consulté le 17/10/2022).
- MACINTIRE, D.K. (1995) Emergency Therapy of Diabetic Crises: Insulin Overdose, Diabetic Ketoacidosis, and Hyperosmolar Coma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 25, n° 3, p. 639-650. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(95\)50059-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(95)50059-2)]
- MAGGIORE, A.D., NELSON, R.W., DENNIS, J., *et al.* (2012) Efficacy of Protamine Zinc Recombinant Human Insulin for Controlling Hyperglycemia in Dogs with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 1, p. 109-115. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00861.x>]
- MALERBA, E., CATTANI, C., DEL BALDO, F., *et al.* (2020) Accuracy of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 1, p. 83-91. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15657>]
- MALERBA, E., MAZZARINO, M., DEL BALDO, F., *et al.* (2019) Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 21, n° 2, p. 115-123. [<https://doi.org/10.1177/1098612X18761696>]
- MARSHALL, R.D., RAND, J.S., GUNEW, M.N., *et al.* (2013) Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 23, n° 3, p. 286-290. [<https://doi.org/10.1111/vec.12038>]
- MARSHALL, R.D., RAND, J.S., MORTON, J.M. (2009) Treatment of Newly Diagnosed Diabetic Cats with Glargine Insulin Improves Glycaemic Control and Results in Higher Probability of Remission than Protamine Zinc and Lente Insulins. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 11, n° 8, p. 683-691. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.016>]
- MAYER-ROENNE, B., GOLDSTEIN, R.E., ERB, H.N. (2007) Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 9, n° 2, p. 124-132. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.09.004>]
- MAZZAFERRO, E., GRECO, D., TURNER, A., *et al.* (2003) Treatment of feline diabetes mellitus using an α -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 5, n° 3, p. 183-189. [[https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(03\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(03)00006-8)]
- MCCANN, T.M., SIMPSON, K.E., SHAW, D.J., *et al.* (2007) Feline diabetes mellitus in the UK: The prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 9, n° 4, p. 289-299. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.02.001>]
- MCCORD, K., MORLEY, P.S., ARMSTRONG, J., *et al.* (2012) A Multi-Institutional Study Evaluating the Diagnostic Utility of the Spec cPL™ and SNAP® cPL™ in Clinical Acute Pancreatitis in 84 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 4, p. 888-896. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00951.x>]
- MICHIELS, L., REUSCH, C.E., BOARI, A., *et al.* (2008) Treatment of 46 cats with porcine lente insulin – a prospective, multicentre study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 10, n° 5, p. 439-451. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.10.013>]
- MILLER, M., PIRES, J., CRAKES, K., *et al.* (2021) Day-to-day variability of porcine lente, insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec in diabetic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 5, p. 2131-2139. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16178>]
- MIZISIN, A.P., NELSON, R.W., STURGES, B.K., *et al.* (2007) Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathologica* vol. 113, n° 4, p. 431. [<https://doi.org/10.1007/s00401-006-0163-8>]
- MODEL, J.F.A., ROCHA, D.S., FAGUNDES, A. da C., *et al.* (2022) Physiological and pharmacological actions of glucagon like peptide-1 (GLP-1) in domestic animals. *Veterinary and Animal Science* vol. 16, p. 100245. [<https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100245>]
- MORETTI, S., TSCHUOR, F., OSTO, M., *et al.* (2010) Evaluation of a Novel Real-Time Continuous Glucose-Monitoring System for Use in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 1, p. 120-126. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0425.x>]
- MORI, A., UEDA, K., LEE, P., *et al.* (2016) Effect of Acarbose, Sitagliptin and combination therapy on blood glucose, insulin, and incretin hormone concentrations in experimentally induced postprandial hyperglycemia of healthy cats. *Research in Veterinary Science* vol. 106, p. 131-134. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.04.001>]

- NACHI, M. (2019) Métabolisme des lipoprotéines. In *facmed-univ-oran*. [https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2121.pdf] (consulté le 10/09/2022).
- NARFSTROM, K., PETERSON JONES, S.M. (2013) Diseases of the Canine ocular Fundus. In Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Éd.), *Veterinary Ophthalmology*, 5ème ed. Hoboken, Wiley Blackwell, p. 1303-1392.
- NELSON, R.W. (2015a) Canine diabetes mellitus. In Feldman E., Reusch C., Scott-Moncrieff C., *Canine and feline endocrinology*, 4ème ed. St Louis, Elsevier Saunders, p. 213-257.
- NELSON, R.W. (2015b) Diabetic Ketoacidosis. In Feldman E., Reusch C., Scott-Moncrieff C., *Canine and feline endocrinology*, 4ème ed. St Louis, Elsevier Saunders, p. 449-486.
- NELSON, R.W., HENLEY, K., COLE, C., *et al.* (2009) Field Safety and Efficacy of Protamine Zinc Recombinant Human Insulin for Treatment of Diabetes Mellitus in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 4, p. 787-793. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0342.x>]
- NELSON, R.W., ROBERTSON, J., FELDMAN, E.C., *et al.* (2000) Effect of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 216, n° 8, p. 1265-1269. [<https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.1265>]
- NERHAGEN, S., MOBERG, H.L., BOGE, G.S., *et al.* (2021) Prednisolone-induced diabetes mellitus in the cat: a historical cohort. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 23, n° 2, p. 175-180. [<https://doi.org/10.1177/1098612X20943522>]
- NIESSEN, S.J.M. (2010) Feline Acromegaly: An Essential Differential Diagnosis for the Difficult Diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 12, n° 1, p. 15-23. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.12.003>]
- NIESSEN, S.J.M., CHURCH, D.B., FORCADA, Y. (2013) Hypersomatotropism, Acromegaly, and Hyperadrenocorticism and Feline Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 43, n° 2, p. 319-350. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.12.004>]
- NIESSEN, S.J.M., HAZUCHOVA, K., POWNEY, S.L., *et al.* (2017) The Big Pet Diabetes Survey: Perceived Frequency and Triggers for Euthanasia. *Veterinary Sciences* vol. 4, n° 2, p. 27. [<https://doi.org/10.3390/vetsci4020027>]
- NIESSEN, S.J.M., VOTH, R., KROH, H., *et al.* (2022) Once-Daily Therapy for Feline Diabetes Mellitus: SGLT-2-Inhibitor Velagliflozin as Standalone Therapy Compared to Insulin Injection Therapy in Diabetic Cats. Présenté à ECVIM-CA Congress 2022, Göteborg.
- ODA, H., MORI, A., ISHII, S., *et al.* (2018) Time-action profiles of insulin degludec in healthy dogs and its effects on glycemic control in diabetic dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 80, n° 11, p. 1720-1723. [<https://doi.org/10.1292/jvms.17-0714>]
- ODA, H., MORI, A., SAKO, T. (2020) The effect of Insulin Degludec on glycemic control in diabetic cats over a 12-month period. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. 82, n° 6, p. 695-698. [<https://doi.org/10.1292/jvms.19-0309>]
- ÖHLUND, M., EGENVALL, A., FALL, T., *et al.* (2017) Environmental Risk Factors for Diabetes Mellitus in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 31, n° 1, p. 29-35. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14618>]
- O'NEILL, D.G., GOSTELOW, R., ORME, C., *et al.* (2016) Epidemiology of Diabetes Mellitus among 193,435 Cats Attending Primary-Care Veterinary Practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 4, p. 964-972. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14365>]
- OWENS, D.R., BOLLI, G.B. (2008) Beyond the Era of NPH Insulin—Long-Acting Insulin Analogs: Chemistry, Comparative Pharmacology, and Clinical Application. *Diabetes Technology & Therapeutics* vol. 10, n° 5, p. 333-349. [<https://doi.org/10.1089/dia.2008.0023>]
- PAITRAUD, D. (2020) Toujeo®. In VIDAL. [<https://www.vidal.fr/actualites/24096-diabete-nouvelle-presentation-de-toujeo-insuline-glargine-en-stylo-prerempli-doublestar.html>] (consulté le 08/10/2022).
- PARKES, J.L., SLATIN, S.L., PARDO, S., *et al.* (2000) A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* vol. 23, n° 8, p. 1143-1148. [<https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143>]

- PIPE-MARTIN, H.N., FLETCHER, J.M., GILOR, C., *et al.* (2018) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin aspart assessed by use of the isoglycemic clamp method in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 62, p. 60-66. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2017.09.002>]
- PÖPPL, A.G., MOTTIN, T.S., GONZÁLEZ, F.H.D. (2013) Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science* vol. 94, n° 3, p. 471-473. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.10.008>]
- PRESSLER, B.M., VADEN, S.L., LANE, I.F., *et al.* (2003) *Candida* spp. Urinary Tract Infections in 13 Dogs and Seven Cats: Predisposing Factors, Treatment, and Outcome. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 39, n° 3, p. 263-270. [<https://doi.org/10.5326/0390263>]
- RADIN, M.J., SHARKEY, L.C., HOLYCROSS, B.J. (2009) Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 38, n° 2, p. 136-156. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00133.x>]
- REUSCH, C.E. (2015a) Feline diabetes mellitus. In Feldman E., Nelson R.W., Scott-Moncrieff C., *Feline and canine endocrinology*, 4ème ed. St Louis, Elsevier Saunders, p. 258-313.
- REUSCH, C.E. (2015b) Disorders of growth hormone. In Feldman E., Nelson R.W., Scott-Moncrieff C., *Canine and feline endocrinology*. St Louis, Elsevier Saunders, p. 36-75.
- RIEDERER, A., ZINI, E., SALESOV, E., *et al.* (2016) Effect of the Glucagon-like Peptide-1 Analogue Exenatide Extended Release in Cats with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 1, p. 92-100. [<https://doi.org/10.1111/jvim.13817>]
- RISTIC, J.M., HERRTAGE, M.E., WALTI-LAUGER, S.M., *et al.* (2005) Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 7, n° 3, p. 153-162. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.07.006>]
- ROBERTSON, J., NELSON, R., KASS, P., *et al.* (1999) Effects of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose on postprandial serum glucose and insulin concentrations in healthy dogs. *American journal of veterinary research* vol. 60, n° 5, p. 541-545.
- ROOMP, K., RAND, J. (2016) Rebound hyperglycaemia in diabetic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 18, n° 8, p. 587-596. [<https://doi.org/10.1177/1098612X15588967>]
- ROOMP, K., RAND, J. (2009) Intensive Blood Glucose Control is Safe and Effective in Diabetic Cats Using Home Monitoring and Treatment with Glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 11, n° 8, p. 668-682. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.04.010>]
- ROOMP, K., RAND, J.S. (2013) Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Feline Diabetes* vol. 43, n° 2, p. 251-266. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.12.005>]
- RUDLOFF, E. (2017) Diabetic ketoacidosis in the cat: Recognition and essential treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 19, n° 11, p. 1167-1174. [<https://doi.org/10.1177/1098612X17735762>]
- SAINI, N.K., WASIK, B., PIRES, J., *et al.* (2021) Comparison of pharmacodynamics between insulin glargine 100 U/mL and insulin glargine 300 U/mL in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 75, p. 106595. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106595>]
- SAKO, T., MORI, A., LEE, P., *et al.* (2011) Time-action profiles of insulin detemir in normal and diabetic dogs. *Research in Veterinary Science* vol. 90, n° 3, p. 396-403. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.07.001>]
- SALESOV, E., ZINI, E., RIEDERER, A., *et al.* (2018) Comparison of the pharmacodynamics of protamine zinc insulin and insulin degludec and validation of the continuous glucose monitoring system iPro2 in healthy cats. *Research in Veterinary Science* vol. 118, p. 79-85. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.01.019>]
- SCHNEIDER, E.L., REID, R., PARKES, D.G., *et al.* (2020) A once-monthly GLP-1 receptor agonist for treatment of diabetic cats. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 70, p. 106373. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.07.001>]
- SCUDERI, M.A., RIBEIRO PETITO, M., UNNIAPPAN, S., *et al.* (2018) Safety and efficacy assessment of a GLP-1 mimetic: insulin glargine combination for treatment of feline diabetes mellitus. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 65, p. 80-89. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.04.003>]

- SEARS, K.W., DROBATZ, K.J., HESS, R.S. (2012) Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 22, n° 2, p. 211-218. [https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00719.x]
- SHOELSON, A.M., MAHONY, O.M., PAVLICK, M. (2021) Complications associated with a flash glucose monitoring system in diabetic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 23, n° 6, p. 557-562. [https://doi.org/10.1177/1098612X20965012]
- SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., KLEY, S., TSCHUOR, F., *et al.* (2008) Remission of Diabetes Mellitus in Cats with Diabetic Ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 6, p. 1326-1332. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0201.x]
- SINGH, R., RAND, J.S., CORADINI, M., *et al.* (2015) Effect of acarbose on postprandial blood glucose concentrations in healthy cats fed low and high carbohydrate diets. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 17, n° 10, p. 848-857. [https://doi.org/10.1177/1098612X14556559]
- THOMPSON, A., LATHAN, P., FLEEMAN, L. (2015) Update on insulin treatment for dogs and cats: insulin dosing pens and more. *Veterinary Medicine : Research and Reports* vol. 6, p. 129-142. [https://doi.org/10.2147/VMRR.S39984]
- Tresiba® (2022). In *Indiamart*. [https://www.indiamart.com/proddetail/tresiba-flexitouch-insulin-pen-insulin-degludec-23316198791.html] (consulté le 08/10/2022).
- TRIVEDI, S., MARKS, S. I., KASS, P.H., *et al.* (2011) Sensitivity and Specificity of Canine Pancreas-Specific Lipase (cPL) and Other Markers for Pancreatitis in 70 Dogs with and without Histopathologic Evidence of Pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 6, p. 1241-1247. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00793.x]
- VAN DE MAELE, I., ROGIER, N., DAMINET, S. (2005) Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 46, n° 8, p. 718-723.
- VERKEST, K.R., FLEEMAN, L.M., RAND, J.S., *et al.* (2011a) Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 72, n° 3, p. 357-366. [https://doi.org/10.2460/ajvr.72.3.357]
- VERKEST, K.R., RAND, J.S., FLEEMAN, L.M., *et al.* (2011b) Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 41, n° 2, p. 67-73. [https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.03.003]
- Vetpen® (2022). In *Coveto*. [https://www.coveto.fr/fiche-produit-80408-80448-rub-2-995.html] (consulté le 08/10/2022).
- WAGNER, A., RISSE, A., BRILL, H.L., *et al.* (1999) Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care* vol. 22, n° 5, p. 674-677. [https://doi.org/10.2337/diacare.22.5.674]
- WALSH, E.S., DROBATZ, K.J., HESS, R.S. (2016) Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 26, n° 1, p. 101-107. [https://doi.org/10.1111/vec.12375]
- WERNER, U., TENNAGELS, N., FANELLI, C.G., *et al.* (2021) Equipotency of insulin glargine 300 and 100 U/mL with intravenous dosing but differential bioavailability with subcutaneous dosing in dogs. *Diabetes, Obesity and Metabolism* vol. 23, n° 1, p. 166-174. [https://doi.org/10.1111/dom.14212]
- WIBERG, M.E., WESTERMARCK, E. (2002) Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 220, n° 8, p. 1183-1187. [https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1183]
- WIEDMEYER, C.E., JOHNSON, P.J., COHN, L.A., *et al.* (2003) Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats, and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 223, n° 7, p. 6.
- ZEUGSWETTER, F., PAGITZ, M. (2009) Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice* vol. 50, n° 1, p. 4-8. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00657.x]

- ZEUGSWETTER, F.K., DRVETMED, L.R., MAGVETMED, S.K. (2010) Alternative Sampling Site for Blood Glucose Testing in Cats: Giving the Ears a Rest. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 12, n° 9, p. 710-713. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.014>]
- ZEUGSWETTER, F.K., LUCKSCHANDER-ZELLER, N., KARLOVITS, S., *et al.* (2021) Glargine versus regular insulin protocol in feline diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 31, n° 4, p. 459-468. [<https://doi.org/10.1111/vec.13062>]
- ZINI, E., HAFNER, M., OSTO, M., *et al.* (2010a) Predictors of Clinical Remission in Cats with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 6, p. 1314-1321. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0598.x>]
- ZINI, E., LUNARDI, F., ZANETTI, R., *et al.* (2016) Endocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology* vol. 53, n° 1, p. 136-144. [<https://doi.org/10.1177/0300985815591078>]
- ZINI, E., OSTO, M., FRANCHINI, M., *et al.* (2008) Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia* vol. 52, n° 2, p. 336. [<https://doi.org/10.1007/s00125-008-1201-y>]
- ZINI, E., OSTO, M., MORETTI, S., *et al.* (2010b) Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia decreases serum amylase and increases neutrophils in the exocrine pancreas of cats. *Research in Veterinary Science* vol. 89, n° 1, p. 20-26. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.01.006>]

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES ET DE SUIVI EN DIABÉTOLOGIE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

AUTEUR : Eloïse WURTZ

RÉSUMÉ :

Le diabète sucré est une maladie endocrinienne fréquente chez les carnivores domestiques. Le traitement et le suivi du diabète sucré chez l'animal étant contraignants et coûteux pour le propriétaire, des améliorations sont continuellement recherchées pour faciliter sa prise en charge.

Cette thèse est une étude bibliographique portant sur les actualités concernant le traitement et le suivi du diabète sucré et sur la gestion de la crise acidocétosique chez les carnivores domestiques.

Après des rappels généraux concernant le diabète sucré et la crise acidocétosique dans l'espèce canine et féline, ce manuscrit présente tout d'abord les caractéristiques de nouvelles insulines considérées ultra-lentes en médecine humaine. L'insuline glargine 300 U/ml pourrait être administrée une seule fois par jour chez certains animaux grâce à sa durée d'action longue et son profil d'action plat. L'insuline détémir s'avère être de durée d'action intermédiaire chez les carnivores domestiques mais pourrait être efficace en seconde intention pour traiter les chats et les chiens de moyen et grand format. L'insuline dégludec présente une longue durée d'action chez le chien mais une durée d'action intermédiaire avec un pic d'action prononcé chez le chat. L'exénatide et la vélagliflozine semblent être des traitements complémentaires intéressants et prometteurs chez le chat diabétique.

En outre, le nouveau holter glycémique FreeStyle Libre® à la durée de fonctionnement longue de 14 jours est présenté en détails. C'est un appareil peu invasif révolutionnaire dans le suivi de l'animal diabétique et dans la stabilisation du chien en crise acidocétosique. Il permet de mesurer la concentration en glucose interstitiel qui est très précisément corrélée à la glycémie. Il offre la possibilité d'éviter tout prélèvement sanguin lors de réalisation de courbe de glycémie tout en augmentant le nombre de mesures effectuées. En évitant du stress pendant la réalisation de la courbe de glycémie, les mesures sont plus facilement interprétables chez le chat.

Enfin, ce manuscrit explore l'utilisation d'une insuline lente (glargine) et de deux nouvelles insulines rapides (lispro et asparte), dans la gestion de la crise acidocétosique. L'administration d'insuline glargine 100 U/ml chez le chat par voie intramusculaire et sous-cutanée, et la perfusion continue d'insuline lispro ou d'insuline asparte chez le chien, pourraient permettre d'accélérer la résolution de la crise acidocétosique.

MOTS CLÉS :

DIABETE SUCRE, DIABETE ACIDOCETOSIQUE, INSULINE, HOLTER GLYCEMIQUE, CHIEN, CHAT

JURY :

Présidente : Pr Fanny PILOT-STORCK

Directrice de thèse : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

THERAPEUTIC AND FOLLOW-UP UPDATES ON DIABETES MELLITUS IN SMALL ANIMALS

AUTHOR: Eloïse WURTZ

SUMMARY:

Diabetes mellitus is one of the most frequent endocrine diseases in dogs and cats. As treatment and follow up of diabetes mellitus is time-consuming and expensive for owners, improvements are continuously being searched to facilitate its daily management.

This manuscript is a review on updates concerning treatment and follow up of diabetes mellitus and on the management of diabetic ketoacidosis in small animals.

After a general introduction on diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in dogs and cats, this manuscript first presents characteristics of new human ultralong-acting insulins. 300 U/ml glargine insulin could be administered once daily in some animals thanks to its long and flat action profile. Detemir insulin is an intermediate-acting insulin in small animals but could be effective in second line for cats and medium and large breeds of dogs. Degludec is a long-acting insulin in dogs but an intermediate-acting insulin in cats with a pronounced peak effect. Exenatide and Velagliflozin seem to be interesting and promising complementary treatments for diabetic cats.

Then, the new 14 days long continuous glucose monitoring system Freestyle Libre® is also described. It is a revolutionary midly-invasive and unstressful device for the follow up of diabetic animals and for the stabilisation of diabetic dogs with ketoacidosis. It measures the interstitial glucose concentration with an excellent correlation with glycaemia and offers the possibility to avoid any venous puncture while increasing the number of values obtained. By avoiding stress in cats while realising the glucose curve, results are more easily interpretable.

Finally, this manuscript explores the use of a long-acting insulin and of two new short-acting insulins – insulin lispro and insulin aspart – in the management of diabetic ketoacidosis. Intramuscular and subcutaneous administration of 100 U/ml glargine insulin in cats, and continuous infusion of lispro insulin or aspart insulin in dogs, could shorten the resolution of the diabetic ketoacidosis crisis.

KEYWORDS:

DIABETES MELLITUS, DIABETIC KETOACIDOSIS, INSULIN, CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING, DOG, CAT,

JURY:

Chairperson: Pr Fanny PILOT-STORCK

Thesis Director: Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Reviewer: Dr Ghita BENCHEKROUN