



HAL
open science

Le diabète de type 1 chez l'enfant : traitement et vécu

Teddy Colomban

► **To cite this version:**

Teddy Colomban. Le diabète de type 1 chez l'enfant : traitement et vécu. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03773549

HAL Id: dumas-03773549

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03773549>

Submitted on 9 Sep 2022

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

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



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

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 SEPTEMBRE 2022

PAR

M. COLOMBAN TEDDY

Né le 03 DECEMBRE 1988 à BRIANÇON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE DIABÈTE DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT : TRAITEMENT ET VÉCU

JURY :

Président : Benjamin GUILLET

Directrice : Edwige TELLIER

Membres : Julien MATHEY

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

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

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

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

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

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

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

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

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Je vous suis reconnaissant d'avoir si gentiment accepté de présider cette soutenance de thèse. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.

A ma Directrice de thèse, Madame le Docteur Edwige Tellier,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail malgré les nombreuses pauses qu'il a pu subir depuis plusieurs années et dernièrement, mon empressement à le terminer. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères et l'assurance de ma profonde reconnaissance.

A mon ami, Monsieur le Docteur Julien Mathey,

Un grand merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Cela valait presque le coup d'attendre toutes ces années pour t'avoir dans mon jury. Merci de ta présence dans les bons et les mauvais moments.

A mes proches,

A Claire,

L'amour de ma vie. Merci d'être auprès de moi depuis presque 10 ans maintenant. Merci de ta gentillesse, d'être si souriante et si joyeuse. Tu m'as permis de terminer cette thèse à temps, je n'aurais pas réussi sans toi. Tu es la maman la plus parfaite qu'il soit (à égalité avec la mienne pour ne pas avoir d'ennui...). Tu me rends meilleur chaque jour.

A ma fille Chloé,

C'est un bonheur de t'avoir ! Tu es une enfant pleine de vie. Tu es belle, intelligente et débrouillarde. J'aime faire la cuisine et la bagarre avec toi. Tu me rends heureux chaque jour passé avec toi.

A mes parents,

Merci de votre patience, de votre soutien sans faille, de ne pas juger mais d'être là. Je ne vous ai pas toujours facilité la vie et pourtant vous êtes présents à chaque fois. Je vous dois tout. Je vous aime. Merci infiniment.

A mon frère et ma sœur,

Val, Caro, merci de m'avoir fait passer une si belle enfance ! J'ai adoré toutes ces années passées ensemble, tous les jeux qu'on a pu faire. J'essaie de vous donner l'exemple, même si ce n'est pas toujours le bon. Je vous souhaite de réussir tout ce que vous entreprendrez.

A mes beaux-parents,

Merci de la façon dont vous m'avez accepté dans votre famille. Je n'aurais pas pu espérer mieux. Vous êtes généreux, bienveillants. Chaque instant passé avec vous est un bon moment. Merci d'être comme vous êtes.

A Julie et Marie,

Merci d'être les meilleures belles-sœurs du monde ! J'ai l'impression de vous avoir toujours connues. Tout est naturel avec vous. Vous êtes simples, drôles, prévenantes. Votre seul défaut est de ne pas vivre près de Marseille...

A Matthieu et Willem,

Les beaux-frères ! Elles vous ont vraiment bien choisi les gars ! Merci d'être de si bons mecs. J'ai hâte de trinquer avec vous.

Aux Reys,

Clo, Gé, Rob, Adri je vous ai toujours considéré comme un prolongement de mon propre foyer. Une seconde paire de parents et de frères. Merci de tous ces merveilleux moments partagés.

Aux oncles, tantes, cousins, cousines,

Je ne peux pas citer tout le monde mais je pense énormément à vous ! Vous m'avez offert des moments inoubliables et des souvenirs merveilleux. Chaque fête passée avec vous est un moment de joie. Je vous aime tous la famille.

A l'S-KRO team,

Je voulais dire merci mes amis, mais vous êtes la famille vous aussi. Adrien, Benjamin, Bouchet, Fred, Gaëtan, Laurent, Mathieu, Mathey, Vince. La fac aurait été moins drôle sans vous. Ces années d'études ont été mémorables grâce à vous ! Je sais qu'on se retrouvera toute notre vie et que je resterai votre idole éternelle. Je ferais des Fosbury pour n'importe lequel d'entre vous. Rendez-vous le week-end prochain sur MPG ou à la prochaine raclette.

A Claude-Henri,

On n'a pas pu partager nos études mais c'est peut-être mieux pour nos réussites respectives... Tu es la meilleure chose que m'ait apporté Saint-André mon ami.

A la pharmacie de Séon,

Merci à ces 6 années passées ensemble. C'est grâce à vous et à votre bonne ambiance si elles se sont écoulées aussi vite. Je pars vers de nouvelles aventures mais je ne vous oublie pas.

A ceux qui ne sont plus là,

Mais que je n'oublierai jamais...

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

Table des matières

REMERCIEMENTS	7
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	16
1. Définitions.....	16
2. Historique / épidémiologie.....	17
3. Critères diagnostiques	18
PREMIERE PARTIE : DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE A LA PATHOLOGIE	20
1. Les mécanismes régulateurs de l'équilibre glycémique.....	20
1.1. Organes producteurs et utilisateurs de glucose	21
1.1.1. Les organes producteurs de glucose.....	21
1.1.1.1. Le foie	21
1.1.1.2. Le rein et l'intestin	23
1.1.2. Les organes et les mécanismes principaux utilisateurs de glucose	23
1.1.2.1. Le cerveau	24
1.1.2.2. Les muscles squelettiques	24
1.1.2.3. Oxydation du glucose.....	24
1.2. L'insuline.....	26
1.2.1. Production de l'insuline.....	27
1.2.1.1. Le pancréas	27
1.2.1.2. Synthèse de l'insuline	28
1.2.2. Mécanisme d'action de l'insuline.....	31
1.2.2.1. Récepteur de l'insuline.....	32
1.2.2.2. Substrats du récepteur	33
1.2.2.3. Voies et effecteurs de la signalisation	33
1.2.3. Effets de l'insuline	35
1.2.3.1. Métabolisme glucidique.....	35
1.2.3.2. Métabolisme protéique.....	36
1.2.3.3. Métabolisme lipidique.....	36
1.3. Le système hyperglycémiant	37
1.3.1. Le glucagon.....	37
1.3.1.1. Production et synthèse	37
1.3.1.2. Mode d'action et effets.....	37
1.3.2. L'adrénaline	38
1.3.3. Le cortisol	38
1.3.4. Le cas particulier de la somatostatine.....	38
2. Le DT1 : de l'étiologie aux symptômes	39
2.1. Les facteurs prédisposants.....	39
2.1.1. Une tendance génétique.....	39
2.1.2. L'auto-immunité	40
2.2. Destruction cellulaire et auto-immunité	41
2.2.1. Mécanismes de la destruction cellulaire.....	41
2.3. Apparition des symptômes	42
2.3.1. Particularités des premières semaines	43
3. Les complications du diabète	44
3.1. Les complications métaboliques aiguës	44
3.1.1. L'hypoglycémie	44
3.1.2. L'acidocétose diabétique.....	45
3.1.3. Le coma hyperosmolaire.....	47
3.1.4. L'acidose lactique	48

3.2.	Les complications métaboliques chroniques	48
3.2.1.	Microangiopathies	49
3.2.1.1.	Rétinopathie diabétique (RD)	49
3.2.1.2.	Néphropathie diabétique (ND)	51
3.2.1.3.	Neuropathies diabétiques (NrD)	52
3.2.1.4.	Troubles divers	53
3.2.2.	Macroangiopathies	53

DEUXIEME PARTIE : DES MESURES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES À L'INSULINOTHÉRAPIE..... 55

1.	Les mesures hygiéno-diététiques	55
1.1.	Place de la diététique	55
1.2.	Education thérapeutique de l'enfant et sa famille	56
2.	Insulinothérapie dans le diabète de type 1	57
2.1.	Objectifs et outils de l'insulinothérapie	58
2.1.1.	Les différentes catégories d'insuline	58
2.1.2.	Quels sont les objectifs ?	61
2.1.2.1.	Carnet d'autosurveillance glycémique	62
2.1.2.2.	Schémas insuliniques	62
2.1.2.3.	Sites d'injection	64
2.2.	Les adaptations du traitement	65
2.2.1.	Les glycémies	65
2.2.1.1.	Quand faire les autocontrôles glycémiques ?	65

TROISIEME PARTIE : PROBLÉMATIQUES PARTICULIERES DE L'ENFANT ET SOLUTIONS PROPOSEES..... 66

1.	Particularités de l'enfant	66
1.1.	Diabète néonatal	66
1.2.	Diabète de l'enfant	67
1.2.1.	Apparition et traitement de l'acidocétose diabétique	67
1.2.2.	Hypoglycémies de l'enfant	68
1.2.2.1.	Conduite à suivre en cas d'hypoglycémie	68
1.2.2.2.	Complications de l'hypoglycémie spécifiques de l'enfant	69
1.3.	Diabète chez l'adolescent	69
2.	Traitement et dispositifs chez l'enfant	71
2.1.	L'insulinothérapie fonctionnelle	72
2.2.	Les pompes à insuline	73
2.2.1.	Structure et description	73
2.2.2.	Utilisation des pompes à insuline	74
2.2.3.	La pompe à insuline. Pour qui ?	75
2.2.4.	Intérêts et inconvénients de la pompe à insuline	76
2.2.4.1.	Avantages à la pompe à insuline	76
2.2.4.2.	Inconvénients de la pompe à insuline	77
2.2.4.3.	Particularités liées à certaines tranches d'âges	77
2.2.5.	Pompes implantables	81
2.2.5.1.	Voie intrapéritonéale de l'insuline	82
2.2.5.2.	Bénéfices et risques du traitement par pompe implantable	82
2.2.6.	Pompes patch	82
2.2.7.	La pompe Kaleido® De ViCentra	83
2.2.8.	Remboursement et prise en charge	84
2.3.	Mesure continue du glucose (MCG) et capteurs de glucose (CG)	85
2.3.1.	Structure, fonctionnement et particularités des principaux CG	86
2.3.2.	Capteur et lecteur FreeStyle Libre®	86
2.3.3.	Le capteur Dexcom G6®	87

3.	Les principales perspectives thérapeutiques	88
3.1.	Le pancréas artificiel	88
3.1.1.	Le système d'administration de l'insuline	90
3.1.2.	Un détecteur de glucose précis à longue durée de vie	90
3.1.3.	Le Medtronic MiniMed 670G	90
3.1.3.1.	MiniMed 780G.....	92
3.1.4.	Le système bihormonal.....	92
3.1.5.	Le DBLG1 de Diabeloop.....	93
3.2.	La greffe de pancréas.....	96
3.2.1.	La greffe d'îlots de Langherans	96
3.2.2.	Le pancréas bioartificiel.....	96
3.3.	Nouvelles stratégies d'insulinothérapie.....	97
3.3.1.	Insuline icodec	97
3.3.2.	L'insuline par voie orale	97
3.3.2.1.	Technique de l'encapsulation.....	97
3.3.2.2.	Augmentation de l'absorption de l'insuline par la muqueuse gastrique	98
3.3.3.	L'insuline par voie inhalée.....	98
4.	Aides aux patients	99
4.1.	Les associations d'aide aux diabétiques	99
4.1.1.	La Fédération Française des Diabétiques (FFD)	99
4.1.2.	L'aide aux jeunes diabétiques (AJD).....	100
4.2.	L'information disponible sur internet.....	100
CONCLUSION.....		102
BIBLIOGRAPHIE.....		103
ANNEXES.....		111

ABREVIATIONS

DT1 : diabète de type 1

ADA : Association Américaine de Diabète

G6Pase : glucose-6-phosphatase

G6P : glucose-6-phosphate

NGG : néoglucogenèse

PP : peptide signal

ATP : adénosine tri-phosphate

TK : tyrosine kinase

NAD/NADH : nicotinamide adénine dinucléotide

FAD/FADH₂ : Flavine adénine dinucléotide

IRS : insulín receptor substrate (substrat du récepteur à insuline)

PIP 3 : phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate

PEPCK : Phosphoenolpyruvate carboxykinase

LT : lymphocytes T

VNTR : variable number of tandem repeat

RD: rétinopathie diabétique

FO: Fond d'Œil après dilatation pupillaire

ND : néphropathie diabétique

HTA : hypertension artérielle

NrD : neuropathie diabétique

SNA : système nerveux autonome

DNN : diabète néonatal

ET : éducation thérapeutique

IF : insulinothérapie fonctionnelle

MCG : mesure continue de glucose

GC : glucose capillaire

GI : glucose interstitiel

ALD : affection longue durée

ONG : organisation non gouvernementale

PA : Pancréas Artificiel

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé.

Le diabète est une affection métabolique causée par un défaut d'utilisation, de sécrétion de l'insuline, ou des deux phénomènes conjugués, qui provoque une hyperglycémie chronique. L'OMS estime que le diabète a été la cause directe de 1,5 millions de décès en 2019, principalement dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Selon les prévisions de cette institution, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde dans 15 ans. A ce jour, il y aurait plus de 420 millions de diabétiques sur la planète.

En janvier 2010, l'Institut de veille sanitaire a publié dans son bulletin épidémiologique hebdomadaire une analyse des coûts du diabète en France, qui estime le montant des remboursements effectués chaque année par l'assurance maladie à 12,5 milliards d'euros. A ce chiffre viennent s'ajouter 5 milliards d'euros de coûts « indirects » (insuffisance rénale, amputation...). Le diabète reste ainsi la priorité de santé publique avec un poids économique total de 17 milliards d'euros.

Il existe plusieurs formes plus ou moins distinctes de la maladie. On peut en dissocier deux principales : le type 1, qui résulte d'une absence de production insulinaire, et le type 2, qui est la conséquence d'une mauvaise production/utilisation de l'insuline par l'organisme. Ce dernier représente environ 90% des malades contre 5 à 10% pour le type 1 et 1% pour les formes plus rares. Le type 1 est particulièrement développé chez l'enfant, même s'il existe de plus en plus de type 2 chez la jeune population.

Au cours de cette thèse, j'ai préféré étudier le diabète de type 1, et plus précisément le traitement et le vécu de cette jeune patientèle. A l'heure actuelle, le seul traitement existant est pour le moins contraignant. En effet, il nécessite de multiples contrôles glycémiques et des injections d'insuline plusieurs fois par jour. Ces contraintes peuvent engendrer une inobservance fortement préjudiciable en raison du fort taux de morbi-mortalité. Ainsi, si les connaissances physiopathologiques ou immunologiques se sont largement développées ces dernières années, le traitement du diabète de type 1 reste très contraignant et n'a pas connu d'évolution majeure, contrairement au type 2 pour qui sont régulièrement commercialisées de nouvelles molécules.

Je me suis donc intéressé à travers cette thèse aux traitements auxquels les enfants malades ont accès, ainsi qu'aux différents modes d'administration et alternatives possibles. Ceci tout en tenant compte de la difficulté de traiter une très jeune personne par des injections quotidiennes.

Avant cela, il semblait nécessaire de définir plus en détails le type 1 ainsi, que les autres types de diabètes plus brièvement. Puis nous avons étudié la physiopathologie de la maladie, avant de préciser les modalités de traitement permettant de décrire la gestion du diabète au quotidien. Enfin, nous discuterons des perspectives d'avenir en tout particulièrement celles en rapport avec les pompes à insuline.

INTRODUCTION

1. Définitions

Le diabète est défini selon L'OMS comme étant une maladie chronique apparaissant lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque celle-ci n'est pas correctement utilisée par l'organisme. L'insuline étant l'hormone qui a pour rôle la régulation de la glycémie, on va observer la présence d'une hyperglycémie chronique. Celle-ci est associée, à terme, à des complications graves touchant en particulier les yeux, les reins, les vaisseaux sanguins...

On distingue plusieurs types de diabètes [1]:

- Le diabète de type 1 (anciennement appelé insulino-dépendant) résulte d'une production d'insuline insuffisante, voire absente. Les symptômes apparaissent souvent brutalement (polyurie, polydipsie, perte de poids...) et généralement chez l'enfant.
- Le diabète de type 2 est caractérisé par une mauvaise utilisation de l'insuline, il est beaucoup plus souvent observé chez l'adulte et présente des symptômes généralement moins marqués. Cette pathologie est associée à des anomalies de la sécrétion insulinaire et à un déficit du contrôle du bilan énergétique. C'est un diabète insidieux, dans lequel les désordres glycémiques restent souvent longtemps modérés, avec une apparition lente des symptômes, ce qui explique sa prise en charge parfois tardive. On observe une diminution progressive de l'insulinosécrétion au cours du temps ainsi qu'une insulino-résistance [2]. Ce type est associé à l'obésité et plus particulièrement à la répartition abdominale des graisses, à la sédentarité et à l'âge.
- Le diabète gestationnel désigne, lui, la présence d'une quelconque anomalie de la glycorégulation pendant la grossesse [3]. Cela englobe les diabètes préexistants nouvellement découverts et les états d'intolérance au glucose, peu importe l'évolution post-partum. Les femmes contractant un diabète gestationnel ont un risque accru de diabète de type 2 ultérieur, ainsi que des complications pendant la grossesse et l'accouchement.
- Les diabètes relevant de causes diverses (déficits génétiques notamment de la sensibilité à l'insuline, maladies du pancréas, médicaments...)

L'histoire naturelle du diabète de type 1 repose sur une cascade d'événements immunologiques d'auto-immunité, conduisant à la destruction des cellules bêta pancréatiques [4] chez un sujet prédisposé génétiquement.

2. Historique / épidémiologie

Des registres mondiaux (DIAMOND) et européens (EURODIAB) ont été mis en place afin d'étudier l'incidence du diabète en Europe et dans le monde [5].

Il y a à l'heure actuelle 52 millions de diabétiques en Europe dont 33% non diagnostiqués. Ce chiffre pourrait grimper jusqu'à près de 69 millions en 2035 [6]. Selon l'OMS il y aurait entre 15 et 22 millions de patients diabétiques de type 1 dans le monde, dont 500 000 enfants, avec une augmentation de près de 80 000 cas chaque année pour ces derniers.

Avec environ 120 000 enfants malades, l'Europe détient un des plus importants taux de prévalence et d'incidence, tandis qu'ils sont en constante augmentation. Effectivement, l'incidence du DT1 a été mesurée en France de 1988 à 1997 chez une sélection de 15% de moins de 20 ans [7]. Durant ce laps de temps le taux annuel initialement de 7,1/100 000 a progressé jusqu'à 9,5/100 000 par an. L'incidence globale du DT1 en Europe entre 1989 et 1998 a augmenté de 3,2 % par an, parmi les enfants âgés de moins de 15 ans [8].

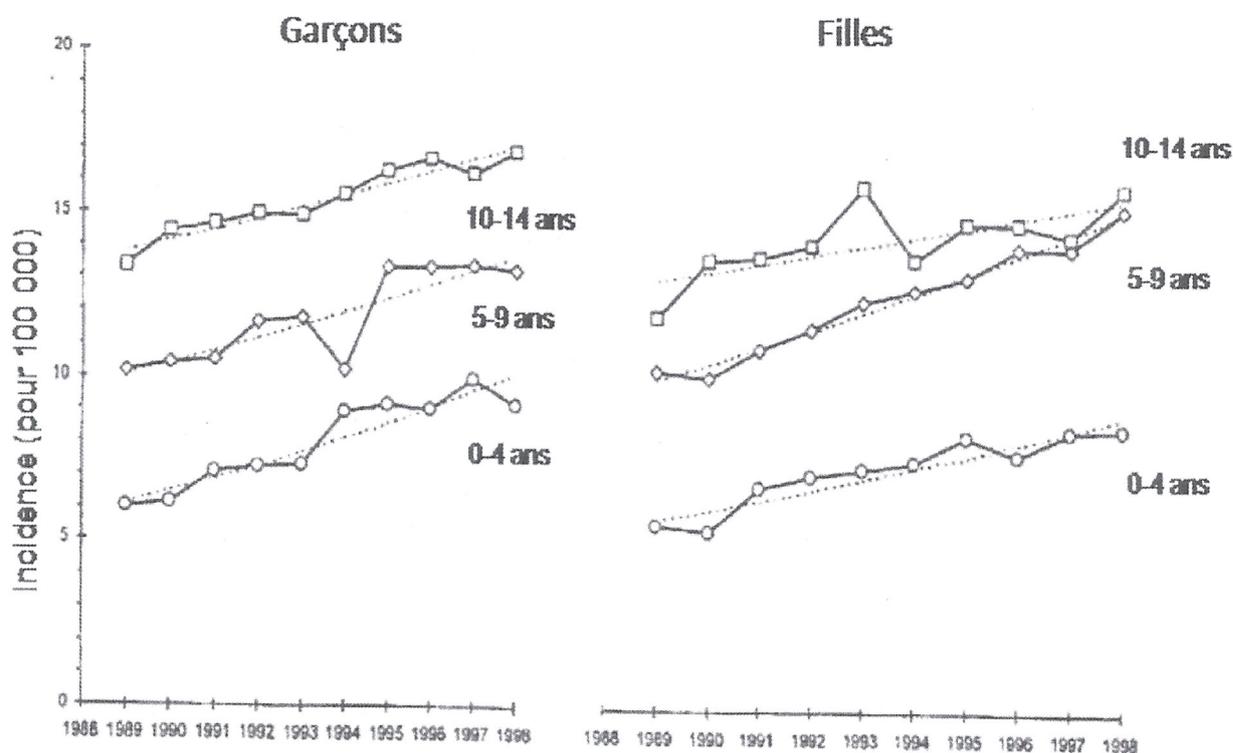


Figure 1: Évolution des taux d'incidence du DT1 chez l'enfant entre 1988 et 1998 selon le sexe et par classe d'âge d'après l'étude EURODIAB [5].

Selon L'OMS, les données européennes sont les plus fiables. Si auparavant le DT1 touchait surtout les adolescents ou les jeunes adultes, il semblerait aujourd'hui atteindre une population de plus en plus jeune. Or, les risques de complications augmentent au fur et à mesure des années de maladie et de déséquilibre glycémique. Les enfants, et plus particulièrement ceux en bas âge, n'étant que peu autonomes, le DT1 devient petit à petit un fardeau non seulement pour le malade mais aussi pour sa famille et son entourage.

3. Critères diagnostiques

Le diabète est donc un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Mais à partir de quelles valeurs glycémiques est-on considéré diabétique?

La définition de ces états diabétiques a souvent évolué au cours du temps mais on considère depuis 2003 que la valeur maximale de la glycémie ne doit pas dépasser 1 g/L [9]. Le diagnostic peut être posé en cas de symptômes d'hyperglycémie (soif, fatigue, polyurie, perte de poids avec polyphagie...). Mais souvent les patients sont asymptomatiques, et le diagnostic est alors posé lorsque le patient est dans une catégorie à risque, ou lorsqu'il en fait la demande. Il existe plusieurs cas de figures possibles :

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L)
- glycémie 2h après charge de 75 g de glucose (HGPO) ≥ 2 g/L (11 mmol/L)
- signes cliniques d'hyperglycémie associés à une glycémie ≥ 2 g/L à n'importe quel moment.

L'HGPO, ou test d'HyperGlycémie Provoquée par voie Orale, consiste à faire ingérer une quantité de glucose définie à la suite d'une première mesure de la glycémie sanguine. Puis on effectue une deuxième prise de sang une heure après et une troisième deux heures après l'ingestion de glucose. Cet examen se déroule à jeun en laboratoire.

Une mesure anormale de glycémie suffit à établir la maladie dans le cas de symptômes cardinaux. Dans la situation contraire (symptômes atténués ou absents) il convient d'obtenir confirmation avec une nouvelle prise de sang à un jour différent. Si la seconde analyse est encore supérieure, le diagnostic est posé.

Pour autant, obtenir une valeur légèrement supérieure n'est pas nécessairement synonyme de maladie. En effet, il existe des stades intermédiaires d'hyperglycémie : l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose. Même si l'OMS les considère comme des étapes successives d'un même processus pathologique, il faut cependant distinguer les deux catégories. Dans la première, la glycémie à jeun est supérieure à la normale mais en deçà de la valeur seuil de diagnostic de diabète. Dans la seconde catégorie, la glycémie est supérieure à la normale 2h après HGPO mais également inférieure à la valeur minimale nécessaire au diagnostic.

Concernant les méthodes de référence du dosage, la norme internationale est de doser le glucose dans le plasma veineux grâce à des méthodes enzymatiques [10]. Depuis 2009, il est établi de définir le diabète également grâce à l'hémoglobine glyquée, aussi dénommée glycosylée (HbA1c), du fait de variations inter et intra-individuelles plus faibles que la glycémie [11]. Néanmoins elle ne peut être mesurée de manière fiable que dans certains pays et son dosage n'est pas fiable dans certains cas (anémie...). Elle est exprimée en pourcentage et permet de connaître les concentrations glycémiques au cours des 3 à 4 derniers mois. En effet, le glucose a la particularité de se fixer à certains acides aminés des protéines dont l'hémoglobine. La durée de vie d'une hématie étant de 3-4 mois, les valeurs de l'HbA1c représenteront les variations de la glycémie durant cette période de manière fidèle. Les valeurs normales d'HbA1c sont comprises entre 4 et 6%. L'ADA (American Diabetes Association) a défini le groupe de personnes dont l'HbA1c est comprise entre 5,7 et 6,4% « à haut risque de devenir diabétique ».

		Concentration de glucose en g/L (mmol/L)		
		Sang total		Plasma veineux
		Sang veineux	Sang capillaire	
Diabète	Glycémie à jeun	≥1,10 (6,1)	≥1,10 (3,1)	≥1,26 (7,0)
	Ou à 2h de HGPO	≥1,80 (10,0)	≥2,00 (11,1)	≥2,00 (11,1)
IG	Glycémie à jeun	<1,10 (6,1)	<1,10 (6,1)	<1,26 (7,0)
	Et à 2h de HGPO	1,20-1,79 (6,7-9,9)	1,40-1,99 (7,8-11,0)	1,40-1,99 (7,8-11,0)
HMJ	Glycémie à jeun	1,00-1,09 (5,6-6,0)	1,00-1,09 (5,6-6,0)	1,10-1,25 (6,1-6,9)
	Et à 2h de HGPO	<1,20 (6,7)	<1,40 (7,8)	<1,40 (7,8)

Tableau 1 : Critères diagnostiques du diabète, de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ), suivant les conditions de prélèvement. [12]

PREMIERE PARTIE :

DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE A LA PATHOLOGIE

Dans le but de mieux comprendre la physiopathologie du DT1, c'est à dire les différentes étapes aboutissant à une insulinopénie absolue, il convient d'expliquer d'où vient l'insuline, ainsi que son rôle et ses propriétés dans l'équilibre glycémique chez une personne saine, de sa biosynthèse à sa dégradation. Puis, il sera décrit plus brièvement les autres hormones et facteurs régulant cet équilibre.

1. Les mécanismes régulateurs de l'équilibre glycémique

Afin d'éviter les perturbations liées à l'hyper- et l'hypoglycémie, la glycémie doit être conservée dans un intervalle strict (entre 0,80 g/L en période pré-absorptive et 1,20 g/L en période post-prandiale) [13]. C'est l'homéostasie glycémique.

- Si la glycémie est inférieure à cette valeur, les symptômes se manifestent à court terme et sont causés par la diminution de la consommation en glucose par le cerveau (palpitations, faim, anxiété...). Quand elle devient inférieure à 0,50 g/L, les symptômes neuroglycopéniques apparaissent (trouble de l'attention, somnolence, vertiges, maux de tête, perte de connaissance pouvant aller jusqu'aux convulsions et au décès).
- Si la valeur glycémique est au-delà 1,20 g/L, les effets apparaissent au contraire à long terme, mais ils possèdent toutefois des conséquences graves (neuropathies, néphropathies, rétinopathies...).

Un équilibre est atteint quand les apports de glucose dans la circulation sanguine sont équivalents à la quantité de glucose sanguin captée par les tissus pour leur utilisation. Pour cela, différentes hormones (hypo- ou hyperglycémiantes) vont agir sur des tissus cibles producteurs ou utilisateurs de glucose.

1.1. Organes producteurs et utilisateurs de glucose

1.1.1. Les organes producteurs de glucose

Toutes les cellules et tous les tissus de l'organisme sont capables d'utiliser le glucose, tandis que seuls le foie et à minima les reins et les intestins peuvent en produire. Ceci est dû à l'expression d'une enzyme spécifique de ces organes : la glucose-6-phosphatase, qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose. Celui-ci est ensuite libéré dans la circulation sanguine en vue de rejoindre les tissus dont l'activité est dépendante du glucose comme substrat énergétique (rétine, érythrocytes, cerveau...). Cette production est indispensable, notamment en période pré-absorptive ou de jeûne (nocturne) pour le maintien de l'homéostasie glycémique et éviter l'hypoglycémie.

1.1.1.1. Le foie

Le foie est un des principaux organes régulateurs de la glycémie. Il est le seul pouvant assurer un rôle de « gluco-stat ». Il a la capacité de stocker le glucose circulant en excès sous la forme de glycogène, mais également d'hydrolyser ce dernier en cas de besoin, afin d'obtenir du glucose à nouveau. Le foie est le producteur majeur de glucose en période de jeûne prolongé (75% du glucose libéré dans la circulation).

La glycogénolyse (dégradation du glycogène) et la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir des acides aminés glucoformateurs, du lactate et du glycérol) sont deux processus de production hépatique de glucose équivalents en période pré-absorptive. Toutefois, au-delà de 24h de jeûne, les réserves de glycogène sont épuisées, et la seule production hépatique de glucose devient la néoglucogenèse. Les substrats de la néoglucogenèse sont, par ordre d'importance : les acides aminés issus de la protéolyse musculaire, le lactate issu du métabolisme glycolytique du glucose dans certains tissus et le glycérol provenant de l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux. [14]

Lors du repas, le captage du glucose circulant apporté est de nouveau possible, et permet la reconstitution du stock hépatique de glycogène. La production de glucose est alors fortement diminuée. Le transfert du glucose dans les hépatocytes est réalisé par les transporteurs GLUT-2, non insulino-dépendant et dont la constante de Michaelis est très élevée, permettant un transfert de glucose important selon le gradient de concentration en glucose de part et d'autre de la membrane de l'hépatocyte.

Nom	Distribution tissulaire	Km
GLUT-1	Ubiquitiste, surtout hématies, cerveau et placenta	5-7 mmol/L
GLUT-2	Foie, rein, intestin, cellules β	7-20 mmol/L
GLUT-3	Cerveau	2 mmol/L
GLUT-4	Tissu adipeux, muscles squelettique	5 mmol/L
GLUT-5	Jéjunum	5 mmol/L pour le fructose

Tableau 2 : Les transporteurs de glucose [15]

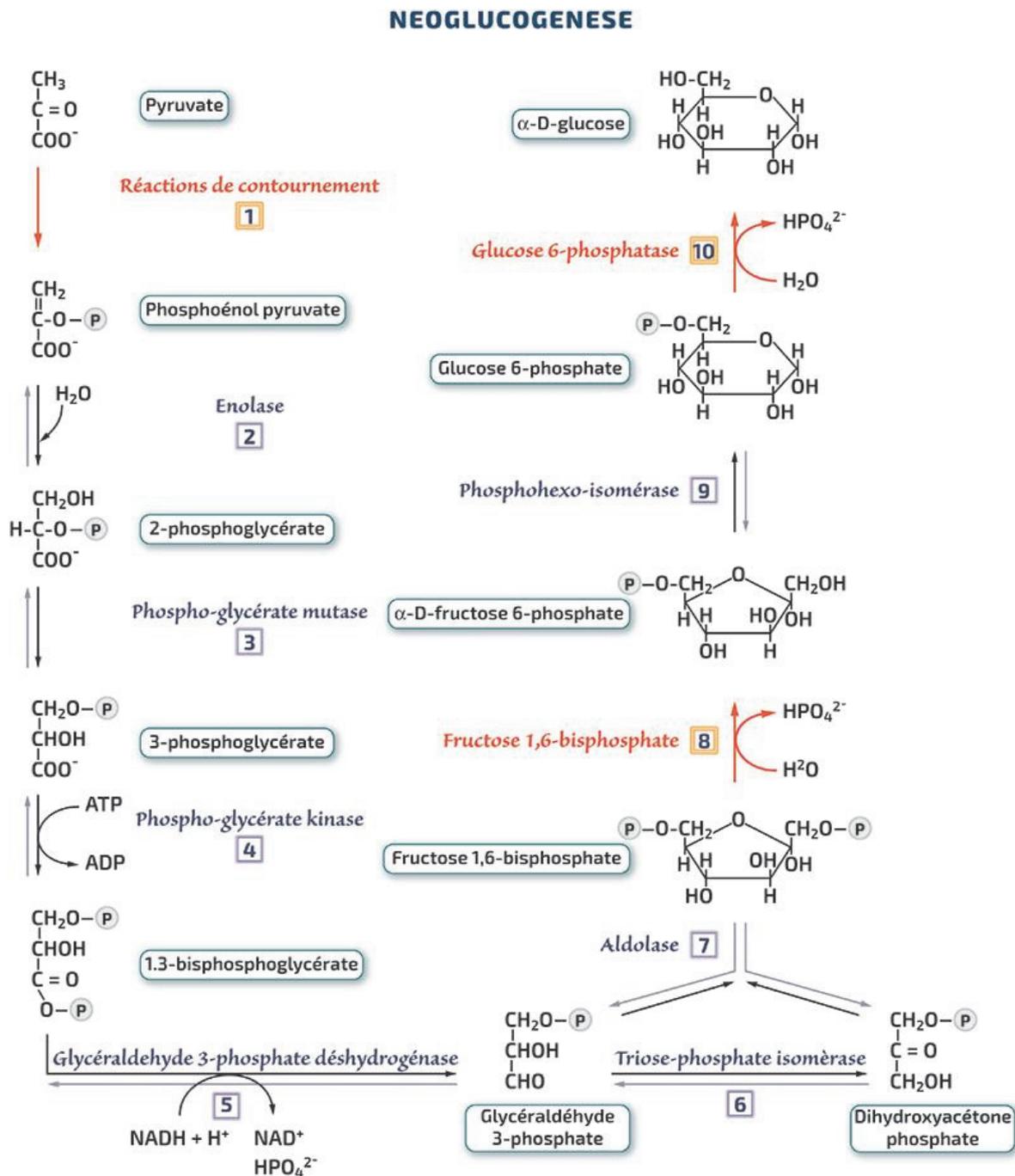


Figure 2 : Schéma général de la néoglucogénèse [16]

1.1.1.2. Le rein et l'intestin

Ce sont tous deux de faibles producteurs de glucose. En période postprandiale, le rein est à l'origine de 25% du glucose circulant, seulement grâce à la néoglucogenèse. En effet, le rein ne contenant pas de réserves de glycogène, la glycogénolyse est par conséquent impossible. Au cours du jeun, la sécrétion de glucose rénal résulte à la fois d'une néoglucogenèse accrue et d'une diminution de l'utilisation de glucose au niveau rénal.

L'intestin est connu depuis peu comme un organe producteur de glucose. Cependant il a été récemment montré que l'intestin grêle pouvait exprimer la glucose-6-phosphatase et les enzymes de la néoglucogenèse sous certaines conditions (jeûne prolongé, diabète). [17] Ces situations provoquent aussi une hausse de la transcription du gène de la phosphoénolpyruvate carboxykinase, enzyme clé de la néoglucogenèse.

1.1.2. Les organes et les mécanismes principaux utilisateurs de glucose

En période de jeun, le glucose produit par le foie est surtout utilisé par le cerveau, puis viennent ensuite les muscles squelettiques, les tissus de la région splanchnique, les reins et les érythrocytes. [18]

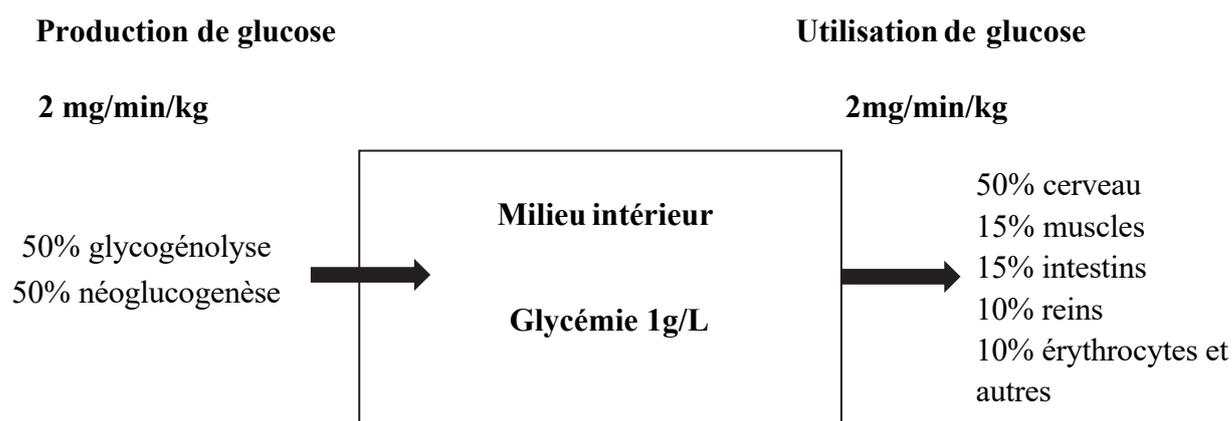


Figure 3 : Homéostasie glucidique en période préabsorptive [18].

Le métabolisme du glucose dépend de l'activité du système nerveux (sympathique et parasympathique), et de plusieurs hormones. L'insuline est la seule qui diminue la glycémie. Elle permet d'augmenter le captage du glucose, principalement par les muscles, mais également par le cœur, le foie et le tissu adipeux. Nous approfondirons cela par la suite. Elle dispose d'une seconde action qui lui permet d'inhiber la production hépatique de glucose et cela à partir d'une concentration faible.

Il existe des hormones à l'action inverse : le glucagon et les catécholamines qui sont sécrétées lors du jeûne, de l'hypoglycémie ou du stress, que nous verrons par la suite.

1.1.2.1. Le cerveau

Le cerveau oxyde environ 120 g de glucose par jour, ce qui représente près de 20% de la dépense énergétique du corps dans son intégralité. La barrière hémato encéphalique l'empêche d'utiliser la plupart des lipides comme source énergétique. Son bon fonctionnement est donc dépendant du glucose (sauf en cas de jeûne prolongé où les corps cétoniques peuvent être utilisés).

1.1.2.2. Les muscles squelettiques

A l'état basal, ce sont des faibles consommateurs de glucose grâce au transporteur GLUT-1. En présence d'insuline, les muscles augmentent leur captation de glucose à l'aide de la translocation de GLUT-4 du cytoplasme vers la membrane. Ils peuvent après cela l'oxyder ou le stocker sous forme de glycogène.

1.1.2.3. Oxydation du glucose

Chez un sujet normal, l'oxydation du glucose représente 55% de la quantité de glucose disponible après une charge de 75 g. [19] L'oxydation du glucose implique les voies ou réactions métaboliques suivantes : glycolyse, transformation du pyruvate en acétyl-CoA (libération de 2 CO₂), cycle de Krebs (libération de 4 CO₂) et phosphorylations oxydatives. Ces étapes aboutiront à la libération de dioxyde de carbone, d'eau et de nombreuses molécules d'ATP.

La glycolyse anaérobie s'effectue dans le cytoplasme et produit des pyruvates et du NADH (cofacteur enzymatique vitaminiq). Ce mécanisme donnera une faible production de 2 ATP. Le pyruvate sera transformé en acétyl-CoA par une décarboxylation oxydative faisant intervenir d'autres coenzymes. Le NADH sera réutilisé lors de la phosphorylation oxydative par les mitochondries.

Le cycle de Krebs a lieu dans la matrice des mitochondries. Il s'agit d'une voie métabolique qui oxyde l'acide acétique de l'acétyl-CoA en bicarbonate en présence de coenzymes qui transportent les hydrogènes vers la chaîne respiratoire mitochondriale. Ceci va générer du GTP, du FADH_2 , du NADH . Ces deux derniers seront recyclés dans la chaîne respiratoire.

La respiration cellulaire est un mode de production de liaisons riches en énergie (sous forme d'ATP) qui se caractérise par des phosphorylations oxydatives :

- actives au sein d'une membrane riche en cytochromes
- dont l'accepteur final d'électrons est l'oxygène
- dont l'intermédiaire entre oxydation et phosphorylation est un potentiel de membrane.

Au cours de la phosphorylation oxydative, des électrons sont transférés de molécules réductrices vers des oxydants tels que l'oxygène au cours de réactions d'oxydoréduction. Ces réactions sont réalisées par une série de complexes protéiques situés dans la membrane interne des mitochondries. Ces groupes de protéines liés forment la chaîne respiratoire. La circulation des électrons le long de cette chaîne engendre un gradient électrochimique qui va permettre la phosphorylation d'ADP en ATP via l'ATP synthase.

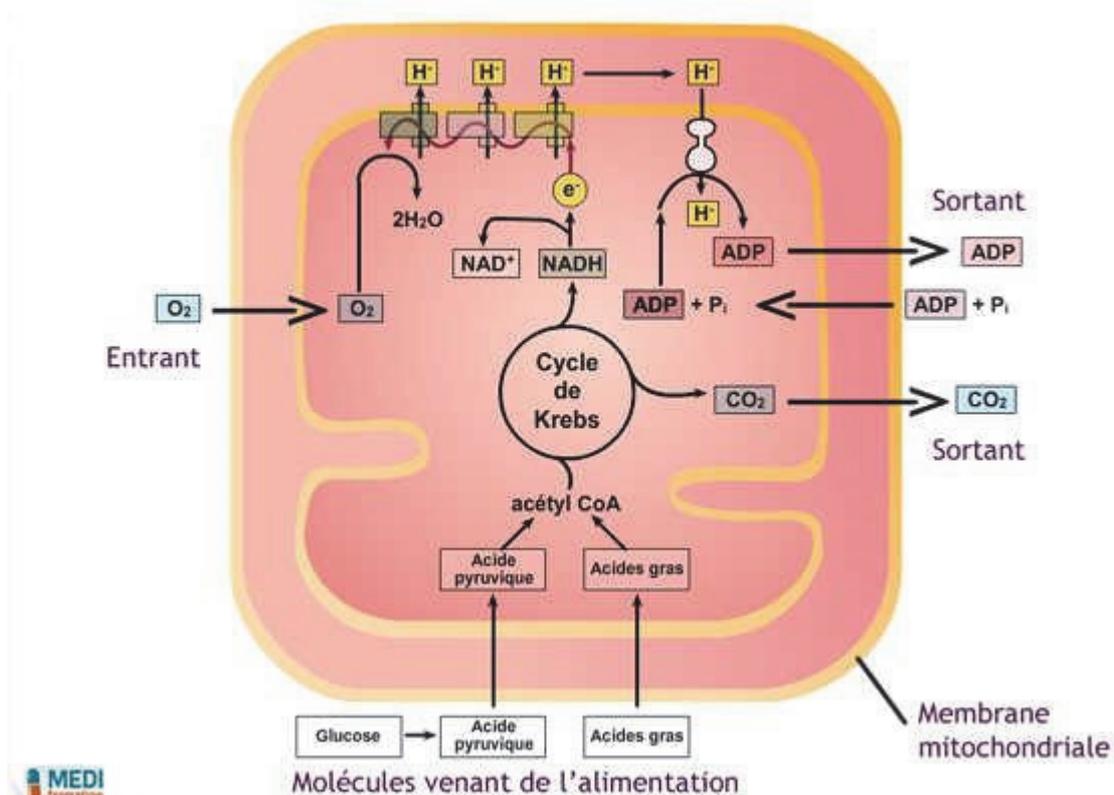


Figure 4 : Oxydation du glucose cellulaire [118]

1.2. L'insuline

L'insuline est une petite protéine d'environ 6 kDa. Elle a été décrite en 1955 par le groupe de Sanger. Elle est constituée de deux chaînes polypeptidiques : la chaîne A qui comporte 21 acides aminés et la chaîne B qui en contient 30. Ces dernières sont reliées entre elles par deux ponts disulfures, alors qu'un troisième pont intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. Dans la gamme de concentration physiologique et à pH neutre, l'insuline se présente sous forme de monomère, qui correspond à sa forme active. Aux concentrations supérieures et à pH neutre ou acide, l'hormone peut se dimériser spontanément. Trois de ces dimères peuvent s'associer en présence de deux atomes de zinc pour former des hexamères, qui permettent le stockage de l'hormone sous forme de cristaux dans les granules de sécrétion.

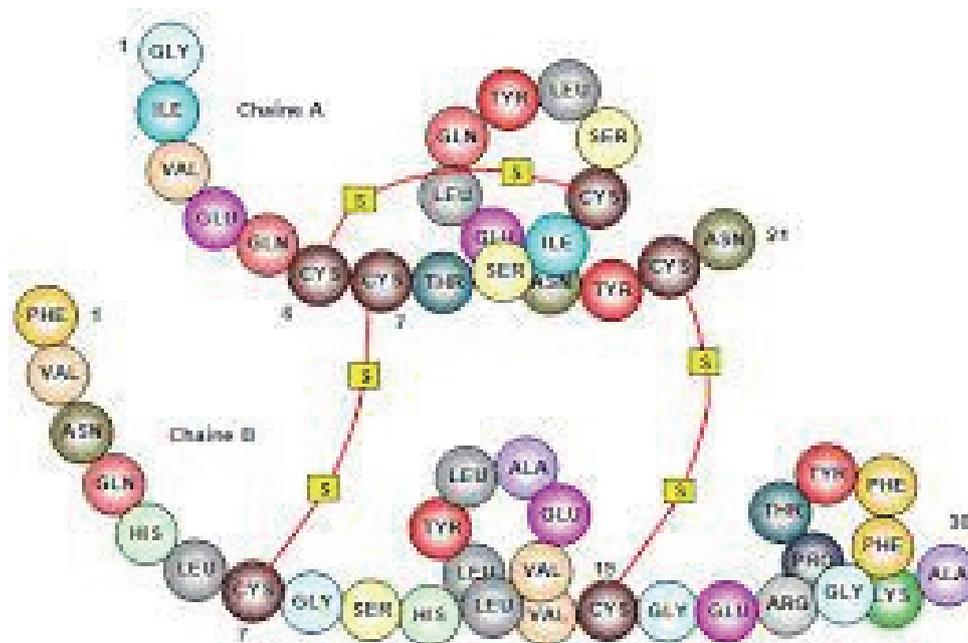


Figure 5 : structure primaire de l'insuline [20].

1.2.1. Production de l'insuline

1.2.1.1. Le pancréas

Le pancréas est une glande située dans la cavité péritonéale, sous l'estomac. Il est composé de trois parties : tête, corps et queue. Cette glande est caractérisée par la coexistence de deux populations cellulaires : les cellules endocrines qui synthétisent et sécrètent les principales hormones régulatrices de l'homéostasie énergétique (l'insuline et le glucagon) et les cellules exocrines qui produisent les enzymes nécessaires à la digestion. Seulement 2% du pancréas est composé de tissu endocrine. Les cellules endocrines sont groupées en amas sphériques : les îlots de Langerhans, qui sont disséminés au sein du pancréas exocrine. Chaque îlot peut contenir jusqu'à 5 000 cellules de taille variable. Ces cellules libèrent leurs sécrétions, dans le milieu extracellulaire dans un premier temps, puis elles seront drainées par le sang dans un second temps.

Quatre principaux types de cellules sont présents au sein des îlots :

- les cellules β : 80% des cellules de l'îlot. Elles sécrètent l'insuline, ainsi que l'acide γ -amino-butyrique (GABA) et l'amyline (islet amyloid polypeptide-IAPP).
- les cellules α : 15% de la masse des cellules. Elles sécrètent le glucagon.
- les cellules δ : 2,5% des cellules. Elles sécrètent la somatostatine, hormone inhibitrice de la sécrétion d'insuline et de glucagon.
- les cellules PP : moins de 1% de la masse endocrine. Elles ont un rôle mal connu mais ce sont celles qui sécrètent le polypeptide pancréatique (PP).

Les cellules endocrines produisent également d'autres molécules comme l'activine A ou le peptide YY.

Les cellules endocrines sont encapsulées dans du collagène et séparées du tissu exocrine. Les différents types cellulaires établissent des jonctions qui permettent le transport de petites molécules ou ions. Grâce à ce réseau, chaque type de cellule participe au bon fonctionnement de l'ensemble, et la totalité de l'îlot est indispensable à une réponse coordonnée du pancréas endocrine à un stimulus. [21]

1.2.1.2. Synthèse de l'insuline

➤ Au niveau génétique

Chez l'Homme comme chez la plupart des mammifères, l'insuline n'est portée que par un seul gène, situé sur le chromosome 11 (le gène est sur un autre chromosome chez les différentes espèces animales). Sa transcription est sous le contrôle de nombreux facteurs qui agissent en trans sur la région promotrice. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (glucagon-like peptide 1, leptine, prolactine...) sont aussi capables de moduler l'expression du gène de l'insuline.

Ce gène contrôle en réalité la synthèse de la pré-pro-insuline, un précurseur de haut poids moléculaire. Celui-ci comporte 1355 paires de bases et est constitué de 3 exons séparés de 2 introns. Le premier exon (42 paires de bases) contrôle la synthèse du peptide signal. Le second, long de 187 paires de bases, code pour la chaîne B de l'insuline et pour une partie du peptide connecteur. Le dernier est le plus long avec 220 paires de bases et code pour la chaîne B ainsi que pour le reste du peptide connecteur. La transcription du gène et l'épissage aboutit à un ARNm de 600 nucléotides qui est finalement traduit en une protéine de 11,5 kDa : la pré-pro-insuline.

➤ Du précurseur à l'insuline

La pré-pro-insuline possède, à sa partie N-terminale, une séquence de 25 acides aminés principalement hydrophobes appelée le peptide signal. Sa fonction est de faciliter l'entrée de la molécule dans la lumière du réticulum endoplasmique. Le PP y sera rapidement clivé par les enzymes protéolytiques, formant ainsi la pro-insuline (9 kDa). Celle-ci contient les chaînes A et B de la future molécule d'insuline reliées entre elles par le peptide C. Ce peptide permet le maintien des ponts disulfures dans une position optimale au bon clivage dans les prochaines étapes de maturation. [22]

La pro-insuline est ensuite transportée vers le cis-Golgi via des microvésicules intermédiaires. Ici va débiter sa transformation en insuline avant de se poursuivre dans des vésicules recouvertes de clathrine et issues du trans-Golgi. Cette conversion est catalysée par plusieurs enzymes qui vont permettre le clivage du peptide C et la libération de l'insuline bicaténaire. Cette dernière va ensuite précipiter avec les ions zinc afin de former les cristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. L'insuline et le peptide C contenus dans la même vésicule sont sécrétés de manière équimolaire.

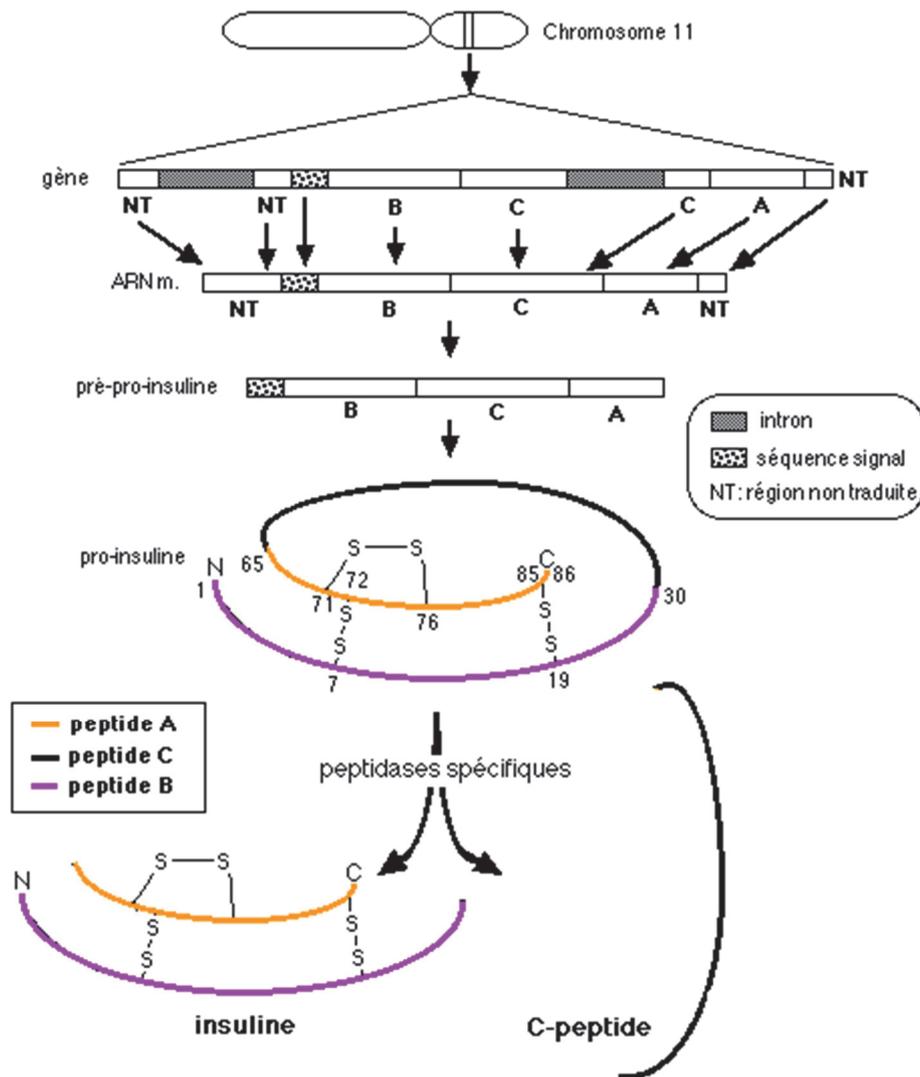


Figure 6 : Synthèse de l'insuline. [23]

➤ Sécrétion

Le contenu des granules est libéré par exocytose à la phase sécrétoire. [24] De nombreux acteurs protéiques participent au processus d'exocytose : des protéines monomériques à activité GTPasique de type Rab, des canaux calcium de type L, le complexe NSF/SNAP/SNARE. Les SNARE (synaptotagmines, synaptobrevine, syntaxine), en particulier, sont des molécules-clés du mécanisme de fusion membranaire. Elles sont présentes, à la fois sur la membrane plasmique et sur la vésicule, et sont capables de s'associer pour former un complexe thermodynamiquement très stable. Cette énergie permet le rapprochement puis la fusion des deux bicouches lipidiques [25]. On note également son importance dans l'accolement à la membrane de Rab 3, qui est une petite protéine monomérique.

La majorité des vésicules de sécrétion est localisée dans le cytoplasme, associée à des microfilaments et des microtubules du cytosquelette. Environ 1% des vésicules est située à la membrane, prêt à fusionner selon un mécanisme calcium-dépendant. Ces vésicules forment un « pool immédiatement mobilisable », responsable de la première phase de sécrétion d'insuline. Lors d'une stimulation de l'exocytose, les vésicules accostées deviennent aptes à la fusion avec la membrane plasmique. Cette étape est dépendante de l'ATP.

Enfin, l'étape conduisant à la fusion à la membrane fait intervenir au moins deux protéines, NSF et la synaptotagmine. Cette dernière est particulièrement importante puisqu'elle possède un domaine transmembranaire et deux sites de liaison au calcium. L'augmentation de la conductance dans la cellule excitée active la synaptotagmine, qui se lie secondement à NSF. Ce nouveau complexe catalyserait la fusion des bicouches lipidiques à l'interface de la vésicule et de la membrane plasmique. En moyenne, une dépolarisation induit l'exocytose de 700 vésicules par seconde. [26]

Pendant le repas, la sécrétion d'insuline est stimulée par une activation parasympathique des cellules β . Le flux de chyle alimentaire qui atteint le duodénum et le jéjunum entraîne la sécrétion d'incrétines par le tube digestif. Ce sont des sécrétagogues de l'insuline. Le signal physiologique le plus important de la régulation de l'insuline est la variation de la glycémie, tout comme l'élévation de l'acidoémie. [24] D'autres facteurs peuvent aussi moduler cette sécrétion (acides gras, incrétines, certaines hormones...).

La stimulation de la sécrétion insulinaire par le glucose nécessite plusieurs étapes :

- Sa pénétration dans les cellules β indépendamment de la présence de l'insuline grâce à des transporteurs isoformes de GLUT-2 au niveau moléculaire à haute affinité pour le glucose.
- Sa phosphorylation par une glucokinase intracellulaire afin de le retenir dans le cytoplasme, puis sa métabolisation avec synthèse d'ATP (vu précédemment). Cela va entraîner la fermeture des canaux potassiques dépendants de l'ATP et ainsi empêcher la sortie de potassium. Ce blocage induit une dépolarisation à l'origine de l'ouverture des canaux calciques dépendants du voltage, qui va être responsable d'une augmentation massive de la concentration cytosolique de calcium, et en définitive, d'une stimulation de l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline.

- Il est à noter que le glucose peut également favoriser la libération de calcium par les organites cellulaire capables de le concentrer. Ce phénomène est toutefois moins courant.

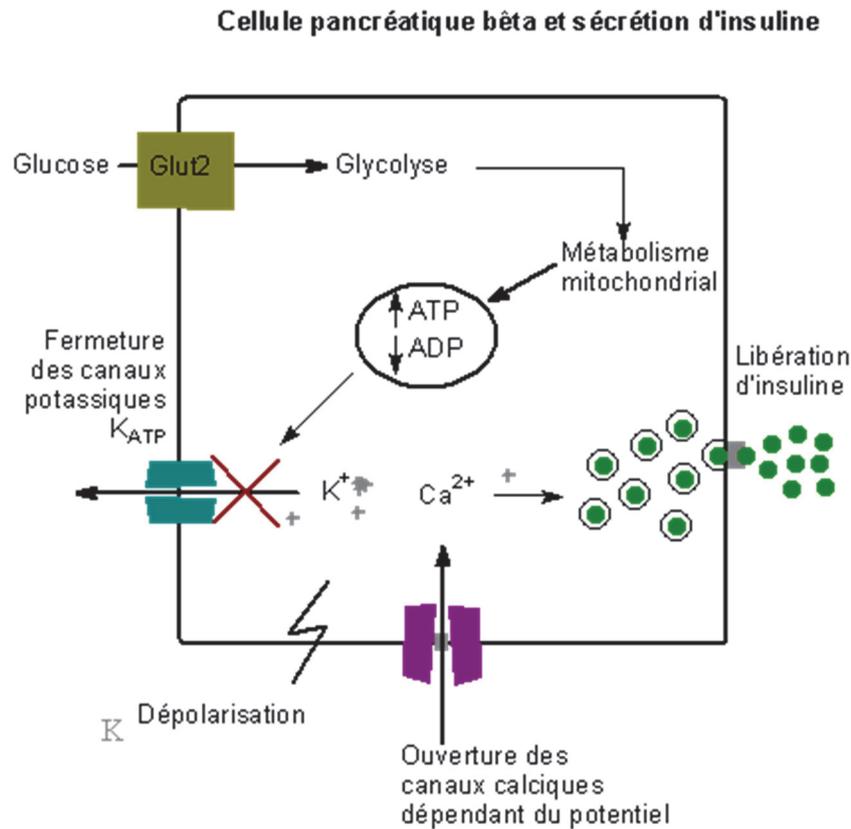


Figure 7 : Cellule β pancréatique et sécrétion d'insuline [27]

1.2.2. Mécanisme d'action de l'insuline

L'insuline doit se lier à des récepteurs pour activer ses effets. Ils sont spécifiques et situés à la surface de la plupart des cellules ; mais ils sont particulièrement nombreux dans le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique, qui sont les tissus cibles des effets métaboliques de l'hormone. Le récepteur est aussi largement présent dans les cellules β du pancréas et dans certaines zones du cerveau.

1.2.2.1. Récepteur de l'insuline

Il s'agit d'une glycoprotéine tétramérique composée de deux sous-unités α extracellulaires et de deux sous-unités β transmembranaires qui contiennent un domaine tyrosine kinase (Voir figure 8). Les sous-unités sont reliées par des ponts disulfures. La région β intracellulaire possède également des résidus tyrosine essentiels à l'activité biologique du récepteur, répartis dans les 3 domaines intracellulaires de β (voir figure 8). Ce récepteur a la particularité d'être constitutivement dimérisé. La liaison avec l'hormone est réalisée par les sous-unités α et par la partie extracellulaire des β à raison d'une molécule d'insuline par récepteur. [28]

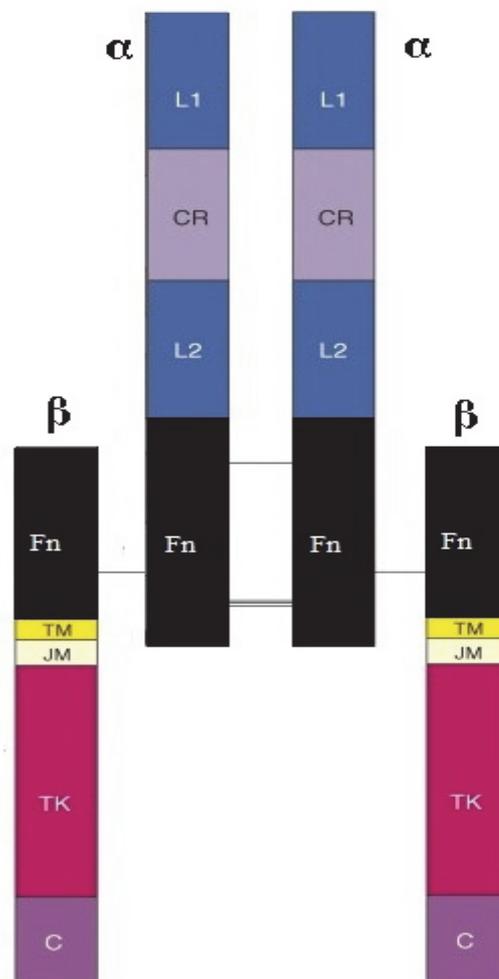


Figure 8 : Structure du récepteur de l'insuline [29]. *Sous-unités reliées par des ponts disulfures (traits noirs fins) ; L1 et L2 : domaines riches en lysine ; CR : domaine riche en cystéine ; Fn : domaines fibronectine type III ; TM : domaine transmembranaire ; JM : domaines juxtamembranaires ; TK : domaine tyrosine kinase ; C : domaine C-terminal*

En l'absence d'insuline, les sous-unités α inhibent l'activité TK des sous-unités β du fait du repliement de la protéine. Lors de la liaison du récepteur avec son hormone, une modification conformationnelle des différentes sous-unités se produit. Ce changement va permettre l'accès au site catalytique et la trans phosphorylation des résidus tyrosine des sous-unités β . Cette « auto-phosphorylation » active le récepteur, qui pourra alors phosphoryler ses différents substrats intracellulaires.

1.2.2.2. Substrats du récepteur

La stimulation du récepteur va permettre la phosphorylation de plusieurs protéines intracellulaires : 6 substrats de la famille des IRS, des enzymes de la famille Shc et quelques autres au but encore mal défini.

Les IRS sont à la base de la première voie de signalisation cellulaire de l'insuline. Leur domaine N-terminal est similaire et permet l'interaction avec le résidu phosphotyrosine de la partie juxtamembranaire du récepteur. Leur partie C-terminale contient de nombreux résidus tyrosine, qui serviront, une fois phosphorylés, de site d'ancrage pour les effecteurs de la signalisation.

1.2.2.3. Voies et effecteurs de la signalisation

Il existe deux grandes voies de signalisation la voie de la PI-3 kinase et des MAP kinases.

➤ La voie PI-3 kinase

Cette voie est au cœur des actions spécifiques de l'insuline. La PI-3 kinase est une protéine hétérodimérique formée de deux sous-unités : p85 qui joue un rôle régulateur, et p110 qui possède l'activité enzymatique proprement dite de la kinase. La phosphorylation des tyrosines des protéines IRS par le récepteur va activer les sous-unités. La PI-3 kinase va ainsi pouvoir phosphoryler des phospho-inositides membranaires, conduisant à une augmentation de phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PIP 3) et à une cascade de phosphorylations. Les PIP 3 sont des seconds messagers qui agissent en se liant à des domaines PH d'effecteurs cellulaires de la PI-3 kinase. L'effecteur clé est la protéine kinase Akt (aussi appelée PKB), qui à son tour va activer d'autres relais intracellulaires principalement impliqués dans les effets métaboliques de l'insuline (synthèse de glycogène, blocage de la traduction des gènes de la néoglucogenèse...). Une condition importante à l'activation de Akt est la phosphorylation d'un

de ses résidus sérine de son domaine catalytique par l'intermédiaire de PDK1 (Phosphatidylinositol-dépendant kinase 1) [30]. Une fois cette modalité établie, Akt se détache de la membrane et migre vers le noyau. La PKB activée va ensuite phosphoryler différents substrats, principalement impliqués dans les effets métaboliques.

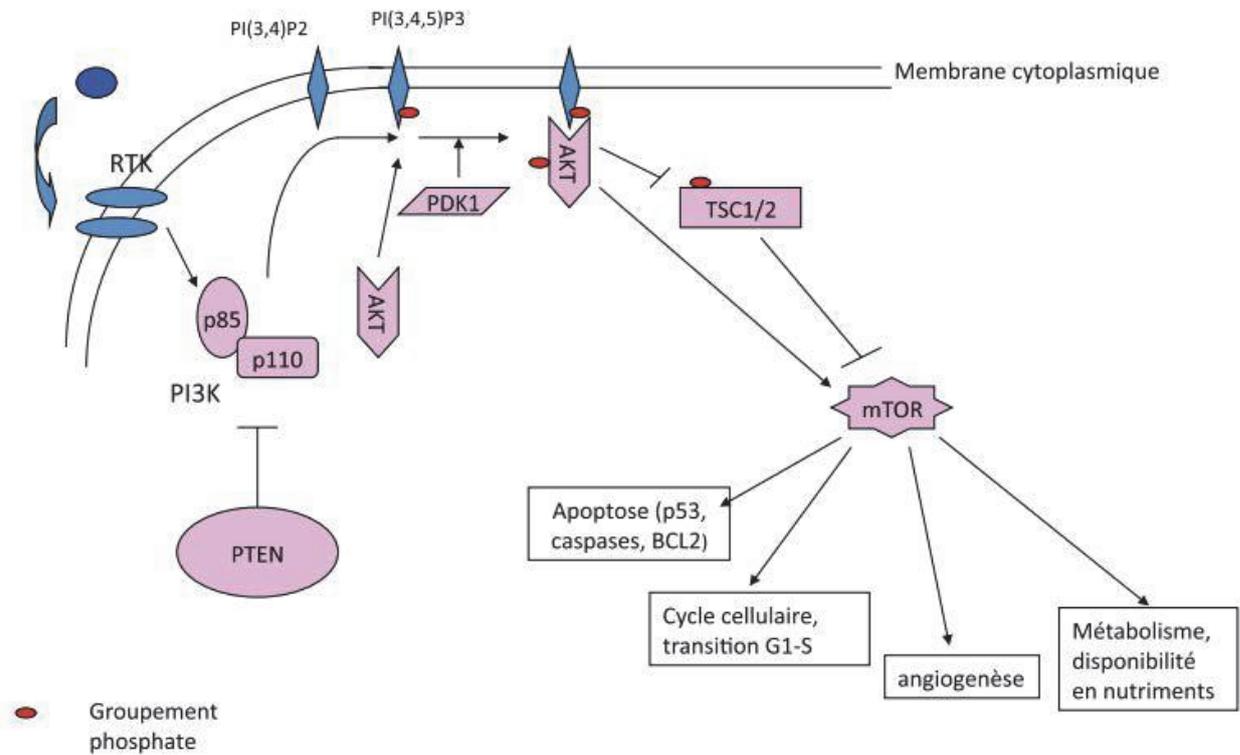


Figure 9 : schéma de la voie PI-3 kinase [31]

➤ La voie MAP kinase

Les MAP kinases sont des sérine-thréonine kinases, activées par bon nombre de différents signaux cellulaires entraînant leur phosphorylation. Il existe plusieurs cascades de phosphorylation similaires, mais la voie Raf est préférentielle dans la stimulation de l'insuline. La phosphorylation des tyrosines des substrats du récepteur à l'insuline provoque le recrutement de Grb2 et de son facteur d'échange nucléotidique SOS (son of sevenless) associé, ce qui permet l'activation de Ras, petite protéine G localisée dans la membrane plasmique à l'origine de la cascade de phosphorylation. Ras active la kinase Raf, qui phosphoryle la MAP kinase kinase (MEK ou MAPKK) responsable de l'activation des deux MAP kinase ERK1 et ERK2 (extracellular signal-regulated kinase). Ces dernières, une fois phosphorylées, se situent dans le noyau pour assurer le contrôle de facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

1.2.3. Effets de l'insuline

L'insuline est l'hormone de l'utilisation glucidique, à la fois dans l'immédiat (action hépatique et musculaire) et à plus long terme (action sur le tissu adipeux) [32]. Ce n'est toutefois pas son seul rôle.

1.2.3.1. Métabolisme glucidique

➤ Transport du glucose

Un des plus connus et des principaux effets de l'insuline est la stimulation de l'utilisation de glucose par les tissus périphériques. En effet, elle augmente la translocation du transporteur GLUT-4 du cytoplasme vers la membrane plasmique par l'intermédiaire d'un mécanisme d'exocytose, permettant une entrée importante de glucose dans la cellule. Cette translocation peut être dépendante, ou non de l'activation de PI-3 kinase.

Dans le cas d'une translocation de GLUT-4 dépendante de la PI-3 kinase, la mobilisation du transporteur va dépendre soit de l'activation d'Akt, soit de PKC ζ (protéine kinase impliquée dans le transport de glucose également activée par PDK1).

Lorsque la translocation est indépendante, la voie utilisée est celle du pro-oncogène c-Cbl via l'activation d'une petite protéine G [33]. Ces deux voies fonctionnent de manière synergique et semblent complémentaires.

➤ Synthèse du glycogène

L'insuline permet la stimulation de la glycogène synthase. C'est une glycosyl-transférase essentielle de la glycogénogenèse. En effet, cette enzyme est capable de transférer un radical glucosyl- de l'UDP-glucose à l'extrémité d'une branche d'une molécule de glycogène, en libérant le coenzyme UDP. La régulation de la glycogène synthase dépend de multiples phosphorylations sur plusieurs sérines de l'enzyme. Ces phosphorylations ont pour effet de rendre l'activité de la glycogène synthase dépendante d'un taux élevé de glucose 6-phosphate, c'est à dire moins active.

L'insuline permet d'inhiber la phosphorylation et de favoriser sa déphosphorylation. Elle va aussi inhiber la glycogène phosphatase qui permet la dégradation du glycogène en glucose -1-phosphate.

➤ Néoglucogenèse

Comme précisé dans le paragraphe 2.1.1, le foie est capable de produire du glucose en cas de jeûne prolongé. L'insuline régule ce phénomène négativement, et ce principalement au niveau de la transcription de deux enzymes : la PEPCK et la Glucose-6-Phosphatase. Ces mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés mais la voie de la PI-3 kinase est déterminante par l'activation d'Akt.

1.2.3.2. Métabolisme protéique

L'insuline amplifie la synthèse protéique par l'intermédiaire de plusieurs actions. Elle augmente l'entrée des acides aminés dans les cellules, active des facteurs d'initiation de la traduction des protéines (eEF2B et eEF4E via la PI-3 kinase), et stimule l'élongation des protéines.

1.2.3.3. Métabolisme lipidique

L'insuline accroît la synthèse de lipides et inhibe leur dégradation, elle intensifie l'utilisation du glucose et permet l'activation des différentes enzymes nécessaires à la synthèse lipidique. Parmi elles, la pyruvate déshydrogénase, l'acétyl-CoA carboxylase...

La PDH catalyse la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, stade clé de la synthèse d'acides gras à partir de glucose. Cette enzyme est active sous forme déphosphorylée, l'insuline permet l'activation de sa phosphatase spécifique.

L'ACC permet la modification de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, intermédiaire métabolique de la synthèse des acides gras. Comme précédemment, l'insuline favorise la déphosphorylation et l'activation de l'ACC.

L'insuline induit également la diminution de la lipolyse en inhibant la lipase hormono-sensible. Cette dernière est normalement activée par phosphorylation grâce à une protéine kinase elle-même activée par l'AMPc. L'insuline diminue le taux de ce second messager par l'action d'une phosphodiésterase et permet donc l'inhibition de la lipase.

1.3. Le système hyperglycémiant

Après avoir abordé l'insuline, il est temps de définir le système opposé : le système hyperglycémiant, dont le membre le plus important est le glucagon. Puis nous traiterons brièvement les autres membres de cette famille, à savoir l'adrénaline et le cortisol.

1.3.1. Le glucagon

Le glucagon est un polypeptide monocaténaire constitué de 29 acides aminés qui ne comporte pas de pont disulfure (contrairement à l'insuline). De plus, sa structure secondaire est formée d'une seule hélice α et il ne possède pas de structure tertiaire. Le glucagon est une hormone importante pour maintenir la normoglycémie dans les conditions physiologiques comme le jeûne et l'exercice physique. C'est l'hormone du besoin énergétique.

1.3.1.1. Production et synthèse

La maturation d'une prohormone (le proglucagon) va engendrer la production de glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans et le cerveau ; ou de glicentine, d'oxyntomoduline, et GLP par l'intestin. Il y a un clivage différentiel qui est fonction de l'organe. [34]

La glicentine est susceptible d'être clivée en une molécule de GRPP (glicentin-related-pancreatic peptide) et une molécule d'oxyntomoduline, elle-même clivable en glucagon et un hexapeptide.

La sécrétion de glucagon est principalement contrôlée par le glucose, qui agit en tant qu'inhibiteur.

1.3.1.2. Mode d'action et effets

Les cibles principales du glucagon sont l'hépatocyte, l'adipocyte, les cellules β des îlots de Langerhans, l'hypothalamus, le cœur et les reins. Il exerce son effet par l'intermédiaire d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à l'adénylate cyclase via une protéine G activatrice. La fixation du glucagon sur son récepteur provoque l'activation de protéines kinases dépendantes de l'AMPc qui vont phosphoryler des cibles cellulaires spécifiques (enzymes ou facteurs de transcription).

Au niveau hépatique, son principal effet est d'augmenter la production de glucose en inhibant la glycogénogenèse, et en stimulant la glycogénolyse ainsi que la néoglucogenèse. Il diminue également la glycolyse et permet donc le contrôle de la production hépatique de glucose. On peut donc le caractériser d'hormone hyperglycémisante.

Mais les propriétés du glucagon ne s'arrêtent pas là, il favorise la cétoxydation et inhibe la lipogenèse hépatique, mais également dans le tissu adipeux.

L'hormone diminue la concentration plasmatique en acides aminés. En effet, il augmente leur captation hépatique et leur utilisation dans la néoglucogenèse. Le glucagon stimule aussi la production d'insuline, afin de permettre l'entrée de glucose dans les cellules.

Dans le rein le glucagon favorise l'excrétion urinaire des phosphates et du sodium, tout comme le débit de filtration glomérulaire.

A l'échelle du cœur, il possède des effets chronotropes et inotropes positifs.

1.3.2. L'adrénaline

L'adrénaline est une hormone sécrétée par les médullosurrénales qui possède une action similaire à celle du glucagon, mais avec des effets plus rapides et plus brefs. Elle permet la stimulation de la sécrétion de glucagon.

1.3.3. Le cortisol

Le cortisol est une hormone stéroïdienne synthétisée à partir du cholestérol des lipoprotéines par les corticosurrénales. Produit lors du jeûne prolongé, il active les facteurs de transcription des gènes des protéines de la néoglucogenèse dans le foie, favorise la glycogénogenèse cellulaire, et exerce une action contraire à celle de l'insuline. [35] Il joue un rôle important dans le maintien de la glycémie, notamment lors du stress.

1.3.4. Le cas particulier de la somatostatine

La somatostatine est une hormone synthétisée et sécrétée essentiellement par l'hypothalamus, les cellules δ pancréatiques et la muqueuse intestinale. Elle exerce un contrôle inhibiteur envers la sécrétion de plusieurs hormones pancréatiques, intestinales et hypophysaires, dont l'insuline et le glucagon. La somatostatine n'est donc pas à proprement parlé hyperglycémisante, mais possède bien les deux capacités. Il semblerait néanmoins qu'elle soit beaucoup plus efficace pour inhiber le glucagon par rapport à l'insuline.

On s'aperçoit que l'insuline est prépondérante dans le maintien de l'équilibre glycémique. En effet c'est la seule hormone ayant la capacité de diminuer la glycémie. Un manque ou une absence totale, va entraîner la pathologie diabétique puisqu'aucune autre molécule ne pourra prendre le relais. Mais quelles causes vont entraîner cette insulino-pénie ?

2. Le DT1 : de l'étiologie aux symptômes

« L'histoire naturelle du diabète de type 1 repose sur une cascade d'événements immunologiques d'auto-immunité, conduisant à la destruction des cellules bêta pancréatiques chez un sujet prédisposé génétiquement. » [36] Ce processus a pour conséquence une insulino-pénie lente et progressive qui aboutit à une hyperglycémie permanente et à des signes cliniques importants.

On retrouve plusieurs manifestations permettant de caractériser le DT1 de maladie auto-immune, parmi lesquels la présence d'auto-anticorps, la découverte de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité particulières, la caractérisation des lymphocytes T activés... Même si les étapes successives de la réponse auto-immune sont bien connues, il est en revanche plus complexe de décrire les mécanismes déclenchant l'activation initiale de LT autoréactifs et la rupture de la tolérance immunitaire.

2.1. Les facteurs prédisposants

2.1.1. Une tendance génétique

Des antécédents familiaux sont retrouvés dans 10 à 15% des cas de DT1 [37]. Le risque diffère selon le lien de parenté avec une plus forte importance avec les parents ou frères et sœurs. De plus en comparant les prévalences de DT1 observées chez les fratries comportant au moins un parent diabétique (1er degré) et la population générale, on s'aperçoit d'une importance d'un terrain génétique. Même si l'hérédité joue un rôle dans la transmission de la maladie ce n'est pas la seule responsable. Effectivement, la majorité des malades n'a pas d'antécédents familiaux, ce qui sous-entendrait que des facteurs environnementaux seraient nécessaires à la destruction des cellules β . Ils ne sont toutefois toujours pas identifiés, et cela malgré de plusieurs années de recherche. [38]

Les études ont permis d'identifier une vingtaine de régions génétiques reliées à la maladie. [39] Pour autant, peu de gènes sont précisément identifiés et connus, ce qui permet de caractériser le DT1 comme une pathologie hétérogène, où différentes associations de gènes contribuent à la prédisposition chez des individus différents. Ainsi certaines régions portent à la fois des gènes de prédisposition et des gènes de résistance au diabète.

Parmi les domaines connus, il faut noter l'importance du système HLA de classe II qui serait responsable d'environ 50% de la susceptibilité génétique du DT1 [37, 40]. Le principal facteur est le HLA-DQ, molécule codée par des gènes de DQA1 et DQB1 du chromosome 6. Un second variant de susceptibilité se situe dans la région du gène de l'insuline (IDDM2), contribuant à 10% à la prédisposition génétique du diabète. Cette modification est un polymorphisme du gène de l'insuline en 5', VNTR-INS. [40]

D'autres loci sont également en cause mais ne sont pas encore bien connus, ce qui n'empêche pas une contribution clinique réelle.

2.1.2. L'auto-immunité

Le diabète implique de nombreux antigènes exprimés notamment par les cellules β . Cependant, cette expression n'est pas indispensable puisque les lymphocytes peuvent reconnaître les antigènes intracellulaires présentés par le CMH I. Ces auto-antigènes peuvent aussi être exprimés par d'autres cellules endocrines de l'îlot et par certains neurones.

L'apparition des auto-anticorps est le premier signe détectable de l'auto-immunité. A ce jour, quatre principaux ont été identifiés.

- Les auto-anticorps anti-insuline (IAAs) : absents chez l'Homme sain. Il existe aussi des anticorps anti-pro-insuline potentiellement plus spécifiques.
- Les auto-anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) : ce sont les anticorps les plus fréquents.
- Les auto-anticorps contre la tyrosine phosphatase (anti-IA2) : l'antigène IA-2 a une structure apparentée à celle des tyrosines phosphatases.
- Les auto-anticorps anti-cellules d'îlot (ICA).

D'après les études, une détection de plusieurs de ces auto-anticorps implique un risque élevé de développement de DT1 dans les 5 à 10 années à venir. [41] D'autres anticorps ont été découverts, en particulier vis à vis de GLUT-2, mais leurs significations physiologiques ne sont pas clairement établies.

2.2. Destruction cellulaire et auto-immunité

2.2.1. Mécanismes de la destruction cellulaire

La connaissance des processus destructifs a été décrite grâce à des biopsies pancréatiques effectuées sur des souris NOD (non-sens diabetic), ainsi que des échantillons prélevés chez l'Homme. L'observation des tissus pancréatiques après la découverte de la pathologie montre au sein des îlots de Langerhans une réduction drastique des cellules β , accompagnée d'un infiltrat majoritairement composé de lymphocytes T (CD4+ et CD8+), et également de macrophages et de lymphocytes B[42]. Cette inflammation est communément appelée insulite. Elle représente la réaction auto-immune contre les antigènes exprimés à la surface des cellules β .

Chez l'Homme, les LT CD8+ paraissent responsables de la destruction de la plus grosse partie des cellules β . Cela implique une interaction directe entre ces dernières et les LT puisqu'ils nécessitent un contact avec une molécule pour être actifs. Les deux principaux mécanismes par lesquels les LT CD8 cytotoxiques détruisent leurs cibles activent la mort cellulaire.

Le premier relâche des composants cytotoxiques spécialisés (perforine, granzymes...) contenus dans les LT CD8. Ces dernières sont des sérines protéases. Lorsque les lymphocytes sont activés, un mécanisme d'exocytose permet aux granzymes d'atteindre la cellule à détruire. Elles pénètrent le cytoplasme grâce à l'action des perforines qui dégradent les membranes cellulaires.

Le second mécanisme agit par l'intermédiaire de Fas ligand (Fas-L) qui est induit quand le LT entre en contact avec la cellule cible, en se liant à Fas (CD95) à la surface de celle-ci. Ce ligand n'est pas exprimé constitutivement et nécessite l'activation transcriptionnelle de son gène.

Plusieurs autres processus restent discutés, notamment l'action des cytokines produites par les LT. [43]

2.3. Apparition des symptômes

Le DT1 a très longtemps été décrit comme une pathologie à début brutal avec des importants symptômes. En réalité il existe un terrain génétique de prédisposition où la maladie peut se développer suite à des facteurs déclenchants. L'apparition des auto-anticorps se produit bien avant l'apparition des premiers symptômes. Il existe donc une phase initiale cliniquement asymptomatique correspondant à l'initiation de la réaction auto-immune. Lorsqu'une quantité trop importante de cellules β est détruite la quantité d'insuline sécrétée devient insuffisante et les signes cliniques apparaissent. D'après les registres du réseau Eurodiab et plus particulièrement ceux de la France, la triade de symptômes polyurie, amaigrissement et altération de l'état général est retrouvée chez 41% des patients lors du diagnostic [44]. D'autres symptômes peuvent apparaître très rapidement.

La polyurie est le plus fréquent. Lorsque la glycémie devient trop importante, la capacité de réabsorption du glucose par le rein est dépassée, ce qui engendre une glucosurie avec polyurie.

Une polydipsie témoignant la fuite hydrique peut également apparaître, tout comme une polyphagie du fait que les cellules utilisatrices de glucose se trouvent en état de jeûne. L'amaigrissement est lié à la diminution des masses musculaires et adipeuses. La non-spécificité de ces troubles rend le diagnostic difficile et retarde souvent la prise en charge. Le problème étant qu'en l'absence d'insulinothérapie substitutive, l'évolution certaine se fera vers l'acidocétose diabétique que nous détaillerons par la suite et qui peut être fatale.

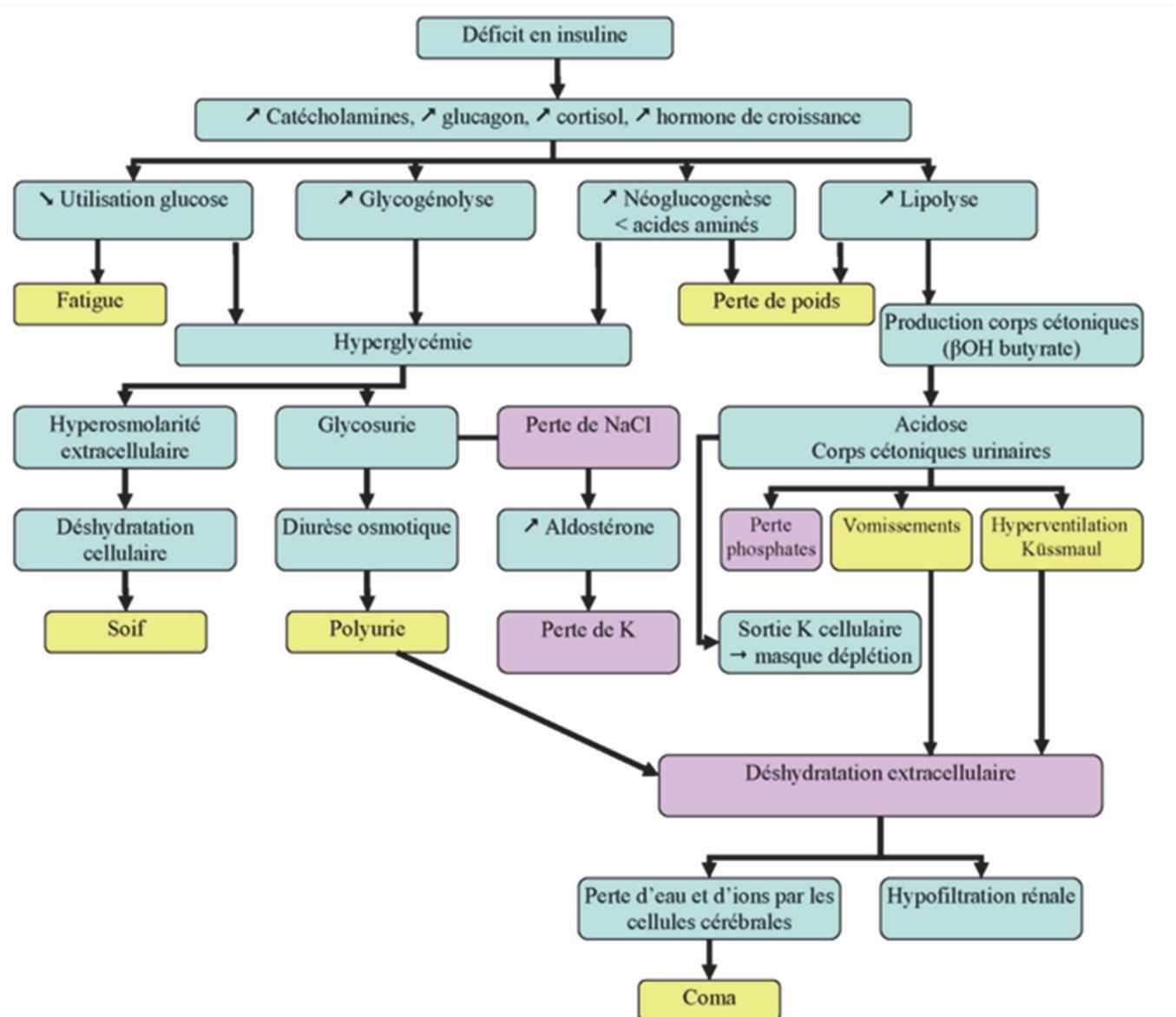


Figure 10 : Physiopathologie de l'acidocétose. Signes cliniques en jaune, désordres hydroélectrolytiques en mauve. [45]

2.3.1. Particularités des premières semaines

Quelques semaines après l'apparition de la maladie, les glycémies peuvent être quasiment normales, voire en dessous de l'objectif thérapeutique fixé. Ceci peut parfois entraîner une diminution significative des quantités d'insuline. Cette phase relativement calme est quelquefois dénommée « lune de miel » : les besoins en insuline peuvent avoir diminués de moitié. Il est même possible d'arrêter temporairement l'utilisation d'une insuline (souvent la rapide), tant les besoins sont moindres. Mais cette phase n'est que temporaire et rapidement, l'insulite revient.

3. Les complications du diabète

Les personnes diabétiques sont à risque de développer divers problèmes de santé potentiellement dramatiques. Une glycémie continuellement élevée peut engendrer plusieurs pathologies touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les nerfs et les reins. Dans les pays à revenu élevé, le diabète est une des premières causes de maladie cardiovasculaire, d'insuffisance rénale, de cécité et d'amputation des membres inférieurs. [46]

On classera ici ces complications en deux catégories : les complications métaboliques aiguës et les chroniques.

3.1. Les complications métaboliques aiguës

3.1.1. L'hypoglycémie

Elle est fréquente chez le diabétique de type 1, patient sous insuline. Ses principales causes sont une erreur de posologie insulinaire, une activité physique inhabituelle, un apport alimentaire inadéquat (retard ou oubli de repas, apport insuffisant en glucides ou malabsorption, vomissement...)

L'hypoglycémie est un obstacle majeur à l'obtention d'un bon équilibre glycémique. Elle est fréquente, désagréable mais rarement dangereuse : il suffit d'un ou deux sucres, de miel, de confiture, d'un verre de soda ou d'une pâte de fruit pour faire remonter le taux à une valeur normale, éventuellement une injection de glucagon en cas d'urgence. Il faut cependant rester vigilant, une trop forte hypoglycémie peut entraîner un coma hypoglycémique, parfois mortel (déshydratation, insuffisant rénal...).

Les principaux symptômes sont : mains moites, sueurs, pâleur, faim, tachycardie, céphalées, troubles du comportement, convulsions, coma. Il est donc particulièrement important d'éduquer le jeune patient ainsi que sa famille à sa maladie et à l'autocontrôle glycémique, choses qui seront plus amplement détaillées dans les prochains chapitres.

Tout coma chez un diabétique traité par insuline doit être considéré comme une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire. Le traitement en question est composé de glucosés hypertoniques et de glucagon en ambulatoire.

3.1.2. L'acidocétose diabétique

Il s'agit d'une complication grave pouvant mettre le pronostic vital en jeu. Elle intervient la plupart du temps lors de la découverte du diabète ou à l'occasion d'une rupture thérapeutique (obstruction de la pompe à insuline, erreur de posologie...) pour les carences absolues ou lors d'une dose d'insuline inadaptée en cas de maladie intercurrente (principalement en cas d'infection).

La cause de cette complication est la carence en insuline dans l'organisme. Celle-ci entraîne la mise en route de la voie catabolique et permet à l'organisme de puiser dans ses réserves. Les muscles, le cœur en particulier, utilisent les acides gras provenant du tissu adipeux et les corps cétoniques produits par leur métabolisme hépatique. Le système nerveux, le cerveau principalement, a besoin d'énergie à défaut de glucose intracellulaire. L'insulinémie conduit à une hyperglycémie associée à une augmentation des hormones comme le glucagon ou le cortisol, ainsi que la hausse de production de glucose hépatique. Le manque d'insuline et l'augmentation des hormones de la contre régulation de la glycémie stimulent la β -oxydation des acides gras et la lipolyse afin de trouver une source d'énergie pour remplacer le glucose. Cela engendre une fabrication de corps cétoniques qui diminuent le pH du sang, d'où l'apparition d'une acidose aggravée par la déshydratation.

Manque d'insuline

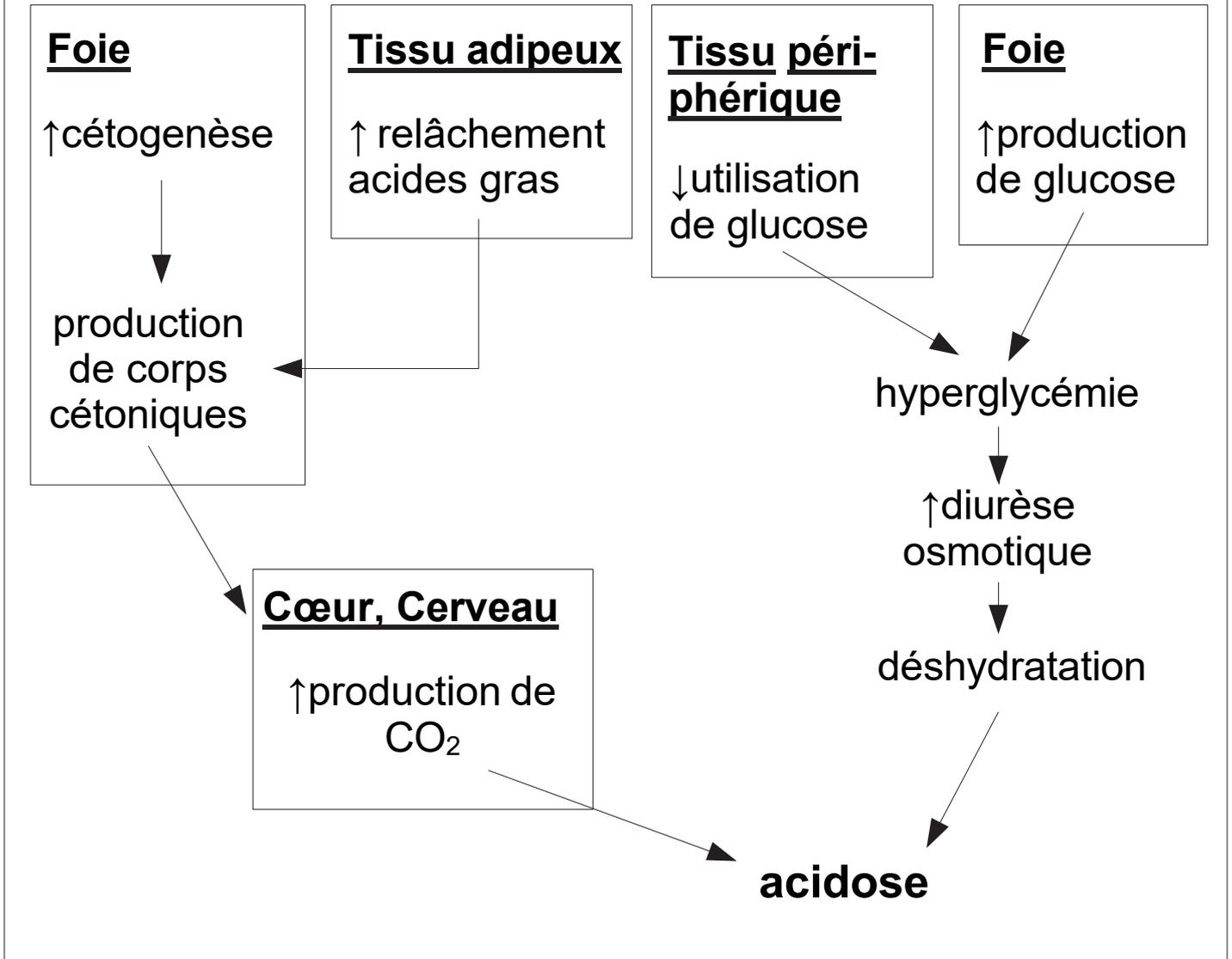


Figure 11 : Schéma explicatif de l'apparition de la cétose diabétique

Cliniquement on observe dans un premier temps une phase de cétose simple : des symptômes liés à l'hyperglycémie (polydipsie-polyurie engendrant une déshydratation extracellulaire), des symptômes liés à l'accumulation des corps cétoniques (douleurs abdominales, nausées, vomissements...), et une haleine à l'odeur caractéristique d'acétone (conséquence de la décarboxylation et de l'élimination de certaines cétones par voie respiratoire). Viennent ensuite s'ajouter les symptômes typiques de l'acidose métabolique : une polypnée dite « dyspnée de Kussmaul », des troubles de la conscience, une majoration des signes digestifs pouvant simuler à tort une urgence chirurgicale [47], la déshydratation à

prédominance extracellulaire s'intensifie (hypotension, pli cutané) parfois en association avec une action intracellulaire en présence de forte hyperglycémie (soif, sécheresse buccale). L'acidocétose peut également entraîner des complications infectieuses (pneumopathies, infections urinaires...), thrombo-emboliques, iatrogènes (hyperkaliémie, œdème cérébral)...

L'acidocétose peut être détectée de plusieurs manières. Une glycémie capillaire supérieure à 2,55g/L, une acétonémie capillaire supérieure à 0,6 mmol/L ou une bandelette urinaire fortement positive au sucre et aux corps cétoniques sont les diagnostics les plus courants, même s'ils ne sont pas suffisants pour établir la sévérité de l'acidocétose. Il existe d'autres examens complémentaires de confirmation parmi lesquels la réalisation du pH artériel, d'une créatininémie, d'un ionogramme, d'une NFS...

Le traitement repose sur la correction des désordres exprimés précédemment et peut nécessiter une hospitalisation d'urgence [48]. Il est basé sur la correction de la glycémie (insulinothérapie IV à raison de 5 à 10 UI/h) et de la déshydratation, sur la restauration de la volémie, sur la compensation des pertes en potassium ainsi que sur le traitement du supposé facteur déclenchant. Une hospitalisation en service de réanimation doit être envisagée en cas d'acidose majeure, de kaliémie inférieure à 4mEq/L, de défaillance cardiovasculaire ou de troubles de la conscience avec coma profond.

3.1.3. Le coma hyperosmolaire

Cet état est relativement rare chez l'enfant et survient plutôt chez le sujet âgé ou le diabétique de type 2 méconnu. C'est pourquoi nous n'aborderons que brièvement le sujet ici. On retrouve dans cet état une association d'hyperglycémie élevée (supérieure ou égale à 6g/L) et d'une osmolalité supérieure ou égale à 320-350 mOsm/kg mais une absence d'acidose et de cétonémie notables. [49]

La cause déclenchante est un facteur externe aggravant l'hyperglycémie et/ou la déshydratation (infections aiguës, AVC, infarctus...). Les priorités sont la correction de l'hypovolémie grâce à une réhydratation par une solution salée isotonique, la rectification de la glycémie et la prévention de l'insuffisance rénale et du collapsus.

3.1.4. L'acidose lactique

L'acidose lactique est la conséquence du catabolisme anaérobie du cycle de Krebs. L'acide lactique est normalement métabolisé par le foie à partir de glucose puis de pyruvate. Les principaux signes cliniques sont une tachypnée, une fatigue musculaire importante, une hypothermie et des douleurs abdominales. Le diagnostic est posé avec un taux de lactate artériel dans le sang total supérieur à 5 ou 6 mmol/L et par un pH artériel inférieur ou égal à 7,35. [50]

L'acidose lactique survient généralement chez le diabétique de type 2 (utilisation de metformine) mais peut aussi apparaître lors de défauts du métabolisme énergétique (insuffisance hépatique ou rénale, cancer, épilepsie...); ce qui justifie de ne pas développer outre mesure cette complication ici.

L'acidose lactique signe donc l'accumulation à la fois de lactate et d'ion H^+ , alors que la seule élévation en lactate est désignée par le terme d'hyperlactatémie. En situation d'anoxie tissulaire, l'équilibre pyruvate/lactate se déplace dans le sens de ce dernier. Ses possibilités d'utilisation et d'élimination sont donc dépassées, ce qui permet l'installation d'une acidose métabolique.

Le traitement habituel repose sur le rétablissement de l'état ventilatoire et hémodynamique (dialyse, soluté bicarbonaté...) et une épuration extracorporelle (dialyse).

3.2. Les complications métaboliques chroniques

Elles apparaissent à plus long terme que les complications aiguës. Les conséquences cliniques les plus classiques se situent au niveau du rein, de la rétine, des nerfs et de la paroi des gros vaisseaux. Les trois premières sont communément associées à la micro-angiopathie diabétique, alors que les lésions de la paroi des vaisseaux plus importants participent à la macro-angiopathie. S'il est acquis que l'hyperglycémie chronique est la cause principale des lésions des micro-vaisseaux, il n'est pas certain que ce soit la seule. En effet, on peut observer des perturbations hémodynamiques dès les premières heures d'hyperglycémie.

On distingue plusieurs causes associées, parmi lesquelles on peut citer hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le tabagisme.

3.2.1. Microangiopathies

Les microangiopathies sont des complications spécifiques du diabète qui touchent les petits vaisseaux du rein (néphropathie), de la rétine (rétinopathie) ou du système nerveux (neuropathie).

Toutes les études de suivi prospectif de patients diabétiques précisent qu'une durée minimale de 5 ans d'hyperglycémie est nécessaire pour l'apparition des premières lésions cliniquement significatives : micro-albuminurie, micro-anévrysmes rétiniens, neuropathie. [51]

En effet cette hyperglycémie chronique est responsable :

- d'un épaissement des membranes basales des microvaisseaux (modification considérée comme l'une des lésions les plus caractéristiques de la néphropathie diabétique [52] ;
- d'une prolifération pathologique, hétérogénéité, dysfonction et mort des cellules endothéliales (en particulier au niveau de la rétine) ;
- de la disparition des péricytes (cellules contractiles de la paroi des vaisseaux permettant leur tonus), sensibles à la toxicité de la trop grande concentration de glucose ;
- une glycation des protéines (dont l'hémoglobine), qui engendre une altération de structure et de fonction de celles-ci.

3.2.1.1. Rétinopathie diabétique (RD)

La RD est une cause importante de cécité en France, et la première chez les moins de 50 ans d'après l'INSEE. Sa prévalence est proportionnelle à l'hyperglycémie chronique ainsi qu'à la durée du diabète.

Son évolution est lente et progressive, elle demeure longtemps asymptomatique. L'apparition de troubles fonctionnels oculaires (douleur, baisse de l'acuité visuelle...) est signe de stade avancé et de mauvais pronostic. Lorsque l'ischémie rétinienne devient trop étendue il y a apparition de vaisseaux à la surface de la rétine, c'est la RD proliférante, qui peut conduire à un glaucome dans les stades les plus avancés.

Un examen ophtalmologique précoce dès le diagnostic diabétique posé, puis un suivi régulier sont impératifs afin d'éviter une évolution vers les complications les plus graves. Le

fond d'œil après dilatation pupillaire (FO) est l'élément clef de dépistage. Une angiographie en fluorescence, qui permet de préciser le niveau de gravité de la RD, peut être utilisée en complément. Celle-ci visualise l'étendue de l'ischémie rétinienne. Cette technique, coûteuse et invasive, n'est donc pas utilisée comme moyen de dépistage. Enfin la tomographie en cohérence optique (OCT) présente un intérêt dans la prise en charge de l'œdème maculaire puisqu'elle détecte, de façon subjective, les épaissements rétiens maculaires.

Le FO permet la recherche de multiples facteurs chez le diabétique :

- les micro-anévrysmes rétiens et hémorragies rétiennes ponctiformes. Ils constituent les signes les plus précoces de la RD et apparaissent sous forme de petites ponctuations rouges, prédominants au pôle postérieur.
- les nodules cotonneux (petits amas blancs duveteux superficiels), signe d'une occlusion artériolaire pré-capillaire. Leur nombre élevé traduit une poussée évolutive de la RD.
- les anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), témoins de l'ischémie.
- les hémorragies intrarétiniennes dites « en taches », plus grandes que les ponctiformes, et les anomalies veineuses (dilatation irrégulière ou boucles veineuses), qui évoquent une ischémie sévère.

Il existe un consensus pour recommander un FO annuel chez le diabétique, même si la RD ne survient généralement pas avant plusieurs années d'évolution du diabète. Il n'est toutefois pas nécessaire d'effectuer d'examen ophtalmologique avant l'âge de 10 ans.

La prise en charge de la RD correspond essentiellement à celle du diabète puisque son incidence et sa progression est en rapport direct avec l'équilibre glycémique. [53]

A ce jour, seul le traitement par laser permet d'empêcher les complications de la RD proliférante et de stabiliser la baisse visuelle liée à l'œdème maculaire. D'autres méthodes sont testées mais n'ont pas encore démontré de réelle efficacité (aspirine, lisinopril...).

D'autres complications oculaires du diabète peuvent apparaître à une fréquence moins importante de la RD comme les anomalies cornéennes ou du cristallin (cataracte...).

3.2.1.2. Néphropathie diabétique (ND)

La ND est une pathologie glomérulaire secondaire au diabète. Elle associe protéinurie (majoritairement constituée d'albumine), hypertension artérielle et diminution de la filtration glomérulaire. Le premier stade de la ND est représenté par une micro-albuminurie, avant d'évoluer vers une protéinurie avérée. La micro-albuminurie est donc l'étape la plus précoce, bien que silencieuse, de la ND. Lors de cette première phase, il n'existe pas encore de lésion histologique, la seule anomalie est l'élévation du débit de filtration glomérulaire induite par l'hyperglycémie. Les médiateurs du système rénine-angiotensine augmentent la pression dans le glomérule, tandis que les médiateurs vasodilatateurs censés rétablir l'équilibre ne peuvent plus suivre.

Cette situation engendre à plus long terme des résistances vasculaires et une augmentation de la masse rénale. Au niveau tissulaire, on observe de nombreux bouleversements parmi lesquels une hypertrophie glomérulaire, puis dans un second temps un épaississement de la membrane basale, et finalement une expansion du mésangium. Ce n'est qu'au stade de ND avérée qu'apparaissent des symptômes plus importants (œdèmes des membres inférieurs, HTA, augmentation de la créatininémie...).

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

Tableau 3 : Les différents stades de la ND [55]

Le caractère diabétique de la néphropathie repose sur plusieurs critères : un long passé d'hyperglycémie, la présence d'une protéinurie, le diagnostic d'une RD [54].

Tout d'abord, il est important de vérifier l'absence d'excrétion urinaire d'albumine après la découverte du DT1. Ce contrôle devra ensuite s'organiser annuellement au minimum. En cas d'albuminurie, une confirmation devra être effectuée au cours des consultations suivantes. En présence d'une ND validée, une échographie rénale et un doppler devront être effectués.

La prise en charge est, comme pour la RD, globale. Son objectif est la régulation de l'équilibre glycémique et de la pression artérielle, la diminution de la protéinurie, ainsi que la correction des différents facteurs associés (dyslipidémie, obésité abdominale...)

3.2.1.3. Neuropathies diabétiques (NrD)

A ce jour, le diabète est la première cause de neuropathie mondiale. La prévalence des neuropathies augmente proportionnellement en fonction de la durée du diabète. Des symptômes de neuropathie sont observés chez 8% des patients lors du diagnostic du diabète et chez 50% des personnes réexaminées plusieurs dizaines d'années plus tard. [56]

La NrD est une atteinte nerveuse. Elle peut toucher le système nerveux périphérique ou le système nerveux autonome. Sa gravité peut être variable en fonction de la zone affectée. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, même si la principale cause demeure l'hyperglycémie chronique.

➤ Neuropathie périphérique

Le tableau clinique est assez classique. On rencontre tout d'abord une perte de sensibilité commençant dans la partie distale des membres inférieurs, puis se rapprochant petit à petit du tronc, pouvant même parfois gagner les membres supérieurs du bout des doigts jusqu'à la partie proximale. Le déficit sensitif peut encore s'accentuer ce qui peut engendrer une anesthésie de la partie antérieure du tronc ou une atteinte des apophyses épineuses de la colonne vertébrale. Les nerfs crâniens ou faciaux sont également susceptibles d'être lésés.

➤ Neuropathie autonome

L'atteinte du SNA est une spécificité de la NrD. Sa sévérité peut dérégler le contrôle glycémique, et dans certains cas engager le pronostic vital puisqu'elle peut altérer différents organes. [57]

3.2.1.4. Troubles divers

➤ Troubles circulatoires

L'hypotension orthostatique est une évolution courante de la NrD. On note aussi étourdissements, perturbations visuelles ou vomissements. On remarque au stade initial une atteinte végétative cardiaque qui cause une tachycardie. Par la suite le cœur ralentit par l'altération du système sympathique : il y a donc apparition d'une hypotension orthostatique.

➤ Troubles du tractus digestifs

La gastroparésie est un problème fréquent chez le diabétique de type 1. On trouve un retard à l'évacuation gastrique, vomissements d'aliments ingérés plusieurs heures auparavant... Cela peut conduire à des déséquilibres glycémiques, particulièrement des hypoglycémies post-prandiales. En effet, le sucre sera absorbé par l'organisme avec un effet retard, ce qui a pour conséquence de ne pas augmenter le taux de glucose dans le sang. De plus cela désynchronise les injections d'insuline avec les repas ce qui empire les hypoglycémies. L'atteinte du transit intestinal se traduit par des diarrhées intermittentes et une incontinence ano-rectale responsables de désordres électrolytiques importants.

➤ Troubles de la miction

On trouve tout d'abord un défaut d'innervation sensitive de la vessie. Cela contribue à une augmentation du volume résiduel, un espacement du besoin d'uriner, à une hypotonie du sphincter causant un reflux urinaire favorisant les infections urinaires hautes.

3.2.2. Macroangiopathies

Il s'agit d'une altération des artères de moyen et gros calibre (coronaires, artères des membres inférieurs, du cou de la tête...

Le diabète est un facteur de risque majeur de mortalité cardiovasculaire. Le risque coronarien n'est cependant pas proportionnel à l'hyperglycémie, on parle de potentialisation de l'apparition d'athérosclérose. Les autres éléments prédisposants sont l'HTA, l'hyperlipidémie,

les antécédents familiaux de pathologie cardiovasculaire, le tabac, l'obésité, la sédentarité... On note deux mécanismes distincts impliqués dans la dégradation des artères : l'artériosclérose et l'athérosclérose.

La première est caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de l'ensemble de la paroi artérielle.

La seconde est un type d'anomalie histopathologique : l'athérome. Celui-ci se définit par l'accumulation de lipides et de différents éléments fibreux dans les artères de moyen et gros calibre. Cet agrégat étant susceptible de mener à des accidents ischémiques ou thrombotiques.

- Hypertension artérielle

L'HTA est souvent secondaire à une néphropathie chez le sujet diabétique de type 1

L'augmentation des débits cardiaques, rénaux et oculaires, ainsi que des résistances périphériques vont causer une élévation des pressions hydrostatiques capillaires.

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

C'est une complication classique de la macro-angiopathie diabétique même si son diagnostic est régulièrement complexe (les diabétiques claudiquent peu, faible valeur prédictive de la palpation du pouls...). Son incidence est proportionnelle à l'âge du malade.

- Pied diabétique

Il s'agit d'une complication mal connue qui va concerner plusieurs disciplines médicales. Même si 2/3 des hospitalisations pour traitement des pieds diabétiques concernent des hommes d'âge moyen de 66,6 ans il est primordial d'éduquer les jeunes diabétiques dès leur enfance pour limiter les risques d'amputation [58]. En effet, les aspects fondamentaux de la prise en charge sont la suppression totale de l'appui et la revascularisation artérielle, les pansements les plus sophistiqués n'ont qu'une faible efficacité sans ces conditions. En règle générale, l'origine de la plaie est mécanique (frottements, ongle incarné...). Cette dernière passe inaperçue en raison de l'absence de sensibilité liée à la neuropathie associée. Puis la plaie s'infecte en commençant par la peau et pouvant atteindre l'os. Cette analgésie va nécessiter une attention particulière aux pieds ainsi qu'aux soins à y apporter.

DEUXIEME PARTIE :

DES MESURES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES À

L'INSULINOTHÉRAPIE

Faute de traitement préventif et curatif du DT1, la seule alternative est la complémentation en insuline exogène. Lorsque le patient souffre d'une insulino-pénie totale, la supplémentation insulinique devient vitale. Toute interruption engendrera hyperglycémie, cétose puis acidocétose susceptible d'engager le pronostic vital. Que la déficience insulinosécrétoire soit totale ou non, l'association du sucre à la pathologie demeure primordiale et nécessite une hygiène de vie et un régime alimentaire rigoureux.

1. Les mesures hygiéno-diététiques

1.1. Place de la diététique

Les mesures hygiéno-diététiques sont une des bases fondamentales de la prise en charge du diabète tout type confondu [59]. La notion d'équilibre alimentaire dépend d'une répartition équilibrée des nutriments permettant de couvrir sans excès les besoins énergétiques. Peu d'études sont malheureusement disponibles puisque les essais interventionnels randomisés de longue durée sont beaucoup plus difficiles à réaliser dans le domaine de la nutrition que dans celui de la pharmacologie.

Cependant, il est à noter qu'à l'heure actuelle l'ensemble de la communauté scientifique considère que les besoins nutritionnels d'un individu diabétique sont similaires à ceux d'un individu non diabétique de même sexe, âge, poids et activité physique. Cela confirme qu'il n'y a pas de « régime diabétique », mais que certaines différences persistent notamment dans la régularité et la répartition des prises glucidiques. [60]

Même si un régime proprement dit n'est pas conseillé il sera important de réduire les fluctuations glycémiques (hyper et hypo). Il sera donc primordial que les parents et les enfants soient sensibilisés à ce problème et surtout qu'un apprentissage des valeurs énergétiques des aliments leur soit enseigné.

Le régime alimentaire devra être personnalisé et adapté à l'âge et au poids. Il a pour but de permettre une croissance staturale normale de l'enfant, de limiter les hyperglycémies post-prandiales précoces et les hypoglycémies post-prandiales tardives ou nocturnes.

Les glucides représentent la moitié de la ration calorique totale, sous forme de glucides lents, dont la répartition dépend du schéma insulinaire. Une collation en milieu de matinée est importante dans le schéma conventionnel (voir plus bas) pour prévenir une hypoglycémie à midi. Les lipides et les protéines représentent respectivement 30 et 20% de la ration calorique totale. Les sucres rapides et les boissons très sucrées de type soda doivent être un maximum évitées.

1.2. Education thérapeutique de l'enfant et sa famille

Les compétences et la prise en charge varient suivant l'âge. Dans un premier temps l'équipe médicale devra transmettre des connaissances afin d'assurer la sécurité de l'enfant à son retour au domicile. L'enseignement sera par la suite développé et précisé au fur et à mesure des consultations avec les équipes pédagogiques et médicales. L'enfant pourra rapidement réaliser différents gestes comme les mesures de glycémie mais il ne devra pas engager sa responsabilité dans le traitement de manière trop précoce, car celle-ci, en raison de la lourdeur ressentie, pourra engendrer un état morose ou dépressif. [61]

Le principe de l'éducation thérapeutique (ET) repose sur l'apprentissage à l'auto-contrôle glycémique, le calcul des doses d'insuline à administrer en fonction des résultats et de l'activité physique ou sportive et des apports glucidiques. Le but de cette éducation est la normalisation de la glycémie et le bien-être du patient. Elle vise à lisser le plus possible les apports en hydrates de carbone et permet au patient et sa famille une meilleure connaissance et approche de sa pathologie. Les objectifs thérapeutiques sont souvent exprimés en pourcentage d'hémoglobine glyquée.

Groupe d'âge	HbA _{1c}	Commentaires
< 6 ans, préscolaires	< 8,5%, mais > 7,5%	Les risques d'hypoglycémies sont les plus importants ainsi que les séquelles
6-12 ans, prépubères	< 8%	Les risques d'hypoglycémies sont moindres ainsi que les complications
13-19 ans	< 7,5%	Les risques d'hypoglycémies sont moindres, mais varient beaucoup selon le développement de l'enfant. Si le risque d'hypoglycémie est faible, le but est HbA _{1c} < 7%
Adultes	< 7%	

Tableau 4 : Objectifs d'hémoglobine glyquée selon l'âge [76]

2. Insulinothérapie dans le diabète de type 1

Comme précédemment vu, le DT1 est secondaire à une destruction cellulaire pancréatique, régulièrement de cause auto-immune. La résultante est une carence plus ou moins totale en insuline, ce qui justifie et requiert un apport exogène. Cette complémentation doit être mise en œuvre dès la découverte de la maladie et cela en même temps que les mesures et conseils hygiéno-diététiques. Toute interruption du traitement provoquerait en quelques heures hyperglycémie et cétose, ainsi que leurs symptômes associés (polydipsie, polyurie, fatigue, vomissements...), puis acidocétose pouvant engager le pronostic vital. Au-delà de cet impératif absolu, l'intérêt de l'insulinothérapie est également la prévention des complications à plus ou moins long terme, comme vu précédemment.

Il faut noter que la régulation glycémique, au contraire des autres moyens de contrôle rencontrés en endocrinologie, est très finement régulée et cela à court terme en fonction de toutes les perturbations internes ou externes possibles (stress, infections, alimentation...).

La glycémie normale moyenne d'un sujet jeune se situera entre 0,7 et 0,8 g/L à jeun et pourra atteindre 1,2 ou 1,3 g/L en période post-prandiale. On peut aussi trouver des variations plus minimales pendant certains moments de la journée, notamment une glycémie particulièrement basse vers 2h du matin (0,6-0,7 g/L). [62]

On s'aperçoit que l'insulinothérapie devra être la plus proche possible du modèle naturel de régulation insulinique, que ce soit en termes de précision, de sensibilité, de régularité. Elle devra également être indissociable de la prise alimentaire avec qui elle forme un couple immuable.

2.1. Objectifs et outils de l'insulinothérapie

Le DT1, en raison de la carence d'insuline, demande de copier le plus drastiquement possible la sécrétion d'insuline physiologique : la sécrétion basale et les décharges survenant lors des repas. Même si les objectifs ont beaucoup évolué avec l'avancée de la recherche et les connaissances de la pathologie, l'administration exogène peine à reproduire le modèle physiologique. Le fait notamment que l'absorption des glucides soit très variable ne fait qu'augmenter le manque de reproductibilité des profils glycémiques. Par exemple, deux repas contenant une dose identique de glucides ne se traduiront pas nécessairement par une élévation glycémique similaire du fait de la cuisson, des associations à d'autres aliments, d'une différence de vidange gastrique... Le but ultime des mesures diététiques est de réduire au maximum les carences en proposant un programme nutritionnel dans lequel les quantités de glucides doivent être relativement constantes.

2.1.1. Les différentes catégories d'insuline

Depuis la découverte de l'insuline en 1921 les scientifiques s'évertuent à synthétiser et à produire différentes sortes d'insuline. L'insuline naturelle (dite insuline ordinaire ou régulière) a une durée d'action relativement courte, ce qui nécessite un nombre d'injections important. C'est pourquoi une des voies de recherche a été l'augmentation de cette durée afin de limiter cette contrainte. Ceci explique le mode de classification actuel des insulines : ultra rapides (analogues rapides), rapides (insulines régulières), intermédiaires (NPH ou Neutral Protamine Hagedorn), lentes (analogues prolongés). Il existe aussi des mélanges associant de l'insuline rapide à de l'insuline NPH ou un analogue rapide à de l'insuline NPH.

Pour simplifier on considère une durée d'action de 3h pour les analogues rapides, de 6h pour les insulines régulières, de 12h pour les insulines intermédiaires, de 24h pour les insulines lentes et d'environ 48h pour les insulines ultra lentes (dégludec).

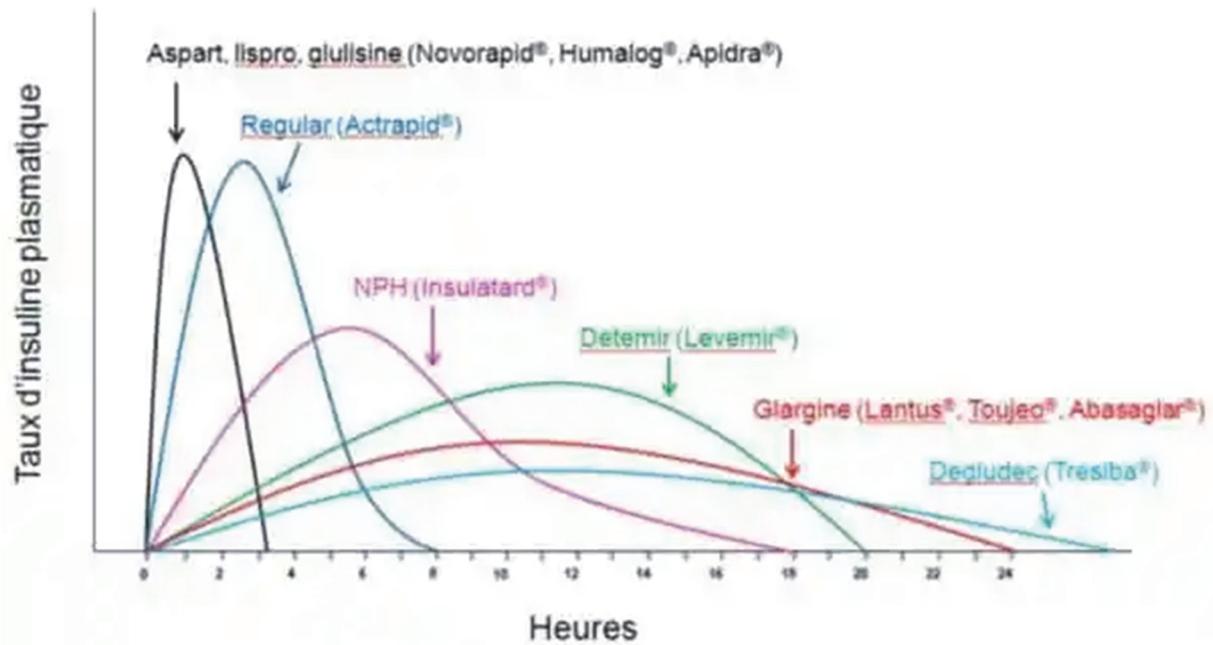


Figure 12 : Profils des différentes sortes d'insuline en fonction de leur durée d'action [63]

Mais la durée d'action n'est pas l'unique facteur déterminant, il faut également prendre en compte d'autres facteurs parmi lesquels le délai et le pic d'action.

Type d'insuline	Exemples	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Analogues d'action rapide (ultra-rapide)	Novorapid : insuline aspart Humalog : insuline lispro	10-20 min	1-3h 30min-1h	3-5h 2-5h
Insulines rapides humaine	Actrapid, Umuline	30 min	2-4h	6h
Insulines intermédiaires	Insulatard	1h30	4-6h	8-16h
NPH humaines	Umuline NPH	1h	2-8h	18-20h
Insulines biphasiques	HumalogMix25	15 min	30-70 min	15h
Analogues d'action lente	Lantus : insuline glargine Levemir : insuline détémir		Pas de pic, concentration moyenne après 6-8h	22-24h 20-24h
Analogues mélange fixe	NovoMix	10-20 min	1-4h	jusqu'à 24h

Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des différentes insulines [64]

Il est tout de même à noter qu'il existe des variabilités inter et intra individuelles des propriétés pharmacocinétiques, variabilités qui sont d'autant plus faibles que l'insuline est rapide [65].

Nous avons vu dans les parties précédentes que l'insuline est une protéine constituée de deux chaînes polypeptidiques de 21 (chaîne A) et 30 (chaîne B) acides aminés. L'insuline

ordinaire à tendance à se complexer en hexamères, ce qui explique que son action après injection sous-cutanée ne soit pas immédiate et que son action se prolonge pendant plusieurs heures. La partie moléculaire responsable de l'auto-agrégation est localisée sur la partie terminale de la chaîne B, ce qui justifie que la plupart des modifications lors de la fabrication des analogues rapides s'effectue sur ces acides aminés.

Mais pourquoi créer autant de différents profils d'insuline ? Pour répondre à cette question, il faut observer de plus près la sécrétion d'insuline chez un individu sain. A l'état normal, la sécrétion insulinique peut être séparée en deux sortes : la sécrétion basale et la post-prandiale.

La première permet la régulation de la glycémie lors du jeûne et plus globalement entre les repas. Celle-ci est soumise à des fluctuations liées à la variation des besoins insuliniques qui sont faibles en milieu de nuit et importants lors du réveil (phénomène de l'aube). [66] L'amplitude de la sécrétion basale reste cependant modérée, si bien qu'on la considère parfois comme étant relativement constante.

Concernant la période prandiale ou post-prandiale, il s'agit d'un modèle de sécrétion particulier. En effet cela nécessite une rapide adaptation à l'augmentation glycémique engendrée par l'absorption de glucose alimentaire. Cette production d'insuline est maximale environ 30 min après le début du repas puis diminue progressivement jusqu'à revenir à un niveau basal en environ 2h.

Pour se rapprocher le plus possible de l'insulinosécrétion physiologique, il est donc nécessaire de disposer d'insuline à action prolongée dont la durée d'action doit être de plus ou moins 24h avec une faible variation de concentration (basale), ainsi que d'analogues rapides afin de recréer les décharges insuliniques prandiales avec une activité courte et un délai d'action rapide (aux alentours de 60 min).

Les insulines intermédiaires (NPH) sont généralement utilisées pour assurer l'imprégnation basale. Elles ont un profil d'action trop court et insuffisamment stable pour que cette fonction soit assurée convenablement. Deux injections de NPH journalières sont requises pour couvrir les besoins de base (durée d'action de 10-12h en règle générale). Mais ce modèle ne couvre pas les besoins plus importants d'insuline au petit matin, tout en possédant un pic de concentration au milieu de la nuit, c'est à dire au moment où les besoins en insuline sont les plus faibles.

Malgré toutes ces possibilités il est difficilement faisable, pour ne pas dire impossible, de coller à la production physiologique. L'insulinothérapie doit fatalement être associée à l'alimentation du fait de l'indissociabilité de ce couple. Cette problématique va justifier une implication et une compréhension de la pathologie du patient et de sa famille, ainsi qu'une coordination de ces derniers avec les équipes médicales. La complexité d'imiter la production naturelle d'insuline peut demander un « sacrifice » alimentaire et le suivi de certaines règles.

Toutes ces conditions expliquent l'alternance de périodes d'hyper et d'hypoglycémie, plus ou moins contrôlées et à fréquences variables, qui pourront être limitées avec une bonne éducation thérapeutique de la famille du patient.

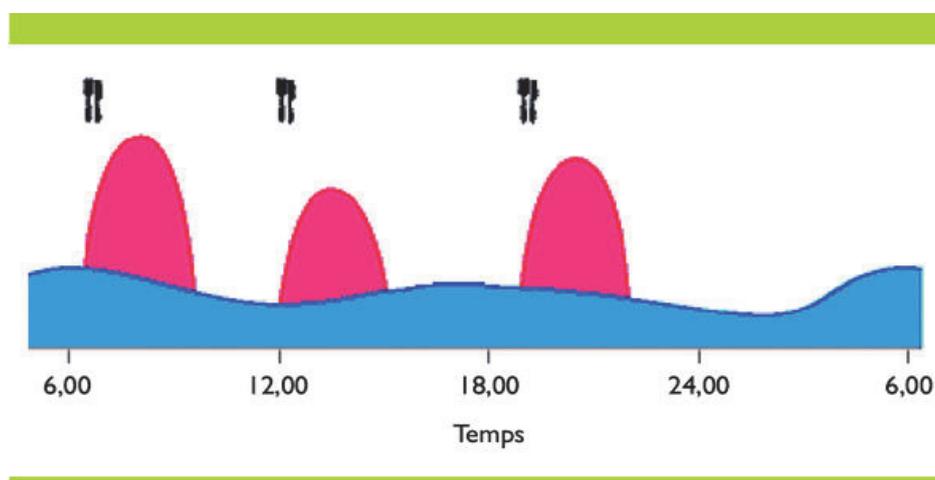


Figure 13 : profil de la sécrétion physiologique d'insuline sur 24h avec sécrétion basale et pics prandiaux. Les couverts représentent les repas. [76]

2.1.2. Quels sont les objectifs ?

Historiquement, l'objectif était d'assurer la survie du malade en prévenant les complications les plus graves (acidocétose, coma hypoglycémique). De nos jours un traitement bien suivi permet le plus souvent d'obtenir des profils glycémiques se rapprochant de la normale, afin d'éviter l'apparition de complications à plus long terme. Néanmoins, l'insulinothérapie est un traitement fastidieux et « à vie ». Le patient devra lui-même mesurer sa glycémie et adapter les doses d'insuline à s'administrer, ce qui explique le caractère indispensable de l'éducation thérapeutique du jeune patient et de sa famille. Ils devront maîtriser les modalités d'injection, l'autosurveillance avec le report sur un carnet de surveillance, les objectifs glycémiques, les adaptations de dose (selon les mesures, les apports glucidiques, l'activité physique ou une situation pathologique).

2.1.2.1. Carnet d'autosurveillance glycémique

L'apprentissage de la pathologie diabétique ne peut se faire convenablement sans tenir un « journal de bord » que constitue le carnet d'autosurveillance. Il permet, en plus d'un contrôle du praticien, de garder en mémoire écrite et visuelle les glycémies, les doses d'insuline ou tout événement pouvant influencer sur la glycémie. Il est important que l'enfant tienne lui-même ce carnet dès lors qu'il est en âge de pouvoir le faire afin qu'il soit sensibilisé aux variations glycémiques causées par les événements exogènes. Bien évidemment la famille tient un rôle important et doit prodiguer une aide à la tenue de ce journal. Ce document est important et il peut être judicieux d'en faire la lecture à 2 ou à 3, chaque soir, de façon à créer un rituel, par exemple avant de faire l'injection du dîner. Cette habitude facilitera la discussion autour de la maladie et de pointer chaque situation ayant suscité des interrogations ou des changements. L'enfant pourra le personnaliser à sa guise, comme avec des couleurs ou des autocollants, ce qui l'aidera à s'approprier entièrement cet outil.

2.1.2.2. Schémas insuliniques

- Le schéma conventionnel est surtout utilisé chez les enfants pré-pubères.

Il consiste en l'utilisation combinée d'une insuline analogue rapide type asparte (Novorapid®) ou lispro (Humalog rapid®), avec une insuline intermédiaire de type NPH (Umluline NPH®) ou détémir (Levemir®) à raison de 2 administrations SC matin et soir, juste avant les repas.

La dose d'insuline journalière est de l'ordre de 1 UI/kg/j, répartie en 2/3 de la dose le matin (1/3 d'analogue rapide et 2/3 d'insuline intermédiaire) et 1/3 le soir (1/3 d'analogue rapide et 2/3 d'insuline intermédiaire).

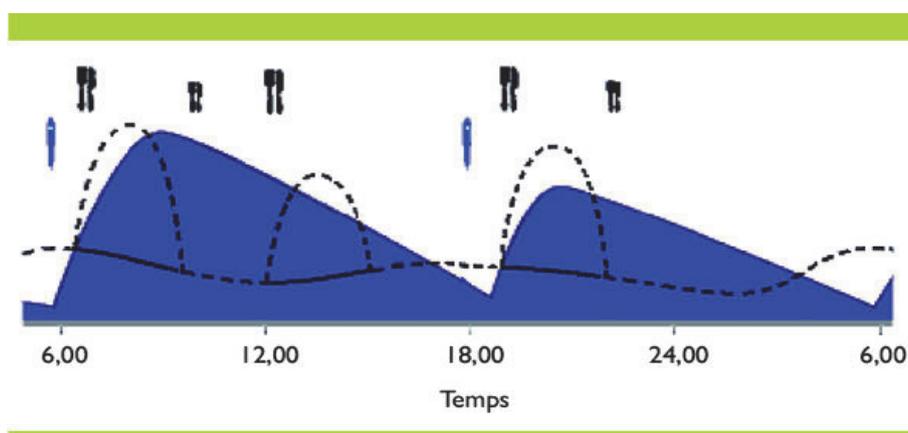


Figure 14 : traitement conventionnel à 2 injections par jour. Les pointillés représentent le profil de la sécrétion physiologique, les couverts représentent les repas, les traits colorés à 6h et 18h symbolisent le mélange NPH et insuline rapide. [76]

- Le modèle conventionnel intensifié reprend le même mode opératoire mais nécessite

3 injections journalières d'insuline (ou analogue) rapide.

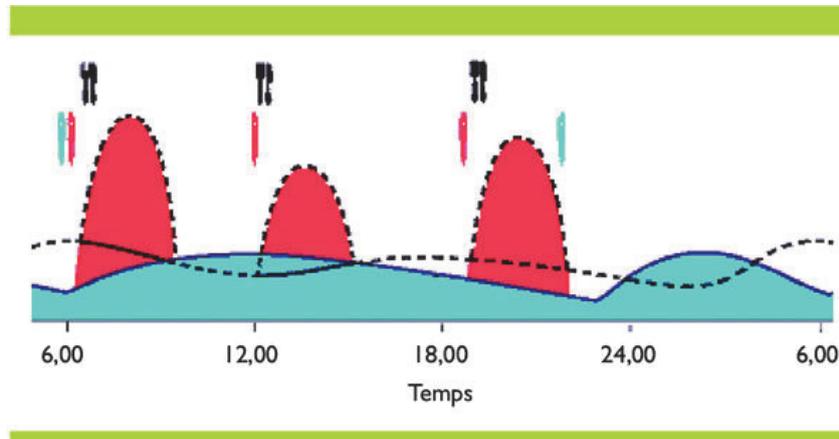


Figure 15 : schéma conventionnel intensifié avec 3 ou 4 injections par jour. Les pointillés représentent le profil de la sécrétion physiologique, les couverts représentent les repas. En rouge l'insuline rapide, en bleu l'insuline intermédiaire ou analogue lent. [76]

Le schéma basal/bolus, parfois appelé traitement intensifié, est plus physiologique et est utilisé chez les adolescents ou quand les objectifs ne sont pas atteints. Il consiste en l'injection d'un analogue lent type glargine (Lantus®) ou détemir (Levemir®) une fois par jour avant le coucher ; ou plus parfois de façon biquotidienne, associée à l'injection d'une insuline analogue rapide avant chacun des repas ou collations. Il permet un meilleur contrôle de la glycémie mais peut nécessiter de nombreuses injections par jour (jusqu'à 7).

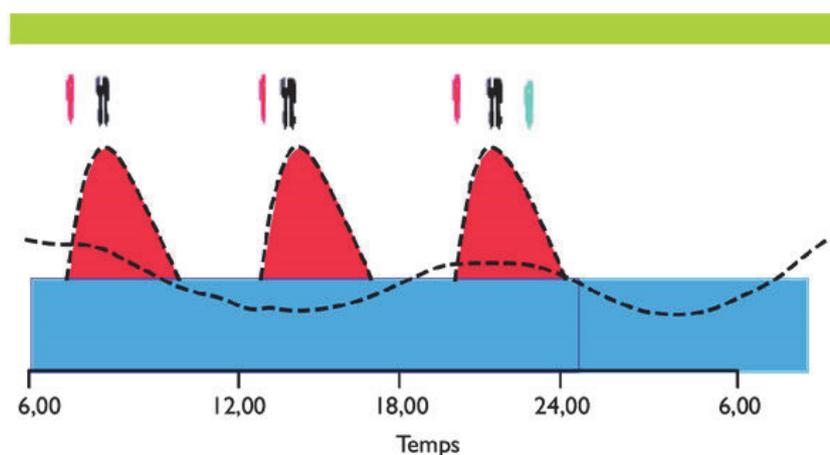


Figure 16 : traitement de type basal-bolus avec une ou deux injections par jour d'analogue lent et une injection d'analogue rapide par repas. Les pointillés représentent le profil de la sécrétion physiologique, les couverts représentent les repas. En rouge l'insuline rapide, en bleu l'insuline intermédiaire ou analogue lent. [67]

Le choix du type d'insulinothérapie va dépendre de l'âge de l'enfant, de son style de vie, de son choix personnel à établir avec la famille. Cette décision a pour but de se rapprocher le plus possible de la production d'insuline physiologique.

2.1.2.3. Sites d'injection

Il y a plusieurs possibilités d'injection. Ces différentes localisations peuvent concerner à la fois les injections traditionnelles avec une seringue ou un stylo, ou le traitement par pompe (cathéter) que nous aborderons par la suite.

Les sites existants sont au niveau :

- de la face antérieure et externe des bras et des cuisses
- de la partie externe de l'abdomen
- du haut des fesses

Il est primordial de varier les points d'injection pour conserver la texture, la bonne santé et la sensibilité de la peau. On pourra par exemple conseiller de piquer à droite les jours pairs et à gauche les jours impairs, ou de haut en bas sur le membre concerné (les bras le matin, le ventre le midi et le goûter, la cuisse ou la fesse le soir...).

Régulièrement l'enfant demandera d'utiliser préférentiellement une zone ou un côté qu'il jugera moins douloureux ou plus simple d'accès. Il y a alors un risque d'abandonner entièrement les autres zones. Même s'il est essentiel d'écouter et de prendre en compte les craintes et le ressenti du jeune patient, il est tout aussi important de le rassurer, l'encourager et l'accompagner à varier les sites et en instaurant un dialogue régulier en l'interrogeant sur ses difficultés ou ses habitudes. En effet, lors d'injections trop régulières dans la même région, on peut voir apparaître des « bosses » sous la peau que l'on appelle lipodystrophies, ou plus rarement des « creux » : les lipoatrophies. Quand ces irrégularités surviennent, la diffusion de l'insuline ne se produit plus de manière homogène et la vitesse de diffusion varie. Cette différence peut être à l'origine d'hypo- ou hyperglycémies. Ces déformations de l'épiderme peuvent devenir inesthétiques si elles sont trop importantes et engendrer une mauvaise observance du traitement. Ces lipodystrophies disparaissent en quelques mois si on prend soin de ne plus utiliser cette zone d'injection.

2.2. Les adaptations du traitement

L'adaptation des doses d'insuline doit permettre d'éviter la répétition d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie au même moment de la journée. Cette adaptation s'opère selon l'alimentation, l'activité physique, le niveau de stress ou la maladie. Il s'agit d'une décision qui doit être réfléchie (carnet de surveillance).

Le patient et sa famille ont appris avec l'équipe soignante à régulièrement ajuster la dose d'insuline. Plusieurs modalités sont disponibles en fonction du schéma d'injection choisi. Généralement la dose est ajustée selon 2 principes :

- par anticipation, c'est à dire selon les résultats des jours précédents
- par compensation, conformément à la mesure de la glycémie réalisée au moment d'une administration d'insuline rapide.

En cas d'activité physique, la dose prévue peut être diminuée et/ou l'alimentation adaptée.

2.2.1. Les glycémies

L'adaptation ne peut donc se faire que s'il y a une mesure de la glycémie au préalable. Ces vérifications ont plusieurs rôles :

- décider de la quantité d'insuline à prendre au repas
- valider l'efficacité de la dose de correction
- valider l'efficacité du traitement de l'hypoglycémie et de la quantité de sucre
- décider du traitement, à distance des repas ou de la nuit, lors d'une hypoglycémie (resucrage), ou d'une hyperglycémie (correction d'insuline)

2.2.1.1. Quand faire les autocontrôles glycémiques ?

Plusieurs mesures sont indispensables :

- au réveil : on contrôle avant le petit déjeuner afin d'adapter la quantité d'insuline lente. Cette précaution reste nécessaire même si l'enfant ne mange pas le matin, ce qui est fréquent chez l'adolescent, pour s'assurer de la stabilité de la glycémie nocturne ;
- avant les repas : matin, midi, goûter, soir ;
- au coucher : 2h30 à 3h après l'injection du dîner. Cette glycémie est importante car elle permet, en étant dans l'objectif, de commencer la nuit en étant équilibré ;
- en cas de signes d'hyperglycémie (sueurs, pâleur, fatigue, faim...) ou d'hyperglycémie (polydipsie, polyurie, céphalées...)

TROISIEME PARTIE :

PROBLÉMATIQUES PARTICULIERES DE L'ENFANT

ET SOLUTIONS PROPOSEES

1. Particularités de l'enfant

On peut retrouver certaines spécificités chez l'enfant qu'il est intéressant de citer. Parlons tout d'abord du diabète du très jeune enfant, parfois aussi appelé « diabète néonatal ».

1.1. Diabète néonatal

Il s'agit d'une pathologie assez rare (environ 1 cas sur 300 000 naissances) mais qui peut être très dangereuse pour le nourrisson [70]. Le diabète néonatal touche les nouveau-nés ou nourrissons dans les premières semaines ou premiers mois de vie (généralement avant 6 mois).

On distingue deux formes de DNN : une forme transitoire (DNNT, qui disparaît pendant l'enfance mais peut réapparaître) et une forme définitive (DNND). Ces deux types ont une répartition environ égale.

Le DNN est une maladie génétique qui empêche une production normale ou suffisante d'insuline, engendrant de fait une hyperglycémie. Il peut y avoir confusion avec le DT1 classique, même si ce dernier apparaît plus rarement dans les premiers mois suivant la naissance.

Les signes cliniques principaux comprennent une polyurie-polydipsie, une respiration rapide, une déshydratation... Le plus grand danger qui peut subvenir est l'acidocétose diabétique causée par la production de cétones induite par le manque d'insuline (plus souvent dans le DNNP). De manière générale le fœtus aura un développement insuffisant (surtout avec le DNNT) avec des nouveau-nés de petite taille et poids. Un retard de croissance est aussi à signaler après la naissance avec un enfant qui a des courbes de poids et de taille inférieures à un enfant sain. On ne retrouve pas d'auto-anticorps dans le DNN.

Le traitement consiste en des injections d'insuline quotidienne avec réhydratation et alimentation adaptée, même si une équipe internationale de chercheurs a obtenu de bons résultats avec les sulfonylurés par voie orale [71].

1.2. Diabète de l'enfant

On parle là d'un diabète beaucoup plus similaire au DT1 « classique », même si ce dernier débute normalement plus tardivement : entre 5 et 10 ans pour le diabète de l'enfant [72]. On retrouve des mécanismes de destruction cellulaires, une physiopathologie des complications et un traitement quasiment identiques. Il faut néanmoins rappeler que le traitement dépend de la situation de découverte de la maladie et par les caractéristiques particulières de l'enfant (âge, comportement, développement...) Les études DIAMOND et EURODIAB détaillées précédemment nous apprennent que l'incidence augmente et peut être très variable d'un pays à l'autre. [5]

Les similarités avec le DT1 expliquent la recherche d'anticorps au moment du diagnostic afin de le confirmer et d'exclure les autres types de diabète (anti ICA contre le cytoplasme des cellules des îlots de Langerhans, anti GAD contre la décarboxylase de l'acide glutamique, anti IA2 contre une tyrosine phosphatase, et anti insuline IAA). On retrouve au moins un de ces auto-anticorps chez environ 90% des enfants qui ont un DT1 diagnostiqué. [73] On en déduit que chez environ 10% des jeunes malades il existe un autre mécanisme de destruction des cellules β , qu'il soit immunologique ou non.

Les symptômes se manifestent généralement de façon brutale allant jusqu'à l'acidocétose diabétique ou au coma. Comme vu auparavant, les principales manifestations cliniques sont polydipsie-polyurie, amaigrissement, fatigue, douleurs abdominales. Certains cas de troubles de la conscience ou du caractère peuvent évoquer un œdème cérébral. Il s'agit d'une urgence vitale et d'une cause de mortalité importante lors du diagnostic du DT1.

1.2.1. Apparition et traitement de l'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est une conséquence des effets combinés de l'insulinopénie et de l'augmentation des hormones de contre régulation (catécholamines, glucagon, cortisol et hormones de croissance). Cela inclut : une hyperglycémie, une cétonémie positive, un pH sanguin artériel $<7,3$ ou de bicarbonates plasmatiques $< 15\text{mmol/L}$. La conscience peut être normale ou laisser place à une obnubilation signe de gravité et de décompensation. L'hyperglycémie associée au duo polyurie-polydipsie provoque des pertes électrolytiques dans les urines ce qui peut chambouler les concentrations plasmatiques de Na ou K. Il faudra être attentif à une hypokaliémie potentiellement létale. L'œdème cérébral aigu est une complication rare provoquant des céphalées et une altération de la conscience.

Le traitement est hospitalier (pédiatrie, réanimation pédiatrique) et consiste en l'administration d'une solution de réhydratation NaCl + KCl puis secondairement en une perfusion continue d'insuline, et. On ajoutera du mannitol en cas d'œdème cérébral.

Une adaptation en insuline rapide sera effectuée par tranche de 30 min à la suite des mesures capillaires de la glycémie. Il faudra stopper l'alimentation et les boissons pendant toute la durée de la perfusion. Une surveillance clinique et biologique rigoureuse devra être installée au cours des 24 premières heures de soin. Ce suivi comporte l'échelle de Glasgow (mesure de l'état de conscience), la fréquence cardiaque, l'état d'hydratation, un ECG à l'admission, les glycémies capillaires. Concernant la partie biologique, il sera nécessaire de contrôler toutes les 2h le pH veineux, la glycémie veineuse, les ionogrammes sanguins et urinaires, la créatininémie, la calcémie et la phosphorémie. L'administration d'insuline par voie sous-cutanée sera instaurée environ 30 min avant la fin de la perfusion. [74]

1.2.2. Hypoglycémies de l'enfant

L'hyperglycémie se définit par une concentration en glucose inférieure à 2,8mmol/L chez l'enfant à 2,2 mmol/L chez le nouveau-né. [75] Elle apparaît généralement quelques heures après les repas ou durant la nuit. La nuit est d'ailleurs un moment délicat. Il s'agit de la période de jeûne la plus longue où la conscience est moindre et où les contrôles glycémiques sont moins fréquents voire parfois inexistantes. Les symptômes peuvent ressembler à ceux décrits précédemment chez l'adulte (faim, pâleur, sueurs, céphalées, somnolence, convulsions...), mais peuvent également différer, plus spécialement chez le nouveau-né. Il ne peut évidemment pas verbaliser son ressenti et son mal-être, ce qui peut rendre la prise en charge difficile. Ce qui explique que ce sont généralement les parents qui remarquent les signes annonciateurs (pâleur, hypothermie, léthargie, vomissements, polypnées, somnolence, malaise...) Certains enfants ont plutôt des symptômes comportementaux de type fatigue, tristesse, agressivité, baisse de concentration. Tout cela incite à la prudence : il ne faudra pas d'excès d'insuline et en particulier dans la première partie de la nuit. Ceci justifie un contrôle avant le coucher puisqu'en règle générale la glycémie est relativement stable pendant le sommeil.

1.2.2.1. Conduite à suivre en cas d'hypoglycémie

Le traitement usuel consiste en l'administration de sucres rapides. Classiquement, on donne du glucose par voie orale (5g pour 20 kg de poids, soit un carré de sucre de taille normale). Si on ne dispose pas de sucre on peut le substituer par tout produit sucré : bonbons, jus de fruits,

miel, sirop, confiture... Évidemment tout aliment allégé en glucides n'a pas d'intérêt. On poursuit par une collation si on se trouve à distance des repas.

On considère que la glycémie sera revenue normale avec la disparition des signes cliniques, même s'il peut être utile de faire un contrôle capillaire pour s'assurer que la dose de glucose a été suffisante. Il est important de noter toute survenue d'hypoglycémie, et en particulier nocturne, sur le carnet de surveillance.

Le glucagon va lui permettre la mobilisation des ressources en libérant le glucose stocké dans le foie et les muscles. Il possède un délai d'action d'une dizaine de minutes. Il doit être confié à toute personne en charge de l'enfant, notamment à l'extérieur du domicile (école, crèche, promenade...)

1.2.2.2. Complications de l'hypoglycémie spécifiques de l'enfant

En plus des complications microvasculaires que nous avons déjà traitées, plusieurs problématiques peuvent apparaître suite aux hypoglycémies répétées.

- Troubles de croissance pouvant aller jusqu'à une réduction de la taille adulte normalement atteinte.
- Troubles de la puberté.
- Désordre des métabolismes osseux et du calcium du fait de l'augmentation de la sécrétion de calcium dans les urines.
- Rigidité articulaire.

1.3. Diabète chez l'adolescent

Physiologiquement et cliniquement on ne remarque pas d'énormes différences avec les points déjà détaillés. Mais il est de notoriété publique qu'il s'agit d'une période de la vie compliquée, avec de très nombreux changements physiques, psychologiques, comportementaux, sexuels... L'approche de la maladie, les réactions du patient par rapport à son suivi et son traitement, ou sa manière de se nourrir par exemple, peuvent être bouleversées. L'entourage et les équipes médicales doivent être en mesure de s'adapter et d'accompagner l'adolescent à travers ces évolutions.

Il y a deux cas de figure. Si le diabète a été découvert durant la petite enfance, il a déjà une place prépondérante dans la vie quotidienne de toute la famille. Auquel cas, les situations et les expériences peuvent être largement chamboulées : frustration, abattement, rejet... Il faudra se réadapter parfois totalement à la pathologie, faire preuve de patience et de soutien envers le malade pour l'aider à traverser ces évolutions et à retrouver une certaine sérénité.

Si la découverte de la maladie a lieu à ce moment-là, on peut se retrouver confronté à d'importants soucis d'acceptation. L'adolescent voit se profiler une vie moins autonome et moins libre qu'il espérait. De cette situation peuvent découler maintes problématiques. Les parents pourront avoir tendance à infantiliser et surprotéger l'adolescent en quête d'indépendance, et ainsi vouloir prendre les décisions à sa place, notamment concernant son alimentation ou ses activités sportives. A une période de la vie où on se sent souvent invincible et confiant de ses forces, de nombreuses disputes peuvent apparaître. Il est primordial, en de telles circonstances, de demander une aide de l'équipe soignante et psychologique.

On peut citer quelques exemples notables et non exhaustifs de conflits vécus à l'officine :

- la peur d'être exclu de fêtes entre amis (attention aux soirées alcoolisées, rappeler de bien surveiller les glycémies, initiation à la diététique),
- le sentiment d'être plus conscient de sa maladie que la famille ou même que les soignants (rappel de l'intérêt d'un point de vue extérieur, de conseils non accessibles sur internet...),
- la lassitude associée aux contrôles glycémiques et injections d'insuline (rappeler les situations où ils sont indispensables, se renseigner sur la possibilité d'acquérir un lecteur de glycémie en continu ou d'une pompe à insuline...),
- le ressenti d'être déresponsabilisé, de ne pas être suffisamment responsable de son traitement (laisser le patient créer ses rituels sous surveillance, rappeler l'importance d'une petite discussion quotidienne par exemple au repas avec le carnet de suivi glycémique),
- la « privation » de certains aliments comme la pizza, les hamburgers, les sodas... (rappels des bases diététiques, évidemment on ne peut pas se priver de tout mais insister sur le fait que ce doit être très occasionnel).

C'est une transition complexe pour le patient qui ne veut pas être ostracisé. Une écoute attentive, un soutien sans faille et un accompagnement quotidien en tolérant une certaine autonomie, sont les clés pour ne pas dégrader totalement les relations et pouvoir conserver les bases d'un traitement efficace.

2. Traitement et dispositifs chez l'enfant

Les insulines les plus fréquemment utilisées sont celles qui ont une action rapide ou intermédiaire, car elles permettent un ajustement plus rapide et précis. Elles peuvent être diluées en fonction des besoins avec du NaCl 0,9%. Cette préparation peut se conserver 28 jours à température ambiante. Les injections devront se faire en sous-cutané même si elles peuvent aussi avoir lieu en intramusculaire, notamment chez les adolescents. Il est important de changer de point d'injection à chaque fois. Pour les plus jeunes, les parents devront procéder à l'acte mais il est primordial d'encourager le malade à se piquer seul avant 10 ans. Nous avons vu que le schéma le plus utilisé était à 2 injections par jour quand il était suffisant pour atteindre les objectifs. De façon globale les stylos sont privilégiés du fait de leur grande facilité d'utilisation. Pendant la puberté il est courant de devoir augmenter les doses, voire de passer à un profil à 3 injections ou plus, pour conserver des valeurs approchant les objectifs.

Age de l'enfant	Corpulence	Aiguille recommandée	Pli cutané	Angle
< 5 ans		5 mm	Recommandé	90°
5-12 ans	Mince	5 mm	Recommandé	90°
	Normal	5-6 mm	Recommandé	90°
	Obèse	8 mm	Nécessaire	45°
Adolescent	Mince	5-6 mm	Recommandé	90°
	Normal	8 mm	Nécessaire	45° ou 90°
	Obèse	8 mm	Recommandé	45° ou 90°

Tableau 6 : choix des aiguilles et techniques d'injection. [76]

2.1. L'insulinothérapie fonctionnelle

Le but du traitement par insuline est de se calquer sur la sécrétion physiologique pour limiter le plus possible les variations glycémiques et les complications qui en découlent. L'IF est un programme spécifique d'éducation thérapeutique ayant pour but l'adaptation du traitement au cas par cas, en ajustant les doses par rapport aux glycémies précédentes. Elle permet une meilleure compréhension des besoins en insuline et de son traitement en général. L'IF s'adresse donc tout spécialement aux patients atteints de DT1 avec un schéma de type basal-bolus.

La détermination initiale de la dose basale s'effectue par un test sur 24h de jeûne glucidique. On commence le test le matin, lorsque la glycémie doit être située entre 0,7 et 1,6 g/L. Si la mesure n'est pas comprise dans cette fourchette on effectuera des corrections sachant que :

- 1 UI diminue la glycémie d'environ 0,4 g/L
- 15 g de glucides augmentent la glycémie d'environ 0,4 g/L

Pendant les 24h du test le patient devra conserver une activité et des apports en protéines et lipides habituels. Des contrôles glycémiques devront être faits toutes les 2h avec les corrections appropriées. La dose d'insuline basale sera donc calculée en fonction du bilan des doses effectuées et du resucrage à l'issue du test. [77,78]

Puis le patient et sa famille doivent apprendre à déterminer la dose d'insuline bolus, celle qui varie avec le repas. Cela implique un apprentissage de la quantité de glucides apportée par le repas et de comprendre les besoins en insuline associés. De plus, toute élévation de glycémie capillaire mesurée est corrigée le plus justement possible. Cette dose correctrice est donc ajoutée à la dose bolus définie pour chaque repas. Toute cette formation se déroule dans un environnement hospitalier avec une équipe mélangeant plusieurs disciplines (médecins, infirmiers, diététiciens...)

Grâce à cette nouvelle méthode, la qualité de vie se retrouve améliorée avec une autonomie plus importante.

On rentre donc dans un système de contrôle plus « technique », très empirique et cela pourra justifier l'utilisation de dispositifs nouveaux pour faciliter l'observance ainsi que la vie des patients en respectant l'équilibre alimentaire.

Une association existe depuis 2009 en vue de promouvoir l'IF du nom d'InsuLib, dont les membres sont composés de professionnels de santé et de patients formés à cette pratique.

2.2. Les pompes à insuline

C'est un dispositif médical environ de la taille d'un téléphone portable visant à reproduire le plus fidèlement possible la sécrétion d'insuline d'un pancréas sain. Leur utilisation s'adresse aux personnes ayant un contrôle insuffisant malgré une insulinothérapie intensifiée par un traitement multi-injection. Elle semble particulièrement adaptée à l'enfant pour lui permettre « d'oublier » sa condition de diabétique, mais attention, s'il s'agit d'un formidable outil, elle ne fait pas tout, et le patient reste acteur dans son insulinothérapie. Bien qu'il n'y ait plus d'injection à faire, cette méthode demande une rigueur importante et une surveillance glycémique soutenue.

2.2.1. Structure et description

Une pompe à insuline est un dispositif constitué d'un boîtier d'une dizaine de cm, d'un réservoir contenant entre 1,8 et 3 mL l'insuline rapide, d'une tubulure et d'une aiguille (ou une canule) insérée en sous-cutané. Elle dispose de plusieurs modes de programmations permettant de déterminer les débits de base, de bolus prolongés pour les repas plus longs, d'une aide au calcul des doses à inoculer en fonction de l'apport des glucides... La tubulure mesure généralement entre 60 et 100cm de long. Elle relie le réservoir (qui nécessite un remplissage ou changement de cartouche tous les 2 à 4 jours) à une aiguille ou une canule qui pénètre la peau. On peut retrouver un dispositif adhésif qui protège de l'eau pour maintenir l'aiguille sous la peau.

Le boîtier comprend les composants électroniques, les touches de commandes et l'écran d'affichage. Il contient aussi un moteur qui actionne le piston de la cartouche ou du réservoir, afin d'assurer les différents débits programmés, et se fixe généralement au bras, au niveau de la ceinture ou dans la poche.

La pompe est portée en permanence et délivre une dose d'insuline adéquate de manière continue ainsi que les besoins supplémentaires (alimentation ou correction). Il s'agit d'un dispositif permettant de remplacer les nombreuses injections réalisées habituellement avec les stylos ou seringues.



Figure 17 : Schéma général d'une pompe à insuline externe. [79]

2.2.2. Utilisation des pompes à insuline

L'utilisation d'une pompe à insuline est assez simple : après une formation hospitalière, le patient et sa famille utiliseront la pompe seuls. Un suivi sera effectué par le diabétologue et le prestataire de la pompe. Une équipe de diabétologues et d'infirmiers spécialisés en rapport avec le prestataire, sont joignables 24h/24 et 7j/7. Concernant le positionnement de l'aiguille, on privilégie la zone abdominale, du fait de la meilleure diffusion de l'insuline à ce niveau, tout en prenant soin d'alterner le positionnement tout autour du nombril pour ne pas créer de lipodystrophies (tout comme les injections classiques). Il est tout de même possible d'injecter dans le bras, la cuisse ou le haut de la fesse. On prendra soin d'éviter les zones de frottements comme la ceinture.

Malgré le confort évident pour le patient qui n'a plus à se piquer de nombreuses fois, il demeure primordial de réaliser des contrôles de glycémie réguliers. En effet, un dysfonctionnement de la pompe ou du cathéter peut s'avérer gravissime, même s'il existe des alarmes pour prévenir tout dysfonctionnement. Même si ce dispositif permet de ne pas changer d'aiguille à chaque injection, il est important de remplacer tout le cathéter tous les deux ou trois jours.

Concrètement une fois mise en place, le patient décide du nombre d'unités d'insuline qui va diffuser via la tubulure et le cathéter sous la peau (niveau basal). Ce débit est programmé par avance, est automatique et peut varier suivant les moments de la journée. Puis le patient active sa pompe manuellement lorsqu'il est nécessaire d'administrer des bolus, en s'injectant une dose définie d'insuline.

Pose du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> – Lavage des mains obligatoire – Désinfection du site de ponction
Sites d'injection	<ul style="list-style-type: none"> – Enfant < 5 ans: fesses, face latéro-externe des cuisses, dos en sus et sous-épineux – Enfant > 5 ans: abdomen zone péri-ombilicale, fesses – En cas de lipodystrophie : exceptionnellement face latérale bras, au-dessus de la taille
Angle d'insertion	<ul style="list-style-type: none"> – 30-45° avec pli cutané, cathéter de 13 ou 17 mm selon épaisseur tissu sous-cutané – 90° avec ou sans pli cutané, cathéter de 6 ou 8 mm selon épaisseur tissu sous-cutané
Changement du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> – Tous les 3 jours au minimum – Si possible après la douche ou le bain – Éviter le changement le soir avant le coucher – Contrôler la glycémie 2 heures après la pose du cathéter – Si rougeur ou inflammation du point de ponction – Si hyperglycémies > 15 mmol/l sans explication 2 fois de suite – Si présence de corps cétoniques sans explication

Tableau 7 : Techniques de pose du cathéter. [76]

2.2.3. La pompe à insuline. Pour qui ?

Beaucoup d'enfants ou d'adolescents peuvent utiliser ce genre de dispositif. Beaucoup d'entre eux réalisent d'ailleurs des progrès dans le contrôle de leur glycémie quand ils utilisent la pompe. [80] Elle est particulièrement conseillée lors d'hypoglycémies sévères ou d'un diabète difficile à équilibrer.

Il existe néanmoins quelques préalables à son utilisation dans de bonnes conditions :

- un suivi clinique régulier
- le patient devra être prêt et capable de se tester de nombreuses fois chaque jour, plus spécifiquement les premières semaines d'utilisation
- une connaissance relative de sa maladie, notamment la corrélation apport glucidique/insuline nécessaire

- le patient doit être capable d'identifier un problème relatif à sa pompe et de trouver une solution adaptée ou à défaut de rapporter rapidement la complication rencontrée à un adulte responsable à proximité

Évidemment l'enfant peut choisir de porter une pompe ou non. Aujourd'hui en France, un enfant DT1 sur deux est traité par pompe à insuline [81].

2.2.4. Intérêts et inconvénients de la pompe à insuline

2.2.4.1. Avantages à la pompe à insuline

Il y a de nombreux bénéfices à son utilisation, ce qui explique qu'elle soit appréciée par les patients. Tout d'abord elle permet de ne se piquer qu'une fois tous les 3 jours environ, lors du changement de cathéter. C'est très appréciable pour un enfant qui peut souvent ressentir une gêne ou une certaine lassitude à effectuer de (très) nombreuses injections d'insulines quotidiennement.

Un second avantage concerne la mécanique de l'appareil, qui permet de mimer beaucoup plus le fonctionnement normal du pancréas grâce à la précision de la dose de 0,1 unités. On peut adapter avec plus de facilité les apports insuliniques en fonctions des besoins, qu'ils soient fonction d'une activité physique, d'un décalage horaire, d'un repas plus ou moins copieux... Les enfants ont souvent un appétit irrégulier et une activité physique imprévisible mais parfois intense. L'usage de la pompe à insuline et sa souplesse d'utilisation facilite la vie quotidienne et diminue le stress associé aux trop fréquentes injections ou contrôles glycémiques.

Au-delà de facilité d'adaptation, il y a aussi une bien meilleure précision de la correction. La résultante est que les fluctuations de glycémie seront bien plus modiques, ce qui diminuera l'hémoglobine glyquée ainsi que les complications qui lui sont liées. On remarque aussi une aide au calcul de la dose d'insuline au repas (assistant bolus).

Enfin, il faut noter que l'emploi de cet appareil peut être complètement libérateur. Sa discrétion permet une administration d'insuline de façon discrète et permet de ne pas subir de stigmatisation. Cela permet également d'être moins considéré comme un « malade » par les autres enfants. En somme, la pompe à insuline normalise la vie des patients et leur apporte sécurité et sérénité, tout en diminuant les complications à moyen/long terme de la pathologie.

2.2.4.2. Inconvénients de la pompe à insuline

Bien que les bénéfices soient multiples, il y a malheureusement des désavantages à l'utilisation d'une pompe à insuline. Commençons par le plus évident : on a continuellement sur soi tout l'appareillage, ce qui en plus de pouvoir être contraignant rappelle en permanence la maladie. Cela peut être gênant d'un point de vue vestimentaire puisque selon les habits portés, la pompe pourra être visible ou provoquer une contrainte avec des vêtements plus ajustés. Il y a un ressenti d'être « branché » ce qui est assez désagréable et peut empêcher une totale liberté de mouvement. Le fait d'être relié peut être embarrassant dans certaines situations. Les enfants aiment généralement l'eau (piscine, mer, bain). Dans ce cas on doit débrancher la pompe pendant un maximum de 2h (temps pour l'organisme d'utiliser l'insuline rapide), même si cette durée est généralement plutôt de 30 minutes ou 1h par sécurité. On laisse le cathéter en position et on le bouche pour ne pas faire pénétrer d'eau. Certains laboratoires commercialisent des étuis étanches (Alphadiab, Medtronic..) mais cela peut s'avérer onéreux.

Il faudra être précautionneux en changeant le cathéter. Il suffit d'un nœud ou de le percer légèrement, pour que la dose d'insuline administrée ne soit plus suffisante.

Le réservoir de la pompe ne contient que de l'insuline rapide. En cas de problème il n'y aura donc pas de réserve d'insuline intermédiaire ou lente dans l'organisme. La glycémie et les cétones sont donc susceptibles d'augmenter rapidement. Il est nécessaire de contrôler la glycémie plus souvent et d'être attentif aux symptômes de variations glycémiques. Attention au risque d'acidocétose qui sera donc plus important avec les pompes.

En cas d'une défaillance de la pompe ou si l'aiguille n'est plus ou mal insérée, il peut être complexe de trouver une personne pour venir en aide à l'enfant, notamment à l'école.

2.2.4.3. Particularités liées à certaines tranches d'âges

➤ Nouveau-nés et nourrissons

Les tout-petits sont d'excellents candidats pour un traitement par pompe à insuline puisqu'ils sont toujours accompagnés d'un parent ou d'un soignant. Seuls ces derniers doivent être formés, ce qui simplifie la chose et limite le risque de problèmes et d'erreurs. L'adulte sera plus concerné et réagira de façon plus efficace en cas de souci. Le bébé ne pourra pas appuyer par mégarde ou dérégler la pompe car toutes disposent d'une fonction de verrouillage.

➤ Enfants en âge d'aller à l'école primaire

Il s'agit de la période la plus délicate et complexe. En effet ils ne sont que très rarement capables de contrôler leur glycémie, de calculer le nombre d'unités d'insuline nécessaire à injecter selon le nombre de glucide, ou même de se souvenir de s'inoculer les doses bolus ou de correction. De plus, en cas de problématique liée à la pompe l'enfant ne pourra peut-être pas apporter la correction nécessaire et trouver une personne capable de le faire ne sera pas toujours chose aisée en milieu scolaire.

Malgré cela, certaines solutions peuvent être apportées par l'intermédiaire d'un enseignant ou personnel scolaire formé au préalable. Dans ce genre de situation l'infirmier de l'école aura une place prépondérante et un infirmier extérieur pourra même se présenter à certains moments clés, surtout en instauration de traitement. Bien évidemment il est absolument primordial pour la famille d'ouvrir une discussion avec le directeur d'établissement pour gérer de la meilleure façon possible tout problème susceptible de se présenter.

➤ Adolescents

Ils sont capables d'effectuer les mêmes tâches que les adultes : vérification de glycémie, calcul de bolus, résolutions de défaillances de la pompe... Toutefois, il demeure important que les parents restent impliqués, notamment en ouvrant une discussion par exemple en fin de journée où un débriefing peut avoir lieu.

Age	Tâches	Connaissances et attitudes
< 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Protéger le site d'injection du cathéter – Faire appel à un proche si la pompe se déconnecte – Accommoder sa pompe selon ses vêtements – Préparation matériel d'injections 	<ul style="list-style-type: none"> – Refus – Jeu
8-10 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Déconnecter la pompe et la donner à un adulte – Reconnecter la pompe avec l'aide d'un adulte – Insérer le cathéter sous surveillance d'un adulte – Activer un bolus sous surveillance d'un adulte – Préparer les stylos/seringues et sélectionner la dose d'insuline sous surveillance d'un adulte 	<ul style="list-style-type: none"> – Reconnaît les valeurs glycémiques hautes et basses – Peut corriger une hypoglycémie – Refus
11-12 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Savoir protéger la pompe pendant les activités physiques – Etre responsable de la pompe quand elle est déconnectée – Déconnecter et connecter la pompe sans surveillance – Préparation complète des stylos/seringues d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> – Peut commencer les calculs des doses d'insuline et des glucides – Comprend le rôle de l'exercice physique et adapte les doses d'insuline
13-15 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Programmer le débit de base sous surveillance – Suspendre le débit de base sans surveillance – Autonome avec les injections 	<ul style="list-style-type: none"> – Commence les calculs des doses de correction à l'aide du guide de dosage – Calcule les bolus en fonction de la glycémie et des glucides – Comprend et anticipe les doses d'insuline en fonction des variations journalières

Tableau 8 : Compétences de l'enfant en fonction de l'âge. [76]

➤ Exemples de problèmes liés à l'utilisation de la pompe

Il existe plusieurs types de problèmes. Bien évidemment il y a des impondérables et nous ne pouvons pas tout décrire. On peut néanmoins noter quelques difficultés.

La première des conséquences est liée aux propriétés de la pompe elle-même : la présence d'insuline rapide uniquement. L'enfant ou son entourage doit posséder un moyen de contrôle de glycémie et de cétonémie, une autre méthode d'injection d'insuline rapide (stylo ou seringue et cartouches), un flacon d'insuline en remplacement, un ensemble de pièces en remplacement de celles de la pompe (cathéter...).

Les causes les plus notables d'incidents d'après une étude de l'AFSSAPS entre 2002 et 2006 sont un arrêt de la pompe sans alarme (altération des composants...), déconnexion entre le cathéter et son insertion sous-cutanée ou le réservoir, un débit d'insuline insuffisant dû à une mauvaise programmation. [82]

On peut également mentionner des problèmes mécaniques : piles faibles, insuline qui gèle en hiver, tubulure obstruée, problème d'alarme...

➤ Quelques conseils importants

- Contrôler la glycémie au moins 4 fois par jour.
- Vérifier l'absence de fuite ou de présence d'air lors de chaque changement de cathéter et de réservoir.
- Procéder régulièrement à un bilan avec une équipe de spécialistes.
- Toujours disposer de dispositifs de contrôle (cétone et glycémie).
- Être attentif aux signes évocateurs d'une hyperglycémie.
- Rechercher systématiquement la présence de corps cétoniques lorsque la glycémie est supérieure à 2,5 g/L.
- Connaître ou noter le numéro de service d'urgence du prestataire et le contacter au moindre incident. Un dépannage aura lieu dans les 24h. Remplacer le traitement par pompe par des moyens traditionnels (stylo...) en attendant.

2.2.5. Pompes implantables

Il s'agit d'un modèle peu courant : en 2008 seulement 400 patients sont porteurs de ce type de pompe dans le monde. Ce faible chiffre s'explique en partie par le temps nécessaire à l'évaluation et la mise au point de la technique.

A ce jour les dispositifs se présentent sous la forme d'un disque de 8 cm de diamètre, 2 cm d'épaisseur pour une masse d'environ 150 grammes. Ils ont une structure similaire aux pompes externes (réservoir cette fois d'environ 15 mL, présence d'un cathéter...). Le système est implanté sous anesthésie locale ou générale dans le tissu sous-cutané abdominal. Le réservoir doit être rempli toutes les 6 à 8 semaines grâce à l'action d'une insuline spécifique concentrée à 400 UI/mL, par voie percutanée à travers le site d'accès central.

Les intérêts principaux résident dans le fait de l'administration intrapéritonéale de l'insuline que nous allons brièvement développer, et bien évidemment par l'absence de matériel visible.



Figure 18 : Photographie d'une pompe implantable MiniMed [114]

2.2.5.1. Voie intrapéritonéale de l'insuline

Cette voie est beaucoup plus physiologique que la voie sous-cutanée, puisqu'après l'injection dans la cavité péritonéale elle est majoritairement résorbée par la veine porte. Ceci permet une absorption plus rapide et plus reproductible avec un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale. De plus, le délai d'action est plus rapide, tout comme le retour des glycémies à la normale. [83]

2.2.5.2. Bénéfices et risques du traitement par pompe implantable

Les résultats du groupe d'étude français sur le traitement pas pompe implantable (EVADIAC) prouvent une réduction des hypoglycémies très importante et une supériorité sur la réduction de l'hémoglobine glyquée par rapport à l'utilisation des pompes externes. [84] Cependant, aucune intervention chirurgicale n'est anodine. C'est un acte qui peut décourager ou empêcher l'implantation dans certains cas, sans compter la sensation d'avoir un appareil dans le ventre. Le besoin de contrôles glycémiques journaliers reste élevé. On privilégiera donc ce système pour les diabétiques les plus instables qui ont besoin d'une administration la plus physiologique possible.

2.2.6. Pompes patch

Ce dispositif est une petite pompe qui, comme son nom l'indique, se colle directement sur la peau. Contrairement à la pompe externe classique, la pompe patch ne possède pas de cathéter ou de fil, mais diffuse l'insuline grâce à une canule qui pénètre la peau. Le patch doit être changé tous les 3 jours maximum, lorsque la réserve d'insuline est vide. Le patch comporte un réservoir d'insuline, la pompe à proprement dire, une batterie et une canule. Les propriétés de cet instrument sont identiques à celle d'une pompe à insuline externe, à savoir l'injection manuelle des bolus.

On porte moins de matériel sur soi ce qui simplifie les mouvements ou l'habillement. Son remplacement est plus rapide qu'une pompe externe habituelle et moins complexe sans le cathéter.

La pompe Omnipod[®] est la première de ce type à être remboursée en France. Elle dispose d'une alarme en cas de blocage de la libération d'insuline entre le réservoir et le site

d'injection. Cette alarme est beaucoup plus performante qu'avec les cathéters qui peuvent se déformer et retarder l'apparition d'une surpression en sortie de réservoir. C'est cette pression élevée que l'alarme signale [85]. Elle apparaît donc particulièrement sûre, surtout pour les enfants qui peuvent bloquer la tubulure ou l'enrouler pendant le sommeil.

Quelques nuances sont néanmoins à apporter. Ce modèle de pompe ne peut être commandé que par un appareil à distance par un lecteur, ce qui représente un risque d'oubli de matériel. Le patch est aussi susceptible de se détacher à cause d'une transpiration excessive.



Figure 19 : patch et contrôleur Omnipod [115]

2.2.7. La pompe Kaleido® De ViCentra

Kaleido est livré avec deux petites pompes rechargeables, de sorte que lorsque l'une n'a plus de batterie on peut utiliser la seconde, et d'un combiné rechargeable qui sert de contrôleur. Chacune des 2 pompes a une durée de vie moyenne de 3 jours et est entièrement sans fil, ce qui rapproche ce modèle des pompes patchs. Chaque pompe est petite (environ 5cm x 3,5cm) et plus légère que ses concurrents. Une cartouche, faisant office de réservoir, doit être remplie d'insuline avant utilisation. Tout cela permet d'avoir moins de matériel à usage unique ou polluant comme les piles, ce qui en fait un appareil plus durable.

La particularité de Kaleido® est sa double fonctionnalité. On peut choisir de l'utiliser comme un patch avec un tube court de 5 cm permettant l'administration d'insuline, ou comme une pompe externe classique en attachant le dispositif à la ceinture ou dans sa poche grâce à sa tubulure de 30 cm [105]. De plus, chaque composant est disponible en plusieurs couleurs ce qui ajoute une touche ludique agréable, encore plus chez les enfants.

2.2.8. Remboursement et prise en charge

D'après la CPAM : « La prise en charge est assurée pour le diabète de type 1 ou de type 2 ne pouvant être équilibré par une insulinothérapie par multi injections sous-cutanées d'insuline.

La prescription initiale d'une pompe à insuline externe, portable et programmable ou sans tubulure extérieure dite pompe patch doit être réalisée dans un centre initiateur adulte ou pédiatrique, pour l'enfant, répondant aux cahiers des charges. Cette prescription est faite pour un maximum de 6 mois.

Le renouvellement de la prescription, également réalisé pour au maximum 6 mois, est effectué par un médecin spécialiste en :

- endocrinologie et métabolisme
- ou un médecin titulaire de la compétence ordinaire en diabétologie et nutrition travaillant en concertation avec le centre initiateur.

Chez les enfants, ce renouvellement sera effectué par un pédiatre :

- expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique ou d'une structure
- travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique.

La prescription doit préciser :

- la marque et le modèle de la pompe ;
- la marque et le modèle de consommables et le nombre nécessaire par mois.

Une réévaluation de l'opportunité de la poursuite du traitement doit être faite tous les ans dans un centre initiateur. Toute prescription pour un changement de pompe doit être faite dans un centre initiateur. Ce changement ne peut pas intervenir avant 4 ans selon l'arrêté d'inscription. Toutefois, l'organisme de sécurité sociale peut prendre en charge le renouvellement avant l'expiration de cette durée, après avis du médecin conseil.» [86]

2.3. Mesure continue du glucose (MCG) et capteurs de glucose (CG)

L'usage d'une pompe à insuline permet donc de réduire drastiquement le nombre d'injections journalières, mais cela ne résout pas la quantité importante de contrôles glycémiques. Les capteurs de glucose ont été développés dans le but d'effectuer les MCG. Les CG sont particulièrement indiqués pour les personnes subissant fréquemment des hypoglycémies sévères, celles pour qui les contrôles glycémiques répétés peuvent être contre-indiqués, et principalement en association avec une pompe dans le but ultime d'un système fermé contrôle/injection de type pancréas artificiel qui sera abordé plus loin.

Un capteur de glucose doit être porté continuellement. Ils sont conçus pour effectuer une mesure à intervalle régulier (souvent environ 10 secondes). Les CG vont par conséquent permettre une mesure de la variation du taux de sucre, contrairement aux mesures avec les lecteurs traditionnels qui restent instantanées et ne livrent pas de vision globale. Cette stratégie de mesure sera beaucoup plus précise et permettra l'appréciation de périodes moins connues, comme les glycémies nocturnes ou post-prandiales. On peut obtenir une courbe réelle de la concentration en glucose sur une journée. Il s'agit là d'une évolution majeure, puisqu'on ne réagira pas de la même manière face à une mesure de 0,8 g/L par exemple, si la glycémie augmente ou diminue.

Il y a cependant des côtés négatifs : la détermination de la fréquence idéale de surveillance glycémique, la compréhension du résultat fourni et une réponse adaptée à ce résultat sont des éléments essentiels. Une éducation thérapeutique et une formation à l'appareil doivent être dispensées pour obtenir une performance optimale.

Une seconde différence entre les systèmes concerne la mesure en elle-même. Auparavant, était uniquement utilisée la mesure de glucose capillaire. Les capteurs mesurent le glucose interstitiel. Après un repas le sucre arrive tout d'abord dans le sang, puis il atteint le liquide interstitiel, ce qui explique un décalage d'environ 10 minutes dans les variations du GI par rapport au GC :

- quand le niveau de sucre est stable, $GC = GI$
- quand le sucre augmente après une collation, $GC > GI$
- quand le sucre diminue, $GC < GI$

2.3.1. Structure, fonctionnement et particularités des principaux CG

Généralement, on observe une structure commune dans les appareils actuels. Un CG contient un capteur à proprement dit, à placer sur la peau (abdomen, bras ou cuisse), un transmetteur et un récepteur (pompe à insuline, lecteur, smartphone...) On privilégiera pour la suite les appareils remboursés en France et encore disponibles sur le marché actuellement. **Cf. annexe 1**

Une fois la mesure du glucose dans le milieu interstitiel réalisée, le capteur calcule la glycémie et transmet les résultats au récepteur par l'intermédiaire d'ondes radio.

Certains de ces dispositifs requièrent un calibrage, c'est à dire mesurer parfois plusieurs fois par jour le glucose capillaire. Nous avons vu qu'il pouvait exister une différence entre GI et GC, il est donc essentiel de calibrer le capteur en période de stabilité glycémique. [87]

On effectue communément la calibration 3 fois par jour, avant les principaux repas. De bonnes pratiques de calibrage conditionnent la précision des mesures. Attention à la prise de paracétamol qui peut fausser les valeurs. [88]

D'autres appareils ne réclament pas de calibration, comme c'est le cas pour le FreeStyle Libre®. Il s'agit du capteur le plus répandu à l'officine.

2.3.2. Capteur et lecteur FreeStyle Libre®

Cet appareil a déjà été décrit sur l'**annexe 1**. Mais son importance et le nombre croissant d'utilisateurs nécessitent un paragraphe supplémentaire. Le capteur mesure 3 cm de diamètre pour une masse d'environ 5 grammes. Il se fixe à l'arrière du bras au niveau du triceps durant 14 jours, puis nécessite d'être changé. Il utilise la technologie Flash, qui connecte les valeurs grâce à un scan du capteur via le lecteur FreeStyle Libre® ou l'application FreeStyle LibreLink®. Il est pratique et peu visible du fait de sa petite taille, enregistre en permanence les taux de GI, est étanche et ne demande pas de calibrage. Cette dernière donnée justifie la préférence des patients envers ce produit. Un système de mesure par bandelette est possible sur le lecteur afin de pallier tout besoin de confirmation ou à tout défaut du capteur.

Depuis 2021 une nouvelle version appelée FreeStyle Libre2® est disponible et remplace petit à petit la version précédente. Il dispose d'alarmes, d'une plus grande précision, et d'une plus grande connectivité d'après le site internet officiel « freestylelibre.fr »

Une nouvelle version FreeStyle Libre3[®] est en préparation qui ne s'utilise pour l'instant que sur smartphone, et permet de recevoir les données directement sur son téléphone toutes les minutes.

D'après « ameli.fr », ce type de contrôle est plus onéreux pour l'assurance maladie (environ 1000 euros par an contre 600 pour les mesures capillaires), mais permet de diminuer le temps d'hypoglycémie et d'augmenter largement la qualité de vie du patient [88]

Le lecteur et le capteur sont pris en charge en 100% par l'assurance maladie au titre de l'ALD.



Figure 20 : lecteur et capteur Freestyle Libre [116]

2.3.3. Le capteur Dexcom G6[®]

Il s'agit de la version la plus récente des CG de Dexcom. Il est utilisé par le système Diabeloop en France, qui sera abordé dans quelques paragraphes. Son avantage principal par rapport à la version G4 décrite dans **l'annexe 1**, est qu'il ne nécessite plus de calibration pour un bon fonctionnement. Il propose plus de fonctionnalités d'alerte, est capable de se connecter à de nombreuses pompes à insuline disponibles sur le marché, et dispose d'une durée de vie de 10 jours. Il peut être placé en haut des fesses, sur la face postérieure de l'arrière-bras ou sur l'abdomen. Le Dexcom G6[®] est en communication avec un logiciel de suivi et de prise en charge des données permettant de suivre, et de transmettre à son médecin, les données de surveillance glycémique d'une manière claire.

Ce capteur est remboursé sous la condition d'une demande d'entente préalable à l'assurance maladie à partir de 2 ans, d'après l'avis de la CNEDiMTS (Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé) du 25 février 2020.

3. Les principales perspectives thérapeutiques

Nous avons vu qu'il était possible de diminuer le nombre de mesures grâce aux CG, et qu'il est envisageable de réduire la quantité d'injections d'insuline par l'action des pompes. Mais ces avancées techniques demandent néanmoins une action extérieure et un apprentissage soutenu afin d'obtenir l'effet escompté. Ne serait-il donc pas possible d'automatiser le système ? D'établir une boucle fermée dans laquelle le patient n'intervient pas ? Deux grands axes de recherches existent pour tenter de pallier ces problèmes.

Le premier consiste à remplacer l'élément défectueux : le pancréas. Plusieurs approches sont pensées parmi lesquelles la greffe totale de l'organe, la greffe plus ciblée d'îlots pancréatiques, ou l'utilisation de cellules souches.

Une autre orientation, plus mécanique, consiste en l'utilisation d'un pancréas artificiel, sorte de pompe à insuline plus perfectionnée et plus autonome.

Enfin, il existe également des domaines de recherche dans de nouvelles formes d'utilisation de l'insuline, comme la voie orale ou pulmonaire.

Un consensus d'objectif a été décidé pour juger les différents modèles thérapeutiques : le maintien de la glycémie plus de 70% du temps entre 0,7 g/L et 1,8 g/L avec moins de 4% du temps passé avec une glycémie inférieure à 0,7 g/L[90].

3.1. Le pancréas artificiel

L'objectif du pancréas artificiel, de la « boucle fermée » est de coller le plus possible à la sécrétion physiologique d'insuline. Schématiquement, c'est le lien entre la MGC et la pompe à insuline, en associant à ceux-ci un algorithme qui pilote le dispositif. Malheureusement, on se heurte rapidement à plusieurs problèmes et besoins indispensables.

Tout d'abord, il faut que le système d'administration de l'insuline soit suffisamment sûr, fiable et reproductible, afin que l'effet attendu corresponde à l'effet obtenu. De plus, ce système doit comporter un détecteur de glucose assez précis et qualitatif, pour avoir une longue durée de vie. Enfin, cette boucle doit détenir un dispositif de contrôle en capacité de dispenser une quantité d'insuline en rapport avec les besoins glycémiques (souvent inclus avec le système d'administration de l'insuline). Ces trois éléments doivent interagir, et si possible être

implantables, pour « mimer » les effets d'un pancréas naturel. Le plus grand défi consiste à prendre en compte les délais entre la mesure de la glycémie et le début réel de l'action de l'insuline (délais entre les variations de glycémie et celles de la concentration en glucose SC, ainsi que délais entre la délivrance de l'insuline et son action effective). Ceci explique pourquoi le PA doit faire appel à des algorithmes complexes qui permettent la prise en compte des modifications des concentrations en glucose, tout en intégrant aux calculs un modèle prédictif.

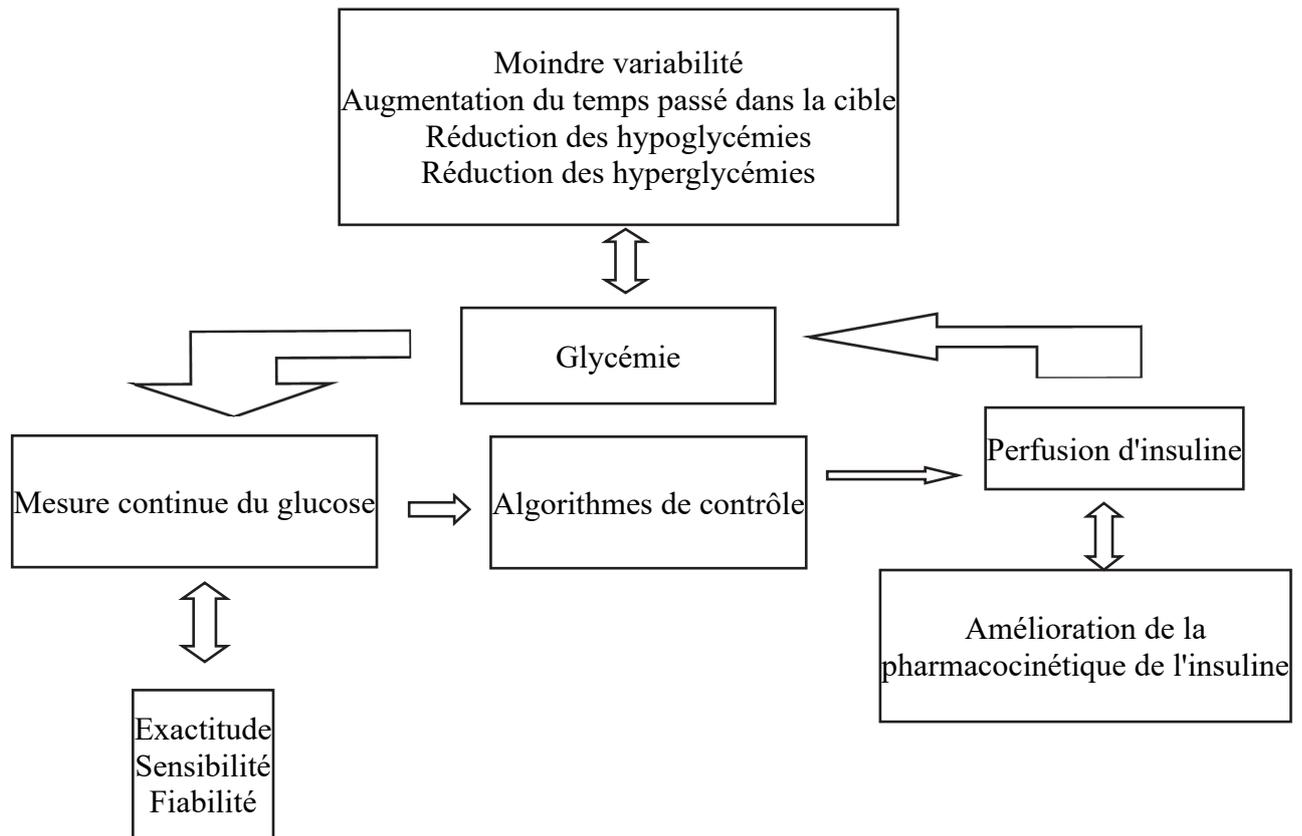


Figure 21 : principes du pancréas artificiel [91]

La Juvenile Diabetes Research Foundation a établi en 2006 une liste de conditions importantes en vue du PA « idéal ». Le système doit avertir le patient s'il détecte une hypoglycémie, ou si la chute de la concentration en glucose est suffisamment soudaine pour rapidement engendrer une hypoglycémie. Si le capteur détecte une hyperglycémie très forte, l'insuline délivrée doit être suffisante pour ramener la glycémie vers une valeur correcte sans bloquer le système ou engendrer une erreur. Une adaptation permanente doit avoir lieu sans intervention humaine (c'est à dire sans bolus manuel lors de repas ou d'exercice physique, ce qui est actuellement un vrai problème). Enfin, la fondation propose un PA hybride : la possibilité de relâcher du glucagon, en plus de l'insuline, selon les circonstances. On appelle cela l'approche bihormonale.

3.1.1. Le système d'administration de l'insuline

Le délai d'action de l'insuline doit être le plus bref possible. Elle doit être libérée le plus rapidement possible après une mesure de glucose élevée. Il est également primordial qu'une quantité définie d'insuline conduise à une réduction de glycémie similaire et reproductible. Il ne doit pas y avoir de variation d'effet pour que l'automatisation puisse être fiable. Or nous avons vu précédemment que la voie d'administration sous-cutanée était la principale cause de variabilité du niveau glycémique, et donc d'accidents hypoglycémiques. [92] Cette voie ne pourra donc pas être utilisée au profit de celle intraveineuse ou intrapéritonéale, même si le perfectionnement des propriétés pharmacocinétiques des insulines utilisées améliore la répétabilité. Actuellement, des travaux sont en cours pour déterminer laquelle des 2 voies serait la plus adaptée. Cependant, les difficultés cliniques liées à la voie IV prolongée (accès et tolérance limitée, risque thrombotique) laissent imaginer que la voie IP serait la plus prolifique et sûre [93].

3.1.2. Un détecteur de glucose précis à longue durée de vie

Il paraît évident que la condition sine qua non pour la délivrance d'une quantité adaptée d'insuline est la précision de la mesure du glucose. Une valeur de glycémie fautive engendrerait une correction incorrecte et amplifierait l'erreur. De nombreux laboratoires travaillent sur ce domaine, que ce soit des capteurs peu invasifs ou implantés.

3.1.3. Le Medtronic MiniMed 670G

Il s'agit du premier système hybride à boucle fermée, c'est à dire qu'il automatise uniquement l'injection d'insuline basale. Il a été approuvé en 2017 par la Food and Drug Administration des États-Unis en 2017 chez les personnes de plus de 14 ans. Depuis 2018, son indication a été élargie aux plus de 7 ans.

Il dispose d'un mode automatique et d'un mode manuel. Ce dernier permet exclusivement l'apport d'une quantité d'insuline préprogrammée tout au long de la journée. Le mode automatique utilise un algorithme pour libérer des unités d'insuline proportionnellement aux MGC transmises toutes les 5 min [94]. Il est capable de stopper l'administration d'insuline avant d'atteindre l'hypoglycémie en cas de diminution importante de la concentration de

glucose, puis de reprendre la libération après normalisation sans action du patient. Cet appareil oblige donc l'utilisateur à s'administrer manuellement les doses bolus, lors des repas ou autres. Un second point négatif est le besoin d'étalonner l'instrument par des mesures de glycémie capillaire au moins deux fois chaque jour. Enfin, seuls deux objectifs de glycémie basale sont disponibles en mode automatique : 1,2 et 1,5 g/L et le système ne permet pas d'ajuster beaucoup de paramètres.

Le Medtronic MiniMed 670G est cependant pourvu de divers avantages. Le principal, est le mode automatique, qui permet à la glycémie de rester plus longtemps dans la plage cible de glucose [95]. Même s'il est positionné en mode manuel, il suspend la libération d'insuline en cas de taux de glucose trop bas.



Figure 22 : MiniMed 670G [117]

Une étude prospective menée chez 94 adultes âgés de 22 à 75 ans, a montré une augmentation de 5% du temps moyen passé dans l'intervalle glycémique cible, ainsi qu'une diminution du temps d'hypoglycémie et du taux d'HbA1c sur 3 mois [106].

Une autre étude chez 105 enfants âgés de 7 à 13 ans a prouvé une augmentation d'environ 10% du temps passé dans l'intervalle cible [107].

Le Medtronic MiniMed 670G est entièrement remboursé en France depuis mars 2018 par l'assurance maladie sous certaines conditions [96] :

- patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline externe depuis plus de 6 mois avec auto-surveillance glycémique soutenue (>4/j),
- personnes dont l'équilibre glycémique est insuffisant malgré l'utilisation d'une pompe à insuline de manière intensive depuis plus de 6 mois, ou ayant connu des hypoglycémies sévères conduisant à des interventions médicales en urgence

Le capteur est garanti 6 jours avec une prise en charge de 5 capteurs par mois, le transmetteur 12 mois. Le remboursement est soumis à la validation d'une demande d'entente préalable par l'assurance maladie. Une période d'essai d'au moins 15 jours sera nécessaire afin de confirmer la motivation du patient et son aptitude à utiliser le dispositif.

3.1.3.1. MiniMed 780G

Une amélioration de l'appareil 670G est remboursée depuis avril 2020. Il possède un capteur de glucose plus sensible, est connectée en bluetooth à une application de suivi glycémique disponible sur smartphone, et surtout permet des bolus de correction automatique (mais il y a toujours un besoin d'une intervention extérieure notamment pour les calibrations, certains bolus...). Cette nouvelle version permet aussi d'avoir un objectif glycémique de 1 g/L en mode automatique. Le nouvel algorithme autorise le système à calculer toutes les 5 min la quantité d'insuline à injecter au patient diabétique d'après une évaluation de la HAS [97]. Un minimum d'administration de 8 unités par jour est nécessaire pour le bon fonctionnement du dispositif.

Ce modèle doit remplacer le MiniMed 670G, et comme ce dernier est disponible à partir de 7 ans, pour les patients dont l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré l'utilisation d'une pompe externe depuis plus de 6 mois, ainsi qu'un nombre de contrôles glycémiques supérieur à 4 par jour. En dépit de ces améliorations, la HAS estime que le nouveau système n'apporte « pas de bénéfice réel par rapport au suivi instantané de l'équilibre glycémique ».

3.1.4. Le système bihormonal

Théoriquement, il s'agit du système parfait : associer le glucagon à l'insuline dans une seule et même pompe avec deux compartiments distincts. La première hormone pour diminuer la glycémie, la seconde pour rehausser la concentration en glucose en cas d'hypoglycémie. Cela

permettrait de parer à toute éventualité, et sur le papier de se rapprocher encore plus précisément des objectifs glycémiques. Le bénéfice serait encore plus marqué en cas de cible glycémique plus basse, car ce dispositif autoriserait moins de temps passé en hypoglycémie.

Cependant, une double chambre de la sorte serait plus encombrante. Le problème du glucagon se pose également, puisque cette substance est peu stable à température ambiante, ce qui demanderait un changement quotidien du réservoir. De plus, peu d'études ont été faites sur les effets du glucagon à long terme sur l'organisme [98].

3.1.5. Le DBLG1 de Diabeloop

Diabeloop est une start-up française basée à Grenoble. Leurs recherches depuis 2011, associées à celles du CERITD (Centre d'Étude pour la Recherche et l'Intensification du Traitement du Diabète) et de la CEA LETI (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives – Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information), ont permis la création d'un nouveau dispositif de boucle fermée hybride.



Figure 23 : Photographie du système Diabeloop.

L'appareil en question est constitué d'un capteur de glycémie en continu Dexcom G6® (ou les versions inférieures G4 ou G5), et d'une pompe à insuline Kaleido® du laboratoire ViCentra (pour la France, même si d'autres marques sont compatibles). Cette flexibilité dans le choix de l'appareillage est un luxe et un avantage majeur de la marque. L'ensemble est contrôlé par un algorithme : le DBLG1, piloté par une tablette ou un smartphone via une plateforme en ligne (YourLoops).

L'algorithme est le cœur de l'appareil. Il prend en compte la variation de la sensibilité de l'insuline, l'influence de l'activité physique et des repas, ainsi que l'impact des émotions. Pour cela, le DBLG1 est muni d'une intelligence artificielle de pointe capable d'auto-apprentissage [100].

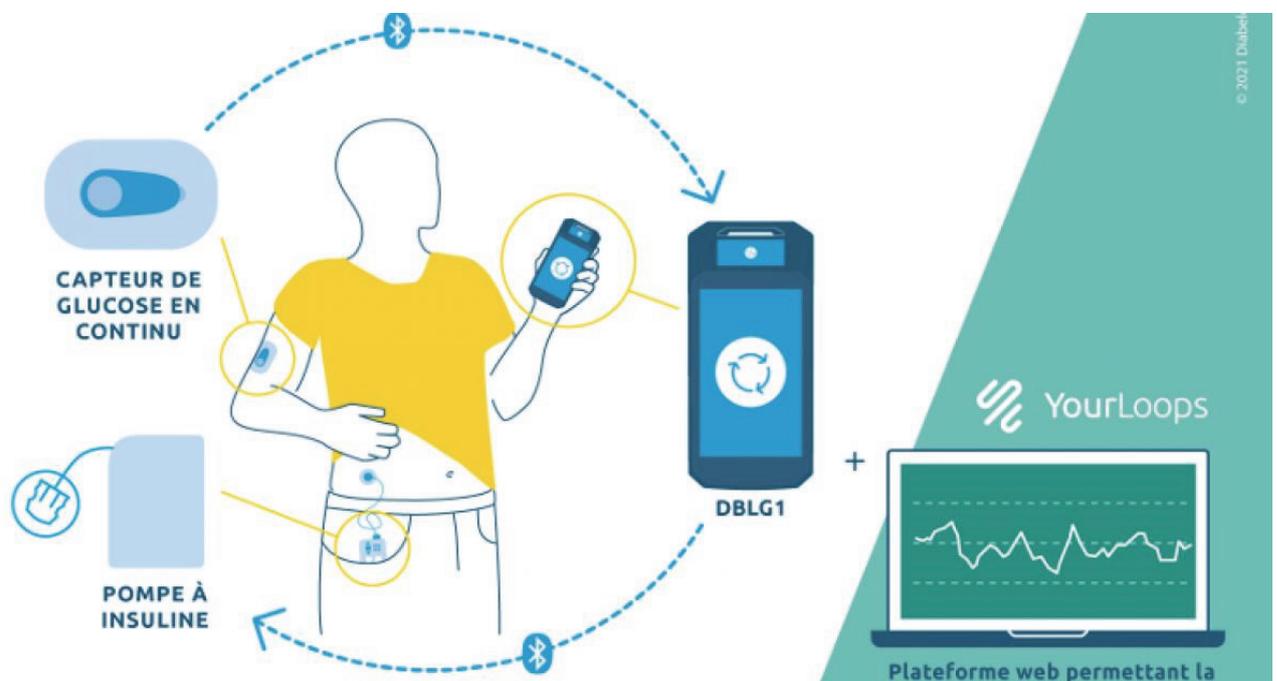


Figure 24 : schéma de l'ensemble de l'appareillage de Diabeloop [99]

Tout comme les systèmes précédents, sa mise à disposition demande plusieurs formations. Le malade devra recevoir une éducation thérapeutique au diabète (et en particulier en insulinothérapie fonctionnelle), ainsi qu'une formation pour l'utilisation de l'appareil. La première prescription et les formations seront effectuées dans des centres spécifiques, et un éventuel renouvellement sera possible après 3 mois d'évaluation par un diabétologue de ce centre.

Une fois de plus, le prestataire aura un rôle primordial. Il devra assurer la fourniture et le service après-vente de l'ensemble du matériel, procéder à des formations et des rappels réguliers, et organiser un service d'urgence disponible chaque jour et à toute heure.

Depuis juillet 2016 Diabeloop a été testé dans plusieurs hôpitaux du pays, et en particulier à Marseille, à la Conception, sous la gestion du chef de service d'endocrinologie : le professeur Raccach. Cette étude portait sur 5 patients diabétiques de type 1, et comportait 2 périodes. La première utilisait l'appareil en boucle ouverte, c'est à dire sans l'algorithme. La seconde phase correspondait à une utilisation de l'algorithme en boucle fermée. Pour obtenir des résultats parfaitement comparables, l'alimentation était identique durant les deux stades de l'essai [100].

Une autre étude, menée sur 25 patients utilisant le DBLG1 pendant 6 mois, a démontré la capacité du système à améliorer leur équilibre glycémique sans effet indésirable important et en condition réelle [101].

Les équipes de plusieurs services de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, ont publié les résultats de test du Diabeloop effectués sur 21 enfants âgés de 6 à 12 ans. Le temps passé en hypoglycémie était inférieur de plus de 5% lors de l'utilisation de la boucle fermée en comparaison à l'utilisation de la boucle ouverte. On note également une augmentation du temps passé dans l'objectif cible glycémique (0,7 à 1,8 g/L). Aucun effet secondaire grave n'est à signaler [102].

Le système DBLG1 Diabeloop est pris en charge par l'assurance maladie depuis le 29 septembre 2021 pour les adultes atteints de type 1 avec une HbA1c > 8% malgré une insulinothérapie intensive par pompe à insuline depuis au moins 6 mois et au minimum 4 mesures glycémiques journalières. Le remboursement prend en charge l'approvisionnement de chaque composante du système, la livraison, et les différents forfaits de formations et suivi [103].

L'objectif assumé du projet Diabeloop est la prévention de 1000 décès et 10000 hospitalisations par an, et par conséquent une réduction de coût importante pour la sécurité sociale [100].

3.2. La greffe de pancréas

Quelle meilleure solution lors de la présence d'un organe défaillant que de le remplacer ? La greffe du pancréas pourrait régler tous les problèmes et supprimerait donc le besoin d'apport d'insuline. Mais il ne faut pas oublier la lourdeur et la dangerosité d'une telle intervention. Étant donné qu'à terme le diabète favorise l'apparition d'une insuffisance rénale terminale, on peut proposer une greffe simultanée ou différée de pancréas et rein. Cela augmente le taux de survie du greffon. Mais même dans le cas d'une double transplantation, le taux de survie du greffon ne dépasse pas 51% à 10 ans, pour 28% dans le cas du pancréas seul [108]. On parle là de survie de l'organe, mais celui-ci peut ne pas produire suffisamment d'insuline. De plus il ne faut pas oublier l'apparition d'effets secondaires importants (toxicité hépatique, rejet du greffon), qui peuvent être liés au traitement immunosuppresseur ou à la réapparition de l'auto-immunité. Cette solution apparaît pour le moment inadaptée aux enfants, ou même aux jeunes adultes, si une alternative est envisageable.

3.2.1. La greffe d'îlots de Langherans

La technique est plus spécifique puisqu'il s'agit maintenant uniquement d'une allogreffe d'îlots à partir d'une personne décédée. On injecte dans le foie, via la veine porte, des îlots d'un donneur compatible. Cependant, si la méthode s'affine, la problématique est similaire. Et même si le taux d'insulino-indépendance culmine à 70% la première année, il n'est plus que de 10% à 5 ans [108]. Les effets indésirables liés à l'immunosuppression demeurent lourds et difficilement envisageables chez le jeune.

3.2.2. Le pancréas bioartificiel

Dans la lignée de la greffe d'îlots, on retrouve on retrouve l'idée du pancréas artificiel. Cela consiste en l'insertion d'une poche, constituée de cellules β , sous la paroi abdominale. Ces cellules d'îlot doivent, au préalable, être prélevées sur un donneur décédé.

La membrane de la poche est semi-perméable, pour autoriser le passage de l'insuline, de l'oxygène et de nutriments dans un sens ; et empêcher l'action du système immunitaire dans l'autre. Les cellules greffées seraient encapsulées par une ou deux à l'intérieur des membranes, pour former de nombreuses sphères [113].

Ce dispositif permet donc une constante libération d'insuline, reléguant au second plan les hypoglycémies nocturnes. De plus, la prise d'immunosuppresseurs serait inutile grâce à l'action de la poche.

Actuellement, des essais sont en cours concernant les matières des membranes et la possibilité de réduire les coûts élevés de cette méthode.

3.3. Nouvelles stratégies d'insulinothérapie

3.3.1. Insuline icodec

Cette molécule, développée par Novo Nordisk, est un analogue de l'insuline. Elle atteint sa concentration maximum après 16h et possède une demi-vie d'une semaine. Elle a la propriété de se fixer sur l'albumine, puis d'être libérée de façon progressive. Cette nouvelle thérapeutique a fait l'objet de plusieurs études prometteuses de phase 2, des études de phase 3 s'organisent [109]

3.3.2. L'insuline par voie orale

Nous avons vu que la cause principale du rejet de l'insuline était sa forme injectable. Réussir à développer une forme disponible et efficace par voie orale serait une révolution, et permettrait de réconcilier les patients avec cette substance. Malheureusement, elle possède une biodisponibilité médiocre du fait de sa grande taille et de son caractère hydrophile, ainsi qu'une reproductibilité insuffisante.

Pour remédier à ces problèmes, plusieurs pistes sont à l'étude. La première est de protéger l'insuline de la dégradation par l'acidité de l'estomac grâce à une encapsulation. Une autre approche serait de jouer sur l'absorption de l'insuline par la muqueuse gastrique, et donc qu'elle n'ait pas le temps d'être entièrement détruite.

3.3.2.1. Technique de l'encapsulation

La technologie Capsulin[®], de Diabetology, utilise une capsule enrobée pour protéger l'insuline lors de son passage dans l'estomac. La capsule se dissout dans l'intestin grêle et permet à l'insuline de traverser la paroi cellulaire intestinale. Les résultats sont suffisamment intéressants pour programmer des études de phase 3 à grande échelle [110].

3.3.2.2. Augmentation de l'absorption de l'insuline par la muqueuse gastrique

L'insuline 338, communément appelée I338, est un analogue à action prolongée auquel on a ajouté un activateur d'absorption : le caprate de sodium. I338 a également été modifié par des substitutions d'acides aminés pour rendre la molécule moins sensible à la dégradation intestinale. Cette méthode a elle aussi montré de bons résultats en phase 2, mais elle a le défaut d'avoir une biodisponibilité extrêmement faible [111].

3.3.3. L'insuline par voie inhalée

La voie pulmonaire présente pour le cas de l'insuline de nombreux avantages. Tout d'abord, la surface alvéolaire est importante et c'est le lieu de nombreux échanges gazeux. De plus, il s'agit d'une zone richement vascularisée, et cela de façon homogène. Enfin, on note une faible quantité de protéases et l'absence de passage hépatique. Ces raisons permettent une action très rapide de l'insuline mais pendant une période brève.

L'insuline Afrezza[®], du laboratoire Mankind, est disponible aux États-Unis depuis 2014. Elle existe sous forme de poudre micronisée en cartouche. Le dispositif est petit et simple à utiliser. Des études ont démontré une bonne tolérance et un contrôle glycémique efficace en début de repas avec une administration préprandiale, en dépit d'un taux de glucose plus conséquent en fin de repas [112].

Peu d'études confirment l'absence de problèmes à long terme. Et un doute persiste sur la possible utilisation d'un tel dispositif chez les fumeurs ou les personnes atteintes de pathologies pulmonaires.

4. Aides aux patients

De la découverte de la pathologie, jusqu'au traitement et aux mesures de la glycémie, en passant par le régime alimentaire, il est évident que le patient doit être le plus actif possible pour vivre « confortablement » avec sa maladie. Pour un non-initié cela équivaut à un vrai parcours du combattant. Les tentations de baisser les bras face à cette affection sont nombreuses. Le patient et sa famille auront besoin de soutien et d'une bonne dose de courage pour arriver aux objectifs fixés par les équipes thérapeutiques. Heureusement ils disposent de plusieurs moyens d'information, d'appui et d'assistance.

4.1. Les associations d'aide aux diabétiques

Ce sont des collaborateurs indispensables. Ils sont en première ligne. On retrouve différentes organisations à n'importe quel moment de la vie du patient diabétique, qu'il s'agisse du réconfort nécessaire après la découverte de la maladie, de la vulgarisation de celle-ci pour en faciliter la compréhension, de l'aide aux différentes éducations thérapeutiques, des progrès de la recherche, ou même des droits des malades.

4.1.1. La Fédération Française des Diabétiques (FFD)

La FFD est une association de patients gérée par les patients eux-mêmes. Elle a été créée en 1938 sous le nom de l'Association Amicale des Diabétiques puis reconnue d'utilité publique en 1976. Elle est entièrement indépendante de toute forme de tutelle, organisme ou entreprise. La Fédération est agréée par le Ministère de la Santé depuis 2007 ce qui lui permet de bénéficier d'une légitimité importante auprès de tous les acteurs du système de santé. Elle dispose d'une centaine d'associations locales réparties en France, ce qui lui assure une proximité avec le plus de malades possible. La FFD s'est attribuée 3 objectifs [104] :

- informer, accompagner et prévenir (pour toute personne diabétique ou son entourage)
- la défense des patients (lutte contre les discriminations, défense des droits fondamentaux...)
- aide au financement de la recherche

4.1.2. L'aide aux jeunes diabétiques (AJD)

Cette association a été créée dans les années 1950 grâce à la volonté de plusieurs pédiatres. Elle rapproche patients, familles de patients et soignants. L'AJD prône l'éducation thérapeutique et souhaite « aider les enfants et leurs familles à vivre le mieux possible avec le diabète » d'après l'OMS. Elle a été reconnue d'utilité publique 1966. Ses objectifs principaux sont « de promouvoir l'éducation, les soins, l'accompagnement du patient et de sa famille et la défense de leurs droits, dans toutes les régions du territoire national et œuvrer pour une égalité d'accès aux soins ». L'association participe également à la formation des professionnels de santé.

L'AJD organise des séjours médico-éducatifs dans des établissements de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) sous forme de camp de vacances pour les jeunes malades. Le but avoué de ces séjours est l'éducation thérapeutique des patients et un apprentissage de leur pathologie ainsi que de leur traitement, la suppression de l'isolement lié à la maladie et un meilleur épanouissement. Les séjours AJD sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie et sont encadrés par des médecins et des infirmiers spécialisés.

On peut citer d'autres associations notables comme les Maisons du diabète ou l'International Diabetes Federation (IDF), qui est une association mondiale publiant des guides de recommandations diagnostiques et thérapeutiques.

4.2. L'information disponible sur internet

De plus en plus de sites internet voient le jour, qu'ils soient destinés aux patients ou non. Bien évidemment la plus grande prudence est recommandée puisque certaines sources ou renseignements peuvent être assez opaques. Pour contrer cela, une ONG dénommée HON (Health On the Net) a inventé le label HON code, qui regroupe plusieurs principes éthiques, bibliographiques et scientifiques comme l'origine des informations fournies par les sites, leur politique d'utilisation des données, la nature de leur financement, et l'éventuelle présence de conflit d'intérêt...

Les sites gouvernementaux ou des services hospitaliers de diabétologie constituent une seconde source fiable.

La méfiance est recommandée concernant les forums de patients, souvent mal ou non modérés par des professionnels de santé qualifiés. Idem pour les sites des laboratoires pharmaceutiques, qui ont souvent une orientation commerciale, même si l'on peut parfois y trouver un complément d'information utile.

CONCLUSION

Nous avons vu que le diabète de type 1 était une pathologie problématique. L'absence d'insuline engendre des complications importantes à court, moyen et long terme. L'incidence chez les enfants est en constante augmentation, en particulier dans les pays développés ou en développement rapide. A cet âge, le respect du traitement, et le suivi des règles hygiéno-diététiques sont particulièrement complexes à faire adhérer au jeune patient et à sa famille. L'enfant risque d'être stigmatisé ou de subir des discriminations en rapport à sa pathologie. Le besoin de multiples contrôles glycémiques et de nombreuses injections d'insuline peut renforcer ce sentiment d'exclusion. Pour remédier à cela, les meilleures solutions semblent être la mesure du glucose en continu et l'aide d'une pompe à insuline. Ces systèmes permettent, en plus d'un temps dans la cible glycémique plus important qu'un traitement par injections conventionnelles, de libérer le jeune malade de sa charge mentale. Mais ces dispositifs permettent aussi une moindre exposition de sa maladie aux autres et un meilleur suivi médical. Pour l'avenir, le pancréas artificiel semble le candidat idoine pour, non pas porter un coup fatal à une pathologie qui ne sera pas guérie avec ce genre de méthodes, mais pour améliorer encore les paramètres glycémiques du patient, son observance au traitement et sa qualité de vie. Même si pour l'instant les meilleures techniques de pancréas artificiel se contentent d'une boucle fermée hybride, rien n'exclut, dans le futur, la mise à disposition de boucle entièrement fermée ou à système bihormonal.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report of the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7
- [2] Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE et al, Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus (Position statement) ; *Diabetes Care* 2002;25 : 750-86.
- [3] Levy-Marchal C. Evolution of incidence of IDDM in childhood in France. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1998;64:157-63
- [4] Green A, Gale EA, Paterson CC. «Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus :the EURODIAB ACE Study.» *Lancet* 1992;339(8798):905-9
- [5] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013 ; 36(Suppl. 1) : S67-74.
- [6] The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the rôle of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1327-34
- [7] Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B3-8.
- [8] Grimaldi A. *Traité de Diabétologie* 2eme édition, 2009, chapitre 1
- [9] Grimaldi A. *Traité de Diabétologie* 2eme édition, 2009, p22
- [10] Site internet <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.5.2.html>
- [11] Henry CJ, Rivers JP, Payne PR Protein and energy metabolism in starvation reconsidered *European Journal of Clinical Nutrition* [1988, 42(7):543-549]
- [12] Mithieux G. New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*: July 2001 - Volume 4 - Issue 4 - pp 267-271
- [13] Gerich J. Control of glycaemia *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* Volume 7, Issue 3, July 1993, Pages 551-586
- [14] DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 177-269.
- [15] <http://tpekaja.e-monsite.com/medias/images/moleimpliquees-image7-2.gif>
- [16] Halban PA, Wollheim CB, Blondel B et al. The Possible Importance of Contact between Pancreatic Islet Cells for the Control of Insulin Release. *Endocrinology*, 1982 ; 111 ;86-94

- [17] Portha B. Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline. *Mte*, 2000 ; 2 ; 37-46
- [18] Duman H, Forte JG. What is the role of SNARE proteins in membrane fusion? *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285: C237–C249.
- [19] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004 ; 27(Suppl. 1) : S88–90.
- [20] Atlas du Diabete de la Fédération Internationale du Diabete. Accessible en ligne http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf
- [21] C. Magnan, A. Ktorza, Production et sécrétion de l'insuline par la cellule b pancréatique. *EMC-Endocrinologie 2* (2005) 241–264
- [22] L'insuline. Lecture en ligne <http://www.exobiologie.info/Pages/insuline.html>
- [23] De Meyts (2008) "The insulin receptor: a prototype for dimeric, allosteric membrane receptors ?" *Trends Biochem. Sci.* 33, 376 - 384
- [24] Grimaldi A. *Traité de Diabétologie* 2ème édition, 2009, p58-65
- [25] D Kelley, A Mitrakou, H Marsh, and al. Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load. *J Clin Invest.* 1988 May; 81(5): 1563–1571.
- [26] Dray C. Rôle et Régulation de l'Apeline au cours de la Résistance à l'Insuline associée à l'Obésité
- [27] Schema consultable en ligne <http://www.esculape.com/textes/ischemiecellulaire.html>
- [28] Hennen G. *Endocrinologie*. 1Ere édition. 2001. p 60
- [29] Schema consultable en ligne http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Glycemia2_1.php
- [30] De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nature Reviews Drug Discovery* 1, 769-783 (October 2002)
- [31] Schéma consultable en ligne http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=71&Itemid=96
- [32] J Foucaud J. Bury M. Balcou-Debussche C. Eymard, Éducation thérapeutique du patient Modèles, pratiques et évaluation. Consulté sur <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/>
- [33] M. Scheid, J. Woodgett Unravelling the activation mechanisms of protein kinase B/Akt, *FEBS letters* Volume 546, Issue 1, 3 July 2003, Pages 108–112
- [34] document en ligne <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/20639/ch01.html#d0e1355> K. Lemieux, 2003 Mécanismes d'action de la contraction musculaire sur le transport du glucose dans le muscle squelettique de rat

- [35] document en ligne <http://www.exobiologie.info/diabete/13%20glucagon.pdf>
- [36] S. Hung Nguyen, R. Bourouina Manuel d'anatomie et de physiologie 2008 page 329-333
- [38] *Gents W: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 1965, 14:619-633.*
- [39] Hagopian, W. A., Erlich, H., Lernmark, Å., Rewers, M., Ziegler, A. G., Simell, O., ... & She, J. (2011). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): genetic criteria and international diabetes risk screening of 421 000 infants. *Pediatric diabetes, 12*(8), 733-743.
- [40] Redondo, M. J., & Eisenbarth, G. S. (2002). Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia, 45*(5), 605-622.
- [41] Hermann, R., Laine, A. P., Veijola, R., Vahlberg, T., Simell, S., Lähde, J., ... & Ilonen, J. (2005). The effect of HLA class II, insulin and CTLA4 gene regions on the development of humoral beta cell autoimmunity. *Diabetologia, 48*(9), 1766-1775.
- [42] Lévy-Marchal, C., Fagot-Campagna, A., & Daniel, M. (2007). Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Disponible en ligne sur le site www.inserm.fr
- [43] Lévy-Marchal, C., Papoz, L., Beaufort, C. D., Doutreix, J., Froment, V., Voirin, J., & Czernichow, P. (1992). Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabetic Medicine, 9*(3), 279-284.
- [44] Tenoutasse, S., Mouraux, T., & Dorchy, H. (2010). L'acidocétose diabétique: diagnostic, prise en charge, prévention. *Revue médicale de Bruxelles, 31*(2 Suppl), S71-76.
- [45] Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis : diagnosis, management, prevention. *Revue médicale de Bruxelles. 2010;31S71-76.*
- [46] Buysschaert, M. (2006). *Diabétologie clinique*. De Boeck Supérieur.
- [47] Eizirik, D. L., & Mandrup-Poulsen, T. (2001). A choice of death—the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia, 44*(12), 2115-2133.
- [48] Grimaldi A. *Traité de Diabétologie*. 2E édition. P 536
- [49] L. Monnier « Diabétologie », édition Elsevier Masson 2010, p291-302.
- [50] Luft D, Deichsel G, Schmulling R, et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol, 1983 ; 80 : 484-489*
- [51] Grimaldi A. *Traité de Diabétologie 2ème édition, 2009, Chapitre 20*
- [52] Osterby R. Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus : causes, consequences, and prevention. *Diabetologia, 1992 ; 35 : 803-812*

- [53] Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1989 ; 96 : 237-243
- [55] Monnier L, « Diabétologie », édition Elsevier Masson 2010, p229-233
- [56] Grimaldi A, *Traité de Diabétologie* 2ème édition, 2009, Tableau 22-I, p608
- [57] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*, 2003 ; 26 : 1553-1579
- [58] Orban, J. C., & Ichai, C. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*, 17(8), 761-767.
- [59] Pouye, A., Leye, A., Ndongo, S., & Moreira-Diop, T. (2003). Acidocétose diabétique dans un service de médecine interne. *Dakar médical*, 48, 108-111.
- [60] Pirart, J. (1978). Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care*, 1(3), 168-188.
- [61] Monnier L. « Diabétologie », édition Elsevier Masson 2010, p285
- [62] Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 32(1), 193-203.
- [63] « etudiant-hospitalier.com/medicaments/medicaments-du-diabete/ »
- [64] Grimaldi A. *Traité de Diabétologie* 2ème édition. P135
- [65] Philippe J, Gastaldi G, Jornayvaz F.R (2017) *Guide médical de prise en charge du diabète en milieu intra-hospitalier*
- [66] Banu, I., & Valensi, P. Délai d'action des insulines par rapport aux repas: qu'est-ce qui a changé?.
- [67] Gin, H., & Hanaire-Broutin, H. (2005). Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes & metabolism*, 31(1), 7-13.
- [68] Bolli GB., Gerich JE. The « dawn phenomenon » - a common occurrence in both non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 746-50
- [69] Dirlwanger, M., Perrenoud, L., Castellsague-Perolini, M., Schwitzgebel, V., M. (2007), L'enfant diabétique et les spécificités de son traitement insulinique, *Rev Med Suisse* ,- 7, no. 107, 994-1000.
- [70] Polak M., Cavé H Neonatal diabetes mellitus : a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J rare Dis*, 2007 ; 2 : 12

- [71] Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations : an international cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4 juin 2018
- [72] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. For the Diabetes Mondial (Diamond) Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*, 2000 ; 23 : 1516-1526
- [73] Sabah E, Savola K, Kulmala P et al. Diabetes-associated auto-antibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 ; 84 : 1534-1539
- [74] Tubiana-Rufi N, Acidocétose diabétique de l'enfant, *Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition (IX) 5*, septembre/octobre 2005
- [75] Touati G, Hypoglycémies chez l'enfant. Urgences en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques (IX) 5 (2005) : 2-7
- [76] Dirlewanger M, Perrenoud L, Castellsague-Perolini M, Schwitzgebel V. M (2007) L'enfant diabétique et les spécificités de son traitement insulinique. Disponible sur <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-107/1-enfant-diabetique-et-les-specificites-de-son-traitement-insulinique>
- [77] Langewitz W, Wossmer B, Iseli J, Berger W, Psychological and metabolic improvement after an outpatient teaching program for functional intensified insulin therapy (FIT). *Diab Res Clin Pract*, 1997 ; 37 : 157-164
- [78] Muller UA, Berger M, Femerling M et al. For the ASD (The working group on Structured Diabetes Therapy of the German Diabetes Association). Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality circle experience in Germany. *Diabetes Care*, 1999
- [79] image consultable en ligne « pompeainsuline.federationdesdiabetiques.org/comment-ca-marche/fonctionnement-pai/ »
- [80] Atger-Lallier L, Garcin L, Gerard M. Nouvelles technologies : quelles innovations dans la prise en charge du diabète de l'enfant ? *Perfectionnement en pédiatrie* 3(3) (2020), 222-228.
- [81] Tubiana-Rufi N, Actualités et avenir du traitement par pompes à insuline et capteurs chez l'enfant et l'adolescent diabétique. *Medecine des Maladies Métaboliques*, 2015, vol 9, no 7, p 655-660.
- [82] Disponible en ligne « [archiveansm.integra.fr/afssaps/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Erreur-d-administration-d-insuline/\(offset\)/6](http://archiveansm.integra.fr/afssaps/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Erreur-d-administration-d-insuline/(offset)/6) » consulté en aout 22

- [83] Selam J.L, Bergman R.N, Raccach D et al. Determination of portal insulin absorption from the peritoneum via a novel isotopic method. *Diabetes* 1990;39:1361-1365.
- [84] Catargi B, Meyer L, Melki V et al, EVADIAC Study Group. Comparison of blood glucose stability and Hb1Ac between implantable insulin pumps using U400 HOE 21PH insulin and external pumps using lispro in type 1 diabetic patients : a pilot study. *Diabetes Metab*, 2002 ; 28 : 133-137.
- [85] disponible sur le site « ceed-diabete.org/blog/les-nouvelles-pompes-a-insuline »
- [86] Extrait consultable en ligne « cpam21.fr/EnDirectPS/Medecins/2018/2018-05-22_pompes_insuline.pdf » consulté le 09/08/22
- [87] Atger-lallier L, Garcin L, Gerard M (2020). Nouvelles technologies : quelles innovations dans la prise en charge du diabète de l'enfant ? *Perfectionnement en pédiatrie*, 3(3), 222-228.
- [88] article consultable en ligne « diabete.fr/comprendre-le-diabete/prise-en-charge/la-mesure-en-continu-du-glucose » consulté le 05/05/08
- [89] consultable en ligne « ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/suivi/auto-surveillance-glycemique-du-patient-diabetique-systeme-freestyle-libre »
- [90] Battelino T et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation : recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603
- [91] Radermercker RP. Pancréas artificiel : où en sommes-nous en 2020 ? *Revue médicale suisse*. 2020;16:1494-1497
- [92] Selam JL, Charles MA, Devices for insulin administration. *Diabetes Care*, 1990;13 : 955-979
- [93] Selam JL, Slingeneyer A, Hedon B et al. Long-term ambulatory peritoneal insulin infusion of brittle diabetes with portable pumps : comparison with intravenous and subcutaneous routes. *Diabetes Care*, 1983;6:105-111.
- [94] Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic Minimed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes*. 2019
- [95] Garg SK, Winzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glycemic outcomes with home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:155-163.
- [96] disponible sur le site « [has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5689_MINIMED%20640G_10_septembre_2019_\(5689\)_avis.pdf](http://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5689_MINIMED%20640G_10_septembre_2019_(5689)_avis.pdf) »
- [97] « [has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564_SYSTEME%20MINIMED%20780G_19_octobre_2021_\(6564\)_avis.pdf](http://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564_SYSTEME%20MINIMED%20780G_19_octobre_2021_(6564)_avis.pdf) »

- [98] Peters TM et al. Dual-hormone artificial pancreas : benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med.* 2018;35(4):450-9.
- [99] Schéma disponible en ligne « federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/le-systeme-en-boucle-fermee-hybride-dblg1-diabeloop-enfin-rembourse »
- [100] Diabeloop, le nouveau pancréas artificiel français, disponible sur « ap-hm.fr/actu/diabeloop-le-nouveau-pancreas-artificiel-francais »
- [101] Amadou C, Franc S, Benhamou PY, et al. Le système Diabeloop permet une amélioration significative du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 1 sans événement indésirable grave : évaluation après 6 mois d'utilisation en condition de « vraie vie ». *Annales d'endocrinologie.* 2020;81:151-152.
- [102] Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, Le Tallec C, Sfez A, Godot C, and al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6-12 years : a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. *The Lancet.* March 2022
- [103] Tarification LPPR issue du Journal officiel du 16 septembre 2021 « legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044044803 »
- [104] « federationdesdiabetiques.org/federation/presentation »
- [105] Informations disponibles en ligne « hellokaleido.com/about-kaleido/ »
- [106] Renard E, Pancréas artificiel : Etat des lieux. *Journal Marocain d'Endocrinologie et de Diabétologie.* 2020;3(8):11-8
- [107] Forlenza GP et al. Safety evaluation of the MiniMed 670G system in children 7-13 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21:11-9
- [108] Paty BW, Koh A, Senior P. Greffe de pancréas et d'îlots de Langerhans. *Canadian journal of diabetes.* 2013;37:s468-s470
- [109] Dimarchi R, Mayer J. Icodec Advances the prospect of Once-Weekly Insulin Injection. *J. Med. Chem.* 2021;64:8939-8941
- [110] New RRC, Bogus M, et al. 99-LB : A phase 2 study of oral insulin (capsulin) administered to patients with type 2 diabetes. *Diabetes,* 70(2021)
- [111] Falcetta P, Aragona M, Berlotto A, et al. Insulin discovery : A pivotal point in medical history. *Metabolism, clinical and experimental.* 2022;127:154941-154941
- [112] Galderisi A, Cohen N, Calhoun P, et al. Effect of Afrezza on Glucose Dynamics During HCL Treatment. *Diabetes care.* 2020;43:2146-2152
- [113] La recherche sur le diabète, les innovations. Disponible sur « ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-innovations/ »

- [114] Photographie disponible à l'URL « evadiac.org/fr/la-pompe-implantee/presentation-materiel/ »
- [115] Patch et contrôleur Omnipod®. Photographie disponible à l'URL « researchgate.net/figure/Omnipod-DASH-Insulin-Management-System-Personal-Diabetes-Manager-PDM-and-Pod-with-the_fig1_327810952 »
- [116] Lecteur et capteur FreeStyle Libre®. Photographie disponible à l'URL « freestylelibre.fr/libre/produits/capteur.html »
- [117] Photographie disponible à l'URL « medtronic.com/ca-fr/diabetes/accueil/produits/pompe-insuline/minimed-670g.html »
- [118] Schéma consultable en ligne à l'URL « infirmiers.com/etudiants-en-ifsi/cours-ifsi-biologie-fondamentale-la-respiration-cellulaire.html »
- [119] Photographie consultable en ligne à l'URL « 20minutes.fr/sante/2606259-20190917-diabete-pancreas-artificiel-regule-insuline-corps-bientot-vente-france »

ANNEXES

Annexe 1 caractéristiques des dispositifs de MGC remboursés consultable sur federationdesdiabetiques.org/public/wysiwyg/caracteristiques_dispositifs_mgc_mis_en_page_v4_270818.pdf

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

Résumé :

Le diabète est une maladie complexe, évolutive, causée par une carence relative ou absolue en insuline, qui peut engendrer des complications très importantes sur le long terme. Ceci explique pourquoi le diabète de type 1 chez l'enfant est particulièrement problématique, étant donné la quasi-certitude de voir apparaître des pathologies associées à l'âge adulte. Le DT1 est associé à de multiples contrôles glycémiques quotidiens qui peuvent largement décourager les jeunes malades et les exclure socialement. De plus, le seul traitement conventionnel disponible repose sur plusieurs injections journalières d'insuline, ce qui complique encore plus l'adhésion au traitement du patient et de sa famille. Pour tenter de pallier cela, de nombreuses technologies ont vu ou verront le jour. De l'insulinothérapie fonctionnelle au pancréas artificiel, en passant par la mesure du glucose en continue et les pompes à insuline, cette thèse va définir les principales stratégies utilisées pour permettre d'apporter le traitement le plus simple et le plus physiologique possible aux malades, mais également d'améliorer leur qualité de vie.

Mots clés :

DIABETE, DIABELOOP, ENFANT, CAPTEUR DE GLUCOSE, INSULINE, POMPE A INSULINE, PANCREAS ARTIFICIEL, COMPLICATIONS.