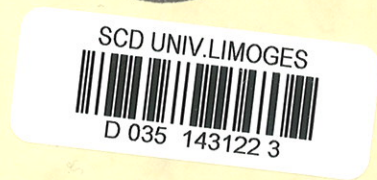


UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2005

THESE N° 317/1

**LE DIABETE DE TYPE 1 AUTOIMMUN ET SON TRAITEMENT**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 2005

par

**Pauline GOUMY**

Née le 21 Août 1979 à Limoges (Haute-Vienne)

**Examineurs de la thèse**

Monsieur le Professeur BENEYTOU Jean-Louis.....Président

Madame COOK-MOREAU Jeanne, *Maître de conférences*.....Juge

Madame le Professeur TEISSIER Marie-Pierre.....Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

**DOYEN DE LA FACULTE**

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

**ASSESEURS**

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférences

**PROFESSEURS**

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
<b>UDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES

<b>LOTFI Hayat</b>	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE Sandrine</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU Jeanne</b>	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE Christian</b>	PHYSIOLOGIE
<b>POUGET Christelle</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>ROUSSEAU Annick</b>	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON Alain</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS Patrick</b>	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA Marylène</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES Philippe</b>	INFORMATIQUE

**PROFESSEUR ASSOCIE**

**BAMBA Moriféré**

**PROFESSEUR CERTIFIE**

**MARBOUTY Jean-Michel** ANGLAIS

**A Monsieur le professeur Jean-Louis BENEYTOUT,**

Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse. Recevez le témoignage de ma gratitude et mes remerciements pour l'attention que vous avez porté à ce travail.

**A Madame Jeanne COOK-MOREAU,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de diriger cette thèse. Vous en avez suggéré son sujet et je vous remercie pour vos remarques et précieux conseils durant la réalisation de ce travail.

**A Madame le professeur Marie-Pierre TEISSIER,**

Pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous témoigne ma profonde gratitude pour les informations que vous m'avez fournies pour l'élaboration de cette thèse ainsi que pour votre aimable disponibilité

**A mes parents,**

Qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont soutenus tout au long de mes études

**A toute ma famille,**

**A mes amis,**

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ac :</b>	<i>Anticorps</i>
<b>AGL :</b>	<i>Acides gras libres</i>
<b>AMM :</b>	<i>Autorisation de mise sur le marché</i>
<b>Auto-Ac :</b>	<i>Auto-anticorps</i>
<b>Auto-Ag :</b>	<i>Auto-antigènes</i>
<b>AVC :</b>	<i>Accident vasculaire cérébral</i>
<b>CMH :</b>	<i>Complexe majeur d'histocompatibilité</i>
<b>Da :</b>	<i>Daltons</i>
<b>DCCT :</b>	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
<b>DID :</b>	<i>Diabète insulino-dépendant</i>
<b>DNID :</b>	<i>Diabète non insulino-dépendant</i>
<b>ECG :</b>	<i>Electrocardiogramme</i>
<b>GLUT :</b>	<i>Glucose transporteur</i>
<b>HbA1c :</b>	<i>Hémoglobine glyquée A1c</i>
<b>HGPO :</b>	<i>Hyperglycémie provoquée par voie orale</i>
<b>HLA :</b>	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
<b>IDM :</b>	<i>Infarctus du myocarde</i>
<b>IEC :</b>	<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>
<b>IL :</b>	<i>Interleukine</i>
<b>INF<math>\gamma</math> :</b>	<i>Interféron gamma</i>
<b>IP :</b>	<i>Intrapéritonéale</i>
<b>IRCT :</b>	<i>Insuffisance rénale chronique terminale</i>
<b>IV :</b>	<i>Intra veineuse</i>
<b>JDF :</b>	<i>Juvenile Diabetes Foundation</i>
<b>kDa :</b>	<i>Kilodaltons</i>
<b>LPPR :</b>	<i>Liste des produits et prestations remboursables</i>
<b>Ly :</b>	<i>Lymphocyte</i>
<b>Ly Th :</b>	<i>Lymphocyte T helper</i>
<b>NOD :</b>	<i>Non Obese Diabetic</i>
<b>RER :</b>	<i>Réticulum endoplasmique rugueux</i>

**SC :** *Sous-cutanée*  
**TNF $\alpha$  :** *Tumor Necrosis Factor*  
**UI :** *Unité internationale*



# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>Première partie : GENERALITES SUR LA MALADIE</b>	17
<b>I. EPIDEMIOLOGIE</b>	18
<u>1. Prévalence</u>	18
<u>2. Incidence</u>	19
<b>II. LE PANCREAS ET LES ILOTS DE LANGERHANS</b>	20
<u>1. Anatomie</u>	20
<u>2. Histologie</u>	21
<b>III. LE PANCREAS ENDOCRINE ET LA REGULATION DE LA GLYCEMIE</b>	22
<u>1. La glycémie</u>	22
1.1 Définition, origine du glucose et normes	22
1.2 Vu d'ensemble de la régulation de la glycémie	23
1.2.1 rôle du foie	23
1.2.2 rôle des muscles	24
1.2.3 rôle du tissu adipeux	24
<u>2. L'insuline : hypoglycémiante</u>	26
2.1 Structure	26
2.2 Biosynthèse	26
2.3 Sécrétion	29
2.3.1 pulsativité de la sécrétion	29

2.3.2 cinétique	29
2.3.3 stimulant de la sécrétion : le glucose	29
2.4 Catabolisme	30
2.5 Actions physiologiques et mécanismes d'action	30
2.5.1 récepteur à insuline	30
2.5.2 actions physiologiques	31
2.6 Conséquences sur l'organisme de la carence insulinaire	32
<b><u>3. Le glucagon : hormone hyperglycémiant</u></b>	33
3.1 Structure	33
3.2 Effets	33
3.3 Régulation de la sécrétion	34
<b><u>4. Les autres hormones sécrétées par le pancréas</u></b>	34
4.1 La somostatine	34
4.2 Le polypeptide pancréatique	34

<b>Deuxième partie : PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE AUTOIMMUN</b>	35
<b>I. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 1</b>	36
<b>II. PREDISPOSITION GENETIQUE</b>	37
<b>III. FACTEURS DECLENCHANTS</b>	39
<b><u>1. Les virus</u></b>	39
<b><u>2. Les toxiques</u></b>	40
<b><u>3. L'alimentation</u></b>	40
<b><u>4. Agression et stress</u></b>	40
<b>IV. MANIFESTATIONS AUTOIMMUNES</b>	41
<b><u>1. Anatomie pathologique : l'insulite</u></b>	41

<b><u>2. Marqueurs immunologiques</u></b>	42
2.1 Marqueurs humoraux	43
2.2 Marqueurs cellulaires	45
<b><u>3. Anomalies métaboliques</u></b>	46
<b><u>4. Diabète clinique</u></b>	46
<b>V. MECANISME DE DESTRUCTION DES CELLULES BETA</b>	46
<b><u>1. Cinétique des différentes étapes de la destruction des cellules <math>\beta</math></u></b>	47
<b><u>2. Rôle de la balance Th1/Th2 dans la dérégulation immunitaire</u></b>	48
<b>VI. DIAGNOSTIC</b>	50
<b><u>1. Diagnostic clinique</u></b>	50
<b><u>2. Diagnostic biologique</u></b>	51
2.1 La glycémie	51
2.2 La glycosurie	52
2.3 La recherche des corps cétoniques	53
2.4 Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)	53
2.5 Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse (HGPV)	55
2.6 Autres examens	55
<b>Troisième partie : EVOLUTION</b>	56
<b>I. COMPLICATIONS METABOLIQUES AIGUES</b>	57
<b><u>1. Acidocétose et coma diabétique</u></b>	57
1.1 Définition	57
1.2 Etiologie	58
1.3 Physiopathologie	58
1.4 Diagnostic de l'acidocétose	60

1.5 Traitement curatif et préventif	61
1.6 Evolution	62
<b><u>2. Hypoglycémie et coma hypoglycémique</u></b>	62
2.1 Définition	62
2.2 Etiologie	63
2.3 Symptômes	63
2.4 Mécanisme	64
2.5 Traitement de l'hypoglycémie	64
2.6 Evolution	65
2.7 Prévention	65
<b>II. COMPLICATIONS CHRONIQUES</b>	66
<b><u>1. La microangiopathie</u></b>	66
1.1 La rétinopathie diabétique	67
1.1.1 différents stades et risques évolutifs	67
1.1.2 clinique	68
1.1.3 traitement de la rétinopathie	69
1.1.4 prévention	69
1.2 La néphropathie diabétique	69
1.2.1 anatomopathologie et stades	70
1.2.2 diagnostic de la néphropathie	70
1.2.3 traitement de la néphropathie	71
1.3 La neuropathie diabétique	72
1.3.1 physiopathologie	72
1.3.2 formes cliniques	72
1.3.3 traitement de la neuropathie	74
<b><u>2. La macroangiopathie</u></b>	76
2.1 Physiopathologie	76
2.2 Manifestations cliniques	78
<b><u>3. Le pied diabétique</u></b>	80
3.1 Causes	80
3.2 Lésions du pied neuropathique diabétique	80
3.3 Traitement préventif	81

3.4 Traitement curatif	81
<b>4. <u>Les autres complications chroniques</u></b>	81
4.1 Complications dermatologiques	81
4.2 Autres manifestations associées au diabète	82
<b>Quatrième partie : TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 1</b>	84
<b>I. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : INSULINOTHERAPIE</b>	85
<b><u>1. Historique</u></b>	85
<b><u>2. Les types d'insuline</u></b>	86
2.1 Les analogues ultrarapides	87
2.2 Les insulines rapides ou ordinaires	88
2.3 Les insulines d'action intermédiaire	88
2.4 Les insulines lentes	89
<b><u>3. La conduite du traitement</u></b>	92
3.1 Objectifs	92
3.2 Instauration de l'insulinothérapie	93
3.3 Schémas thérapeutiques et adaptation posologique	93
3.3.1 différents schémas d'insulinothérapie proposés	94
3.3.2 adaptation posologique	95
3.4 Modalités pratiques	95
3.4.1 sites d'injection	95
3.4.2 conditions de conservation	96
<b><u>4. Le matériel à injection</u></b>	96
4.1 Les seringues à insuline	96
4.2 Les stylos injecteurs	97
4.3 Les pompes à insuline	98
4.3.1 pompe portable externe sous-cutanée	99
4.3.2 pompe implantable	99
4.3.3 avantages et inconvénients des pompes	100

<b><u>5. Effets indésirables de l'insulinothérapie</u></b>	102
<b><u>6. Interactions médicamenteuses de l'insulinothérapie</u></b>	102
<b><u>7. Surveillance du traitement</u></b>	103
7.1 Autosurveillance glycémique	103
7.2 Surveillance médicale	105
<b>II. AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION</b>	107
<b>III. MOYENS NON INSULINIQUE</b>	108
<b><u>1. Accompagnement du patient</u></b>	108
<b><u>2. Exercice physique</u></b>	108
<b><u>3. Alimentation</u></b>	108
<b>IV. AVANCEES THERAPEUTIQUES</b>	109
<b><u>1. Un nouvel analogue lent : LEVEMIR® (insuline détémir)</u></b>	109
<b><u>2. Transplantations pancréatiques</u></b>	111
2.1 Greffe de pancréas total	111
2.2 Greffes d'îlots de Langerhans	111
<b><u>3. Pancréas artificiel</u></b>	113
<b><u>4. Nouvelles approches thérapeutiques</u></b>	115
4.1 Thérapie génique	115
4.2 Thérapie cellulaire	116
4.3 Un nouvel immunosuppresseur : l'anticorps monoclonal anti-CD3	117
4.4 Un nouvel immunomodulateur : le peptide DiaPep277	118
<b>CONCLUSION</b>	119
<b>TABLES DES ILLUSTRATIONS</b>	122
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	123

# **INTRODUCTION**

Le diabète est un terme générique désignant un groupe d'affections métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique. Le diabète est défini aujourd'hui, par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l à deux reprises. Parmi les types de diabète, celui qui nous intéresse dans ce travail est le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant.

Le diabète de type 1 est une maladie multifactorielle caractérisée par une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  du pancréas dont le rôle est de produire l'insuline, hormone clé du métabolisme glucidique. Cette destruction entraîne une carence totale ou partielle en insuline, responsable d'une augmentation inéluctable de la glycémie et d'une évolution fatale en l'absence de traitement. L'instauration d'un traitement insulino-substitutif est indispensable pour retrouver l'équilibre glycémique et permet au patient de mener une vie quasi normale. Les complications à plus ou moins long terme de cette maladie en font sa gravité et diminuent l'espérance de vie.

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, le traitement idéal vise à se rapprocher le plus possible de la sécrétion physiologique de l'insuline. Si depuis cette période, de nombreux progrès ont été réalisés, l'insuline en injections sous-cutanée et à vie, reste le traitement de choix du diabète de type 1. Ce traitement demande la pratique quotidienne de multiples contrôles glycémiques et de 3 à 4 injections d'insuline. Il reste lourd et contraignant, il entraîne une mauvaise observance par le patient et induit un risque élevé d'hypoglycémies parfois sévères. Ainsi sous la pression de la recherche de la diminution des complications du diabète et d'un meilleur confort pour les malades, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont mises en place.

Ce travail a pour objectif d'apporter une meilleure compréhension à cette maladie à travers son histoire, son épidémiologie, son aspect clinique et sa physiopathologie. Nous aborderons l'évolution de l'insulinothérapie, de l'injection sous-cutanée au pancréas artificiel. La question de savoir s'il est possible de «guérir» cette maladie? C'est ce nous étudierons, avec notamment les progrès effectués dans le domaine des greffes ou plus récemment des thérapies géniques et cellulaires.



**Première partie :**

**GENERALITES SUR LA MALADIE**

# **I. EPIDEMIOLOGIE**

Le diabète sucré est une maladie mondialement répandue. Il concerne 3 % de la population française soit environ 3 millions de personnes. Entre 300000 et 800000 personnes ignorent leur diabète [33].

On distingue les diabètes de type 1 ou insulino-dépendant ou DID marqués par une carence absolue en insuline et les diabètes de type 2 ou non insulino-dépendants ou DNID où la pathogénie est plus complexe. Le diabète de type 1 représente environ 15 % de l'ensemble des diabètes et plus de 80 % des diabètes de l'enfance et de l'adolescence [33 ; 88]. Le type 2 représente environ 80 à 90 % de l'ensemble des diabètes. Les autres formes sont plus rares ou exceptionnelles [17 ; 30].

## **1. Prévalence**

La prévalence est définie comme le rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment donné ou pendant une période donnée.

La prévalence du diabète est en forte augmentation depuis quelques années, principalement le type 2 mais aussi dans une moindre mesure, le type 1. Aujourd'hui, 190 millions de personnes dans le monde sont diabétiques. D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), au rythme où progresse l'incidence de la maladie, le nombre de personnes atteintes d'ici 2030 est estimé à 370 millions, soit 21000 de plus chaque année [27].

La prévalence du diabète de type 1 varie au niveau mondial suivant le pays, la saison, l'âge et le sexe, avec un gradient Nord-Sud très prononcé en Europe. La prévalence en France est plus basse que dans la plupart des pays européens : 0,38 %, ce qui représente environ 200000 personnes [88]. La Finlande est particulièrement exposée avec une prévalence de 1,5 % [76]. Le pays le moins touché est la Roumanie avec une prévalence de 0,11 %.

Le gradient Nord-Sud s'expliquerait pour des raisons génétiques imparfaitement connues (l'absence d'acide aspartique en position 57 de la chaîne HLA DQ  $\beta$  est suspectée) et de facteurs d'environnement dont l'implication dans la maladie n'est pas démontrée [33]. Un gradient décroissant de l'ouest vers l'est, moins accentué, est également présent [17].

Mais la prévalence est d'autant plus difficile à estimer que les méthodes d'enquête sont différentes selon les pays [67].

## **2. Incidence**

L'incidence est définie comme le nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population pendant un temps donné.

La maladie survient habituellement avant l'âge de 35 ans, avec un pic de fréquence vers 12 ans mais peut survenir à tout âge et touche autant l'homme que la femme (sex ratio = 1).

Actuellement, en France, avant l'âge de 15 ans, l'incidence est en moyenne de 8 nouveaux cas pour 100000 habitants chaque année. Aux Etats-Unis, la fréquence de la maladie est comparable à celle de l'Europe. Les incidences les plus faibles sont retrouvées dans les populations asiatiques (Chine, Japon) [17].

La maladie est en progression constante aussi bien dans les populations à faible incidence qu'à forte incidence. En Europe, l'incidence augmente de 3,4 % par an en moyenne avec une plus forte augmentation chez les enfants de moins de 5 ans. Le phénomène est inquiétant car il n'existe pas de prévention de cette forme de diabète qui frappe majoritairement les sujets jeunes et qui reste souvent difficile à équilibrer sur le plan thérapeutique [17].

C'est une maladie grave dont l'espérance de vie est diminuée de 10 à 15 ans par rapport à la population générale. Elle se classe au 5<sup>ième</sup> rang des causes de mortalité au niveau mondial. En France, la maladie représente la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale, de cécité avant 65 ans et d'amputation non traumatique [30].

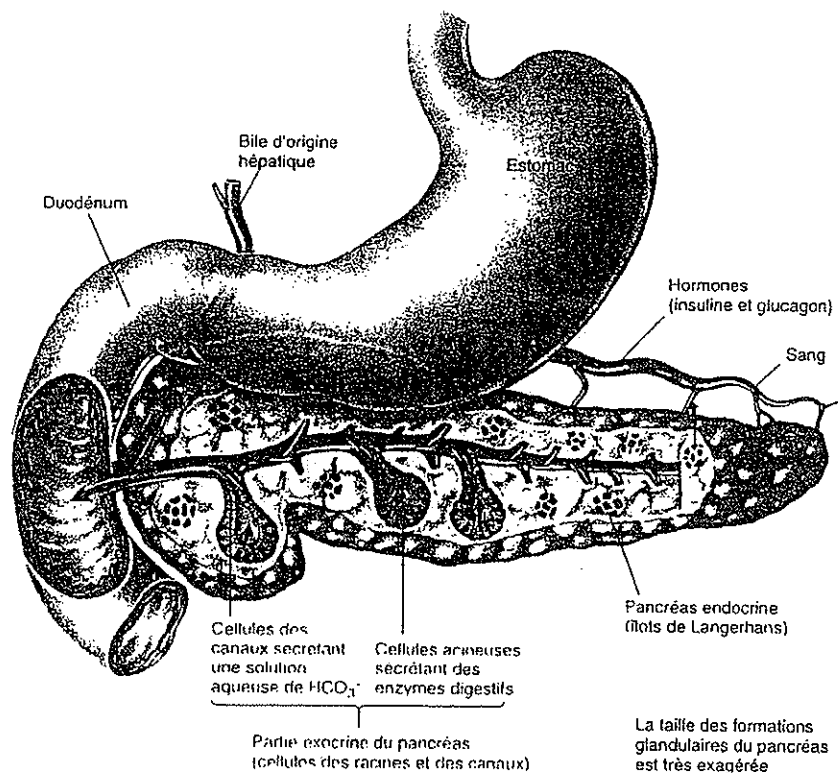
## II. LE PANCREAS ET LES ILOTS DE LANGERHANS

### 1. Anatomie

Le pancréas est situé à l'étage abdominal supérieur, sous l'estomac. Il se compose de trois parties :

- la tête, la plus volumineuse, est en contact avec le cadre duodénal et avec la veine porte et les artères mésentériques ; elle est traversée par la dernière partie du canal cholédoque
- le corps, de forme allongée, traverse l'épigastre de droite à gauche, est au contact de l'artère aorte et de la veine cave inférieure
- la queue, est située au contact du rein gauche [91].

Le pancréas est représenté par la figure suivante :



**Figure 1** : Représentation schématique du pancréas, d'après [91]

## 2. Histologie [34]

Le pancréas est une glande mixte constituée de deux tissus principaux : un tissu exocrine et un tissu endocrine. Le tissu exocrine est constitué des acinis pancréatiques qui sécrètent les sucs digestifs dans le duodénum. Le tissu endocrine regroupe plusieurs types cellulaires constituant les îlots de Langerhans qui libèrent des hormones directement dans le sang.

Les acinis pancréatiques sont de forme irrégulière, organisés en cercle, entourant la partie endocrine. Ils sont constitués de cellules pyramidales riches en organites cytoplasmiques. Des vacuoles contenant du suc pancréatique se trouvent au niveau du pôle luminal des cellules. L'excrétion se fait grâce à des canaux qui confluent pour former deux grands collecteurs : le canal de Wirsung (canal pancréatique principal) et le canal de Santorini (canal accessoire). Les deux canaux peuvent se rejoindre pour former une embouchure unique au niveau de l'ampoule de Vater ou s'ouvrir de manière indépendante. Ces canaux sont recouverts d'une muqueuse et sécrètent un mucus fortement alcalin.

Le pancréas endocrine comporte 1 à 2 millions d'îlots comprenant chacun plusieurs types cellulaires. Ils ont un diamètre d'environ 0,3 mm. Ils sont organisés autour de capillaires dans lesquels les cellules des îlots déversent leur contenu hormonal.

Il est possible de différencier 4 types cellulaires :

- les cellules alpha ( $\alpha$ ) en périphérie, représentent 25 % des îlots et sécrètent le glucagon
- les cellules bêta ( $\beta$ ), les plus importantes, représentent 60 % des îlots, elles sécrètent l'insuline et sont situées au centre des îlots.
- les cellules delta ( $\delta$ ) représentent environ 10 % et sécrètent la somastatine
- les cellules PP sécrètent le peptide pancréatique

Ces 4 catégories de cellules sont imbriquées dans les îlots ce qui permet une communication de proche en proche entre-elles et un contrôle direct de la sécrétion de certaines hormones par d'autres.

# III. LE PANCREAS ENDOCRINE ET LA REGULATION DE LA GLYCEMIE

## 1. La glycémie

### 1.1 Définition, origine du glucose et normes

La glycémie est le taux de glucose sanguin plasmatique. C'est une constante physiologique du milieu intérieur.

Chez un sujet sain, malgré la variation des apports alimentaires et des dépenses énergétiques (efforts physiques), la glycémie demeure constante. L'homéostasie est assurée par un mécanisme de régulation du taux de glucose sanguin qui fait intervenir deux hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon. L'homéostasie résulte d'un antagonisme entre l'action de ces deux hormones [62].

Le glucose sanguin a trois origines :

- le glucose alimentaire par l'ingestion d'aliments sucrés riches en sucres rapides ou de la digestion des glucides lents tel l'amidon ou le glycogène.
- les réserves de glucose sous la forme de glycogène présent en abondance dans le foie et les muscles. Le glucose produit dans les cellules hépatiques, par hydrolyse du glycogène, est libéré dans le sang et participe à la glycémie. Le glucose produit dans les cellules musculaires n'intervient pas dans la glycémie.
- la néoglucogénèse qui transforme les acides aminés provenant du catabolisme des protéines, pour synthétiser du glucose [34].

Le glucose est le substrat énergétique de tous les tissus. Il est oxydé par la respiration mitochondriale pour produire de l'énergie sous forme d'ATP [13]. Le maintien de la glycémie est par conséquent indispensable pour que la nutrition des tissus soit assurée [34]. Les différents tissus de l'organisme sont capables de survenir à leurs besoins énergétiques en utilisant soit le glucose soit les acides gras. Cependant le tissu cérébral, la moelle osseuse et la médullaire rénale, quant à eux, ne peuvent utiliser que le glucose. Dans ce cas une hypo- ou une hyperglycémie peut entraîner des troubles graves tels qu'un coma voire la mort [20].

Après un repas, chez un sujet sain, la stabilité de la glycémie est le fait d'un système régulateur complexe et très précis. Ce système empêche une augmentation dangereuse de la glycémie après les repas ainsi que son effondrement au cours d'un effort musculaire et d'un jeûne prolongé [20].

Chez un sujet sain, la norme glycémique oscille d'une valeur moyenne comprise entre 0,80 g/l et 1,20 g/l soit entre 4,5 mmol/l et 6,5 mmol/l [62].

## **1.2 Vu d'ensemble de la régulation de la glycémie :**

Après la prise d'un repas riche en glucides, il y a hyperglycémie (glycémie > 5 mmol/l) ; celle-ci provoque la stimulation des cellules  $\beta$  du pancréas qui libèrent l'insuline dans le sang qui est véhiculée vers les organes cibles.

A l'opposé, l'hypoglycémie (glycémie < 5 mmol/l) lors d'un jeûne ou en postprandial, stimule les cellules  $\alpha$ , libérant le glucagon dans le sang qui va agir sur les organes cibles.

L'insuline et le glucagon agissent sur les mêmes organes cibles afin de rétablir la normoglycémie. Les organes cibles sont insulino-dépendants et sont le foie, les muscles et le tissu adipeux [49].

### **1.2.1 rôle du foie**

Le foie a un rôle central dans la régulation de la glycémie. En effet, les cellules du corps ont besoin d'énergie, et notamment de sucre, 24 heures sur 24, bien que l'on ne mange que trois fois par jour.

Un des rôles des cellules hépatiques est de servir de réserve en glucose :

- Pendant la digestion, la glycémie s'élève ; le pancréas perçoit cette élévation et libère de l'insuline et sous son influence, le glucose en excès est mis en réserve dans le foie sous forme de glycogène. C'est la glycogénogénèse. Ce qui permet une élévation pas trop importante de la glycémie [49]. La capacité de stockage en glycogène est limitée à 100 g [62].

- Dans l'intervalle des repas, les cellules du corps utilisent le glucose qui se trouve dans le sang comme source d'énergie d'où une baisse de la glycémie, ce qui entraîne une baisse de la libération d'insuline par le pancréas et une augmentation de la sécrétion de glucagon. Cette hormone stimule la transformation du glycogène en glucose (mis en réserve dans le foie au

cours du repas précédent). C'est la glycogénolyse.

Le glucose ainsi libéré fournit, 24 heures sur 24, l'énergie indispensable au bon fonctionnement des cellules du corps [49].

Ici encore il y a une régulation :

- Pendant la digestion, la glycémie s'élève, et le pancréas fabrique davantage d'insuline, ce qui permet le stockage du glucose dans le foie.
- Après la digestion, le pancréas fabrique moins d'insuline, ce qui permet la libération dans le sang du glucose qui avait été mis en réserve dans le foie.

Le foie intervient également d'une autre manière dans la régulation de la glycémie en dehors des repas et pendant la nuit. En effet, il est capable de fabriquer du glucose, non pas à partir de sa réserve, mais à partir d'autres substrats qui circulent dans le sang tels que les acides aminés, les lactates, et le glycérol. C'est la néoglucogenèse. Ici également, c'est l'insuline qui contrôle cette synthèse de glucose : l'élévation de l'insuline diminue la fabrication de glucose, tandis que la baisse de l'insuline conduit à une augmentation de sa fabrication [49].

### **1.2.2 rôle des muscles [49]**

Suite à l'hyperglycémie en période postprandiale, l'insuline favorise l'entrée de glucose au niveau des muscles, qui est mis en réserve sous forme de glycogène. Contrairement au foie, le glucose qui a été mis en réserve dans le muscle ne peut être utilisé que par le muscle lui-même, et il ne peut pas être libéré dans le sang.

Le foie et les muscles permettent de stocker le glucose des repas dans les meilleurs délais, ce qui évite une élévation anormale de la glycémie après les repas. Le rôle des muscles est normalement prédominant pour le stockage du glucose apporté par un repas, en effet ils assurent le stockage d'environ 70 % du glucose, tandis que le foie seulement 30 %. Le glucose stocké ou fabriqué dans le foie est libéré dans le sang dans l'intervalle des repas et pendant la nuit.

### **1.2.3 rôle du tissu adipeux [49]**

Le tissu adipeux est constitué de cellules adipeuses capables de stocker l'excédent de



glucose sous forme de graisses.

En cas d'hyperglycémie, l'insuline stimule l'entrée de glucose via les transporteurs GLUT 4 (Glucose Transporteur) et par la voie de la lipogénèse, le glucose est stocké sous forme de triglycérides.

En cas d'hypoglycémie, la lipolyse est stimulée par le glucagon. Les triglycérides sont hydrolysés en acides gras et en glycérol. Ici, l'effet du glucagon n'est pas immédiat. Le glycérol formé va permettre de reconstituer du glucose lors de la néoglucogénèse et les acides gras vont fournir l'énergie aux cellules «souffrant» d'hypoglycémie.

En résumé :

A la suite d'un repas :

- les aliments sont digérés et le glucose des aliments passe dans le sang,
- le pancréas perçoit une élévation de la glycémie et fabrique de l'insuline,
- l'élévation de l'insuline oriente le glucose vers un stockage dans le foie et dans les muscles, ce qui fait que la glycémie s'élève très peu après les repas (moins de 1,50 g/l).

Donc la glycémie après les repas dépend du stockage dans le foie et dans les muscles.

Lorsque la digestion est terminée et à distance des repas :

- la fabrication d'insuline par le pancréas diminue, mais ne s'arrête pas complètement, car un peu d'insuline est nécessaire pour permettre l'entrée du glucose dans les cellules,
- les cellules du corps consomment le glucose qui se trouve dans le sang,
- et pour éviter que la glycémie ne s'abaisse de façon anormale, le foie libère le glucose qui y avait été mis en réserve, et éventuellement fabrique du glucose à partir d'autres composés qui se trouvent dans le sang, ce qui maintient la glycémie entre 0,70 et 0,90 g/l.

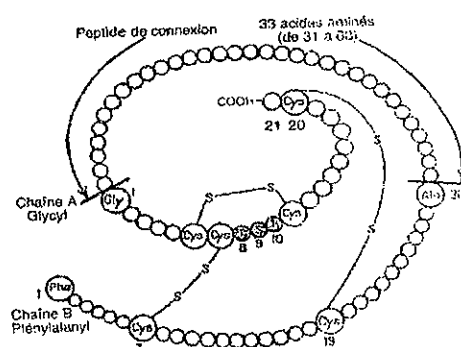
En ce qui concerne les muscles, le glucose qui y avait été mis en réserve est consommé sur place, et en cas de besoin c'est le foie qui fournit le supplément de sucre nécessaire au fonctionnement des muscles.

Donc la glycémie dans l'intervalle des repas est assurée par la libération de glucose par le foie.

## 2. L'Insuline : hypoglycémiant

### 2.1 Structure

L'insuline est la principale hormone du pancréas. Elle est la seule hormone hypoglycémiant de l'organisme et est primordiale dans la régulation de la glycémie [13]. C'est une hormone polypeptidique de 5808 Daltons (Da) [34]. Elle est constituée de 51 acides aminés, répartis en deux chaînes peptidiques : une chaîne A de 21 acides aminés, une chaîne B de 30 acides aminés, reliées entre-elles par des ponts disulfures [14]. En voici une schématisation :



**Figure 2** : Structure de l'insuline et du peptide C (peptide de connexion), d'après [69]

### 2.2 Biosynthèse

L'insuline est synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans sous forme inactive d'une pré-pro-insuline dont le poids moléculaire est d'environ de 12000 Da.

La synthèse de ce précurseur est assurée par les polyribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) des cellules  $\beta$ . La séquence «pré» est une séquence signal qui permet à la protéine élaborée par les polyribosomes de pénétrer dans les cavités du réticulum endoplasmique [38].

La molécule subit une première transformation : la séquence «pré» est coupée et il y a apparition de ponts disulfures au sein de la molécule. On obtient une pro-insuline à chaîne unique de 86 acides aminés composée de deux chaînes polypeptidiques A et B (reliées par des

ponts disulfures) et d'un peptide C de connexion de 33 acides aminés [14 ; 69].

La pro-insuline est transportée par des vésicules vers l'appareil de Golgi où elle subit une deuxième transformation : elle est scindée par clivage enzymatique en insuline active et en peptide C [14]. Cette transformation se fait très lentement : il faut environ 1 heure pour activer la moitié de la pro-insuline en insuline. Après 5 heures, il reste encore de la pro-insuline [73].

L'insuline et de petites quantités de pro-insuline sont ensuite stockées au niveau des granules de sécrétion des cellules  $\beta$  [14]. Le zinc contenu dans les cellules  $\beta$  favorise la formation d'hexamères d'insuline dans les granules, en même temps qu'il protège l'insuline de l'attaque enzymatique [13].

La biosynthèse de l'insuline est résumée dans la figure 3.

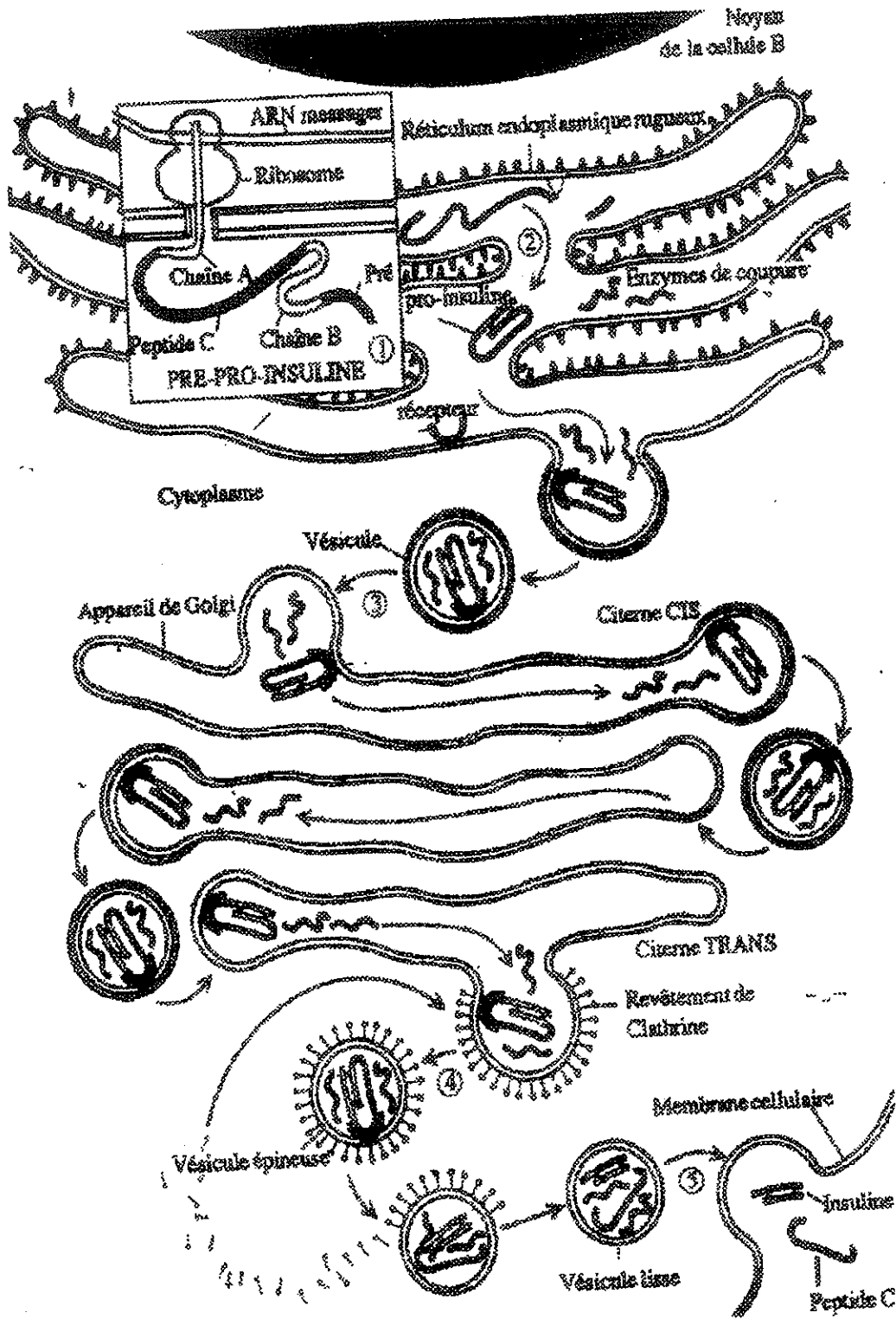


Figure 3 : Etapes cellulaires de la biosynthèse de l'insuline, d'après [38]

## **2.3 Sécrétion**

Chez un individu normal, la régulation de la sécrétion d'insuline est parfaite à tout instant. C'est une régulation fine et rapide : la libération de l'insuline suit strictement les variations glycémiques. Chez un sujet sain, il n'y a ni hypo- ni hyperglycémie [51].

### **2.3.1 pulsatilité de la sécrétion**

La sécrétion basale de l'hormone est continue à jeun (environ 40  $\mu\text{g}/\text{heure}$ ) [3 ; 59] avec une périodicité toutes les 15 min environ. Cette pulsatilité rapide est une propriété biologique intrinsèque de la cellule  $\beta$ . Cette périodicité n'est en effet pas perturbée par les stimuli classiques de la cellule  $\beta$  ni même par la transplantation pancréatique [69].

De plus, la cellule  $\beta$  libère des «bolus» d'insuline lors des repas, caractérisés par des oscillations lentes de 90 à 120 minutes. La sécrétion totale de l'insuline est de l'ordre de 0,7 à 0,8 U/kg/j [69].

### **2.3.2 cinétique**

Dans le plasma, l'insuline circule de façon libre. Sa demi-vie est de 4 à 5 minutes. Les taux plasmatiques à jeun sont inférieurs ou égaux à 20  $\mu\text{U}/\text{ml}$  de plasma. Après une surcharge en glucose, ils s'élèvent rapidement vers la 30<sup>e</sup> minute jusqu'à un maximum de 60 à 80  $\mu\text{U}/\text{ml}$  de plasma. Le retour au taux de base se fait en 2 heures [69].

### **2.3.3 stimulant de la sécrétion : le glucose**

Lorsque la glycémie augmente, une plus grande quantité de glucose extracellulaire pénètre dans les cellules  $\beta$  par l'intermédiaire de nombreux transporteurs spécifiques au niveau de la membrane plasmique : les GLUT 2 [73].

Le glucose est alors utilisé pour la production d'ATP par la voie de la glycolyse et la voie métabolique des pentoses-phosphates. La concentration intracellulaire élevée d'ATP qui en résulte, entraîne la fermeture des canaux potassiques membranaires et donc l'arrêt de la sortie de potassium, ayant pour conséquence une dépolarisation cellulaire [3]. Celle-ci est à l'origine de l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée d'ions calcium dans la cellule. Les ions calcium se lient à la calmoduline (protéine membranaire cytoplasmique qui relie les microfilaments intracellulaires à la membrane plasmique) qui provoque sa fusion avec les granules de sécrétion et induit l'exocytose de l'insuline, du peptide C et de petites quantités de pro-insuline [13].

L'insuline et le peptide C sont libérés par les cellules  $\beta$  sous forme libre en même temps et en quantités équimolaires dans la veine pancréatico-duodénale qui les conduit directement au foie [73].

## **2.4 Catabolisme**

L'essentiel de la dégradation de l'insuline se fait au niveau du foie par une enzyme hépatique : l'insulinase ; le reste est dégradé par le rein [69].

Le peptide C n'est pas métabolisé par le foie et n'ayant aucune activité biologique, il n'y a pas de liaison cellulaire. Il est détruit par le rein. Toutefois son dosage est utile pour apprécier l'insulinosécrétion endogène [33].

## **2.5 Actions physiologiques et mécanisme d'action**

La séquence d'action concerne :

- les récepteurs membranaires de l'insuline
- le mode de transmission du signal à l'intérieur de la cellule  $\beta$
- l'activation des transporteurs de glucose qui permettent le passage du glucose à l'intérieur de la cellule [69].

### **2.5.1 récepteur à l'insuline**

L'insuline initie ses actions en se liant à un récepteur-enzyme : récepteur tyrosine kinase, spécifique. La fixation de l'insuline sur ses sites est rapide, réversible et dépend de la température et du pH.

Les récepteurs sont présents sur pratiquement toutes les cellules des mammifères, incluant non seulement les cibles classiques pour l'action de l'insuline (foie, muscles, tissu adipeux) mais également des cibles non classiques telles que les cellules circulantes du sang, les cellules du cerveau et les cellules gonadiques [21].

Le récepteur à insuline est une glycoprotéine membranaire composée de 4 sous-unités : 2 sous-unités  $\alpha$  de 135 kDa et 2 sous-unités  $\beta$  de 95 kDa. Les sous-unités sont solidarisées par des liaisons disulfures pour former un hétérotétramère  $\beta$ - $\alpha$ - $\alpha$ - $\beta$  [3 ; 21].

Les sous-unités  $\alpha$  sont entièrement extracellulaires et contiennent le domaine de

liaison de l'insuline, alors que les sous-unités  $\beta$  sont plus complexes avec un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et une portion intracellulaire [69]. Celle-ci est d'importance majeure car elle porte l'activité protéine-kinase de type tyrosine [21].

La liaison de l'hormone aux sous-unités  $\alpha$  du récepteur à l'insuline conduit à l'autophosphorylation intramoléculaire rapide de plusieurs résidus tyrosine des sous-unités  $\beta$ . La phosphorylation du récepteur a comme conséquence l'augmentation de l'activité tyrosine kinase du récepteur pour d'autres substrats [21]. L'activité du récepteur tyrosine kinase déclenche une cascade de phosphorylations cellulaires qui activent ou inhibent les enzymes responsables des effets du glucose sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéique [34].

La demi-vie des récepteurs est d'environ 10 heures [69]. Les récepteurs après fixation de l'insuline s'agrègent et s'internalisent rapidement en certains endroits de la membrane. Après interaction, les récepteurs sont dégradés ou utilisés à nouveau à la surface des cellules [21].

### 2.5.2 actions physiologiques [34]

L'insuline agit essentiellement sur le métabolisme des glucides, des protides et des lipides.

- sur le métabolisme glucidique :

- au niveau du foie :

L'insuline favorise les voies d'utilisation du glucose : pénétration massive du glucose dans le foie par activation des transporteurs et son métabolisme immédiat, la glycogénogénèse et la glycolyse.

L'insuline inhibe la néoglucogénèse et la glycogénolyse.

- au niveau du tissu adipeux : l'hormone favorise le transport membranaire du glucose, et la formation d'acides gras et de triglycérides.

- au niveau du muscle : l'hormone active le transport du glucose dans la cellule, au repos, et son stockage sous forme de glycogène. Pendant l'exercice musculaire, l'utilisation du glucose ne dépend pas de l'insulinosécrétion.

- sur le métabolisme protéique : elle inhibe le catabolisme protéique et stimule la synthèse protéique. Elle maintient l'équilibre azoté, freine la captation des acides aminés par

les tissus et inhibe la néoglucogénèse.

- sur le métabolisme lipidique : elle a un effet stimulant sur la lipogénèse et inhibe la lipolyse. Au niveau du muscle, sous l'influence de l'insuline, l'oxydation du glucose est accélérée, celle des acides gras diminuée. L'estérification des acides gras en triglycérides est augmentée.

Enfin, l'insuline a un puissant effet anticétogénique.

## **2.6 Conséquences sur l'organisme de la carence aiguë**

### **en insuline**

- hyperglycémie et polyuro-polydipsie :

L'hyperglycémie résulte d'une baisse de la pénétration cellulaire de glucose et simultanément d'une augmentation de sa production hépatique.

La glycosurie est la conséquence de l'hyperglycémie, dès lors que le seuil rénal du glucose de 1,80 g/l est dépassé.

Le fait qu'une molécule de glucose entraîne avec elle 18 molécules d'eau explique la polyurie avec pour conséquence une déshydratation à l'origine de la polydipsie compensatrice qu'elle entraîne [69].

- fonte du tissu adipeux et cétose :

La diminution de la liposynthèse et l'augmentation de la lipolyse aboutissent à une élévation majeure du taux des acides gras libres circulants. Ils sont en partie utilisés dans le foie pour la synthèse de lipoprotéines et en partie dégradés en acétyl-CoA. Comme le cycle citrique ne peut pas utiliser la totalité de cet acétyl-CoA, l'excédent est transformé en corps cétoniques produisant une cétose [45]. Des ions H<sup>+</sup> sont libérés à cette occasion et lorsque les possibilités de compensation par les systèmes tampons de l'organisme sont dépassées, il y a rupture de l'équilibre acido-basique, avec apparition d'une acidose métabolique [69]. L'acétone formée confère à l'haleine des patients une odeur particulière. Par ailleurs, de grandes quantités de corps cétoniques anioniques apparaissent dans l'urine (cétonurie) [45].



- fonte du tissu musculaire :

Elle est due au catabolisme protéique et à la lipolyse du tissu adipeux.

Le catabolisme protéique correspond à une baisse de la captation et à l'augmentation de la libération des acides aminés par le muscle, ce qui aboutit à une hyperaminoacidémie. Il y a donc un afflux massif de ces acides aminés vers le foie qui concourt à augmenter la néoglucogénèse et la cétogénèse.

La fonte musculaire se traduit cliniquement par un amaigrissement rapide et intense amenant une cachexie, elle-même ayant pour conséquence une polyphagie [69].

### **3. Le Glucagon : hormone hyperglycémiant**

#### **3.1 Structure**

C'est une hormone polypeptidique comme l'insuline. Sa masse moléculaire est de 3485 Da et elle est composée d'une chaîne unique de 29 acides aminés.

Cette hormone est sécrétée par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans et par les cellules intestinales [3]. Elle a de multiples effets mais opposés à ceux de l'insuline d'où son appellation d'hormone hyperglycémiant [34]. Cette hormone participe aux mécanismes de régulation de la glycémie [3].

#### **3.2 Effets**

Le glucagon exerce le contrôle de deux voies métaboliques dans le foie : la glycogénolyse (scission du glycogène hépatique en glucose), et la néoglucogénèse (conversion des acides aminés en glucose).

En effet, l'hormone stimule la glycogénolyse et active la néoglucogénèse, qui se conjuguent pour augmenter fortement l'approvisionnement en glucose des autres organes.

Lors de la glycogénolyse, dans ce cas, les niveaux de glucose sanguin diminuent, le glucagon est alors libéré et active les enzymes hépatocytaires qui dépolymérisent le glycogène en glucose, qui est libéré dans le sang.

Lors de la néoglucogénèse, ce sont les acides aminés qui sont convertis en glucose. Cette voie est une autre source de glucose pour le sang [34 ; 37].

### **3.3 Régulation de la sécrétion**

La sécrétion est régulée par le glucose d'origine alimentaire, facteur le plus important ; l'insuline ; les acides aminés et les acides gras [21].

L'élévation de la glycémie inhibe la sécrétion de glucagon. L'effet est en sens inverse de la sécrétion de l'insuline [34]. La somastatine, les acides gras libres et les cétones inhibent également la sécrétion de glucagon [21].

L'augmentation des acides aminés sanguins (surtout arginine et lysine) stimule la libération de glucagon et favorise la conversion de ceux-ci en glucose accroissant ainsi la quantité disponible par les tissus. L'effet stimulant est semblable à celui du glucose sur la libération d'insuline [34]. D'autre part la sécrétion de glucagon est aussi régulée par le système nerveux autonome innervant l'îlot pancréatique. En effet la stimulation des nerfs sympathiques ou l'administration d'amines sympathomimétiques augmente sa libération [21].

## **4. Les autres hormones sécrétées par le pancréas**

### **4.1 La somastatine**

C'est un polypeptide constitué d'une seule chaîne de 14 acides aminés [10]. Elle est libérée par les cellules  $\delta$  des îlots du pancréas, en réponse à des augmentations des concentrations plasmatiques de glucose, d'acides aminés et d'acides gras [34].

Cette hormone ralentit la fonction intestinale, diminue la motilité, la sécrétion et l'absorption digestive, et protège ainsi de l'augmentation massive de la concentration plasmatique de nutriments après un repas [63].

Elle a un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline et de glucagon [34].

### **4.2 Le polypeptide pancréatique (PP)**

Ce peptide est produit par les cellules PP qui se trouvent en petits amas entre les îlots et les cellules acineuses du pancréas.

Il inhibe la sécrétion d'enzymes pancréatiques et bloque également la contraction de la vésicule biliaire et donc la sécrétion biliaire.

Sa stimulation n'est pas dépendante de la concentration sanguine de glucose mais semble être partiellement contrôlée par des effets neurologiques et hormonaux [10].

**Deuxième partie :**

**PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE**  
**AUTOIMMUN**

Le DID ou diabète de type 1 est l'aboutissement d'un processus autoimmunitaire chronique qui attaque et détruit les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Il en résulte une carence complète en insuline. Les lésions observées sont sélectives des cellules  $\beta$  et ne touchent pas les autres cellules endocrines du pancréas. L'émergence du diabète clinique résulte d'une destruction de plus de 80 % du capital  $\beta$ , seuil au-delà duquel la sécrétion d'insuline est insuffisante pour maintenir une normoglycémie. Cette destruction met en jeu des mécanismes autoimmunitaires, à la faveur d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, essentiellement viraux ou toxiques.

Cette maladie apparaît comme une pathologie multifactorielle et de nombreuses études sont encore consacrées à préciser le rôle respectif de chacun des facteurs, en particulier les facteurs génétiques et environnementaux.

## **I. HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 1**

Le schéma théorique actuellement admis de l'histoire naturelle du diabète de type 1 comporte trois phases.

La première est caractérisée par l'existence d'une susceptibilité génétique à la maladie auto-immune anti-cellules d'îlots. Sur ce terrain, un événement déclenchant, possiblement environnemental, conduirait à l'activation du système immunitaire contre des déterminants antigéniques des cellules d'îlots : c'est la phase préclinique ou prédiabète, au cours de laquelle des marqueurs d'autoimmunité sont détectables. Le diabète clinique est caractérisé par l'apparition d'une hyperglycémie [25]. Dans les jours qui suivent le diagnostic, après la mise en place du traitement insulinaire, peut survenir une rémission transitoire [88]. (figure 4)

Au cours des premières années du diabète, l'insulinosécrétion résiduelle favorise une équilibration relativement facile de celui-ci par de faibles doses d'insuline. Plus les années passent, plus le diabète est difficile à équilibrer. En France, seulement 30 % des diabétiques ont un contrôle glycémique moyen satisfaisant.

Les travaux réalisés sur des modèles animaux, plus particulièrement la souris NOD (Non Obese Diabetic) et le rat BB (Bio Breeding) ont montré la similitude entre le diabète de type 1 chez l'homme et ces animaux. Ces animaux ont ainsi contribué à une meilleure

compréhension des phénomènes impliqués dans la phase d'activation du système immunitaire [25].

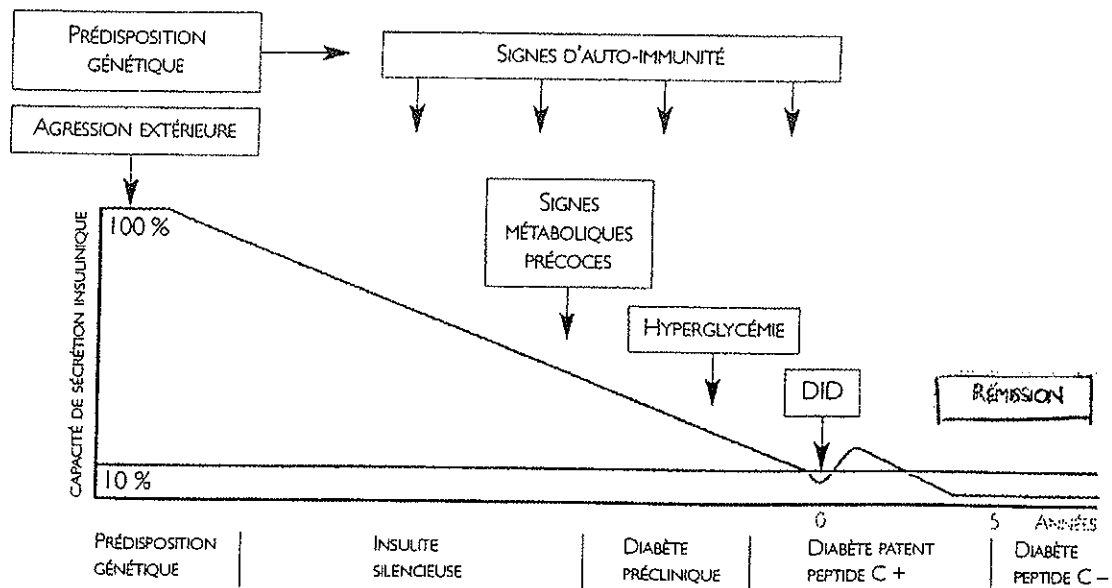


Figure 4 : Histoire naturelle du diabète de type 1, d'après [88]

## II. PREDISPOSITION GENETIQUE

La part prépondérante de la génétique dans la prédisposition aux maladies autoimmunes et au diabète en particulier, a été clairement démontrée par des études de populations.

L'hérabilité du DID est indéniable : la concordance entre jumeaux monozygotes est de 30 à 50 % (5 à 10 % pour les jumeaux dizygotes). Le risque de diabète dans la fratrie d'un enfant diabétique est 15 fois supérieur au risque de survenue de la maladie dans la population générale. Le risque pour le frère ou la sœur d'un sujet diabétique insulinodépendant est de 15 % s'il est HLA identique, de 4 à 5 % s'il est HLA mono-identique, et inférieur à 1 % s'il est HLA différent [76].

Les premiers marqueurs génétiques du diabète mis en évidence dans les années 1970,

ont été les gènes du système HLA (Human Leukocyte Antigen), localisés chez l'homme sur le bras court du chromosome 6. Ce complexe est composé d'un cluster de gènes correspondant à au moins 128 gènes, 40 % d'entre eux ayant une fonction immunitaire, regroupés en 3 régions principales appelées gènes de classe I, II et III. Ces gènes sont à la fois très polymorphes et présentent un fort déséquilibre de liaison.

Les principaux locis associés au diabète correspondent aux HLA-B (gènes de classe I) et aux HLA-DR, DQ (gènes de classe II). Pour le locus HLA-B, c'est le cas des allèles B8, B15 et B18. Dans le cas des gènes de classe II, ce sont les allèles DR3, DR4 et DQ $\beta$  essentiellement [17].

Dans la population diabétique, 60 % sont DR3, 60 % sont DR4 et 30 % sont DR3/DR4. A titre de comparaison dans la population générale, la fréquence des sujets DR3/DR4 ne dépasse pas 1 % [17]. L'allèle HLA-DR4 est fortement associé au diabète de type 1 dans tous les groupes ethniques alors que l'association avec l'allèle HLA-DR3 n'est observée que chez les sujets caucasiens. En effet, près de 95 % des diabétiques insulino-dépendants caucasiens sont HLA-DR3 et/ou DR4. Les sujets hétérozygotes HLA-DR3/DR4 sont les plus exposés avec un risque relatif entre 30 et 50, par rapport aux homozygotes où le risque relatif est entre 3 et 6 [76].

Ultérieurement il est clairement apparu que les allèles HLA-B8 ou B15 ne jouaient pas un rôle direct comme gènes de susceptibilité mais que leur fréquence chez les sujets diabétiques résultaient essentiellement d'un déséquilibre de liaison avec les allèles DR3 et DR4. Toutefois le rôle de ces allèles dans la susceptibilité du diabète semble restreint et leur fréquence résulterait d'un déséquilibre de liaison, comme précédemment, avec d'autres gènes de susceptibilité et en particulier les gènes du locus DQ [17].

En effet, grâce aux études de biologie moléculaire, le gène HLA-DQ, en fort déséquilibre de liaison avec les gènes HLA-DR semble particulièrement impliqué : les individus porteurs d'un résidu acide aspartique en position 57 de la chaîne  $\beta$  de la molécule DQ paraissent protégés. Les sujets homozygotes, quant à eux, pour un autre acide aminé dans cette position sont les plus exposés. Par contre, les individus HLA-DR2 semblent protégés contre le DID [88].

Plus récemment, les régions de classe I et III du cluster de gènes HLA ont été impliquées dans la susceptibilité du DID [17].

Globalement, la région HLA contribue pour environ 30 à 50 % au risque familial de développer la maladie. Porter un haplotype HLA de susceptibilité au DID multiplie par 5 ou 6

le risque de diabète.

La recherche a permis de mettre en évidence d'autres régions chromosomiques participant au risque de diabète ; c'est le cas de la région du gène de l'insuline sur le chromosome 11 qui contribue pour environ 10 % au risque génétique de développer le diabète.

Par ailleurs, des études récentes sur le génome entier ont permis de suspecter le rôle d'autres loci de susceptibilité non-HLA [17 ; 84].

En définitive, bien que l'influence du système HLA soit prépondérante, le terrain de prédisposition au diabète de type 1 apparaît de nature polygénique ; autrement dit la susceptibilité au diabète serait liée à l'effet conjoint de plusieurs gènes HLA et non-HLA [83]. Les mécanismes par lesquels cette susceptibilité génétique conduit au développement du diabète restent à l'heure actuelle à définir [66].

### **III. FACTEURS DECLENCHANTS**

De nombreux arguments suggèrent l'influence de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la maladie : la discordance de fréquence chez les jumeaux identiques, les variations d'incidence entre pays, l'influence de l'alimentation et de certaines infections virales chez les modèles animaux.

#### **1. Les virus**

Le rôle potentiel d'une infection virale dans la pathogénie du diabète de type 1 fut suspecté initialement à partir d'études épidémiologiques et par l'existence de modèles de diabètes viro-induits chez l'animal [76].

Il fut remarqué que le début clinique du DID chez l'homme présenté un maximum saisonnier (en automne et en hiver) et qu'il suivait les infections à Coxsackie B. Il est à noter

aussi que chez l'enfant, les infections à Coxsackie B présentent des périodes de réinfestation qui coïncident avec les périodes d'apparition du diabète [20].

D'autres virus tels que la rubéole congénitale, les oreillons, le virus d'Epstein-Barr ont été accusés, sans preuve indiscutable [20 ; 76].

L'intervention des virus dans l'initiation de la maladie reste à l'heure actuelle qu'à l'état d'hypothèse.

## **2. Les toxiques**

Il existe certaines substances chimiques ou médicamenteuses capables de détruire les cellules  $\beta$ . L'alloxane, la streptozocine, la pentamidine et le pyrinuron (raticide) présentent une toxicité directe sur les cellules  $\beta$  et de ce fait ont été suspectés de jouer un rôle dans le déclenchement du mécanisme autoimmunitaire, mais sans aucune preuve tangible [76].

## **3. L'alimentation**

Le risque de développer un diabète pourrait dépendre pour partie de certaines habitudes alimentaires, comme suggéré par l'existence d'un gradient Nord-Sud. En effet, une corrélation a pu être établie entre l'introduction de protéines de lait de vache dans l'alimentation chez le rat et l'accélération du DID. D'autres facteurs diététiques sont mis en cause [67].

Toutefois bien que les données dans les modèles animaux soient étayées, l'implication des facteurs alimentaires dans le développement du diabète chez l'homme est loin d'être démontrée.

## **4. Agression et stress**

Toute agression, qu'elle soit physique (accident, chirurgie, maladie) ou psychique peut déclencher un DID chez un sujet prédisposé. La responsabilité de ces facteurs dans le



déclenchement de la maladie reste discutée [67].

## **IV. MANIFESTATIONS AUTOIMMUNES**

Le caractère autoimmun de la maladie est attesté par :

- l'observation au niveau des îlots d'une insulite
- la mise en évidence d'auto-anticorps (auto-Ac) dirigés contre différents constituants de la cellule  $\beta$
- la présence de lymphocytes T également dirigés contre des constituants de la cellule  $\beta$
- et l'association préférentielle de ce diabète avec certaines molécules du système HLA

Le diabète autoimmun est une conséquence directe d'une rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis d'antigènes du soi, caractérisée par une réponse cellulaire et humorale dirigée contre les cellules pancréatiques. Malgré l'importance des travaux qui ont été consacrés à ce sujet, de nombreuses questions restent en suspens et particulièrement sur le mécanisme de la rupture de tolérance et le type d'auto-antigènes (auto-Ag) contre lesquels se dirige la réaction immunitaire.

### **1. Anatomie pathologique : l'insulite**

D'après l'étude des modèles animaux, l'évolution de ce processus se déroulerait ainsi :

Le déclenchement se caractériserait par une présentation d'auto-Ag pancréatiques macrophagiques à des lymphocytes T CD4 auxiliaires autour et dans les îlots. Ces auto-Ag présents sur les cellules  $\beta$  montreraient un mimétisme moléculaire avec un antigène étranger.

Dès lors, se développe une inflammation locale : l'insulite, souvent fugace, contemporaine de la destruction des cellules  $\beta$  et traduisant un processus autoimmun dirigé contre ces cellules [76]. Elle se caractérise par l'infiltration, d'intensité variable, des îlots par des cellules mononucléées, essentiellement des lymphocytes T de phénotype CD4+

auxiliaires (ou helpers), et CD8+ cytotoxiques (ou suppresseurs), et par une production de cytokines inflammatoires (IL2, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), et quelques macrophages et lymphocytes B [69]. L'infiltration est présente de nombreux mois, voire années avant le diagnostic. Une sécrétion résiduelle d'insuline est souvent présente au moment du diagnostic initial, s'amenuisant pour devenir nulle en quelques années chez la plupart des patients. L'insulinosécrétion peut parfois s'améliorer dans les premiers mois de la maladie, en particulier grâce à un contrôle métabolique optimal, conduisant à une rémission temporaire, partielle ou totale. Cette phase est appelée «lune de miel» où le sujet n'a pas besoin d'insuline. Mais généralement la rechute survient au maximum dans les 6 à 9 mois suivant le diagnostic initial [76].

Une insulite est observée chez les enfants, mais chez moins de 50 % des sujets adultes. La destruction des cellules  $\beta$  est rapidement complète chez le petit enfant alors que 40 % des sujets de plus de 15 ans conservent à long terme des cellules  $\beta$  qui échappent à l'infiltrat inflammatoire [25].

## **2. Marqueurs immunologiques**

Les études familiales ont permis l'identification d'auto-Ac circulants pendant la première année de la maladie. Ceux-ci disparaissent par la suite [67]. La prise en charge de plus en plus précoce des sujets à risque a révélé que ces auto-Ac étaient déjà présents plusieurs mois ou plusieurs années avant la manifestation clinique de la maladie. Les anticorps anti-cellules d'îlots constituent un critère pronostic majeur des sujets non diabétiques et parents d'un enfant diabétique de type 1. La caractérisation par des méthodes immunologiques des auto-Ac anti-cellules d'îlots (ICA) a permis de dresser une liste des auto-Ag cibles au cours du diabète. L'insuline, la GAD (glutamic acid decarboxylase), l'antigène IA2 (insulinoma-associated protein 2) sont les principaux marqueurs sérologiques identifiés à ce jour.

Les auto-Ac n'ont probablement aucun rôle pathogène mais sont témoins de la lyse des cellules  $\beta$  et d'une réactivité autoimmune anti-îlots.

De plus, il faut tenir compte du fait que le diabète est fréquemment associé à d'autres maladies autoimmunes (hypothyroïdie, insuffisance surrénale...).

## 2.1 Marqueurs humoraux

### ▲ Anticorps anti-cellules d'îlots (ICA : Islet Cell Antibodies)

Les ICA ont été les premiers marqueurs immunologiques décrits au cours du diabète de type 1, voici presque 30 ans. Ils sont dirigés contre l'ensemble des constituants antigéniques de la cellule  $\beta$ . Ils sont mis en évidence par des techniques d'immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas congelé humain. Cette technique semi-quantitative, difficile d'application, présente une sensibilité variable et une standardisation difficile. Cependant, l'étalonnage de chaque pancréas avec un sérum standard a permis une quantification reproductible des taux d'anticorps anti-cellules d'îlots en unité JDF (Juvenile Diabetes Foundation). Leur valeur prédictive croît avec leur taux [31].

Environ 95 % des enfants et 80 % des adultes présentent des ICA au moment du diagnostic pour disparaître en 18 à 24 mois qui suivent le début du diabète [31] ; plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte [25].

Chez les apparentés du premier degré ces auto-Ac peuvent être détectés jusqu'à 5 ans avant l'apparition clinique de la maladie et leur fréquence, au moment du diagnostic, varie avec l'âge. Ainsi des ICA ont été détectés dans le sérum d'au moins 80 % des enfants au moment du diagnostic. En plus, il a été démontré que plus le titre de ces auto-Ac est élevé à la première détection, plus le risque de développer un diabète de type 1 est grand. Ainsi un patient présentera un risque accru de développer la maladie si la valeur observée à la première détection est égale ou supérieure à 20 unités JDF [31].

### ▲ Anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD)

La GAD est présente à concentration élevée dans le cerveau et les îlots de Langerhans. La GAD existe sous 2 isoformes de poids moléculaire 65 et 67 kDa. L'isoforme 65 kDa est prédominante au niveau des îlots et est exprimée par les cellules  $\beta$  du pancréas chez l'homme. Les auto-Ac qui apparaissent réagissent essentiellement avec l'isoforme 65 kDa, mais ils présentent une réactivité commune avec les 2 isoformes [25].

Les auto-Ac dirigés contre la GAD sont détectés par immunofluorescence indirecte dans 85 % des diabètes insulino-dépendants récents. Ils sont présents principalement chez l'adulte [57]. La prévalence de ces anticorps anti-GAD est de 70 à 80 % au moment du

diagnostic chez les diabétiques de type 1. Elle est de 5 à 13 % chez les apparentés du premier degré et de moins de 3 % au sein de la population générale [31]. Ces Ac persistent de nombreuses années après le diagnostic [57].

Une positivité isolée des anti-GAD est corrélée à une destruction progressive des cellules  $\beta$ . La mesure des taux d'anti-GAD au diagnostic est un reflet de la réaction d'insulite médiée par les lymphocytes T. La protéine GAD apparaît comme un antigène majeur dans le déroulement de la réaction immunitaire. Il semble donc utile de mesurer le taux de GAD lors du diagnostic d'un diabète à l'âge adulte pour apprécier une destruction  $\beta$  cellulaire plus ou moins totale à terme [66].

#### ▲ Auto-anticorps anti-insuline (IAA : insulin auto-antibody)

La présence de ces auto-Ac dans le sérum du patient au moment du diagnostic et avant toute insulinothérapie a été rapportée dans le diabète de type 1. Ce sont les seuls auto-Ac spécifiques de la cellule  $\beta$  [31].

Ils sont recherchés par immunoprécipitation de l'insuline marquée à l'iode 125 par le sérum du patient. Leur spécificité antigénique diffère de celle des anticorps induits par les injections sous-cutanées itératives d'insuline.

La prévalence de ces auto-Ac est comprise entre 30 et 50 % chez les diabétiques de type 1 au moment du diagnostic. Elle est inversement corrélée à l'âge, ainsi, leur fréquence est significativement augmentée chez les enfants de 0 à 4 ans et les sujets porteurs de l'allèle HLA-DRB1\*04 [25 ; 31].

#### ▲ Auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase ou anti-IA2 (Insulinoma-associated protein 2)

La tyrosine-phosphatase est une protéine localisée dans la membrane des cellules des îlots et des tissus d'origine neuroendocrinienne [31]. Les anticorps anti-IA2 apparaissent chez la plupart des patients et parfois plusieurs années avant le début clinique de la maladie. Les anticorps sont recherchés par radioliation et retrouvés chez 70 % des sujets ayant un diabète récent, plus souvent chez l'enfant, et les porteurs du HLA-DRB1\*04 [25].

Les épitopes reconnus par les auto-Ac au cours du diabète sont localisés dans la partie intracytoplasmique de la protéine IA2. Une étude a permis d'identifier et de caractériser les épitopes les plus fréquemment reconnus par les auto-Ac dans le sérum des sujets diabétiques.

L'étude a montré qu'un fort pourcentage d'auto-Ac étaient détectés au niveau de l'anticorps 76F4B dans le sérum des patients diabétiques récents et tardifs. Cette observation pourrait être utile pour la détermination du diagnostic du diabète [5].

#### ▲ Anticorps anti-glima 38

La glima 38 est une protéine mitochondriale identifiée par immunoprécipitation d'extraits de cellules d'îlots non traités par la trypsine par certains sérums de sujets diabétiques.

La prévalence des auto-Ac anti-glima 38 est de 15-20 % au cours du diabète de type 1 de découverte récente. Ces auto-Ac sont détectés en l'absence auto-Ac anti-GAD chez un tiers des sujets [31].

#### ▲ Autres anticorps

D'autres anticorps ont été détectés au cours du diabète contre toute une série d'auto-Ag tels que la protéine insulaire 69, le transporteur de glucose GLUT 2, ou encore la protéine IMOGEN issue des granules de sécrétion mais sans que leur signification clinique soit clairement établie. Aucun de ces anticorps n'est recherché en pratique courante [25].

Les auto-anticorps anti-GAD et ICA sont les plus importants, suivis des anticorps anti-IA2 et anti-insuline. Ces auto-anticorps, dont la séquence d'apparition varie d'un malade à l'autre, sont les marqueurs les plus accessibles du phénomène immunitaire. Ils peuvent apparaître plusieurs années avant le début clinique de la maladie et ont une valeur prédictive de la survenue de la maladie chez des sujets à risque. Ainsi, lorsque plusieurs de ces auto-anticorps sont présents simultanément, le risque de survenue de la maladie dans les 5 ans à venir est de 100 % [84].

## **2.2 Marqueurs cellulaires**

L'existence de lymphocytes T circulants dirigés contre l'insuline, la GAD, l'IA2, et la protéine glima 38 a été démontré chez les patients grâce à des tests de prolifération cellulaire

étudiant la réactivité des cellules T vis-à-vis des auto-Ag insulaires.

### **3. Anomalies métaboliques**

La destruction des cellules  $\beta$  n'affecte pas immédiatement la régulation de la glycémie, en effet ce n'est que lorsqu'il ne reste plus que 10-20 % de cellules fonctionnelles que les signes d'intolérance au glucose apparaissent. Ces anomalies de sécrétion de l'insuline peuvent alors être décelées lors d'épreuves d'hyperglycémies provoquées.

### **4. Diabète clinique**

Le début de la maladie peut être brutal : ainsi c'est parfois un coma diabétique qui vient révéler la maladie [20].

Plus habituellement c'est l'apparition des premiers symptômes cliniques (polyurie, soif, perte de poids...) qui témoigne de la carence insulinaire et impose l'instauration d'une insulinothérapie substitutive. En l'absence de ce traitement, le sujet évolue inéluctablement vers une acidocétose et une issue fatale [69].

## **V. MECANISMES DE DESTRUCTION DES CELLULES**

### **BETA**

La physiopathologie du diabète de type 1 a fait, et fait encore l'objet de nombreuses recherches ayant conduit à des hypothèses multiples pour une maladie qui reste, à bien des égards, mystérieuse. Certains faits comme la destruction par les cellules immunitaires des cellules  $\beta$  et l'impossibilité de celles-ci à se régénérer sont clairement démontrés mais les raisons de l'attaque ciblée des cellules immunitaires contre les cellules du soi ne sont

qu'imparfaitement connues [71].

Les mécanismes immunitaires responsables de l'insulite et de la destruction des cellules  $\beta$  sont controversés, mais on sait que l'activation de la réaction autoimmune précède de plusieurs mois voire années le syndrome hyperglycémique. D'autre part, les auto-Ag contre lesquels est dirigée la réaction immunitaire ne sont pas déterminés ni la nature des facteurs déclenchant l'activation des lymphocytes cytotoxiques spécifiques.

Certains des mécanismes d'activation de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules  $\beta$  ont été élucidés grâce aux modèles animaux et particulièrement la souris NOD qui développe spontanément un diabète autoimmun. Plusieurs travaux ont démontré l'implication de cytokines dans le développement du diabète de type 1. Ces études ont essentiellement porté sur des analyses de corrélation entre l'expression des cytokines dans les îlots en relation avec le développement de la maladie, sur l'expression transgénique de cytokines par les cellules  $\beta$  et des expérimentations de suppression de cytokines [31].

## **1. Cinétique des différentes étapes de la destruction des cellules $\beta$**

Différents modèles expérimentaux de souris NOD ont établis que les cellules T sont à la base de la maladie, par transfert du diabète d'une souris à une autre par des cellules T. Récemment a été montré que le diabète pouvait être induit par injection de lymphocytes (Ly) T CD4+. Les Ly T CD4+ de phénotype Th1 ont un rôle d'amplification de la réaction autoimmune et au contraire ceux de phénotype Th2, un rôle protecteur vis-à-vis du diabète [31]. Il a été montré chez la souris NOD, que les sous-populations de Ly T CD4+, notamment CD25- déclenchaient une gastrite sévère et un diabète modéré. De plus, les Ly CD62L-, quant à eux, déclenchent un diabète fulminant mais pas de gastrite [2].

Les connaissances actuelles permettent de proposer le schéma suivant : lors d'une première étape, les îlots sont progressivement infiltrés par les Ly T mais sans destruction des cellules  $\beta$  ; par la suite, sous l'effet d'un facteur environnemental ou viral, interviennent les effecteurs responsables de la destruction des cellules [31].

La cellule  $\beta$  modifiée libérerait des antigènes, ceux-ci sont internalisés par les macrophages et les présentent à leur surface sous forme de complexe antigène-CMH de classe

II [69]. Après qu'une cellule Th (CD4) ait reconnu ce complexe antigène-CMH de classe II et soit entrée en interaction avec ce dernier, elle devient une cellule effectrice qui sécrète des cytokines. Par la suite, les Ly T favorisent le développement d'une réponse à médiation cellulaire, par le biais des cytokines qui initient la cascade des processus immunitaires et inflammatoires responsables de l'agression des cellules  $\beta$  [71]. Les cytokines sécrétées activent des cellules B, des cellules T cytotoxiques (CD8), des macrophages et diverses autres cellules participant à la réponse immunitaire. On pense que la lyse des cellules  $\beta$  est médiée par les cytokines libérées et par les enzymes lytiques libérées par les macrophages activés. Des anticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  pourraient contribuer à la destruction cellulaire en facilitant soit une lyse anticorps-plus complément, soit une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [32].

Au cours du stade pré-diabétique plus ou moins long, des auto-Ac peuvent être mis en évidence, les ICA. Toutefois, le rôle de ces auto-Ac comme effecteurs de la destruction des cellules  $\beta$  n'a toujours pas été formellement démontré chez l'homme [31].

## **2. Rôle de la balance des cellules Th1/Th2 dans la dérégulation immunitaire**

Les cellules T helper sont réparties en deux populations Th1 et Th2, caractérisées chacune par une régulation croisée et par le type de cytokines qu'elles sécrètent. Les cellules Th1 produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN $\gamma$  et TNF $\beta$ ) et les cellules Th2 produisent des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 et IL-13). D'autres cytokines, IL-3 et TNF $\alpha$  sont sécrétées par les deux types de population.

Les fonctions des cellules Th1 et Th2 sont associées à la nature des cytokines qu'elles libèrent. Ainsi, les cellules Th1 activent l'immunité cellulaire en activant les réponses cytotoxiques et inflammatoires médiées par les cellules T, les Natural Killer (NK) et les macrophages. Les cellules Th2 activent l'immunité humorale en activant la production d'Ac par les Ly B.

Les cytokines produites par chacune des populations exercent une action inhibitrice sur les fonctions de différenciation et de synthèse de l'autre population cellulaire. Ainsi, l'IFN $\gamma$  inhibe sélectivement la prolifération des cellules Th2 alors que l'IL-10 inhibe la synthèse des cytokines produites par les cellules Th1.



La souris NOD a permis de montrer que certaines cytokines sont impliquées dans la réaction autoimmune et la destruction des cellules  $\beta$  des îlots, alors que d'autres participent à la régulation négative de la réponse inflammatoire et à la protection contre la destruction des cellules  $\beta$ . Le développement du diabète de type 1 chez la souris NOD pourrait être essentiellement la conséquence d'un déséquilibre entre les activités effectrices des cellules Th1 et les activités régulatrices des cellules Th2.

La destruction spécifique des cellules pancréatiques n'est observée que lorsque les lymphocytes infiltrant produisent des cytokines de type Th1. A l'inverse l'insulite est bénigne quand les lymphocytes infiltrant produisent des cytokines de type Th2 qui vont inhiber la production des cytokines de type Th1. De plus il a été démontré que les cytokines produites par les macrophages et les cellules Th1 (IL-1, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$  et IFN $\gamma$ ) sont cytotoxiques pour les cellules  $\beta$  et bloquent la synthèse et la sécrétion de l'insuline. Cependant, bien que ces cytokines soient produites au niveau de l'insulite par les cellules infiltrantes, il n'existe aucune preuve de leur rôle cytotoxique [31].

Les Ly T CD8+ semblent fortement impliqués dans la phase de destruction des cellules mais ne sont pas capables à eux seuls à déclencher la maladie. La cytotoxicité médiée par les Ly T CD8+ procède de différents mécanismes : libération de perforine et de granzyme activant les voies d'apoptose ; interaction de la molécule Fas ligand (exprimée par les Ly T activés) avec la molécule Fas (exprimée au niveau des cellules  $\beta$ ) aboutissant également à une activation des voies d'apoptose ; interaction entre le TNF membranaire exprimé par les Ly T et son récepteur exprimé par les cellules  $\beta$ . Chez l'homme, l'existence de Ly T cytotoxiques vis-à-vis des cellules  $\beta$  dans le sang circulant n'est pas, à ce jour, démontré. Dans le modèle de la souris NOD, la présence dans l'infiltrat pancréatique de Ly T CD8+ capables de lyser les cellules d'îlots a été rapportée. Le rôle de ces Ly in vivo n'a cependant été démontré que dans de rares modèles de souris transgéniques [25].

## **VI. DIAGNOSTIC**

Le diabète sucré est caractérisé par une élévation anormale et chronique de la glycémie. Le diagnostic du diabète est maintenant porté pour une glycémie à jeun supérieure à 7,0 mmol/l soit 1,26 g/l à deux reprises, selon l'OMS et l'ADA (American Diabetes Association).

Le test biologique de diagnostic sera donc la détermination de la glycémie. Dans certains cas, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut servir au diagnostic.

D'autres tests complémentaires existent mais ont un intérêt limité dans le diagnostic du diabète de type 1 [4].

### **1. Diagnostic clinique**

Les circonstances de découverte sont : un enfant ou un adulte jeune (- de 30 ans) présentant un syndrome cardinal [76].

Le syndrome cardinal se caractérise par :

- une polyurie qui est le symptôme qui gêne le plus les diabétiques. Elle atteint plusieurs litres par jour, elle est diurne et nocturne. Ce symptôme signifie que la glycosurie est massive.
- une polydipsie qui est en rapport avec une soif vive qui témoigne d'une fuite hydrique.
- un amaigrissement rapide et massif. Il est lié à la fois à la fonte adipeuse et à la diminution de la masse musculaire. Il est constant et la perte est de plusieurs kilos par mois. Il s'accompagne d'une asthénie d'effort plus ou moins marquée.
- une polyphagie inconstante mais d'un intérêt majeur lorsqu'elle existe car elle oriente vers le diagnostic d'une maladie métabolique [69].

Ces signes sont parfaitement stéréotypés et ne laissent pas de place au doute. Leur présence impose la recherche d'une hyperglycémie, d'une glycosurie et d'une cétonurie.

Le plus souvent, le diabète est diagnostiqué lors d'un examen systématique : visite médicale d'embauche, visite de médecine préventive, etc [69].

Un interrogatoire est fait après l'examen clinique afin de préciser l'ancienneté des

symptômes, l'existence de facteurs favorisant l'apparition de la maladie ou son aggravation, les antécédents personnels et familiaux de maladies autoimmunes et les antécédents familiaux de diabète de type 1 [76].

De nombreux facteurs peuvent favoriser l'apparition de la maladie : une pancréatite, une hyperthyroïdie, un traumatisme grave, une grossesse, une infection virale.

Lors de l'interrogatoire, une pathologie autoimmune associée sera recherchée, l'ancienneté du diabète sera précisée, le mode de vie du patient (type d'alimentation, alcoolisme, tabagisme, sédentarité) est évalué.

A l'interrogatoire et à l'examen clinique, est associé un examen physique afin de rechercher des signes de déséquilibre tels qu'une polyuro-polydipsie avec déshydratation, un prurit ou bien des lésions cutanées infectieuses ou mycosiques. L'examen se complète par la recherche de complications aiguës telles qu'une acidocétose à l'aide de bandelettes urinaires. Dans un 2<sup>ème</sup> temps, est recherché les complications à long terme du diabète telles que l'hypertension artérielle, des atteintes artérielles, nerveuses ou rénales.

## **2. Diagnostic biologique**

### **2.1 La glycémie**

Le dosage de la glycémie, outre pour le diagnostic, est aussi prescrit dans le cadre d'un bilan systématique de dépistage chez les sujets présentant les caractères suivants : plus de 45 ans, obésité, hypertension, anomalie lipidique, famille de diabétique, antécédent de diabète gestationnel ou naissance d'un enfant de plus de 4 kg. Ce dosage est utile aussi pour la surveillance du diabète.

La mesure de la glycémie permet d'affirmer le diabète dans le cas où il serait évoqué cliniquement. Elle est dosée par des méthodes enzymatiques spécifiques du glucose qui font appel à diverses enzymes :

- la glucose-oxydase qui est la plus utilisée et remplace les autres méthodes de dosage dû fait d'un coût de revient faible et d'une spécificité plus grande.
- l'hexokinase et la glucose-déshydrogénase sont peu utilisées car leur coût de revient est élevé [4].

Le prélèvement s'effectue chez un sujet à jeun depuis 10 heures. Le plus souvent c'est un prélèvement de sang veineux, recueilli sur un anticoagulant. Des microprélèvements artériolo-capillaires peuvent être effectués au bout du doigt ou au talon (chez le jeune enfant). La mesure est validée par deux dosages successifs.

Chez un sujet normal, la glycémie plasmatique à jeun est comprise entre 0,8 g/l (4,5 mmol/l) et 1,20 g/l (6,5 mmol/l).

La glycémie est sujette à de nombreuses variations : elle peut augmenter jusqu'à 1,6 g/l (environ 8,8 mmol/l) en phase d'absorption intestinale (première heure après un repas). C'est l'hyperglycémie postprandiale [76]. Des dispositifs de rétroaction ramènent la glycémie à une valeur normale 2 heures après un repas.

A l'inverse, en période interprandiale, de jeûne prolongé ou lors d'une activité physique intense, l'organisme doit faire face à une baisse de la glycémie qui peut descendre au-dessous de 1 g/l sans dépasser 0,6 g/l [34].

Chez une personne diabétique, l'hyperglycémie est constante à jeun ou quelque soit le moment de la journée, et elle est supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) [76].

D'après les critères internationaux de 1998, les chiffres retenus pour le diagnostic du diabète sont les suivants :

- une glycémie plasmatique veineuse à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) affirme le diabète ;
- une glycémie plasmatique veineuse à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l (6 et 7 mmol/l) est dite «douteuse» et nécessite éventuellement une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ;
- une glycémie plasmatique veineuse à jeun inférieure 0,60 g/l (3,3 mmol/l) affirme une hypoglycémie.

## **2.2 La glycosurie**

Elle correspond au taux de glucose urinaire et renseigne sur les variations de la glycémie depuis la dernière miction. La glycosurie est surtout effectuée dans le cadre de dépistage de masse [4 ; 26].

La mesure est effectuée qualitativement à l'aide de bandelettes réactives à la glucose-oxydase dans les urines fraîches provenant d'une miction ou des urines de 24 heures [4] ou quantitativement par dosage du taux de sucre dans les urines [26].

Physiologiquement aucune glycosurie ne doit être mise en évidence car le glucose n'est pas éliminé par voie rénale. Cependant, nombre de sujets, sans être atteints de diabète sucré, présentent une glycosurie permanente ou transitoire sans gravité : c'est le cas lors d'un diabète rénal ou d'une grossesse [4]. Ceci s'explique par un abaissement du seuil rénal du glucose c'est-à-dire que la capacité de réabsorption maximale des tubes contournés du rein est anormalement faible et même avec une glycémie normale, une partie du glucose n'est pas réabsorbée et s'élimine dans l'urine.

Par ailleurs, un certain nombre de diabétiques authentiques, ne présentent pas de glycosurie ou ne la présentent que par intermittence [20].

La glycosurie a perdu beaucoup de son intérêt depuis que des méthodes faciles pour doser la glycémie capillaire sont disponibles [76]. Etant donné le risque d'erreur, le diagnostic du diabète ne peut être déterminé sur le seul critère de la présence de glucose dans les urines [4]. C'est pourquoi la mesure de la glycémie reste la méthode la plus fiable pour poser le diagnostic du diabète [20].

### **2.3 La recherche des corps cétoniques**

La recherche s'effectue dans les urines ou dans le sang à l'aide de bandelettes spécifiques. La présence de corps cétoniques provient du catabolisme lipidique lorsque les cellules manquent de glucose. Leur présence dans les urines est un signe d'hyperglycémie.

### **2.4 L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)**

D'après les nouvelles recommandations de l'ADA (1998) et de l'OMS (1999), il n'est plus indiqué de réaliser une HGPO dans le cadre du diagnostic du diabète [76].

L'HGPO reste toujours utile dans le cas où la glycémie à jeun se situe entre 1,10 g/l et 1,26 g/l. Au-dessous et au-dessus de ces valeurs, l'HGPO est inutile en pratique [69].

Cette méthode consiste à suivre les variations de la glycémie veineuse après que

l'organisme ait été l'objet d'un apport massif de glucose [20]. Son principe consiste en la prise orale d'une dose standard de 75 g de glucose (dose de charge) dans 300 ml d'eau, chez un sujet à jeun depuis 10 heures et au maximum 16 heures. La glycémie veineuse est mesurée juste avant l'épreuve (glycémie de base) puis toutes les demi-heures pendant 2 heures [4].

L'épreuve ne peut être valablement interprétée que si certaines précautions avant et au cours de celle-ci sont prises et qui sont :

Avant :

- sujet à jeun depuis 10 heures et moins de 16 heures
- proscription dans la mesure du possible des médicaments susceptibles de modifier la glycémie (corticoïdes, estroprogestatifs, diurétiques, inhibiteurs calciques, bêta-bloquants..)
- absence d'affection aiguë intercurrente
- régime glucidique équilibré (au moins 200 g de glucides par jour) dans les 3 jours qui précèdent l'épreuve.

Pendant toute la durée de l'épreuve :

- position assise ou allongée
- interdiction de fumer
- interdiction de consommer des aliments caloriques [4 ; 20].

A la fin de l'épreuve et selon les résultats obtenus, il est possible de définir trois états :

- un état normal où la glycémie augmente progressivement pendant l'épreuve jusqu'à un maximum d'environ 8 mmol/l puis une diminution de celle-ci pour atteindre après 2 heures un taux inférieur à 5,8 mmol/l
- l'intolérance au glucose qui est un état intermédiaire où la glycémie à jeun est inférieure à 7 mmol/l et à la fin de l'épreuve elle est supérieure ou égale à 7,8 mmol/l
- un diabète confirmé où la glycémie à jeun est supérieure à 7 mmol/l et reste très élevée au bout des 2 heures, elle est supérieure ou égale à 11,1 mmol/l [76].

## **2.5 L'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse**

### **(HGPO)**

Cette épreuve n'est plus utilisée en pratique. Elle reste intéressante pour calculer le coefficient de disparition du glucose en recherche clinique [69].

## **2.6 Autres examens** [51]

Le dosage de l'insulinémie, du peptide-C ou des anticorps anti-îlots n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic du diabète de même qu'une échographie ou un scanner du pancréas. Ces examens sont parfois utiles pour l'enquête étiologique.

En conclusion, le diagnostic du diabète de type 1 se base principalement sur l'apparition des signes cardinaux. La confirmation du diagnostic est faite par l'examen biologique essentiellement la mesure de la glycémie. L'HGPO est utile pour confirmer le diagnostic lorsque les valeurs de la glycémie obtenues sont douteuses.

**Troisième partie :**

**EVOLUTION**



En dehors du risque de survenue de complications aiguës, en particulier d'hypoglycémie insulinique et de décompensation acidocétosique, l'évolution est marquée à moyen et long terme et de façon quasi inéluctable, par la survenue de complications dégénératives dont la physiopathologie est en grande partie liée à la durée du trouble métabolique et à la qualité du contrôle glycémique. Ces complications chroniques déterminent le pronostic vital et fonctionnel. Le meilleur traitement de ces complications repose sur la prévention [76].

## **I. COMPLICATIONS METABOLIQUES AIGUES**

La découverte de l'insuline a permis de modifier grandement le pronostic de la maladie. En effet, le coma acidocétosique, cause classique de mortalité avant la découverte de l'insuline, ne tue plus aujourd'hui que 1 % des diabétiques [20]. Les complications aiguës ont fortement régresser grâce aux progrès du dépistage et des thérapeutiques mais elles ne sont pas rares. Elles peuvent révéler la maladie ou survenir lors de son évolution. Ce sont des complications sévères qui nécessitent une intervention rapide car il y a danger immédiat pour la vie du diabétique. Dans la plupart des cas, un facteur déclenchant est à l'origine de ces complications : il faudra le rechercher et le traiter systématiquement.

Il existe deux complications métaboliques dans le diabète de type 1 : l'acidocétose et l'hypoglycémie.

### **1. Acidocétose et coma diabétique**

#### **1.1 Définition**

L'acidocétose est la conséquence d'une carence absolue ou relative en insuline. La prise en charge adaptée des diabétiques et leur éducation tend à faire de cette complication une rareté. Le diagnostic précoce et son traitement en milieu spécialisé ont permis de réduire considérablement le taux de mortalité liée à l'acidocétose. Le pronostic vital dépend de l'âge, de la précocité de la prise en charge, des maladies associées et du degré de spécialisation du service d'accueil [23].

Le coma diabétique se définit par l'association d'un état clinique avec perte progressive de conscience, et d'un état biologique avec baisse du pH au-dessous de 7,20 (acidose) en rapport avec l'apparition puis l'augmentation des taux de corps cétoniques dans le sang puis les urines (cétose) [68].

## **1.2 Etiologie**

L'acidocétose peut être révélatrice d'un diabète de type 1 (20 % des cas de diagnostic) ou survenir au cours de son évolution. Certaines circonstances favorisent sa survenue chez le diabétique connu : infections (35 à 50 % des cas), stress physique ou psychologique, maladies générales sous-jacentes, traumatismes physiques, interventions chirurgicales, corticothérapie, usage de pompes (obstruction des cathéters, panne), arrêt intempestif de l'insulinothérapie en cas de jeun, troubles digestifs, problèmes socio-économiques. Dans 25 % des cas, la cause déclenchante est indéterminée [23 ; 68].

L'acidocétose est toujours le résultat soit d'un oubli d'injection d'insuline ou d'un mauvais dosage, soit de surveillance trop négligente, soit d'un mauvais traitement et souvent ces facteurs intervenant ensemble. Elle succède tantôt à des écarts de régime répétés, tantôt à une prescription trop parcimonieuse d'insuline, tantôt à une maladie infectieuse, un traumatisme ou un choc psycho-émotif violent.

## **1.3 Physiopathologie**

L'ensemble des phénomènes résulte d'un seul mécanisme : le déficit en insuline qui empêche la pénétration cellulaire de glucose, élément énergétique majeur. L'insulopénie a deux conséquences : l'hyperglycémie et la lipolyse d'où en découlent le syndrome cardinal du diabète, l'acidocétose et les troubles hydroélectrolytiques.

Le défaut d'énergie provoque une sirène d'alarme où l'organisme va puiser alors les besoins énergétiques dans les réserves du corps telles que les protéines, le glycogène, les graisses. Il y aura consommation et dégradation massive de ces réserves ce qui engendre l'accumulation de glucose et de corps cétoniques, déchets toxiques pour l'organisme [62]. Non traitée, l'acidocétose évolue vers le coma et la mort.

- l'hyperglycémie : [68]

L'absence d'insuline est interprétée par l'organisme comme le fait que les apports ne couvrent plus les besoins et que les organes concernés (notamment le foie) doivent en sécréter. L'organisme entre en catabolisme par diminution de la captation et de l'oxydation du glucose par les tissus insulino-dépendants (muscles, tissus adipeux), sauf le cerveau et par augmentation de la néoglucogénèse hépatique (à partir des acides aminés) et de la glycogénolyse hépatique. Le foie fournit une quantité très importante de glucose qui tend à pallier la carence d'utilisation périphérique. Cette hyperglycémie sévère non contrôlée est à l'origine du syndrome cardinal.

- le syndrome cardinal : il se caractérise par : [68]

- une glycosurie : en effet, dès lors que le seuil de réabsorption tubulaire du glucose de 1,8 g/l (10 mmol/l), est dépassé, celui-ci passe dans les urines.

- une polyurie : le glucose passe dans les urines et ayant une pression osmotique élevée, cette fuite urinaire s'accompagne d'eau. C'est le phénomène de diurèse osmotique c'est-à-dire que l'hyperglycémie entraîne un appel d'eau intracellulaire d'où hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle. La perte d'eau est en moyenne de 5 à 15 % du poids corporel ce qui équivaut à une perte de 5 à 6 litres pour un adulte de corpulence moyenne.

- une déshydratation : elle découle des deux facteurs précédents. Elle est globale et importante et s'accompagne d'une soif intense, aboutissant à une véritable polydipsie.

- un amaigrissement et une asthénie : la perte énergétique, due à la perte de glucose, et le catabolisme musculaire provoquent amaigrissement et asthénie.

- l'acidocétose : [68]

Rappelons que physiologiquement l'insuline agit sur le métabolisme des lipides en favorisant la lipogénèse et en inhibant la lipolyse même lorsqu'elle est présente en faibles quantités. En cas de carence insulinique très sévère comme dans le diabète de type 1, la lipolyse n'est plus inhibée et il y a augmentation du taux sanguin d'acides gras libres (AGL). Ces AGL sont transformés en corps cétoniques (acide  $\beta$ -hydroxybutyrique, acide acétylacétique) par la voie de la céto-génèse au niveau hépatique et s'accumulent au niveau plasmatique d'où augmentation de la cétonémie. Puis les corps cétoniques passent dans les urines et il apparaît une importante cétonurie. Lorsque la production de corps cétoniques excède les possibilités de compensation par les systèmes tampons, il y a rupture de l'équilibre

acido-basique avec apparition d'une acidose métabolique ; d'abord compensée par une élimination respiratoire puis insuffisamment compensée par les bicarbonates, le pH descend au-dessous de 7,20 et c'est l'acidocétose.

- les pertes ioniques : [68]

La fuite sodée est massive, liée à la diurèse osmotique, à l'élimination des corps cétoniques sous forme de sels de Na<sup>+</sup>, aux vomissements. La perte de sodium est en moyenne de 7 à 8 mmol/kg, soit 500 mmol (12 g) pour 70 kg ; elle peut atteindre 800 mmol.

L'acidose métabolique est responsable d'un transfert des ions K<sup>+</sup> vers le plasma d'où hyperkaliémie. Malgré l'hyperkaliémie, il existe toujours un déficit important en ions K<sup>+</sup>, qui sont évacués dans les urines du fait de la diurèse osmotique et de l'insuffisance rénale fonctionnelle. La perte de K<sup>+</sup> est en moyenne de 500 mmol/kg.

#### **1.4 Diagnostic de l'acidocétose**

Il existe deux situations :

- le diabète est connu : c'est une décompensation évolutive
- le diabète est méconnu : c'est une décompensation révélatrice

➤ Le pré-coma précède une période qui dure habituellement plusieurs jours, et qui correspond à la phase prémonitoire d'acidocétose. Mais cette période de début peut être très courte, quelques heures, chez certains malades (enfant, personnes âgées) ou lors d'une agression aiguë (infection sévère, chirurgie).

Cette phase est marquée par une asthénie croissante, une anorexie, l'aggravation des signes cardinaux. Certains symptômes marquent la décompensation : nausées, vomissements, douleurs abdominales, polypnée, somnolence, obnubilation [68].

Les symptômes, chez le sujet sans antécédent notable, apparus en quelques jours doivent faire évoquer le diagnostic du diabète.

Lorsque le diabète est connu, ces symptômes doivent alerter le patient qui devra sans attendre rechercher l'existence d'une cétonurie ; à ce stade il s'agit généralement d'une cétose sans acidose. Le diagnostic est évoqué par la mise en évidence d'une hyperglycémie, d'une glycosurie et d'une cétonurie massive sur bandelette urinaire et sera confirmé par les analyses du laboratoire.

➤ Le coma confirmé est calme, hypotonique, de profondeur variable, sans signes de localisation neurologique. Il est peu fréquent (10 % des cas) ; de simples troubles de la conscience sont beaucoup plus fréquents.

Le patient présente une déshydratation globale intracellulaire avec une soif intense, une sécheresse des muqueuses, une perte de poids ; extracellulaire avec une peau sèche gardant le pli, une hypotonie des globes oculaires et de la fièvre parfois. Des signes respiratoires sont présents tels qu'une polypnée rapide, ample, régulière et bruyante [23 ; 68]. Le patient présente une haleine cétonique.

Les signes s'amplifient : la soif devient incessante, le volume des urines s'accroît, l'amaigrissement est important et très rapide. A ceux-ci s'ajoutent d'autres symptômes dus à l'accumulation de corps cétoniques dans le sang tels que de violentes douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, et une altération de la conscience qui peut conduire au coma [62].

En même temps les signes biologiques s'aggravent, la glycémie s'élève fortement et s'accompagne d'une glycosurie et d'une cétonurie massives alors que la réserve alcaline s'abaisse.

Le processus biologique qui conduit au coma diabétique est complexe et il résulte de l'association d'éléments multiples : hyperglycémie, hyponatrémie, acidocétose intense et déshydratation très importante [20].

Le diagnostic est évoqué par la mise en évidence au moyen de bandelettes spécifiques d'une hyperglycémie importante, d'une glycosurie et d'une cétonurie massives.

Le diagnostic est confirmé au laboratoire qui montre une hyperglycémie confirmant la glycémie capillaire, associée à la perturbation d'autres paramètres : natrémie, kaliémie, urée, réserve alcaline.

### **1.5 Traitement curatif et préventif**

Le traitement curatif doit être mis en route avant les résultats des examens complémentaires devant l'association des signes cliniques et biologiques.

Il repose sur trois moyens essentiels :

- réhydratation orale si la personne est consciente et n'a pas de troubles digestifs, sinon par perfusion. Les quantités de liquide à faire absorber sont de l'ordre de 1L à l'heure.
- insulinothérapie avec de l'insuline à action rapide (Actrapid®)

- correction des troubles ioniques.

Le traitement d'un facteur déclenchant associé est indispensable.

Un traitement simple mais rapide et bien conduit permet d'éviter l'évolution vers le coma. Si les choses évoluent vers le coma, c'est une urgence thérapeutique car le pronostic vital est en jeu. Le patient doit être pris en charge par une équipe spécialisée et il est hospitalisé en unité de soins intensifs. Des progrès dans la réanimation médicale permettent de rendre réversible pendant longtemps l'ensemble des perturbations biologiques, sauvant ainsi les malades.

La meilleure prévention de l'acidocétose repose sur une bonne éducation des patients. Elle consiste à une autosurveillance avec évaluation pluri-quotidienne des glycémies capillaires, recherche systématique de corps cétoniques dans les urines en cas de glycémie trop élevée ( $> 2,5$  g/l), adaptation des doses d'insuline en cas de déséquilibre (stress, agression, infections). La conduite à tenir en cas de cétonurie persistante, c'est une consultation immédiate en milieu spécialisé [23].

### **1.6 Evolution**

Dans la majorité des cas, l'évolution est généralement favorable avec une normalisation biologique en 24 heures. La persistance d'anomalies biologiques doit faire rechercher une cause déclenchante passée inaperçue.

Une évolution défavorable est liée au terrain (personne âgée), à des complications non spécifiques (phlébite, embolie pulmonaire), à l'acidocétose [23].

## **2. Hypoglycémie et coma hypoglycémique**

### **2.1 Définition**

Tout diabétique insulinotraité est sujet à un risque d'hypoglycémie. C'est l'accident de loin le plus fréquent, pouvant survenir plusieurs fois par semaine, redoutée par certains. Elle peut n'entraîner qu'une simple gêne légère, mais non traitée peut aller jusqu'au coma hypoglycémique avec des séquelles neurologiques [49].

L'hypoglycémie n'est affirmée que par la mesure du taux sanguin de glucose [76]. On parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie est inférieure à 0,6 g/l (3,3 mmol/l).

Son expression clinique est multiforme, souvent dominée par des signes neurologiques ou psychiatriques.

L'hypoglycémie, comme l'acidocétose, est une situation d'urgence qui nécessite un traitement immédiat sans quoi les symptômes s'aggraveront.

Une éducation rigoureuse permettant au patient d'adapter ses doses d'insuline à ses besoins doit permettre d'éviter cette complication.

## **2.2 Etiologie**

Les causes de l'hypoglycémie insulinaire sont multiples :

- repas sauté ou insuffisamment riche en glucides
- exercice physique imprévu ou trop important
- erreur de dosage

Il s'agit d'une inadéquation entre le régime alimentaire, l'activité physique et la dose d'insuline [18].

## **2.3 Symptômes**

Les symptômes de l'hypoglycémie les plus fréquemment ressentis par les patients sont les suivants : sueurs, tremblements, palpitations, faim soudaine, asthénie, céphalées, troubles visuels, troubles d'élocution, imprécision des gestes, sentiment de perte de connaissance imminente etc.

Ces symptômes sont causés par la stimulation du système nerveux autonome qui fonctionne comme un système d'alarme qui avertit l'organisme qu'il est en hypoglycémie et qu'il doit réagir, notamment en prenant une collation. Dans le cas contraire, l'hypoglycémie peut s'aggraver et d'autres symptômes vont apparaître tels qu'irritabilité, confusion, agressivité, agitation, altération de la conscience et coma.

Chez certains diabétiques, après plusieurs années d'évolution de leur maladie, les signes classiques de l'hypoglycémie sont atténués. Cette situation est dangereuse car la personne, ne sachant pas qu'elle est en hypoglycémie, ne pourra la corriger et risque de mourir. Son entourage, s'il ignore sa situation de diabétique, peut interpréter son drôle de

comportement comme un état d'ébriété et la personne ne recevra pas le traitement approprié. C'est pourquoi ces personnes doivent prévenir leur entourage de sa condition, avoir un bracelet d'identification ou une carte dans son portefeuille [58].

## **2.4 Mécanisme**

Une hypoglycémie d'installation rapide va entraîner une souffrance du tissu nerveux qui ne possède pas de réserve glycogénique et ne peut pallier la carence glucidique que partiellement par le biais de produits d'oxydation des lipides, les corps cétoniques (le cerveau se nourrit d'environ 100 g de glucose par jour) [23].

Chez le sujet non-diabétique, toute baisse de la glycémie entraîne une riposte hormonale qui entraîne l'arrêt de la sécrétion d'insuline, puis une décharge hormonale rapide qui fait remonter la glycémie à un taux normal.

Par contre chez le diabétique, les mécanismes hormonaux de défense fonctionnent moins bien et ce, pour deux raisons :

- l'insuline présente dans le sang provient de l'injection, et non d'une régulation interne de l'organisme.
- certaines des hormones anti-hypoglycémiantes comme le glucagon, sont moins bien sécrétées au fil du temps [58].

## **2.5 Traitement de l'hypoglycémie**

L'hypoglycémie doit être traitée en urgence avant de rechercher le facteur déclenchant. Le malaise disparaît en quelques minutes.

- En l'absence de troubles de la conscience ou de troubles digestifs, un resucrage par voie orale sous forme de morceaux de sucre (1 sucre pour environ 20 kg) ou d'une boisson sucrée, est suffisant pour corriger l'hypoglycémie [68].

Deux cas peuvent se présenter : [58]

- si le malaise survient à l'heure d'une collation ou d'un repas sans injection, prendre du sucre, attendre que le malaise passe puis prendre le repas ou la collation comme d'habitude
- si le malaise survient au moment de l'heure de l'injection d'insuline, comme précédemment



sauf qu'avant la prise du repas sera faite l'injection d'insuline.

- En présence de troubles modérés de la conscience, une ampoule à 1 ml de GLUCAGEN® sera administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire ; elle va stimuler la glycogénolyse hépatique. En l'absence de résultat cette opération sera réitérée. Un apport sucré doit être poursuivi par voie orale dès la reprise de la conscience car le glucagon agit très vite mais quelques minutes seulement et la glycémie peut rechuter [68].
- En cas de coma profond, est administré du sérum glucosé hypertonique à 30 % par voie intraveineuse (1 à 2 ampoules renouvelables au bout de quelques minutes). Il permet de remonter la glycémie instantanément et d'obtenir un réveil quasi-immédiat. Là aussi un apport sucré doit être poursuivi dès la reprise de la conscience. Après la correction de l'accident initial, il faut reprendre l'éducation du patient et de son entourage [68].

## **2.6 Evolution**

L'évolution d'une hypoglycémie correctement traitée est favorable dans la majorité des cas et n'a qu'exceptionnellement des conséquences vitales. Cependant il peut y avoir un effet rebond c'est-à-dire une hyperglycémie retardée due à l'action des hormones de contre-régulation qui persiste plusieurs heures.

L'évolution peut se compliquer chez le diabétique âgé avec athérome avancé (angor, accident vasculaire cérébral). L'évolution peut être mortelle en cas d'association avec une intoxication éthylique aiguë ou lorsque le malaise survient lors de la conduite automobile ou de la pratique de sports à risques.

Les conséquences à long terme sont une prise de poids en cas d'accidents hypoglycémiques répétés avec resucrages importants ; l'aggravation des lésions ischémiques et prolifératives d'une rétinopathie ; une détérioration cérébrale progressive [23].

## **2.7 Prévention**

La prévention du malaise hypoglycémique réside essentiellement sur l'éducation du patient, de son entourage scolaire ou professionnel. La prévention est adaptée à chaque cas : port d'une carte de diabétique, éducation du patient sur la reconnaissance des signes

d'hypoglycémie et sur la conduite à tenir, éducation de l'entourage sur la technique d'injection du glucagon, présence de glucagon au domicile du patient et sur les lieux habituels d'activité, port permanent de sucre rapide à prendre dès les premiers symptômes.

En cas d'exercice physique imprévu : prendre une collation avant l'effort et en cas d'exercice prévu : diminuer la dose d'insuline avant l'exercice, prendre une collation et diminuer la dose le soir (hypoglycémie retardée fréquente) [23].

## **II. COMPLICATIONS CHRONIQUES**

Tous les patients diabétiques sont menacés à plus ou moins long terme de complications dégénératives chroniques pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital. Elles constituent aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique. Le risque de survenue et le niveau de gravité de ces complications est lié à l'ancienneté de la maladie, à un mauvais contrôle glycémique, à la génétique du patient défavorable (antécédents familiaux de complications) et à la présence d'autres facteurs de risque associés (hypertension, alcool, tabac) [68].

### **1. La microangiopathie**

On désigne sous le terme de microangiopathie les complications du diabète qui atteignent les petits vaisseaux, artérioles et capillaires de l'organisme ; elle est spécifique du diabète [76].

La microangiopathie est liée avant tout à l'hyperglycémie chronique. Ce fait a été démontré expérimentalement et par des études épidémiologiques prospectives (études du Wisconsin et du DCCT aux Etats-Unis, Danemark et Pays-Bas) [68]. L'étude DCCT, suivi sur 1400 patients sur environ 7 ans, a montré que l'apparition des complications dégénératives est directement liée au mauvais équilibre du diabète et que l'obtention d'un équilibre glycémique optimal au cours du diabète de type 1 permet de réduire l'incidence des

complications et de ralentir leur progression [76 ; 96].

L'hyperglycémie est responsable de deux types de lésions : une atteinte de la paroi des petits vaisseaux et une modification du contenu vasculaire.

- L'atteinte de la paroi est caractérisée par un épaissement de la membrane basale et en même temps une fragilisation globale des parois. Ces deux éléments ont pour conséquence une hyperméabilité capillaire (source d'exsudats), un ralentissement du flux vasculaire et une fragilisation capillaire globale (risque d'hémorragies).

- La modification du contenu vasculaire se caractérise par la présence d'hématies en rouleaux, une hyperadhésivité et hyperagrégabilité des plaquettes et une augmentation de la coagulabilité intravasculaire ce qui a pour conséquence l'obstruction des microvaisseaux provoquant une ischémie [68].

L'atteinte des petits vaisseaux se traduit principalement par des séquelles au niveau des yeux (rétinopathie), des reins (néphropathie) et des nerfs.

### **1.1 La rétinopathie diabétique**

Elle est présente chez près de 95 % des diabétiques de type 1 après 10 à 15 ans d'évolution et 15 à 30 % d'entre eux souffrent, en plus, d'une néphropathie diabétique [30]. Elle est d'autant plus fréquente que le diabète a été mal équilibré [76]. Elle est la première cause de cécité non traumatique dans les pays développés [23].

L'atteinte microvasculaire s'exprime par une fragilisation des parois, responsable de microanévrismes et d'une extravasation du contenu vasculaire, à l'origine d'hémorragies, d'exsudats et d'oedèmes. Les modifications du contenu vasculaire expliquent l'obstruction des vaisseaux.

#### **1.1.1 différents stades et risques évolutifs**

En terme de gravité, les médecins distinguent plusieurs stades :

- La rétinopathie ischémique débutante est caractérisée par des zones hypoperfusion de la rétine. Puis apparaissent des microanévrismes qui ne se rompent jamais et parallèlement se

développent des microhémorragies et des exsudats durs autour des capillaires. Ces phénomènes sont d'autant plus menaçants qu'ils siègent près de la macula [68]. Ces lésions peuvent demeurer stables, régresser ou s'aggraver. Cette rétinopathie peut évoluer en maculopathie œdémateuse. Il y a une baisse de l'acuité visuelle lorsque l'œdème est maculaire [76].

- La rétinopathie préproliférante : l'obstruction microartérielle s'ajoute à l'obstruction capillaire. Les veines sont dilatées. Outre les lésions de la rétinopathie débutante, il existe de nombreuses hémorragies rétiniennes étendues et des exsudats cotonneux. Il y a apparition de néovaisseaux en réponse à l'ischémie. De plus il y a un risque d'ischémie de la macula (formation d'un scotome) [76].

- La rétinopathie proliférante : il y a une multiplication des micro-inclusions et une ischémie plus importante. La rétine réagit à l'hypoxie par une formation anarchique de néovaisseaux. Ils sont très fragiles, se rompent facilement et saignent [82]. Il y a une néovascularisation pré-rétinienne et précapillaire avec risque d'hémorragies du vitré, de décollement de rétine, de rubéose irienne (prolifération de néovaisseaux à la surface ou à l'intérieur de l'iris), de glaucome néovasculaire et un risque majeur de cécité [76].

Les risques évolutifs peuvent être faibles si la rétinopathie est contrôlée dès son début, principalement par un bon contrôle glycémique. Si le diagnostic et le traitement sont tardifs, majorés par un mauvais contrôle glycémique, les risques sont importants. Les risques sont majeurs si la rétinopathie a évolué sans traitement avec un diabète non équilibré.

### **1.1.2 clinique**

Le plus souvent la rétinopathie est découverte lors du diagnostic de la maladie ou lors d'un examen de surveillance. Mais parfois, sa découverte se fait à l'occasion d'une complication. Ceci s'explique par le fait que les symptômes ne surviennent que tardivement et donc, les patients diabétiques négligent les examens ophtalmologiques.

Le dépistage de la rétinopathie se fait par un examen annuel complet de l'œil qui comprend la mesure de l'acuité visuelle de près et de loin, de l'angle irido-cornéen, de la tension oculaire, et un examen de fond d'œil qui permet de visualiser les anomalies du vitré, et surtout de la rétine [30]. L'angiographie en fluorescence est l'examen de référence pour surveiller l'évolution de la rétinopathie. Elle se fait après 5 ans d'évolution de la maladie ou

avant si des signes de rétinopathie apparaissent à l'examen annuel. L'angiographie permet de détecter précocement les lésions et ainsi de déterminer le stade de la rétinopathie et de codifier le traitement [23 ; 30].

### **1.1.3 traitement de la rétinopathie**

L'hémoglobine glyquée (Hb) est le paramètre biologique utilisé pour évaluer le contrôle glycémique du patient diabétique et en assurer le suivi. On dose la fraction A1c de l'hémoglobine glyquée. Le taux d'Hb témoigne de la concentration moyenne en glucose à laquelle ont été soumis les globules rouges. Ceux-ci ont une durée de vie de 120 jours mais, le sang contenant des globules d'âge différent, le dosage de l'HbA1c reflète en pratique la glycémie plasmatique en moyenne des trois derniers mois [65].

Le traitement est avant tout préventif avec un équilibre glycémique optimal c'est-à-dire une HbA1c < 7 % voire 6.5 % et un équilibre tensionnel.

Le traitement des lésions se fait par photocoagulation au laser, premier traitement efficace démontré dans la rétinopathie diabétique. Le laser détruit les lésions dangereuses et empêche une évolution rapide vers la diminution de la vision et la cécité.

La chirurgie est utilisée en cas de glaucome, d'hémorragie dans le vitré ou lors de décollement de rétine [30].

### **1.1.4 prévention**

Les complications oculaires ne sont pas inéluctables et peuvent être prévenues par un contrôle rigoureux des glycémies. Un examen de fond d'œil, même s'il n'y a pas de complications, doit être effectué une fois par an et un examen complet au bout de 5 ans d'évolution de la maladie avec un fond d'œil associé à une angiographie. Cette surveillance devra être poursuivie à vie [30].

## **1.2 La néphropathie diabétique**

Elle est liée comme pour la rétinopathie à l'hyperglycémie. C'est une néphropathie glomérulaire qui peut aboutir à une insuffisance rénale chronique.

Le diabète est devenu la première cause de syndrome néphrotique secondaire et d'insuffisance rénale chronique terminale avec mise sous hémodialyse en France. La néphropathie touche 30 % des diabétiques de type 1 après 20 ans d'évolution [30]. Par rapport

à la rétinopathie, l'incidence n'est pas croissante avec la durée du diabète, la néphropathie présente un pic à 15 ans d'évolution, puis il y a une décroissance ; ainsi un patient qui n'a pas de néphropathie après 20 ans d'évolution a peu de risque d'en développer une [76].

### **1.2.1 anatomopathologie et stades**

La néphropathie est une glomérulopathie caractérisée initialement par une hyperfiltration glomérulaire, un épaissement de la membrane basale des capillaires et par l'apparition de dépôts fibrinoïdes dans le mésangium. Une hyalinose des artères glomérulaires afférentes et efférentes et une glomérulosclérose d'origine ischémique se constituent progressivement, entraînant une réduction inexorable du débit de filtration glomérulaire. Les dépôts mésangiaux sont soit nodulaires soit diffus [76].

La néphropathie évolue en cinq stades (classification de Mogensen) :

- stade 1 : néphropathie fonctionnelle

Il y a une hyperfiltration glomérulaire liée à l'augmentation de la taille des reins.

- stade 2 : néphropathie silencieuse

Il y a une constitution progressive des lésions histologiques [30].

Ces deux stades sont asymptomatiques et aucune modification notable n'est vue au microscope électronique. Les deux stades peuvent persister plusieurs années chez 25 à 40 % des patients. Ils sont facilement réversibles [68].

- stade 3 : néphropathie débutante

Il y a une microalbuminurie permanente comprise entre 30 et 300 mg/24h détectable en pratique clinique [76], la filtration glomérulaire demeure élevée et il peut apparaître une hypertension artérielle (HTA) modérée (15 % des cas) [30].

- stade 4 : néphropathie avérée

A ce stade apparaissent progressivement toutes les manifestations de la néphropathie : réduction du flux plasmatique rénal, macroalbuminurie permanente > 300 mg/24h, altération progressive des fonctions rénales, HTA permanente (80 % des cas), développement d'un syndrome néphrotique (10 % des cas). Ce stade est irréversible.

- stade 5 : insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [68].

### **1.2.2 diagnostic de la néphropathie [30]**

Les stades 1 et 2 sont asymptomatiques (en dehors des signes liés au diabète). Au stade 3, l'évaluation de la microalbuminurie permet le dépistage de la néphropathie débutante.

Le dosage de l'albumine utilise une méthode radio-immunologique comme méthode de référence.

Les normes (en mg/24h) sont :

- albuminurie < 30 : normal
- 30-300 : microalbuminurie
- > 300 : macroalbuminurie

La microalbuminurie est confirmée par deux dosages successifs, en l'absence de causes de faux positifs (infections urinaires ; règles ; déséquilibre glycémique ; affection aiguë intercurrente ; exercice physique). Le pronostic à ce stade est mauvais, en effet 50 à 80 % des patients vont développer une IRCT dans les 10 ans.

La recherche d'une microalbuminurie doit être systématique après 5 ans d'évolution de la maladie. Celle-ci est le signe le plus précoce de néphropathie pouvant être détecté en pratique clinique courante. Elle est dosée 1 à 2 fois par an.

Le diagnostic peut être posé au cours du stade 4 où le syndrome clinico-biologique est typique :

- macroalbuminurie importante,
- puis un syndrome néphrotique de survenue progressive, précédant obligatoirement l'IRC
- absence d'hématurie
- augmentation de la taille des reins
- HTA élevée
- signes extrarénaux : signes de rétinopathie diabétique, signes du diabète, absence de signes en faveur d'une autre étiologie.

### **1.2.3 traitement de la néphropathie**

Le traitement a pour but de sauver le rein. Avant le stade d'insuffisance rénale, l'équilibration du diabète ( $HbA1c < 7\%$ ) et un meilleur contrôle des glycémies peut éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale. Un traitement par IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) a prouvé son efficacité dès le stade de la microalbuminurie même en l'absence d'HTA très élevée. Ils se donnent à doses anti-hypertensives en cas d'HTA et à doses faibles si TA normale avec surveillance de la TA, de la fonction rénale et de la kaliémie [30].

Au stade de l'insuffisance rénale, les solutions sont la dialyse et la greffe rénale [68].

L'HTA est fréquente (30 % des patients diabétiques) au cours du DID ; elle est le plus souvent secondaire à la glomérulopathie. Il s'agit d'une hypertension permanente, imposant un bilan complet (ECG, fond d'œil, créatinine...).

Une HTA mal contrôlée aggrave les lésions de fond d'œil, les lésions rénales et expose au risque d'AVC [76].

Le principe du traitement est basé sur le maintien d'une tension artérielle normale par tous les moyens. Le traitement sera suivi régulièrement et réévalué en fonction des résultats. Au début une monothérapie doit suffire avec en première intention des IEC ou des inhibiteurs calciques, voire des  $\beta$ -bloquants ou des diurétiques de l'anse. En cas d'échec de la monothérapie, une bithérapie est envisagée avec deux des thérapeutiques citées précédemment. Dans les formes sévères, ce sont les antihypertenseurs centraux qui sont utilisés en association [68].

### **1.3 La neuropathie diabétique**

La neuropathie diabétique est retrouvée chez la majorité des malades après 10 ans d'évolution de leur maladie et se traduit par des symptômes très variés [76].

#### **1.3.1 physiopathologie**

La neuropathie diabétique est due aux conséquences directes ou indirectes de l'hyperglycémie chronique, et à l'existence de phénomènes ischémiques liés à l'obstruction des microvaisseaux irriguant le système nerveux. Elle se caractérise par une dégénérescence axonale et une démyélinisation segmentaire secondaire [85]. L'atteinte neurologique peut être périphérique ou végétative [68].

#### **1.3.2 formes cliniques**

Selon les nerfs touchés, la neuropathie peut prendre plusieurs formes, de gravité inégale, mais très gênantes car les traitements ne sont que symptomatiques [68].

##### **➤ La neuropathie périphérique :**

- polynévrite : c'est la forme la plus fréquente d'installation progressive ; elle est essentiellement sensitive, symétrique et à prédominance distale qui touche surtout les



membres inférieurs avec évolution ascendante [76]. Il y a une atteinte des nerfs sensitifs responsables d'informer l'organisme au sujet des sensations de chaleur, de douleur et de froid [82]. Lorsqu'elle est symptomatique, ce qui n'est pas toujours le cas, elle se manifeste par des paresthésies à prédominance nocturne avec hyperesthésie, des crampes, des picotements, des douleurs à type de brûlures, au repos. Le déficit moteur est rare, tardif et modéré [68]. L'examen met en évidence une diminution ou l'abolition des réflexes ostéo-tendineux, une altération de la sensibilité profonde et un déficit de la sensibilité tactile. Des troubles trophiques sont fréquemment associés [84].

- mono- et multinévrites : elles sont plus rares, de nature ischémique [84]. Leur survenue est brutale et asymétrique et elles sont d'évolution le plus souvent favorable en quelques mois. La symptomatologie est principalement motrice et douloureuse. Elles intéressent surtout les membres inférieurs, mais aussi les nerfs crâniens, et plus rarement les membres supérieurs [76].

- neuropathie motrice proximale : il s'agit d'une atteinte bilatérale et symétrique, frappant plus particulièrement les racines, avec amyotrophie importante [68].

➤ La neuropathie végétative :

L'atteinte des fibres végétatives au cours de la neuropathie est caractéristique. Elle se manifeste essentiellement au niveau du système cardio-vasculaire, de l'appareil digestif, de l'appareil uro-génital.

Au niveau du système cardio-vasculaire, la neuropathie se manifeste initialement par une tachycardie de repos qui traduit l'atteinte du parasympathique. Cette dénervation cardiaque est à l'origine du caractère indolore des nécroses myocardiques et supprime les signes d'alerte de l'hypoglycémie car les fibres sensitives et végétatives ne transportent plus aucun message [76]. Plus tard lorsque le sympathique est touché, le cœur se ralentit et une hypotension orthostatique sévère survient, souvent avec des malaises importants [68 ; 84].

L'atteinte digestive s'exprime par une diarrhée motrice importante (jusqu'à 20 selles/jour) évoluant par poussées, sans signes infectieux ou de malabsorption ; une gastroparésie avec pesanteur postprandiale, nausées, vomissements, hypoglycémie ; une achlorhydrie (responsable de pullulation microbienne) [68 ; 76].

L'atonie vésicale et l'impuissance sont les principales manifestations de l'atteinte au niveau du système uro-génital. L'impuissance survient après des années de diabète mal

contrôlé ; elle est multifactorielle (neurologique, vasculaire, psychogène). Les manifestations urinaires (raréfaction du besoin d'uriner, mictions espacées, rétention) témoignent de l'atonie vésicale progressive. Le risque principal est l'infection urinaire [68].

L'atteinte végétative se manifeste aussi parfois au niveau des glandes sudoripares par des accès de sudation [76].

### **1.3.3 traitement de la neuropathie [98]**

Le traitement de la neuropathie diabétique, pour l'instant essentiellement préventif, passe par l'optimisation précoce de l'équilibre glycémique. Il est donc important de pratiquer un examen neurologique le plus souvent possible (un examen complet annuel au minimum) afin de prévenir son évolution.

◆ Le traitement des mécanismes de la neuropathie est basé sur un parfait contrôle du diabète. En effet, l'étude DCCT a montré qu'un bon contrôle glycémique réduit de 69 % l'apparition de la neuropathie et ralenti dans 57 % des cas l'évolution d'une neuropathie déjà présente, par rapport à la fréquence notée chez les diabétiques ayant un moins bon contrôle glycémique. La normalisation des glycémies, au besoin par pompe à insuline, permet également de faire régresser sensiblement les douleurs intenses et rebelles à tous les autres traitements. Cependant lorsque la situation est évoluée, la normalisation glycémique peut entraîner une aggravation initiale transitoire des douleurs.

D'autres traitements visant à agir, de façon préventive ou curative, sur les mécanismes de la neuropathie sont encore expérimentaux, notamment les traitements antiplaquettaires pour réduire le risque d'occlusion des petits vaisseaux de nerfs par des caillots plaquettaires, les inhibiteurs de l'aldose-réductase pour empêcher l'accumulation de sorbitol dans le nerf, les oxydants et les inhibiteurs de la glycation des protéines.

Les résultats d'une étude menée sur 1172 patients atteints de diabète de type 1 entre 1989 et 1999, par des chercheurs européens, viennent de paraître et montrent qu'en dehors du contrôle glycémique, l'incidence de la neuropathie est associée à des facteurs de risque cardiovasculaires potentiellement modifiables, notamment un taux élevé de triglycérides, l'indice de masse corporelle, le tabagisme et l'hypertension [95].

◆ Les symptômes ne peuvent être traité par des antalgiques classiques dus fait de leur faible

efficacité sur les douleurs neurogènes. Certains antidépresseurs (LAROXYL®) et anticonvulsivants (TEGRETOL®, RIVOTRIL®), utilisés à doses moindres que celles utilisées dans la dépression ou l'épilepsie, ont une action antalgique bénéfique sur les douleurs neurogènes et les paresthésies.

Il n'existe pas de traitement spécifique des troubles moteurs (moindre force ou paralysie) mais l'obtention de glycémies normales pendant plusieurs mois permettent une régression de ce problème et d'éviter les récurrences. De plus, la kinésithérapie peut venir en complément afin d'améliorer la motricité.

Les manifestations de la dénervation cardiaque (tachycardie de repos et moindre adaptation de la fréquence cardiaque lors du passage en orthostatisme) ne nécessitent habituellement pas de traitement spécifique mais son existence doit inciter à un dépistage rigoureux de l'insuffisance coronaire ainsi que des troubles du rythme cardiaque.

L'hypotension orthostatique peut se traiter par des moyens mécaniques : bas de contention élastique, surélévation de la tête du lit et/ou par des moyens thérapeutiques : DHE (Dihydroergotamine).

La gastroparésie peut être soulagée par une alimentation de préférence semi-liquide et fragmentée, en évitant les fibres alimentaires. L'utilisation de médicaments (PRIMPERAN®, MOTILIUM®) permet d'éviter les nausées et les vomissements. La diarrhée est traitée en première intention par des antibiotiques (tétracycline, métronidazole) pour lutter contre la pullulation microbienne. Les levures peuvent être utilisées seules ou associées aux antibiotiques, elles empêchent le développement des autres microbes dans l'intestin.

La neuropathie vésicale nécessite avant tout un bon contrôle du diabète afin de limiter la glycosurie et ainsi limiter le volume des urines, et le dépistage et traitement de toute infection urinaire. La rééducation mictionnelle apporte une aide appréciable dans les atteintes vésicales légères et les  $\alpha$ -bloquants sont utilisés pour les atteintes sévères, en augmentant la tonicité de la vessie ou en diminuant la résistance du sphincter. En cas de rétention vésicale chronique résistante aux médicaments, la méthode des autosondages est la meilleure solution pour supprimer le résidu et empêcher les infections.

La prise en charge de la composante psychologique et un petit traitement vasoactif sont souvent suffisants pour traiter l'impuissance.

En ce qui concerne les crises sudorales, il faut vérifier en premier lieu l'absence d'hypoglycémie et d'affections pouvant entraîner une hypersudation. Les crises sont parfois provoquées par certains aliments qu'il faut alors supprimer (fromages fermentés, alcool,

vinaigre). Certains médicaments peuvent être utilisés si le problème est très gênant, s'il n'y a pas de contre-indication (glaucome, adénome de la prostate) mais leur tolérance n'est pas toujours bonne (bouche sèche, troubles digestifs).

## **2. La macroangiopathie**

L'atteinte macroangiopathique désigne les lésions des artères de gros et moyen calibre, particulièrement des artères des membres inférieurs, des coronaires et des artères cérébrales.

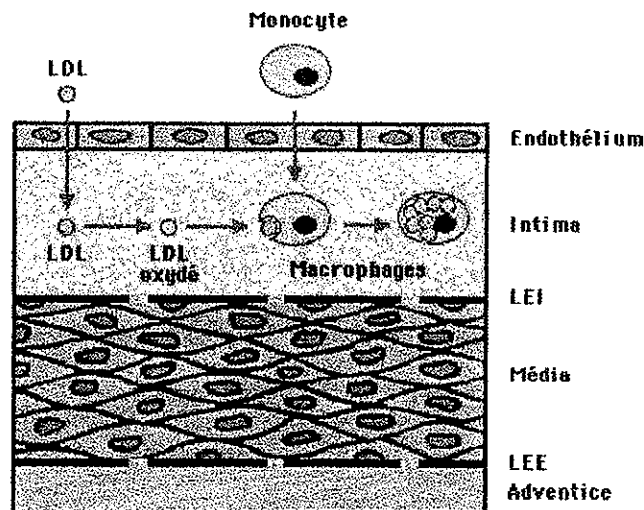
Elle n'est pas différente de celle qui touche les personnes non diabétiques, et que l'on nomme athérosclérose, mais elle est plus fréquente, plus étendue et survient à un âge plus précoce en cas de diabète non maîtrisé. Le risque de survenue de complications macrovasculaires est plus important au cours du diabète de type 2, mais il est majeur dès qu'il existe une atteinte rénale quelque soit le type de diabète. L'implication de l'hyperglycémie est probable, mais sa toxicité directe n'est pas démontrée [76]. Entrent aussi en jeu les autres facteurs de risque cardiovasculaires très souvent présents au cours du diabète comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le tabagisme. L'insuffisance coronarienne et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique ; l'artérite des membres inférieurs est 4 fois plus fréquente que chez les non-diabétiques [17].

### **2.1 Physiopathologie** [85]

L'athérosclérose se définit par un épaississement et un durcissement des artères dont la lésion élémentaire est la plaque d'athérome, souvent associée à des lésions de médiacalcoses (calcification des parois vasculaires, typiques du diabète). La constitution des plaques athéroscléreuses, qui font saillie dans la lumière de l'artère, est très complexe et les mécanismes n'en sont qu'imparfaitement connus.

Très schématiquement, la constitution de la plaque fait suite à la séquence suivante : le cholestérol est indispensable au fonctionnement des cellules de l'organisme car il entre dans la composition des membranes cellulaires et il est le précurseur d'hormones. Pour cette raison le foie fabrique du LDL cholestérol qu'il déverse dans le sang au niveau de l'oreillette gauche du cœur afin d'être mis à disposition des cellules de l'organisme. Le LDL cholestérol

présent dans le sang est capté par la paroi interne des artères, s'infiltré dans l'intima de la paroi artérielle où il est oxydé avec pour conséquence une altération du fonctionnement de l'endothélium. Celui-ci favorise l'adhésion des monocytes qui s'infiltrent à leur tour dans l'intima où ils se transforment en macrophages, qui absorbent les particules de LDL cholestérol. On obtient des macrophages chargés de vésicules de cholestérol. Par ailleurs, les macrophages infiltrés dans la paroi artérielle se multiplient, et des lymphocytes T s'infiltrent également dans l'intima. Il en résulte une réaction inflammatoire chronique au sein de la paroi artérielle, qui est à l'origine de la plaque athéroscléreuse.



**Figure 5** : Formation de l'athérosclérose au niveau d'une artère, d'après [85]

La réaction inflammatoire chronique au sein de la paroi artérielle conduit à une sécrétion de substances qui favorisent l'adhésion à l'endothélium d'autres monocytes et d'autres lymphocytes, la migration de cellules musculaires de la média vers l'intima, la production par des cellules musculaires de collagène et d'autres protéines dans l'intima et la dégradation des protéines présentes dans l'intima.

La plaque athéroscléreuse est donc le résultat d'une réaction inflammatoire, dont le but originel était l'épuration de la surcharge en cholestérol de l'intima, mais qui s'est «emballée» avec pour résultat, la constitution, autour d'un centre lipidique, d'une capsule fibromusculaire qui est le siège de facteurs accumulants et détruisants la matrice extracellulaire, c'est-à-dire les fibres et les substances situées entre les cellules présentes dans l'intima.

## 2.2 Manifestations cliniques

L'athérosclérose se manifeste au niveau des coronaires, responsable d'angine de poitrine et d'infarctus ; au niveau des vaisseaux des membres inférieurs, responsable de claudication et d'une plus lente guérison des plaies menant parfois à la gangrène.

### ➤ Coronarite :

La coronarite peut se manifester par un angor d'effort, un angor de Prinzmetal (angor nocturne), des anomalies isolées de l'ECG (Electrocardiogramme), un IDM (Infarctus Du Myocarde). L'angine de poitrine touche entre 2 et 5 % des diabétiques ; l'incidence de l'IDM serait de 3 à 4 % [68].

Il est indispensable de disposer d'un ECG annuel et lors de toute manifestation suspecte. La prescription régulière d'une épreuve d'effort ou d'une scintigraphie myocardique au thallium doit être large chez les patients asymptomatiques en raison de la fréquence de l'ischémie silencieuse. Les sujets explorés en priorité sont les diabétiques de type 1 présentant une néphropathie.

L'IDM est fréquent ; typique ou silencieux ; découvert à l'ECG systématique. Il se complique plus souvent que chez le sujet normal (troubles du rythme, de la conduction auriculo-ventriculaire). Un IDM peut être la cause ou la conséquence d'une cétoacidose ; il faut donc y penser devant tout déséquilibre du diabète. Le plus à craindre est l'IDM avec une décompensation du diabète car les risques de collapsus et d'insuffisance cardiaque sont augmentés [76].

Les principes thérapeutiques sont identiques à ceux proposés chez les non-diabétiques mais il faut se méfier : des hypotensions sous dérivés nitrés, du pouvoir hyperglycémiant des inhibiteurs calciques, des  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs. Les mesures importantes à prendre, outre le traitement de la coronarite et de l'IDM, sont la suppression du tabac et l'obtention du meilleur contrôle glycémique possible par une insulinothérapie adaptée [68 ; 76].

### ➤ L'artérite des membres inférieurs :

Elle touche les deux sexes, alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez l'homme en l'absence de diabète. Au cours du diabète, l'artérite est plus précoce, plus fréquente et plus grave ; les lésions sont diffuses, mais prédominent en distalité [76].

L'artérite diabétique se manifeste de diverses façons de gravité inégale :

- l'artériopathie silencieuse dont la découverte se fait lors d'un examen systématique clinique ou radiologique.
- la claudication intermittente est le symptôme le plus fréquent. Elle doit être évaluée de façon précise (intensité, périmètre de marche).
- la gangrène distale sèche est révélée par une douleur pénible, localisée à un orteil ou au bord latéral du pied. La zone douloureuse est froide et violacée, ce qui la distingue d'une atteinte neurologique (chaude, indolore et normalement colorée). Plus rarement, il s'agit d'une gangrène humide avec zone centrale nécrotique entourée d'une inflammation extensive, de pronostic moins bon [68].

L'évolution de l'artériopathie va dépendre de l'état de l'arbre vasculaire dans son ensemble. Le traitement est surtout préventif avec arrêt du tabac, correction des troubles métaboliques. Lorsque les lésions sont constituées, le traitement médicamenteux repose sur des antiagrégants plaquettaires et des vasodilatateurs, et lorsque c'est possible des interventions de revascularisation. Mais malheureusement, souvent l'amputation des orteils, des avant-pieds, voire des jambes en cas d'ischémie et de nécrose constituée, est la seule solution.

Pour empêcher ce choix ultime, le dépistage de l'artérite des membres est primordial avec recherche du pouls, une auscultation des artères, trophicité des téguments, prise de pression aux chevilles, un écho-doppler artériel annuel [76].

➤ Autres atteintes artérielles :

L'atteinte des troncs supra-aortiques est fréquente et doit être recherchée systématiquement. Le risque majeur est l'AVC. Cette atteinte est dépistée par l'examen clinique (souffle) et l'écho-doppler annuel. La prévention des accidents est essentielle et passe par la maîtrise de la pression artérielle. Le traitement est médical (antiagrégants plaquettaires) ou chirurgical lorsque les lésions sont constituées.

L'atteinte pelvienne due à une obstruction des artères peut induire une impuissance qu'il faut dépister et traiter [76].

### **3. Le pied diabétique**

La fréquence et la gravité des lésions des pieds constatées au cours du diabète doivent être soulignées. En effet une meilleure éducation des patients et un suivi plus attentif devraient permettre d'éviter des amputations encore beaucoup trop fréquentes [68].

#### **3.1 Causes**

Les lésions des pieds sont dues à trois facteurs :

- la diminution de la vascularisation (macroangiopathie et microangiopathie)
- les lésions neurologiques avec une triple conséquence : diminution de la sensibilité, donc diminution des défenses ; une hypotonie musculo-aponévrotique avec déformation du pied, ce qui provoque des appuis anormaux ; une déminéralisation des os du pied
- le défaut de soins : traumatismes, mauvaise hygiène [68].

#### **3.2 Lésions du pied neuropathique diabétique**

▪ Au début, les lésions se caractérisent par une peau sèche, des fissures, des ampoules ou des cors au niveau des points d'appui, des irritations au niveau des zones de frottement, des anomalies de l'appui (avant-pied plat, pied creux). A ce stade des soins locaux sont pratiqués et l'importance de l'hygiène des pieds est expliquée au patient [68].

▪ Le mal perforant plantaire est la lésion la plus spectaculaire [68]. Il s'agit d'une ulcération chronique indolore, survenant en regard des points de pression d'un pied déformé par les troubles de la statique ou de l'appui [76]. Cette lésion chronique est creusante et, comme elle est indolore, le patient a tendance à la négliger. Le pied dans son ensemble est bien coloré, chaud, avec des artères battantes et des dilatations veineuses, ce qui est différent du pied froid constaté lors de complications d'origine vasculaire [68]. Il se forme une bourse séreuse sous le durillon qui va s'ouvrir à la peau et peut s'infecter (manque d'hygiène, macération, bain de pied). Cellulite et ostéite complètent le tableau en cas d'infection. A terme, le pied est perdu si la prise en charge est tardive ou inadaptée [76].

▪ L'ostéoarthropathie diabétique est caractérisée par un affaissement de la voûte



plantaire et un pied élargi (pied de charcot) ; elle est traduite radiologiquement par une rupture de l'articulation médiotarsienne, une ostéonécrose ou une ostéolyse (métatarsiens, phalanges). Elle s'associe souvent à un ou plusieurs maux perforants [76].

### **3.3 Traitement préventif** [11]

Le traitement du pied à risque comporte 10 conseils généraux, indiqués dans le tableau 1. S'y ajoute pour le médecin, une règle d'or qui consiste à examiner les pieds de son patient à chaque consultation. Un appareillage adéquat (chaussures, semelles) doit éventuellement être proposé.

### **3.4 Traitement curatif** [11]

Le traitement curatif est guidé par l'analyse des contributions respectives de la neuropathie, de l'artérite et de l'infection.

L'approche médicale repose sur des principes de base indiqués dans le tableau 2.

L'approche chirurgicale concerne davantage les lésions infectées (ostéite) ou ischémiques sévères. Elle comporte un curetage s'il y a ostéite, une sympathectomie ou, mieux, une chirurgie de reconstruction, s'il y a artérite. Dans tous les cas, une revascularisation doit être discutée afin d'éviter ou de limiter une amputation, qui sera toujours la plus conservatrice possible.

## **4. Les autres complications chroniques**

### **4.1 Complications dermatologiques** [68 ; 76]

Les manifestations cutanées du diabète sont très variées :

- Prurit (diffus ou génital) lié au déséquilibre glycémique. Il résiste aux traitements locaux et ne cède qu'au traitement correct du diabète.
- Nécrobiose lipoïdique constituée de papules nodulaires jaunâtres, indolores, à la face antérieure des jambes. Il n'y a pas de traitement spécifique.
- Granulome annulaire : petite lésion arrondie et saillante au dos des mains et des pieds, non douloureuse. Le granulome régresse spontanément en plusieurs mois ou plus rapidement par l'utilisation de corticoïdes locaux.

- Dermopathie diabétique : ensemble de taches brunes, légèrement atrophiques, situées à la face d'extension des jambes. Il n'y a pas de traitement spécifique.
- Bullose idiopathique : indolore et se développe au dos des mains et des pieds. Les bulles régressent spontanément sans cicatrices.
- Mycoses génitales et cutanées.

#### 4.2 Autres manifestations associées au diabète [76]

- Les infections :
  - bactériennes : elles sont fréquentes et souvent graves chez le diabétique (altération de l'immunité cellulaire) ; elles entraînent un risque de décompensation acidocétosique ; il s'agit principalement d'infections broncho-pulmonaires, urinaires et cutanées (érysipèle, furonculose).
  - virales peuvent être sévères chez le diabétique c'est pourquoi la vaccination doit être systématique.
- Les manifestations buccales : parodontites, gingivites et infections dentaires peuvent être favorisées par le diabète et/ou peuvent entraîner une décompensation du diabète ; l'examen de la cavité buccale est systématique et les soins dentaires seront pratiqués sous antibiothérapie.
- Les autres manifestations : hyperkaliémie, maladie de Dupuytren, périarthrite scapulo-Humérale etc.

#### **Conclusion :**

Les complications susceptibles de survenir chez le diabétique ne doivent pas faire oublier qu'un patient bien suivi et bien traité a pratiquement la même espérance de vie qu'un sujet non diabétique.

Les complications vitales, en particulier rénales, ne s'observent que chez les diabétiques ne pouvant ou ne voulant subir les contraintes de l'autosurveillance ou d'un bilan périodique.

Les complications fonctionnelles telles que la rétinopathie, la neuropathie, l'artérite, peuvent voir leur fréquence et leur gravité diminuer en cas de surveillance médicale correcte.

Les bilans périodiques ont pour rôle de reprendre l'éducation du diabétique et de dépister des complications encore traitables.

**Tableau 1** : Traitement préventif du pied diabétique à risque, d'après [11]

1. Eviter de marcher pieds nus
2. Inspecter quotidiennement
3. Laver tous les jours à l'eau tiède et sécher soigneusement, y compris entre les orteils
4. Gommer prudemment l'hyperkératose avec une pierre ponce après le bain
5. Appliquer un corps gras sur les talons et les plantes pour la nuit
6. Couper les ongles ni trop longs ni trop courts ; arrondir les angles avec une lime en carton
7. Choisir de bonnes chaussures (à talons plats et bout large) et contrôler le revêtement intérieur. Porter une semelle orthopédique faite sur mesure (pour soulager les points de pression)
8. Eviter les chaussettes serrantes
9. Bannir les coricides et pansements directement appliqués sur la peau. Le pédicure doit être expérimenté
10. Signaler immédiatement une lésion et/ou une coloration suspecte au médecin et traiter sans délai toute infection

**Tableau 2** : Traitement médical du pied diabétique, d'après [11]

1. Délimiter l'extension de la lésion
2. Réaliser un état des lieux neurovasculaire et prélever les frottis
3. Nettoyer, débrider et drainer (chirurgicalement si nécessaire)
4. Gommer l'hyperkératose périlésionnelle
5. Antibiothérapie par voie générale (si infection)
6. Héparine
7. Repos complet pour éviter les appuis
8. Soins locaux quotidiens (en fonction des lésions)
9. Equilibrer le diabète

**Quatrième partie :**

**TRAITEMENT DIABETE DE TYPE 1**

Le traitement du diabète de type 1 est seulement palliatif et repose sur une prescription vitale, l'insuline, associée à 4 principes permettant d'en garantir l'efficacité : diététique et activité physique, autosurveillance, éducation et suivi médical régulier.

Les objectifs du traitement sont :

- de corriger la carence en insuline et d'éviter les complications métaboliques
- d'obtenir un bon équilibre glycémique afin de prévenir les complications dégénératives.
- d'assurer une bonne qualité de vie.

## **I. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX :** **INSULINOTHERAPIE**

Le but de toute insulinothérapie est d'approcher le plus possible la normoglycémie et l'insulinémie normale afin que le patient mène une vie autant que possible normale. L'insulinémie, atteinte grâce à l'insuline exogène, doit se trouver en juste rapport avec la glycémie du patient.

Pour atteindre ce but, on fait intervenir le choix de la préparation d'insuline ayant le profil d'action le plus approprié, la répartition de la dose totale d'insuline sur 24 heures, la composition, le volume et l'heure des repas et l'activité physique du patient [94].

L'insulinothérapie combine les administrations d'insuline de durée d'action différente pour obtenir des concentrations plasmatiques proches de l'insulinémie physiologique [3]. Elle a pratiquement toujours recours à des injections journalières multiples afin d'éviter les épisodes d'hypoglycémie ou au contraire d'hyperglycémie qui, à long terme, sont responsables de complications graves. Ainsi, il existe plusieurs schémas insuliniques [94].

### **1. Historique**

Depuis la découverte de l'insuline par les Canadiens Banting et Best en 1921, le diabète n'est plus un tueur foudroyant. Cependant le diabète demeure une maladie sournoise

dont les complications peuvent s'avérer fatales. Heureusement la recherche d'un traitement définitif progresse elle aussi.

Pendant plusieurs années, les insulines utilisées sont exclusivement d'origine animale, extraites à partir de pancréas de bœuf ou de porc. Des grands efforts sont consacrés à l'amélioration des procédés de purification de ces insulines animales mais les problèmes d'immunogénicité persistent.

Les scientifiques se penchent alors sur la recherche d'un procédé de fabrication d'insuline synthétique. L'insuline humaine est mise sur le marché en 1981 et l'envahit progressivement. Cette insuline est obtenue soit par hémisynthèse à partir d'insuline porcine, soit par génie génétique. Au fil des années, les insulines biosynthétiques supplantent les insulines hémisynthétiques [22].

Pendant ce temps, l'agence européenne du médicament recommande de renoncer aux substances issues des ruminants pour une meilleure sécurité en ce qui concerne la contamination par des agents infectieux [64]. Le 30 mars 1999, les insulines d'origine animale sont totalement retirées du marché français. De plus, le 16 septembre 2003, est publié un arrêté radiant les insulines humaines hémisynthétiques de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables [39].

Désormais, toutes les insulines humaines utilisées sont biosynthétiques, fabriquées par génie génétique. Elles sont produites par la méthode de l'ADN recombinant, c'est-à-dire par insertion des gènes des chaînes A et B de l'insuline ou de la pro-insuline humaine dans un plasmide recombinant, qui est par la suite introduit dans une bactérie ou une levure [70 ; 76]. On obtient alors un grand nombre de ces cellules qui vont produire l'insuline attendue. Cette technique garantit un approvisionnement illimité d'une insuline de grande pureté (> 99 %) [11], présentant l'avantage de réduire au maximum les risques d'hypersensibilité à long terme et d'éviter la formation d'anticorps rencontrés avec les insulines d'origine animale [22].

## **2. Les types d'insulines**

Toutes les insulines en France sont depuis le 30 mars 2000 des préparations concentrées à 100 UI/mL. Les cartouches de 1,5 ml ne sont plus commercialisées en France [54]. Mais les patients voyageant hors de France doivent être avertis que d'autres dosages peuvent leur être fournis.

Les insulines sont classées selon plusieurs critères :

- leur durée d'action : très rapide, rapide, intermédiaire, lente
- leur type de préparation : simple ou mélangé
- leur mode d'injection : seringue, stylo injecteur, pompe [99]

La durée d'action de toutes les insulines varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Chaque diabétique est un cas particulier. Les types et la dose d'insuline sont déterminés par le médecin selon les besoins des patients en tenant compte du poids, de l'intensité de l'activité physique, de ce qu'ils mangent et du niveau de la glycémie au jour le jour. Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline mais les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kg de poids corporel par jour.

La plupart des diabétiques ont recours à plus d'un type d'insuline (en général une insuline à action prolongée associée lors des repas à une insuline à action courte) pour contrôler leur glycémie [99].

### **2.1 Les analogues ultrarapides**

Ce sont les insulines Novorapid® (insuline asparte) et Humalog® (insuline lispro). L'insuline lispro résulte d'une inversion de la proline et de la lysine en 28 et 29 sur la chaîne B par rapport à l'insuline humaine et l'insuline asparte d'une substitution en B 28 de la proline par l'asparagine [64 ; 69 ; 76].

Elles ont un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine, quelque soit le site d'injection. Les analogues ont l'avantage d'une variabilité minimale de l'absorption intra-individuelle, garantissant une excellente reproductibilité et réduisant de façon considérable la nature aléatoire de l'action de l'insuline [53].

Elles sont administrées par injection sous-cutanée ou à l'aide d'une pompe à insuline et si nécessaire par voie intraveineuse (en cas de période opératoire ou postopératoire, de maladie aiguë ou en vue de contrôler la glycémie en cas d'acidocétose). Ces insulines peuvent être administrées immédiatement avant un repas (15 min avant) et si nécessaire, juste après un repas [99].

Par rapport aux insulines humaines à action rapide, les bénéfices sont le confort d'une

injection immédiatement préprandiale, une diminution du pic glycémique postprandial, et surtout, une réduction de la fréquence des hypoglycémies à distance des repas. Par ailleurs, il a été montré que les analogues présentent une meilleure efficacité sur le taux d'HbA1c et évitent la prise de poids [53].

Ces insulines, administrées au moment des repas, permettent de couvrir 50 à 70 % des besoins individuels en insuline et le restant est couvert par une autre insuline. En général, les insulines ultrarapides s'utilisent en association avec une insuline intermédiaire ou prolongée [99].

Une étude randomisée et en double aveugle a comparé directement ces deux analogues rapides dans le diabète de type 1 : leur efficacité clinique est identique, leur allergénicité et immunogénicité sont comparables à celles de l'insuline endogène [72].

## **2.2 Les insulines rapides ou ordinaires**

Ce sont les insulines Actrapid®, Insuman Rapid®, et Umuline Rapide®. Ces insulines rapides peuvent être utilisées par toutes les voies. Elles sont généralement administrées par voie SC mais peuvent aussi être administrées par voie IV dans le traitement de l'acidocétose aiguë, uniquement par un professionnel de la santé. La voie intramusculaire est peu utilisée [94 ; 99]. Après injection SC, l'effet hypoglycémiant apparaît rapidement et se prolonge 5 à 8 heures.

Ces insulines sont intéressantes chez les diabétiques sujets à des hyperglycémies postprandiales, elles apportent le pic d'insuline nécessaire pour contrôler la glycémie après le repas (pic prandial) [55].

Ces insulines sont utilisées avec des insulines d'action prolongée.

## **2.3 Les insulines d'action intermédiaire**

Ces insulines s'administrent exclusivement par voie sous-cutanée, la voie veineuse est exclue car il s'agit de solutions en suspension [69].

On distingue :

- les insulines intermédiaires monophasiques :

Elles comprennent les insulines combinées à la protamine (insuline-protamine ou NPH) et l'insuline combinée au zinc (à l'état amorphe). Leur action commence 1 heure après



l'injection, avec un plateau d'action de 5 à 10 heures, pour une durée totale d'action de 12 heures à 24 heures. L'insuline NPH agit plus rapidement et plus longtemps que l'insuline zinc.

➤ les insulines intermédiaires biphasiques :

Elles associent en proportions fixes une insuline rapide en solution permettant une action immédiate et une insuline NPH en suspension assurant l'effet prolongé. Seule l'insuline NPH peut être mélangée de façon stable à l'insuline rapide [94].

L'intérêt de ces insulines est de pouvoir faire varier les pourcentages respectifs d'insuline rapide et intermédiaire et ainsi de disposer d'une gamme étendue d'insulines prémélangées.

Le nombre d'injections est diminué ce qui améliore le confort des patients.

## **2.4 Les insulines lentes**

➤ l'insuline humaine lente

Le seul représentant est ULTRATARD® qui est une solution d'insuline zinc sous forme cristallisée. L'insuline s'administre exclusivement par voie SC. L'effet débute 1h30 à 4 heures après l'injection, puis se maintient en plateau de 8 à 20 heures avant de disparaître progressivement jusqu'à la 24<sup>ième</sup> heure. Cette insuline n'est disponible qu'en flacon [94].

➤ l'analogue lent

L'analogue lent actuellement disponible, en France, est représenté par LANTUS® (insuline glargine). Une autre insuline commercialisée en Europe arrivera prochainement en France : LEVEMIR® (insuline détémir).

L'insuline glargine a un délai d'action de 1 à 4 heures pour une durée totale d'action supérieure à 24 heures [94]. L'effet de l'insuline glargine est régulier, sans pic, prévisible.

Grâce à sa durée d'action prolongée, l'insuline glargine est administrée une seule fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.

Il est possible d'administrer LANTUS® au même moment qu'une autre insuline sur deux sites différents.

L'arrivée de LANTUS® sur le marché des insulines a grandement amélioré la qualité

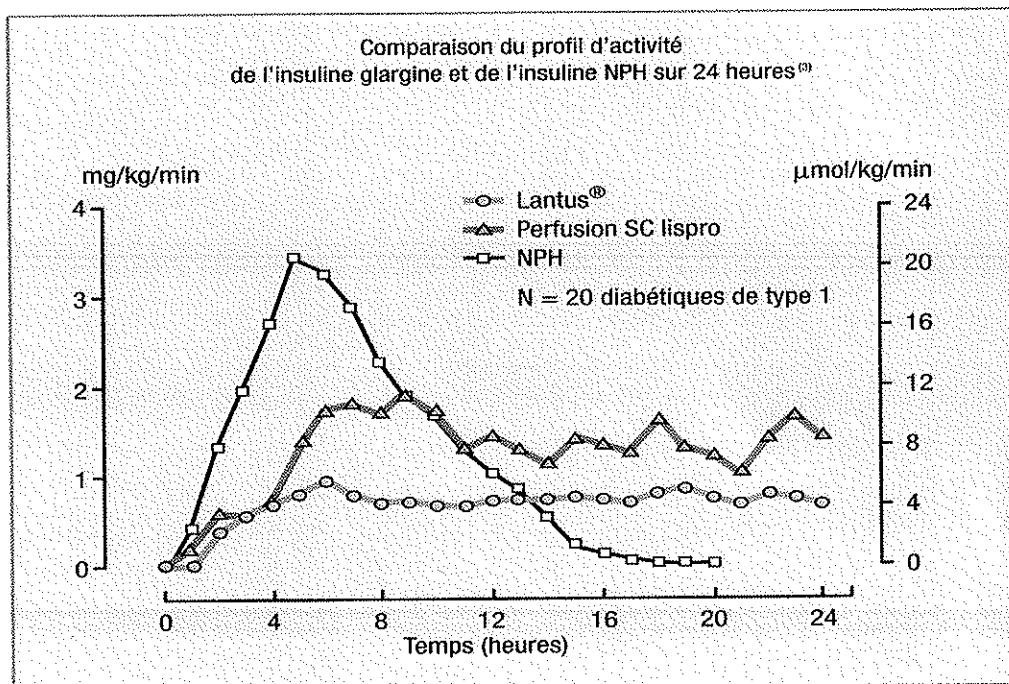
de vie des patients diabétiques de type 1 car elle a permis de faire un grand pas dans le contrôle de la glycémie et dans la prévention des complications à long terme [86]. Le plus souvent, les stratégies d'optimisation de l'insulinothérapie physiologique, font appel à des schémas de type «basal-bolus» associant une insuline de longue durée d'action ou intermédiaire à une insuline rapide au moment des repas. Le développement des analogues de courte durée d'action a permis de mieux répondre aux besoins en insuline prandiale, avec un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale et une réduction des hypoglycémies à distance des repas. Cependant l'utilisation de ces analogues nécessite une insulinothérapie basale optimale [1].

Les insulines d'action prolongée jusqu'à présent disponibles ne permettent pas de reproduire la sécrétion basale de façon appropriée et n'assurent pas une couverture insulinique suffisante en fin de nuit, obligeant le diabétique à un réveil précoce pour son injection matinale [1 ; 69].

LANTUS® a donc été conçu afin d'assurer une concentration plasmatique constante pour contrôler le métabolisme basal [1].

L'insuline glargine, premier analogue lent de l'insuline de longue durée d'action, présente un profil cinétique proche de celui d'une insulinothérapie par pompe : effet régulier, sans pic, et prolongé. Après injection dans le tissu sous-cutané, il y a formation de microprécipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue [1]. Cette libération constante se rapproche du débit basal d'un individu sain [94].

D'un point de vue pharmacocinétique, il a été démontré au cours des études de clamp euglycémique menées chez des sujets sains et des diabétiques de type 1 que l'effet de l'insuline glargine en SC apparaît plus lentement que celui de l'insuline NPH, qu'il est régulier, sans pic et que son action est prolongée [46]. (Figure 5)



**Figure 6** : Profil d'activité de l'insuline glargine, d'après [46]

Toutes les études cliniques montrent une diminution significative des glycémies à jeun sous insuline glargine ainsi qu'une baisse significative de l'HbA1c.

L'absence de pic d'insuline dans les heures qui suivent l'injection et la moindre variation de concentration pendant toute sa durée d'action, réduisent le risque d'hypoglycémies, en particulier nocturnes [75].

De plus l'horaire d'injection de l'insuline glargine ne modifie pas les résultats obtenus sur l'équilibre glycémique, ce qui fait qu'elle peut être administrée à n'importe quel moment de la journée, mais à une heure définie en fonction des préférences et du mode de vie des patients [1].

Les effets secondaires sont identiques aux autres insulines.

En pratique, l'insuline glargine peut remplacer l'insuline NPH ou l'insuline lente pour assurer une insulinothérapie basale chez les diabétiques de type 1. L'administration se fait le plus souvent au coucher. Le dosage initial est déterminé chez chaque patient en fonction de son insulinothérapie antérieure : si le patient effectue une seule injection de NPH par jour ou une insuline ultralente, la dose initiale de LANTUS® doit représenter environ 80 % de la dose quotidienne de NPH. La dose est ensuite ajustée en fonction des résultats des glycémies capillaires, en tenant compte de l'objectif glycémique souhaité pour chaque patient. Ce

changement d'insulinothérapie doit parfois s'accompagner d'un ajustement des doses d'insuline ou d'analogue rapide effectué au moment des repas [48].

Au total, LANTUS® représente un progrès important dans la recherche d'une insuline basale «idéale» en termes de régularité et de reproductibilité de sa résorption SC, se traduisant par un meilleur contrôle de la glycémie à jeun et une réduction des hypoglycémies nocturnes [1].

### **3. La conduite du traitement**

#### **3.1 Objectifs**

L'insulinothérapie est vitale et ne doit jamais être arrêtée. Les objectifs sont fonction de l'âge du patient, du risque de voir apparaître des complications dégénératives ou de leur existence, de l'activité du sujet, de son adhésion au traitement et des difficultés inhérentes à certains diabètes (diabète instable) [76].

Les objectifs du traitement sont doubles :

- à court terme, ils visent à faire disparaître les symptômes liés à l'hyperglycémie et à éviter la décompensation aiguë qu'est le coma.
- à long terme, ils visent à prévenir ou atténuer les complications chroniques.

La fréquence et la gravité des complications à long terme étant directement liées à la durée de l'hyperglycémie, la surveillance de l'HbA1c est un bon moyen de vérifier que le contrôle glycémique est efficace. Maintenir un taux d'HbA1c entre 7 et 7,5 % paraît un objectif réaliste exposant faiblement au risque d'hypoglycémie sévère [28].

Toutefois, les objectifs glycémiques diffèrent selon qu'il s'agit d'un traitement purement symptomatique ou d'un traitement préventif des complications chroniques :

Chez le sujet jeune, le but est d'obtenir une normoglycémie entre 0,8 et 1,2 g/l et une HbA1c inférieure ou égale à 6,5 %. La stratégie de prévention vise à calquer la sécrétion physiologique de l'insuline avec un fond continu et des pics postprandiaux, ce qui nécessite des injections multiples.

Chez le sujet âgé, le traitement est purement symptomatique et l'objectif est d'obtenir des valeurs glycémiques plus hautes que chez le sujet jeune, tout en évitant les risques d'hypoglycémie [94].

Les objectifs peuvent être parfois limités en raison des conditions sociales, de l'autonomie (mauvaise vue) ou de degré d'alphabétisation du patient.

Dans tous les cas, la première démarche thérapeutique est la définition chiffrée des objectifs glycémiques pour un patient donné ; ces objectifs seront connus de lui, et associés à une éducation parfaite [76].

### **3.2 Instauration d'une insulinothérapie**

Dans la majorité des cas le patient est hospitalisé pour traiter rapidement les symptômes aigus : hyperglycémie, glycosurie, acétonurie, acidocétose. L'insulinothérapie d'urgence consiste en plusieurs injections par jour d'une insuline à action rapide avec une posologie initiale de 20 à 40 UI/j, augmentée de 2 en 2 UI/j jusqu'à l'équilibre glycémique. Lorsque la cétose est terminée, la posologie est généralement diminuée à 2 ou 3 injections par jour.

Lorsque le patient sort de l'hôpital et reprend ses activités normales, la dose d'insuline est en général réduite de 10 à 15 %.

La détermination de la posologie est difficile. La dose d'équilibre est imprévisible et n'est fixée que par tâtonnement. La mise en route de l'insulinothérapie commence avec une dose faible qui sera ajustée ensuite en se fondant sur des glycémies journalières [94].

### **3.3 Schémas thérapeutiques et adaptation posologique**

Chez les personnes diabétiques, la fonction du pancréas doit être stimulée par des administrations d'insuline afin de reproduire l'action de celui-ci [55]. L'adaptation de la dose d'insuline se fait en mesurant la glycémie et en ajustant en fonction des besoins (repas, effort physique, jour/nuit) [51]. Il existe plusieurs types d'insulines et plusieurs insulinothérapies possibles.

### 3.3.1 différents schémas d'insulinothérapie proposés

L'objectif des schémas insuliniques est de contrôler les pics hyperglycémiques postprandiaux et d'assurer des niveaux de base permettant un métabolisme glucidique normal. On peut distinguer : l'insulinothérapie conventionnelle et l'insulinothérapie intensive.

◆ L'insulinothérapie conventionnelle a pour objectif de maintenir la glycémie dans une fourchette acceptable.

- technique à une injection par jour d'une insuline lente ; cette technique ne confère pas des résultats optimisés car une seule injection ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. Cette technique n'a pas sa place chez les diabétiques de type 1. Actuellement, seuls les sujets ayant des petits besoins et les sujets âgés chez lesquels l'éducation est difficile ont une injection par jour [68].

- technique à deux injections, avant les repas du matin et du soir, d'insuline d'action brève et d'action intermédiaire ou prolongée. Cette technique permet moins d'injections, d'autocontrôles et de manipulations mais par contre elle est assez rigide quant aux horaires d'injection et aux repas. L'équilibre glycémique obtenu est acceptable mais pas suffisant dans la majorité des cas sauf pour certains diabètes stables. Avec ce schéma, l'insulinosécrétion physiologique n'est pas reproduite fidèlement et expose les patients au risque d'hyperglycémie postprandiale [83].

◆ L'insulinothérapie intensive, caractérisée par une augmentation du nombre d'injections, permet une meilleure régulation glycémique se rapprochant ainsi de l'insulinosécrétion physiologique. L'insulinothérapie intensive est de plus en plus souvent proposée en première intention à tout diabétique de type 1 ayant une longue espérance de vie. Elle est aussi envisagée en cas d'échec d'un traitement conventionnel à 2 injections par jour. La dose totale d'insuline est répartie en 3 ou 4 injections quotidiennes [12].

- technique à trois injections, avec le matin une insuline d'action brève et intermédiaire, le soir une insuline d'action brève et au coucher une insuline d'action intermédiaire ou prolongée. Cette approche maîtrise mieux l'hyperglycémie de fin de nuit observée chez certains patients diabétiques en l'absence de toute hypoglycémie nocturne. Ce

schéma limite également le nombre d'hypoglycémies survenant en début de nuit avec comme conséquence éventuelle une hyperglycémie réactionnelle. Il existe d'autres combinaisons d'insulinothérapie à 3 injections par jour [12].

- technique à quatre injections avec :

Une insuline d'action brève avant chaque repas principal pour couvrir les pics glycémiques postprandiaux et une d'action intermédiaire ou lente au coucher pour couvrir les besoins insuliniques de base [14].

Cette technique à quatre injections permet une plus grande liberté aux niveaux des horaires de repas et de l'effort physique mais elle implique une surveillance rigoureuse avec plus d'autocontrôles.

### **3.3.2 adaptation posologique**

Les besoins en insuline varient chez un même patient en fonction du stress, de l'alimentation, de l'activité physique et de l'existence éventuelle d'une infection. Le patient doit adapter ses doses d'insuline suivant ses contrôles pluri-quotidiens. La dose d'insuline doit être calculée et adaptée non pas, en fonction de la glycémie du moment de l'injection, mais en fonction des résultats obtenus les jours précédents sur la période d'action de l'insuline correspondante. Cette adaptation doit être complétée par une adaptation tenant compte de l'alimentation et de l'activité physique à venir. L'insuline retard peut ainsi être adaptée de 1 à 2 unités tous les 3 à 7 jours, alors que l'insuline rapide peut être adaptée plus souvent. Une telle gymnastique nécessite une autosurveillance glycémique fréquente et la mémorisation de ces glycémies, soit dans un lecteur à mémoire, soit plus facilement sur un carnet de surveillance [69].

## **3.4 Modalités pratiques**

### **3.4.1 sites d'injection**

L'administration intraveineuse, voire intramusculaire, constituent les voies d'urgence d'administration d'insuline d'action rapide en solution.

La voie sous-cutanée est la voie classique d'administration de l'insuline [14]. L'insuline doit être injectée dans le tissu sous-cutané profond. L'injection doit se faire de

façon perpendiculairement au plan cutané, au sommet d'un pli graisseux soulevé entre deux doigts.

Les sites d'injection sont l'abdomen, les bras, les fesses, les cuisses. La vitesse de résorption de l'insuline est influencée selon les sites, en effet une injection dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide qu'une injection dans une autre partie du corps.

En pratique, l'insuline rapide sera plutôt injectée dans l'abdomen et celle à action prolongée dans la cuisse. Néanmoins, dans un même site, les points d'injection doivent être modifiés tous les jours pour éviter l'apparition de lipodystrophies. La zone d'injection ne doit pas être massée afin de ne pas modifier la vitesse de résorption de la dose [69].

### **3.4.2 conditions de conservation**

L'insuline se conserve au réfrigérateur avant la première utilisation, à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. L'insuline est réchauffée avant administration et les formes en suspension sont agitées pour remettre l'insuline en suspension, sauf LANTUS®. Les stylos restent stables à une température ne dépassant pas 25 à 30 °C pour des périodes de l'ordre de 4 semaines. Pendant cette période, l'insuline n'est pas remise au frais [14].

## **4. Le matériel à injection**

### **4.1 Les seringues à insuline**

Ce sont des seringues graduées de 0,3, 0,5, et 1 ml. Les seringues sont stériles à usage unique et munies d'une aiguille sertie à pointe biseautée et siliconée afin de rendre l'injection la plus indolore possible. Les aiguilles ont une longueur et un diamètre variable.

La seringue permet de prélever dans un flacon de 10 ml de l'insuline concentrée à 100 UI/ml. Les flacons d'insuline multidoses sont tous dosés à 100 UI/ml depuis le 30 mars 2000.

L'utilisation de seringues graduées présente un risque d'erreur dans la prise de doses d'insuline et une mauvaise lisibilité pour les patients ayant une mauvaise acuité visuelle.

Les seringues présentent en revanche l'avantage de permettre la réalisation de mélanges d'insulines injectables simultanément et donc de permettre une adaptation séparée au jour le jour de chacun des éléments du mélange [69]. De plus, la seringue reste le seul instrument possible pour les insulines non compatibles avec les stylos, telles que les insulines cristallisées.



## 4.2 Les stylos injecteurs

Les stylos à insuline sont utilisés en France et en Europe depuis une quinzaine d'années. Ils sont de plus en plus prescrits car ils permettent une administration d'insuline plus simple.

Ce sont des petits dispositifs, conçus pour améliorer le confort du diabétique en facilitant l'auto-injection pluri-quotidienne. Ils sont composés d'un réservoir à insuline sous forme de cartouche, d'un système de sélection de la dose à injecter et d'une aiguille jetable. Les modèles diffèrent par la capacité de la cartouche, le volume maximal programmable et le pas de réglage.

Il existe des stylos préremplis, jetables au bout de 5 à 7 jours quand la cartouche est totalement utilisée et des stylos réutilisables par remplacement de la cartouche. Tous les stylos utilisent aujourd'hui en France des cartouches de 3 ml dosée à 100 UI/ml.

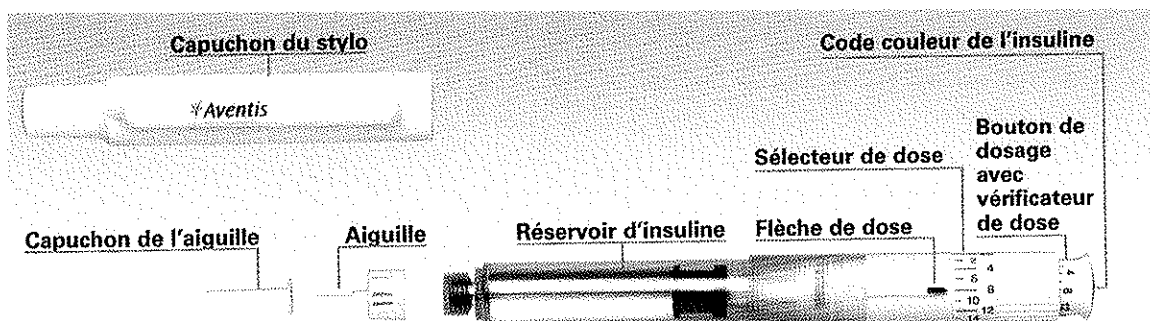
Les stylos comportent un bouton permettant d'afficher la dose à injecter, puis de réaliser l'injection, en sous-cutané et perpendiculairement à la peau, dans des conditions de stricte asepsie. L'aiguille est changée entre chaque utilisation. En fonction du stylo, la sélection de la dose à injecter se fait par multiple de 0,5, 1 ou 2 unités.

- Exemples de stylos préremplis jetables :

FlexPen et Pen permettent d'injecter des doses de 1 en 1 unité jusqu'à 60 unités.

Innolet permet d'injecter des doses de 1 en 1 unité, jusqu'à 50 unités.

Lillypen, NovoLet et OptiSet permettent d'injecter des doses de 2 en 2 unités, jusqu'à 96 unités, 78 unités et 40 unités [54]



**Figure 7 :** Exemple du stylo Lantus® OptiSet®, d'après [47]

- Exemples de stylos rechargeables avec cartouches :

Innovo, NovoPen 3 et NovoPen sont des systèmes utilisables avec les cartouches du laboratoire Novo Nordisk, réglables de 1 en 1 unité jusqu'à 70, 60 unités et de 0,5 en 0,5 unité jusqu'à 35 unités pour NovoPen [54].

### **4.3 Les pompes à insuline**

Dans les années 1980, il avait déjà été démontré l'intérêt de la pompe à insuline portable permettant une infusion continue d'insuline, d'abord par voie SC puis par voie intra-péritonéale (IP). Durant la dernière décennie, le traitement par pompe à insuline a considérablement évolué par l'utilisation, en pratique courante, des pompes implantables représentant une première étape au développement du pancréas artificiel [43].

A l'heure actuelle, 8000 diabétiques de type 1 en France sont traités par insulinothérapie par pompe. Cependant, ce phénomène est en forte croissance, le nombre ayant pratiquement doublé depuis 2001. Le fait marquant est la prise en charge par l'assurance maladie au titre de la LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables) depuis la fin de l'année 2000. Ce traitement est accessible à tout diabétique de type 1, à condition que le traitement conventionnel optimisé ne fonctionne plus et ne permette plus d'obtenir les objectifs thérapeutiques. Un diabétique sous multi-injections d'insuline qui n'arrive pas à obtenir une hémoglobine glyquée à moins de 7 %, peut prétendre à un traitement par pompe.

La prescription intervient après une hospitalisation dans un service de diabétologie expérimenté. L'hospitalisation a pour but de valider l'indication du traitement et permet au patient une formation à ce type de traitement.

Le traitement par pompe favorise un meilleur contrôle glycémique, garant d'une hémoglobine glyquée optimale. Il améliore la qualité de vie des patients difficiles à équilibrer sous multi-injections quotidiennes d'insuline. Cependant ce traitement nécessite une totale implication des malades pour lesquels la surveillance de la glycémie reste primordiale [40].

Elle délivre automatiquement une infusion d'insuline en continu 24 heures sur 24, et permet l'administration de doses supplémentaires d'insuline ou bolus par le patient, lors des repas [40].

### 4.3.1 pompe portable externe sous-cutanée

La variété des pompes disponibles s'est grandement réduite ces dernières années, les deux modèles les plus utilisés, sont *Minimed 508* et *D-tron*. Ce sont des petits appareils de la taille et du poids d'un téléphone portable ce qui fait qu'ils peuvent se porter discrètement à la ceinture [40].

Le système est basé sur le principe d'un pousse seringue automatique délivrant la quantité désirée d'insuline.

L'administration d'insuline se fait via un réservoir (environ 3 ml), situé à l'intérieur de la pompe, et relié au patient par un dispositif de perfusion constitué d'une tubulure souple et d'une canule (cathéter) ou d'une aiguille (microperfuseur), implanté sous la peau, en général au niveau de l'abdomen [40]. Ce procédé implique une surveillance du passage correct de l'insuline au niveau du cathéter car il peut se boucher et si le malade ne le détecte pas, il va très vite évoluer vers l'hyperglycémie avec de l'acétone. Le réservoir et le dispositif de perfusion se changent tous les 2 ou 3 jours. Les pompes sont munies d'alarmes et «s'auto-contrôlent» plusieurs fois par jour [94].

La majorité des patients sous pompe utilisent des analogues rapides (Novorapid, Humalog) qui ont une action très rapide, dans le quart d'heure qui suit, et courte. Cela permet d'être très réactif et de ne pas avoir une inertie d'efficacité.

Le débit basal de l'insuline est programmé en fonction des heures de la journée et des besoins du patient. Ensuite, au moment des repas, le patient déclenche un bolus d'insuline.

Ce débit est assez fixe mais il varie un peu selon les saisons, les activités...sauf si le patient a la grippe, un rhume, ou si un autre facteur pouvant modifier le débit de base intervient [40].

Ces pompes sont surtout indiquées pour les diabétiques difficiles à équilibrer malgré un traitement insulinique optimisé bien conduit et les patients à horaires de vie très variables [94].

### 4.3.2 pompe implantable

Sa commercialisation se fait que depuis quelques années dans la Communauté européenne. Il s'agit d'une technique à diffusion pour l'instant très limitée dans le monde. Seuls la France et les Etats-Unis se situent en tête dans l'implantation des pompes.

Le seul modèle actuellement disponible *Minimed 2007*, est une pompe faite d'un boîtier en titane en forme de disque de 8 cm de diamètre sur 2 cm d'épaisseur [80]. Elle

contient un réservoir d'insuline de 15 ml.

C'est un système à délivrance pulsatile, semi-continue, à débit variable télécommandé par ondes radio, à moteur alimenté par une batterie en lithium non rechargeable, non remplaçable, de longévité 8 à 10 ans. Les ordres donnés à la pompe sont mémorisés par le commutateur externe et un calcul automatique de la réserve est effectué en continu [69].

La pompe est implantée dans un des quadrans inférieurs de l'abdomen dans l'espace sous-cutané. Le cathéter est glissé dans la cavité péritonéale, ce qui permet une absorption portale de l'insuline ainsi que des taux plasmatiques à modification plus rapide et plus reproductible que l'insuline sous-cutanée. L'administration IP autorise une insulinsation primaire du foie, permettant d'obtenir en post-hépatique des insulinémies circulantes plus basses que lorsque l'insuline est administrée directement dans le circuit périphérique, par voie IV ou SC. Ces insulinémies plus basses peuvent expliquer, lors d'une hypoglycémie, une riposte hépatique meilleure et une captation périphérique du glucose moins forte, favorisant la récupération glycémique [69].

Un seul type d'insuline a actuellement une stabilité suffisante dans les pompes implantables : l'insuline Hoechst 21 PH dosée à 400 UI/ml, ce qui permet d'accroître sa stabilité et l'autonomie de la pompe puisque le réservoir peut alors contenir jusqu'à 6000 unités. Le remplissage du réservoir se fait par injection sous-cutanée par perforation du septum central, autorisant une autonomie de 1 à 3 mois [69 ; 89].

Le confort est supérieur à celui d'une pompe portable puisqu'il n'y a plus de matériel extérieur et notamment de cathéter transcutané mais il y a préjudice esthétique car la pompe est assez volumineuse. De plus, il y a un risque d'ulcération cutanée et d'obstruction du cathéter qui peuvent amener à une réintervention.

Cette pompe est réservée à des patients impliqués positivement dans un programme d'insulinothérapie intensifiée et incapables, malgré un traitement bien conduit, d'atteindre des taux d'HbA1c satisfaisants. Les critères d'implantation sont une personne de moins de 65 ans avec une paroi abdominale en bon état et absence de contre-indications classiques à l'insulinothérapie intensive (alcoolisme, troubles psychiques sévères, grossesse...) [69].

Les pompes implantables sont aujourd'hui des systèmes efficaces, fiables et précis permettant d'obtenir un équilibre à la stabilité sans égale.

### **4.3.3 avantages et inconvénients des pompes**

- les avantages :

L'avantage principal d'un traitement par pompe est qu'elle se rapproche plus du

fonctionnement physiologique du pancréas en permettant une insulinothérapie continue, modulable et programmable. La conséquence est la disparition des ruptures liées aux injections. Les bénéfices qui en résultent sont un meilleur contrôle de l'équilibre métabolique, un équilibrage nocturne (correction des hyperglycémies de fin de nuit), une réduction de l'écart des oscillations glycémiques des diabètes instables et une diminution importante de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies, parallèlement à une diminution de l'HbA1c [40].

En France, depuis 1990, tous les centres planteurs se sont regroupés en une association, le groupe EVADIAC (Evaluation dans le Diabète du traitement par Implants Actifs) qui permet d'évaluer l'intérêt et les bénéfices mais aussi les inconvénients du traitement par pompe implantée [50].

Les études menées concernant l'administration IP d'insuline à l'aide de pompes implantées montre une diminution significative de l'HbA1c dès le 3<sup>ème</sup> mois et une stabilisation de ce marqueur entre 7 et 7,5 % un an après la mise en route du traitement [43]. Les études comparatives, de patients traités par pompe implantée ou par pompe portable montrent une réduction plus significative de l'HbA1c ainsi que des fluctuations glycémiques dans le groupe sous pompe implantée.

- les inconvénients :

Le traitement par pompe impose une autosurveillance glycémique importante (au moins 4 fois par jour). De plus, la pompe est portée 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Elle peut tomber en panne, le site d'insertion peut s'infecter. La pompe exige une formation du patient pour son utilisation. Le prix d'un traitement par pompe est coûteux (presque le double de celui par injections) et limite son utilisation à un plus grand nombre de malades [40].

En conclusion, même si les systèmes ne sont pas entièrement automatisés et nécessitent le recours aux autocontrôles glycémiques, ils représentent pour les patients, une amélioration considérable de leur qualité de vie par l'amélioration du contrôle métabolique et la réduction des épisodes hypoglycémiques, mais aussi par la suppression des injections d'insuline.

Néanmoins, leur coût élevé et l'environnement médical spécialisé qu'ils nécessitent restreignent leur diffusion aux malades et leur implantation dans seulement 15 centres référents en France.

## **5. Effets indésirables de l'insulinothérapie [99]**

L'effet indésirable le plus fréquent sous traitement insulinique est l'hypoglycémie. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès.

La prise de poids est fréquente de l'ordre de 3 à 5 kg sous insulinothérapie.

Des réactions au site d'injection peuvent survenir telles que rougeur, tuméfaction, démangeaisons mais elles sont habituellement transitoires et disparaissent à la poursuite du traitement. Le risque de lipodystrophie se limite, avec les insulines actuelles, aux lipohypertrophies, conséquences d'injections répétées au même endroit. Un œdème transitoire peut survenir au début du traitement.

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline ou à ses excipients sont rares mais graves. Elles correspondent à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elles peuvent s'accompagner d'une éruption cutanée généralisée, d'un bronchospasme, d'un œdème de Quinck, de sueurs, d'une hypotension et d'un choc. Ces réactions menacent le pronostic vital.

Au niveau oculaire, des anomalies de la réfraction peuvent survenir au début de l'insulinothérapie, mais elles sont transitoires. L'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique.

Dans de rares cas, l'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline qui peut nécessiter, parfois, l'ajustement de la dose d'insuline de manière à corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

## **6. Intéractions médicamenteuses [99]**

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline : thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, bêta-sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les substances suivantes réduisent les besoins en insuline : inhibiteurs de la

monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants non sélectifs, IEC, salicylés et alcool.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline. L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

## **7. Surveillance du traitement**

### **7.1 Autosurveillance glycémique**

Elle est fondamentale car les besoins en insuline varient d'un jour à l'autre et quelquefois de manière imprévisible chez un patient. Elle permet au patient de surveiller son diabète, d'adapter ses doses, d'avoir une idée de son équilibre moyen et de gérer des situations d'urgence. Ce contrôle permet au patient d'adapter son alimentation, son activité physique ou son traitement.

L'autosurveillance urinaire peut être faite en complément, elle se limite à une recherche d'acétone et de sucre à l'aide de bandelettes urinaires. Par contre, la surveillance est systématique en cas d'hyperglycémie ( $\geq 2,5$  g/L) [88].

L'autosurveillance glycémique doit être pratiquée au moins 4 fois par jour (en pré-prandial et au coucher) et de temps en temps après les repas. Le nombre de contrôles reste cependant spécifique à chaque patient et doit être défini avec son médecin traitant. Plus le traitement est optimisé plus le nombre de glycémies à pratiquer est élevé [52].

Les lecteurs glycémiques sont fiables, de plus en plus petits, simples et rapides mais restent relativement imprécis ( $\pm 15$  % par rapport à une glycémie de laboratoire) [88]. Le prélèvement de la goutte de sang a également bénéficié de perfectionnements : lancettes plus fines, pression de ressort calibré de façon optimale, conception et matériaux adaptés pour réduire les vibrations pouvant être source de douleur, réglage de la profondeur de pénétration de la lancette dans la peau [24]. Malgré les progrès réalisés (micro-lancettes, pénétration de l'aiguille réglable, moindre goutte de sang) l'utilisation répétée des bouts des doigts reste douloureuse. De plus elle peut entraîner la perte de la sensibilité et limite la compliance à long terme.

Dans un souci d'obtenir le meilleur confort du patient, de nouveaux lecteurs de glycémie ont été créés ; ils réalisent la glycémie à partir de prélèvements sur des sites alternatifs (avant-bras, bras, base du pouce, cuisse) moins innervés donc moins douloureux. Quatre lecteurs permettent actuellement la mesure de la glycémie à partir d'une goutte de sang prélevée au niveau de ces sites : One Touch Ultra® (LifeScan), Sof-Tact® (Abbott-Medisense), FreeStyle Papillon® (Disetronic) et Accu-Chek Go® (Roche Diagnostics). Toutefois la mesure au niveau de ces sites semble encore insuffisamment fiable [93].

La conception de système de mesure continue de la glycémie est un réel progrès dans le traitement des diabétiques, permettant une meilleure compliance et par la suite un meilleur équilibre. La mesure du glucose sanguin se fait par des capteurs implantés en sous-cutané qui indiquent la glycémie en permanence et déclenchent une alarme en cas d'hypoglycémie imminente [74]. Aujourd'hui, deux dispositifs sont déjà utilisés depuis Juin 2003 mais ils sont réservés uniquement à l'usage hospitalier : CGMS® et GlucoDay®. Un troisième dispositif, le GlucOnline® est en fin de développement clinique. Ces systèmes mesurent le glucose dans le tissu sous-cutané, la concentration y est très proche à l'état stationnaire ou lors de variations spontanées de la glycémie, de la concentration en glucose sanguin. Ces techniques sont utilisées lorsque la glycémie ne peut être contrôlée ; elles permettent de savoir si les injections d'insuline sont bien adaptées et ainsi d'améliorer le réglage [7]. Mais ces systèmes ont leurs limites : caractère invasif du capteur, durée de vie courte (48 à 72 heures), analyse et traitement des données assez long [78]. C'est pour cela que la recherche s'est orientée vers le développement de méthodes non invasives.

Deux procédés proposent une évaluation de la glycémie sans prélèvement de sang donc sans aucune piqûre. Le capteur se présente comme une grosse montre au contact de la peau. Les deux systèmes les plus avancés sont le biographe Gluowatch® commercialisé aux Etats-Unis et au Royaume-Uni et Pendra® commercialisé depuis fin 2004 dans certains pays d'Europe.

- Gluowatch® : un faible courant extrait le glucose de la peau. C'est l'extraction par ionophorèse inversée. Le glucose est recueilli dans deux disques de gel, sa concentration est évaluée par des capteurs électriques. Les mesures de glucose peuvent être fournies pendant 13 heures et elles sont stockées en mémoire.

Le capteur doit être remplacé après chaque utilisation. Le calibrage de l'appareil doit être



effectué par une glycémie capillaire à l'occasion de chaque changement d'électrode, ce qui signifie que le patient diabétique devra quand même réaliser un autocontrôle. De plus cette montre génère une irritation cutanée.

Cette montre dispose d'un système de mesure continue automatique. L'affichage de la glycémie est directe et se fait en g/l. L'intérêt de ce système est de prévenir le patient par une alarme d'une hypoglycémie non ressentie.

- Pendra® : la concentration de glucose dans le sang est accompagnée de changements infimes de conductivité électrique des tissus. Pour l'évaluer, la montre génère un faible champ électromagnétique qui détecte ces variations, dont est déduit la glycémie. La mesure est de 1 glycémie par minute et est stockée pendant 1 mois.

Cette montre alerte également le patient à l'approche d'une hypoglycémie.

Mais le prix de ces dispositifs, la nécessité d'un étalonnage parfois long et leurs autonomies pour l'instant limitées ralentissent leur exploitation. Ils ne peuvent complètement remplacer les autocontrôles classiques. Ils exigent un échantillon quotidien de sang pour les calibrer [7].

## **7.2 Surveillance médicale**

Un suivi médical est nécessaire à un rythme au moins trimestriel [88]. Le médecin demande périodiquement des examens qui le renseignent sur :

- l'équilibre métabolique du diabète,
- l'existence de troubles associés présentant un risque d'aggravation du risque vasculaire,
- l'existence, la gravité et l'évolutivité des complications dégénératives.

La surveillance de la tension artérielle est fondamentale. Toute élévation signifie un risque accru de souffrance oculaire et rénale. Sa constatation conduit le médecin à prescrire des mesures hygiéno-diététiques et des médicaments (IEC) [92].

Des marqueurs biologiques de l'équilibre métabolique sont disponibles : l'HbA1c et la fructosamine.

➤ Le dosage de l'HbA1c est recommandé tous les 3 à 4 mois afin d'évaluer l'équilibre glycémique [65]. L'HbA1c est dosée par des méthodes spécifiques dont les

normalités, alignées sur le standard de l'étude DCCT, sont de 4 à 6 %. Les études modernes ont montré que le diabète est correctement équilibré si l'HbA1c est proche des valeurs physiologiques et reste aux alentours de 7 % [88]. Lorsque le taux d'HbA1c se situe entre 6,6 et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification thérapeutique peut être envisagée. Si le taux d'HbA1c dépasse 8 % sur deux contrôles successifs, une modification thérapeutique s'impose.

Les pathologies modifiant la durée de vie des globules rouges ou la synthèse de l'hémoglobine sont des sources d'erreur d'interprétation (hémoglobinopathies, anémies, hémolyse, insuffisance rénale) [65].

➤ La fructosamine renseigne sur l'équilibre glycémique au cours des deux semaines précédentes. Elle met en évidence une modification du contrôle de la glycémie avant celui de l'HbA1c et est utile dans les essais cliniques à court terme et pour renseigner sur les effets d'une modification thérapeutique, rapidement après l'avoir instituée [92].

L'HbA1c est le meilleur indicateur du risque de complications microvasculaires chez le diabétique de type 1 [65]. Sans être une alternative à l'autocontrôle glycémique, l'hémoglobine glyquée est un outil unique en tant que marqueur précis et objectif du contrôle métabolique. Sa contribution à l'amélioration de l'efficacité de la thérapeutique a été largement reconnue. La fructosamine est un marqueur intermédiaire entre l'autocontrôle glycémique et l'hémoglobine glyquée qui complète les possibilités du suivi glycémique du patient diabétique.

Le reste du bilan annuel inclut un examen ophtalmique complet, un dosage des lipides, de la microalbuminurie, de la créatinine et recherche d'infection urinaire [88].

## II. AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

Depuis plusieurs années, de nombreux chercheurs travaillent sur de nouvelles voies d'administration de l'insuline.

- La voie orale fait toujours l'objet de publications préliminaires mais la biodisponibilité de cette voie est très faible, l'insuline étant détruite par le tube digestif. De nouvelles formes galéniques innovantes pour pallier cette difficulté sont à l'étude.
- La voie nasale est au point mort en raison d'irritations locales importantes et d'une durée d'action trop courte.
- Les «patches» à insuline utilisant la voie transdermique n'apportent pas pour le moment de résultats probants mais d'autres recherches cliniques sur cette voie sont sollicitées.
- Aujourd'hui, la recherche sur l'insuline inhalée par voie pulmonaire semble la plus proche d'aboutir [52]. Cette voie met à profit la surface d'absorption considérable des poumons. L'insuline est absorbée rapidement et efficacement. L'absence de peptidases et de premier passage hépatique sont des avantages supplémentaires. Malgré cela, de nombreux facteurs doivent pris en compte tels que la vitesse de circulation de l'air, la dimension des particules, le dépôt de l'insuline dans la gorge, l'impact des maladies concomitantes. Pour avoir un dépôt optimal profond de l'insuline au niveau des alvéoles, la vitesse des particules doit être faible et de taille comprise entre 1 et 3 microns [100]. La biodisponibilité reste encore faible, il faut 10 fois la dose habituellement injectée en SC pour le même effet. Malgré cette forte concentration, la tolérance respiratoire reste satisfaisante.

Plusieurs systèmes d'inhalations d'insuline se trouvent actuellement en phase III d'étude clinique, le plus avancé est le système Exubera® (Aventis-Pfizer) où l'insuline est sous forme de poudre sèche.

Les essais réalisés montrent une efficacité de la voie pulmonaire comparable à celle de l'insuline rapide sous-cutanée, sans incidence sur le risque hypoglycémique et avec une bonne tolérance pulmonaire après deux ans d'utilisation. Ce système de délivrance présente encore quelques faiblesses : administration incorrecte, posologie imprécise, biodisponibilité

moyenne.

La place de l'insuline inhalée dans l'arsenal thérapeutique n'est pas encore bien définie. La question du devenir pulmonaire au long cours et l'influence des infections saisonnières, du tabagisme sont actuellement évaluées lors d'études cliniques.

Cette nouvelle voie d'administration semble prometteuse.

### **III. MOYENS NON INSULINIQUE**

#### **1. Accompagnement du patient [88]**

L'accompagnement du patient, le soutien psychologique et les consultations rapprochées ont fait la preuve de leur efficacité dans cette maladie difficile à supporter seul.

#### **2. Exercice physique [88]**

Il est recommandé pour tous les diabétiques à la fois pour ses effets généraux et cardiovasculaires bénéfiques et pour la réduction de la glycémie et l'insulinorésistance. Les activités d'endurance doivent être privilégiées. Au cours et au décours d'un exercice physique, le risque d'hypoglycémie est important, le patient doit être formé à l'adaptation des doses (à réduire d'au moins 30 %) et à la prise de 15 g de glucides toutes les 30 minutes d'exercice.

#### **3. Alimentation**

Le régime du diabétique est personnalisé, il est guidé par l'enquête alimentaire (apports caloriques, répartition qualitative). Il est adapté au terrain (âge, sexe, profession, activité physique, goûts, habitudes) et à l'insulinothérapie (nombre d'injections quotidiennes)

[42]. L'alimentation est proche d'un individu sain sans être ni totalement libre, ni contraignante.

Le régime doit être équilibré en glucides (50 à 55 %), lipides (30 %) et protéides (15 à 20 %). La quantité de glucides peut varier dans certaines proportions d'un jour à l'autre si le patient sait adapter ses doses d'insuline mais, sauf sous pompe, doit respecter des horaires précis. Tous les glucides peuvent être consommés mais il faut favoriser les glucides complexes, moins hyperglycémiant (index glycémique plus faible) que des glucides comme le pain ou les pommes de terre [88].

## **IV. AVANCEES THERAPEUTIQUES**

### **1. Un nouvel analogue lent : LEVEMIR® (insuline détémir)**

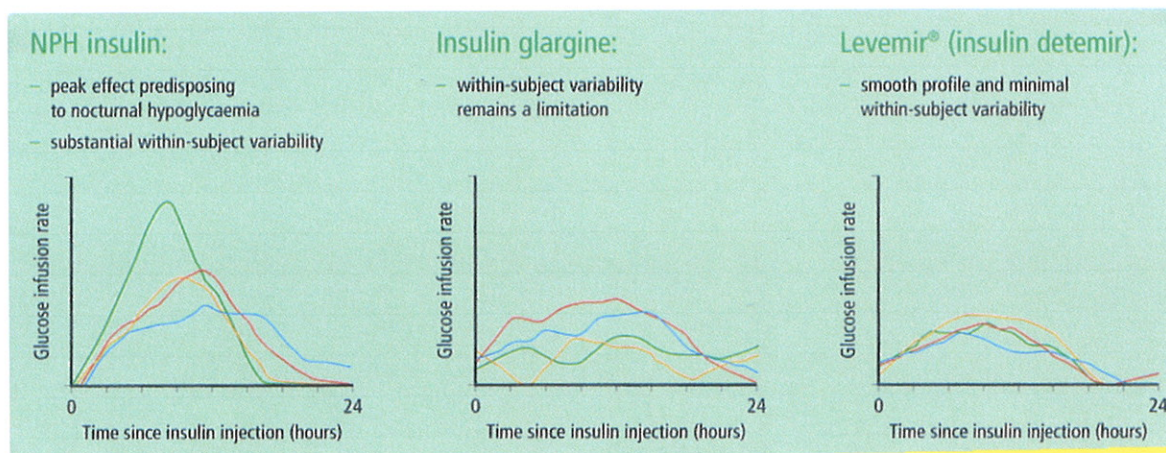
Le 10 Novembre 2003, la mise sur le marché de l'insuline détémir (LEVEMIR®) des laboratoires Novo Nordisk a été autorisée. Cet analogue ne révolutionne pas l'insulinothérapie actuelle, mais offre un plus grand choix influencé par le modèle du stylo injecteur. Déjà commercialisé dans les principaux marchés européens depuis le deuxième semestre 2004, elle sera prochainement disponible en France.

L'insuline détémir est un analogue de l'insuline humaine soluble et d'action prolongée, produite par génie génétique. Elle a une structure moléculaire proche de l'insuline humaine mais dotée d'un principe retard nouveau : une chaîne d'acides gras libres (acide myristique C14 en position B29). Elle a un mode d'action original, en effet après injection, il y a auto-agrégation grâce à l'acide myristique des hexamères d'insuline en di-hexamères et en chaînes courtes. De plus il y a liaison de l'insuline détémir à l'albumine. Ce processus est réversible ce qui prolonge le temps de résidence de l'insuline dans le tissu sous-cutané. La liaison à l'albumine est réversible et la dissociation spontanée : la forme libre traverse la paroi capillaire pour atteindre le récepteur à insuline et est donc biologiquement active, les 98 % liés se libèrent lentement de l'albumine. Le temps de résidence est ainsi prolongé dans la circulation sanguine. Dans le liquide interstitiel, l'insuline détémir a une affinité plus

importante pour les récepteurs à insuline des cellules cibles (musculaires, adipeuses et hépatiques) que pour l'albumine. L'effet insulinique obtenu est prolongé, homogène et sans pics de concentrations variables [81].

La durée d'action peut atteindre 24 heures, selon la dose, laissant la possibilité d'une administration 1 ou 2 fois par jour. L'insuline détémir est une solution neutre, limpide et incolore, qui se présente en stylo prérempli FlexPen® et en cartouches Penfill® pour stylo rechargeable NovoPen® 3 et NovoPen® 3 Junior [81].

Une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique a comparé les propriétés de l'insuline détémir, l'insuline glargine et l'insuline NPH et a examiné leur profils d'action. L'étude a porté sur 54 diabétiques de type 1, ayant tous reçu la même dose (0,4 U/kg) de l'une des trois insulines basales lors de 4 jours d'étude différents. Les résultats obtenus par la méthode du clamp euglycémique montrent que les taux d'insuline détémir sont plus réguliers avec une variabilité quotidienne de la glycémie moins importante (figure 8) [35].



**Figure 8 :** Comparaison des profils pharmacodynamiques des insulines NPH, glargine et détémir, d'après [34]

Les nombreuses études menées à long terme chez les diabétiques de type 1 comparant l'insuline détémir aux autres insulines sont arrivées aux conclusions suivantes :

- un profil régulier et plus prévisible que l'insuline glargine et NPH [35]
- le contrôle glycémique obtenu (HbA1c) est comparable à l'insuline NPH
- un risque réduit d'hypoglycémies, en particulier nocturnes

- pas de prise de poids indésirable contrairement aux autres insulines
- une variabilité d'absorption intra-individuelle plus faible qu'avec les autres insulines basales [81].

## **2. Transplantations pancréatiques**

### **2.1 Greffe de pancréas total**

La greffe de pancréas permet de libérer le patient de sa dépendance à l'insuline, d'éliminer les restrictions alimentaires et de prévenir les complications du diabète.

Cette intervention est lourde et pour éviter le rejet de greffon, les patients transplantés doivent suivre toute leur vie, une thérapie immunosuppressive rigoureuse. Celle-ci peut se révéler plus dangereuse que les complications mêmes du diabète. La greffe de pancréas est limitée par le nombre de donneurs et est réservée à des patients en insuffisance rénale terminale nécessitant une greffe de rein [9].

Les résultats établis à partir du registre international sur plus de 17000 cas rapportés font état d'environ 80 % de survie du greffon à 1 an [6].

La majorité des transplantations sont des transplantations rein-pancréas du même donneur mais la proportion de greffe solitaire de pancréas a augmenté sensiblement ces dernières années : le nombre de pancréas après rein atteint 10 % par an, le nombre de pancréas seul représente 5 % par an. Ceci s'explique par le nombre de re-transplantés de pancréas depuis 1987 [56].

Une étude menée sur 80 patients greffés rein-pancréas ayant deux greffons fonctionnant correctement avec un délai de 1 à 10 ans, a analysée à long terme la stabilité de la fonction pancréatique. Le contrôle métabolique obtenu grâce à la greffe de pancréas permet de maintenir la glycémie et l'hémoglobine glyquée dans des valeurs normales à long terme, sans besoin d'insuline ou de règles hygiéno-diététiques [29].

### **2.2 Greffes d'îlots de Langerhans**

La transplantation d'îlots est une technique beaucoup moins lourde et plus simple que la greffe de pancréas total et de ce fait est susceptible d'être répétée chez un même patient.

Les îlots sains sont prélevés du pancréas du donneur, purifiés et injectés ensuite au patient dans la veine porte du foie.

Le taux de réussite était décevant jusqu'à l'année 2000 où d'excellents résultats furent obtenus par le protocole d'Edmonton. Sept patients ont bénéficié d'une greffe d'îlots avec un nouveau protocole d'immunosuppression ne comprenant pas de corticoïdes mais une association de sirolimus (Rapamune), tacrolimus (Prograf) et daclizumab (Zenapax). Tous les patients ont nécessité deux donneurs ; ils ont pu atteindre l'insulinodépendance lors d'un suivi moyen de 11,9 mois. Ce nouveau protocole combinant l'absence de corticoïdes et un nombre suffisant d'îlots, est associé à d'excellents résultats cliniques. Mais, les résultats doivent être confirmés par d'autres centres avant que cette approche soit recommandée à davantage de patients [97].

La transplantation permet actuellement de normaliser durablement la glycémie chez le diabétique en supprimant l'injection d'insuline. Toutefois, elle est limitée par des problèmes de recueil d'organe et par la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. De ce fait, la transplantation d'îlots est actuellement limitée à une minorité de patients : ceux qui ont un diabète sévère et très instable, pratiquement impossible à équilibrer avec des injections d'insuline [15].

A ce jour, 300 essais de greffes d'îlots de Langerhans ont été pratiqués chez des diabétiques de type 1 à travers le monde. Deux groupes (américain et allemand) ont montré l'absence de complications de ces transplantations ainsi que leur efficacité sur l'amélioration considérable de l'équilibre glycémique accompagné d'une diminution partielle ou totale des injections d'insuline responsable par conséquent d'une amélioration de la qualité de vie des patients [15]. La survie des îlots est maintenant de plus de 80 % à un an. A titre d'exemple, la moitié des quelques 60 malades traités au Canada se passaient toujours d'insuline trois ans après [19].

Si des améliorations ont été faites sur les techniques d'isolement des îlots, le taux de rendement est encore faible. Actuellement, le nombre d'îlots obtenus à partir d'un seul pancréas est au mieux de 200 à 300000 [56]. Il existe 1 million d'îlots dans un pancréas, et pour permettre une transplantation 3 ou 4 pancréas par greffe sont nécessaires pour obtenir le nombre d'îlots adéquat [15].

Comparativement à la greffe de pancréas total, la transplantation d'îlots se fait sous



anesthésie locale car seules les cellules productrices d'insuline sont greffées, d'où des complications chirurgicales réduites ; la tolérance est meilleure par possibilité de traitement des cellules en laboratoire ; l'autre avantage est la possibilité de stocker les cellules par des techniques à basse température, permettant d'envisager une banque des îlots de Langerhans [15].

Des travaux menés ces dernières années ont permis d'identifier des cellules particulières, dites « suppressives », et dont la présence protège de l'apparition de maladies auto-immunes. Ce sont les « lymphocytes T régulateurs ». Deux équipes de chercheurs ont montré que ces cellules, chez la souris, prévenaient le rejet de la greffe d'îlots pancréatiques, sans avoir recours au traitement immunosuppresseur toxique. Actuellement des études de faisabilité de cette thérapeutique sont en cours chez la souris, avant de pouvoir envisager de l'appliquer chez l'homme. La perspective chez le patient diabétique consisterait en un prélèvement de sang pour purifier les lymphocytes T régulateurs puis mise en culture des ces cellules et ré-injection des lymphocytes T associée à une greffe de pancréas. L'ensemble des travaux récents sur la souris permet d'espérer que les cellules suppressives pourront constituer la base d'une nouvelle génération de médicaments pour lutter à la fois contre les maladies autoimmunes et contre les rejets de greffes, sans avoir recours aux traitements immunosuppresseurs [87].

L'autre espoir réside dans la mise au point, à partir de cellules souches de l'individu, d'une culture de cellules  $\beta$  que l'on pourrait injecter sans les soucis du donneur et de l'immunosuppression [9].

### **3. Pancréas artificiel**

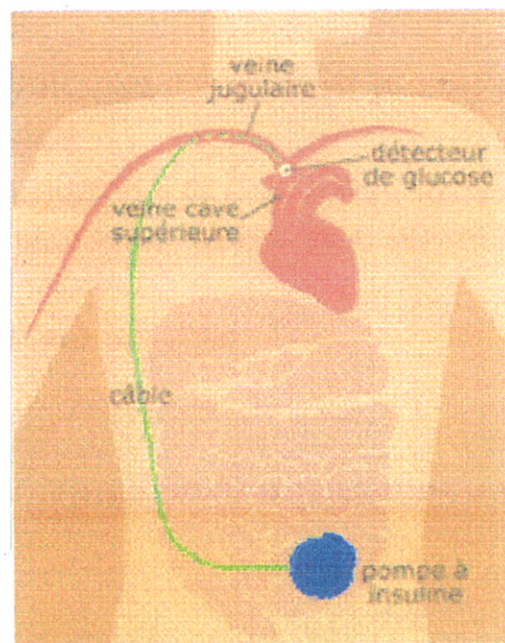
La première implantation au monde d'un prototype de pancréas artificiel a été réalisée chez un malade le 24 Octobre 2000 au CHU de Montpellier, dans le cadre d'une étude conduite par les professeurs Renard et Bringer [7 ; 8].

La mise au point d'un pancréas artificiel doit permettre d'atteindre trois objectifs : la prévention des complications du diabète, la réduction du risque d'hypoglycémie induite et l'amélioration de la vie quotidienne du malade [8].

Le rôle du pancréas artificiel est de reproduire la sécrétion physiologique de l'insuline

qui est directement régulée par la glycémie, c'est-à-dire en boucle fermée [43]. Sa réalisation nécessite le couplage d'une pompe à insuline implantée, d'un détecteur de glucose en temps réel et d'un dispositif de liaison entre ces deux éléments [8]. (figure 7)

L'insuline est perfusée via un cathéter qui «flotte» librement dans l'abdomen. Le détecteur de glucose est la pièce principale. Il doit permettre un contrôle sanguin en temps réel et de manière stable. Long d'un centimètre et 3 mm de diamètre, le détecteur est implantée dans la veine cave supérieure, juste au-dessus du cœur, là où le débit sanguin est le plus important pour réduire le risque de caillots. La pompe (modèle Minimed 2007) implantée sous l'abdomen, doit être capable de perfuser l'insuline de manière continue et réglable et doit être en mesure de modifier rapidement le taux d'insuline circulante grâce à une télécommande externe ; son remplissage se fait tout les 3 mois [8].



**Figure 9** : Schématisation du pancréas artificiel, d'après [8]

La mise au point de capteurs de glucose implantables intra-vasculaires fiables et de durée de vie suffisante (2 ans) a permis de résoudre les difficultés auxquels se heurte le pancréas artificiel jusqu'à nos jours [9].

Le pancréas artificiel implantable délivre de l'insuline de façon autonome selon les règles d'un algorithme fondé sur la mesure continue de la glycémie. Il a été constaté une fiabilité de 95 % entre les données du détecteur de glucose et celles des lecteurs classiques. Ainsi, la normalité glycémique (0,70-1,20 g/l) a été retrouvée chez les patients sur 42,3 % des

contrôles glycémiques contre 21,6 % avec les lecteurs classiques [79].

Les avantages par rapport à une greffe sont de différents ordres : pas de problème de donneur donc pas de délai d'attente, pas de prise d'immunosuppresseurs et possibilité d'un remplacement rapide de l'installation en cas de panne [8].

Actuellement, toutes les contraintes techniques semblent aujourd'hui levées. Quelques dizaines de patients bénéficient dans le monde d'un système implanté autonome (adaptation automatique des doses d'insuline en fonction de la glycémie), mais les modalités d'emploi et les indications restent à définir [9].

Le pancréas artificiel représente l'une des voies majeures de progrès du traitement du diabète visant à prévenir et ralentir les complications et à améliorer la qualité de vie du diabétique en le libérant des contraintes quotidiennes liées aux multiples contrôles de glycémie capillaire et aux injections d'insuline.

## **4. Nouvelles approches thérapeutiques**

La disponibilité d'organes étant limitée, la quantité et la qualité des cellules  $\beta$  isolées ne sont pas optimales. De plus, le risque potentiel des protocoles actuels d'immunosuppression limite la transplantation d'îlots aux diabétiques instables. De nouvelles approches s'orientent vers la création de lignée de cellules  $\beta$  productrices d'insuline par thérapie génique ou cellulaire.

### **4.1 Thérapie génique**

La thérapie génique traite la maladie en introduisant dans une cellule un ou plusieurs gènes dont l'expression possède des effets thérapeutiques.

Dans le cas du diabète de type 1, la thérapie vise à travailler sur les gènes régulateurs de l'insuline. Le but est de déclencher le gène de l'insuline dans les cellules dont ce n'est pas la fonction première. Chaque cellule de notre corps contient en effet l'intégralité de nos gènes. Chaque cellule a au départ, le potentiel pour devenir cellule du foie, du sang, ou du système nerveux ou de tout autre organe. Au cours de leur développement, elles se différencient, se voient attribuer une fonction donnée dans un organe donné ; les autres gènes de la cellule qui ne sont pas utilisés, sont inhibés [16].

En 2000, une équipe israélienne a mobilisé le gène de l'insuline dans des cellules du foie et a réussi à faire produire de l'insuline chez des souris diabétiques. Un gène nommé PDX-1 une fois injecté à la souris, avec pour vecteur un adénovirus recombinant, s'est fixé dans le foie et a permis de réguler le glucose. Ce gène code pour une protéine de régulation qui contrôle l'expression du gène de l'insuline et d'autres gènes spécifiques des cellules  $\beta$  du pancréas. Les chercheurs ont ainsi obtenus la conversion d'une population d'hépatocytes en cellules présentant un phénotype de cellules  $\beta$  [41].

En 2003, des résultats similaires ont été obtenus par des chercheurs américains qui ont insérés deux gènes du développement pancréatique, les gènes neuroD et de la bêtacelluline, dans un virus vecteur et les ont introduits dans le foie de souris NOD. Ces cellules ont produits de l'insuline et d'autres protéines pancréatiques et elles ont normalisées le taux de glucose des souris NOD pendant toute la durée de l'expérience ( plus de 120 jours) [44].

La thérapie génique semble être une voie prometteuse pour induire la néogénèse de cellules d'îlots pour le traitement du diabète de type 1, mais se pose la question de savoir si elle sera efficace chez l'homme.

## **4.2 Thérapie cellulaire**

La thérapie cellulaire, prometteuse elle aussi, est fondée sur l'injection de cellules immatures susceptibles (cellules souches) d'acquérir la morphologie et la fonction des cellules déficientes du tissu lésé.

De sa conception jusqu'à la mort, l'organisme humain contient des cellules souches. La cellule souche est une cellule indifférenciée n'ayant pas de fonction physiologique spécifique. Lorsque certaines conditions sont réunies dans l'organisme ou le laboratoire, la cellule souche commence à se multiplier et se transforme de manière irréversible en cellules spécialisées acquérant une fonction spécifique du tissu dans lequel on les a placés. La cellule souche a aussi la particularité de s'autorenouveler rapidement et de se multiplier par division cellulaire. Grâce à ces cellules, différents types de tissus peuvent être reconstituer [60 ; 61].

Les groupes de chercheurs tentent actuellement de définir de nouvelles stratégies pour

généraliser des sources de cellules  $\beta$ . Il existe actuellement deux approches pour généraliser des cellules  $\beta$  : à partir de cellules souches de différents tissus (moelle osseuse, foie) ou en récapitulant les grandes étapes du développement normal des cellules  $\beta$  [90].

Le travail du Dr Martignat L. est fondé sur l'espoir de voir se différencier en cellules bêta actives certaines cellules souches de la moelle osseuse. Mais au vu des résultats obtenus ce phénomène est rare et il n'est pas certain que les quantités de cellules différenciées soit suffisante pour généraliser un réel effet thérapeutique. Cette approche reste une piste prometteuse à explorer. Une meilleure connaissance des processus de différenciation et de prolifération des cellules souches permettrait dans l'avenir d'offrir une grande réserve en cellules insuliniques non-immunogènes (autogreffe) [60].

En revanche, les travaux de Scharfmann R. et de son équipe semblent suivre une voie plus prometteuse. Grâce à un facteur de croissance spécial, il a pu faire se multiplier des cellules pro-génitrices embryonnaires, puis se différencier en cellules insulinosécrétrices. Mais il reste beaucoup de travail avant les premiers essais sur l'homme [90].

Dans les années à venir, le développement d'un système humain de cellules souches qui pourra conduire à une différenciation en îlots fonctionnels produisant de l'insuline est possible. L'existence d'une source illimitée de cellules pouvant synthétiser et libérer de l'insuline pourra conduire à un traitement par transplantation cellulaire largement disponible.

### **4.3 Un nouvel immunosuppresseur : l'anticorps monoclonal anti-CD3**

Des chercheurs américains ont réussi à stopper la progression de la maladie grâce à cet anticorps. L'étude portée sur 24 diabétiques ayant déclenché un diabète depuis six semaines dont 12 recevait l'immunosuppresseur et 12 ne le recevant pas. Des résultats prometteurs ont été obtenus dès les deux premières semaines de traitement. Après un an, 9 des 12 patients traités ont maintenu ou amélioré leur production d'insuline contre seulement 2 du groupe contrôle. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé avec ce traitement.

Ces résultats montrent que l'anticorps anti-CD3 peut permettre de préserver la fonction des cellules  $\beta$  et d'équilibrer le diabète pendant la première année. Mais on ignore si ce médicament pourra servir à prévenir la maladie. Un essai visant à déterminer si

l'administration de multiples doses pourra accroître ou prolonger l'effet préventif de ce médicament est en cours. Les chercheurs tentent aussi de savoir si ce nouvel immunosuppresseur empêcherait le rejet des îlots pancréatiques transplantés [36].

#### **4.4 Un nouvel immunomodulateur : le peptide**

##### **DiaPep277**

Ce peptide a été testé chez 31 diabétiques récemment diagnostiqués. Les patients présentaient une fonction résiduelle de cellules  $\beta$ . Ils ont reçu de façon aléatoire ce peptide ou un placebo, administré par injection SC à l'entrée dans l'essai, à 1 mois et 6 mois. A 10 mois, les résultats ont montré une perte progressive des cellules  $\beta$  dans le groupe placebo tandis que la production endogène d'insuline semblait préservée avec le DiaPep277. Ces travaux doivent être évalués à long terme [77].

Ces deux expériences, réalisées sur de petits échantillons devront être reproduites à une plus grande échelle avant d'envisager une commercialisation.

## **CONCLUSION**

Le diabète de type 1 est essentiellement caractérisé par sa chronicité. Le déficit hormonal à l'origine de cette pathologie est, en l'état actuel de la recherche, irréparable.

L'insulinothérapie est le seul moyen thérapeutique du diabète de type 1 pour la majorité des malades. Le traitement par multi-injections sous-cutanées reste imparfait et il nécessite une bonne adhésion des patients.

La compréhension de cette maladie, son traitement et l'éducation des malades a fait des progrès majeurs permettant d'assurer aux diabétiques un équilibre glycémique correct et les mettant ainsi à l'abri des complications. Pour ce faire les patients doivent accepter de se soumettre, à vie, à des contraintes alimentaires, à une autosurveillance glycémique pluri-quotidienne, à des injections multiples d'insuline. Ces contraintes sont lourdes et pas toujours supportables par tous tant au niveau physique que psychologique. C'est la raison pour laquelle les progrès de la recherche en diabétologie sont porteurs universels d'espoirs pour tout diabétique. En effet depuis quelques années se développent des nouvelles thérapeutiques afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le développement des pompes à insuline permet de se rapprocher de l'insulinosécrétion physiologique et ainsi d'obtenir un contrôle glycémique au long cours chez les diabétiques de type 1 et de réduire l'incidence des complications. Mais ces systèmes sont invasifs et nécessitent une éducation et une bonne adhérence du patient. La dernière étape du développement des pompes est le pancréas artificiel qui procure une adaptation permanente de l'insuline circulante en fonction de la glycémie. Avec ce procédé, la restitution intégrale d'une fonction vitale de l'organisme est quasiment atteinte. L'avenir des malades diabétiques devrait s'en trouver considérablement éclairci.

Les greffes permettent d'éviter les injections d'insuline partiellement ou définitivement à long terme. Les greffes de pancréas total sont lourdes et sont limitées aux personnes ayant besoin d'un rein. Les greffes de cellules pancréatiques sont beaucoup plus simples. Bien que ces techniques soient limitées par l'insuffisance de donneurs et par la mise sous traitement immunosuppresseur à vie, elles restent un atout futur majeur dans le traitement du diabète. D'autant plus que des chercheurs ont montré, chez les souris, que des cellules «suppressives» protégeaient du rejet de greffe d'îlots, sans utilisation d'immunosuppresseur. De plus ces cellules protègent du développement de maladie auto-immune. Dans un avenir proche, l'utilisation de ces cellules pourrait constituer un nouveau traitement du diabète de type 1. L'ensemble des travaux menés laisse penser que cette nouvelle thérapeutique s'étendra à d'autres maladies auto-immunes.

La perspective d'un traitement palliatif de la maladie est un challenge pour l'avenir



avec le développement de nouvelles approches thérapeutiques basées sur la thérapie cellulaire et génique. Ces voies sont encore au stade de l'expérimentation mais semblent être les perspectives thérapeutiques les plus prometteuses.

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

### **Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique du pancréas	20
<b>Figure 2</b> : Structure de l'insuline et du peptide C (peptide de connexion)	26
<b>Figure 3</b> : Etapes cellulaires de la biosynthèse de l'insuline	28
<b>Figure 4</b> : Histoire naturelle du diabète de type 1	37
<b>Figure 5</b> : Formation de l'athérosclérose au niveau d'une artère	77
<b>Figure 6</b> : Profil d'activité de l'insuline glargine	91
<b>Figure 7</b> : Exemple du stylo Lantus® Optiset®	97
<b>Figure 8</b> : Comparaison des profils pharmacodynamiques des insulines NPH, glargine et détémir	110
<b>Figure 9</b> : Schématisation du pancréas artificiel	114

### **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1</b> : Traitement préventif du pied diabétique à risque	83
<b>Tableau 2</b> : Traitement médical du pied diabétique	83

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. AFFRES H. Place de l'insuline glargine dans le traitement du diabète.  
Médecine Clinique : *endocrinologie et diabète*, 2004, p. 40-48
2. ALYANAKIAN M.-A., YOU S., DAMOTTE D., et al. Diversity of regulatory CD4+ T cells controlling distinct organ-specific autoimmune diseases.  
Proc. Natl. Acad. Sci, 2003, 100, 26, p. 15806-15811
3. ALLAIN P. Médicaments et glycémie.  
Pharmacologie. 2<sup>e</sup> éd. Paris : CdM, 1999, p. 216-223
4. ANNAIX V., THUILLIER A. Les diabètes insulino- et non insulino-dépendants.  
Biochimie structurale métabolique et clinique. 2<sup>e</sup> éd. Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons, 2001, p. 429-450. (Le moniteur de l'internat ; 4)
5. Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).  
(40 ; 2004 ; Munich). Berlin : Springer, 2004, p. 86
6. BARROU B., BITKER M.-O., GRIMALDI A., et al. Transplantation pancréatique : indications, résultats et perspectives.  
Encycl. Méd. Chir., Endocrinologie, 1, 1, 2004, 10 p.
7. BÊME D. Diabète : la lutte passe par le high-tech ! Disponible sur :  
[http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/sa\\_7019\\_diabete\\_lutte\\_high\\_tech\\_02](http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/sa_7019_diabete_lutte_high_tech_02)  
(page consultée le 01/04/2005)
8. BÊME D. Vers le pancréas artificiel. Disponible sur :  
[http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag\\_2001/mag0302/dossier/sa\\_3633\\_pancreas](http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0302/dossier/sa_3633_pancreas)  
(page consultée le 01/04/2005)
9. BORYS J.-M. Les nouveaux traitements du diabète.  
Le quotidien du pharmacien, 2004, 2192, p. 24
10. BROOK C., MARSHALL N. Le pancréas et les hormones gastrointestinales.  
Endocrinologie. Paris : De Boeck Université, 1998, p. 155-170

**11. BUYSSCHAERT M.**

Diabétologie clinique. Paris : De Boeck Université, 1998, 189 p.

**12. BUYSSCHAERT M., SLAMA G.**

Diabétologie clinique. 2<sup>e</sup> éd. Paris : De Boeck Université, 2001, 190 p.

**13. CARIP C., LOUET F.**

Physiologie - Bases physiologiques de la diététique. Cachan : Editions Médicales Internationales, 2004, p. 265-288

**14. CASTAING J.-L., LASSERE B., CONORT O.** Insulines et formes galéniques d'insuline. Les médicaments. Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons, 2002, p. 541-555. (Le moniteur de l'internat ; 6)

**15. CEED (Centre Européen d'Etude du Diabète).** Greffe d'îlots de Langerhans.

Disponible sur : <http://www.ceed-eu.org/ceed.php3?page=321>. (page consultée le 01/04/2005)

**16. CHARPENTIER .** Propos recueillis par Y. LEBORGNE. La thérapie génique au secours des diabétiques? Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr>. (page consultée le 22/03/2005)

**17. CHEVENNE D., PORQUET D.** Diabète sucré.

In : DELATTRE J., DURAND G., JARDILLIER J.-C. Biochimie pathologique - Aspects moléculaires et cellulaires. Paris : Flammarion, 2003, 317 p.

**18. Complications du diabète.** In : Encyclopédie médicale. Disponible sur :

[http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1289\\_diabete\\_sucrechar.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1289_diabete_sucrechar.htm).

(page consultée le 11/01/2005)

**19. COTRAL (Coordination des Transplantés d'Alsace-Lorraine) :** association de promotion et d'actions pour le don d'organes. Greffe de cellules pancréatiques au Royaume-Uni.

Disponible sur : <http://www.cotral.org/modules/news/article.php?storyid=163>. (page consultée le 14/03/2005)

**20. DARNAUD J. et C.**

Que sais-je ? Le diabète. 10<sup>e</sup> éd. Paris : Presses Universitaires de France, 1999, 128 p.

- 21.** DAVIS S., GRANNER D. Insuline, hypoglycémiantes orales et pharmacologie du pancréas endocrine.  
In : GOODMAN J. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>e</sup> éd.  
Berkshire : McGraw-Hill, 1998, p. 1471-1491
- 22.** De l'insuline animale à l'insuline humaine. In : Diabète : combattre le tueur silencieux.  
Disponible sur :  
[http://archives.radio-Canada.ca/IDC-0-16-788-4750/sciences\\_technologies/diabete/clip4](http://archives.radio-Canada.ca/IDC-0-16-788-4750/sciences_technologies/diabete/clip4).  
(page consultée le 07/02/2005)
- 23.** DENEUX-THARAUX C., DARMON P., ANDREELLI F.  
Endocrinologie. Paris : Concours médical, 1998, 251 p.
- 24.** DROUIN P., ZIEGLER O., GUERCI B. Que peut-on attendre d'un lecteur de glycémie?  
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion, 2000, p. 211-223
- 25.** DUBOIS-LAFORGUE D., TIMSIT J. Diabète de type 1.  
In : GOROCHOV G., PAPO T. Immunologie. Paris : Doin, 2001, p. 191-205
- 26.** EMILE C. Guide des analyses et examens. Disponible sur :  
[http://www.e-sante.be/guide/article\\_2015\\_862.htm](http://www.e-sante.be/guide/article_2015_862.htm). (page consultée le 07/10/2004)
- 27.** «ETRE LA». Fiche pratique n°1. Laboratoire Novo Nordisk. Mars 2004.  
Disponible sur : <http://www.novonordisk.fr>. (page consultée le 17/02/2005)
- 28.** FATTORUSSO V., RITTER O.  
Vademecum clinique : du diagnostic au traitement. 17<sup>e</sup> éd. Issy-les-Moulineaux : Masson,  
2004, 1981 p.
- 29.** FERNANDEZ-CRUZ L., PEREZ M., ASTUDILLO E., et al. Greffe de pancréas et de rein : résultats métaboliques à long terme.  
Annales de Chirurgie, 2001, 126, 6, p. 515-525

- 30. FISCHER P., GHANASSIA E.**  
Endocrinologie-Nutrition. Paris : Vernazobres - Grego, 2004, p. 87-202
- 31. GIUDICELLI J., CATTAN N.** Données immunologiques du diabète de type 1.  
Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001, 25, 2, p. 85-90
- 32. GOLDSBY R., KINDT T., OSBORNE B.**  
Cours d'immunologie de KUBY Janis. Paris : Dunod, 2003, 660 p.
- 33. GRIMALDI A., CORNET P., MASSEBOEUF N., et al.** Le diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète de type 1.  
Guide pratique du diabète. Paris : Editions médicales spécialisées, 1997, p. 105-128
- 34. GUYTON A., HALL J.**  
Précis de physiologie médicale. 2<sup>e</sup> éd. Padoue, Italie : Piccin, 2003, 1048 p.
- 35. HEISE T., NOSEK L., RONN B.-B., et al.** Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes.  
Diabetes, 2004, 53, 6, p. 1614-1620
- 36. HEROLD K.-C., HAGOPIAN W., AUGER J.-A., et al.** Anti-CD3 monoclonal antibody in new onset type 1 diabetes mellitus.  
N. Engl. J. Med., 2002, 346, 2, p. 1692-1698
- 37. Hyperglycémiantes.** Disponible sur :  
<http://www.pharmacorama.com/rubriques/output/glycemiea4.php>. (page consultée le 07/10/2004)
- 38. IDELMAN S.**  
Endocrinologie : fondements physiologiques. Grenoble : Presses universitaires de Grenoble, 1990, p. 122-125. (Grenoble sciences)

39. Journal officiel du 8 octobre 2003. Arrêté du 16 septembre 2003 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2003/03-41/a0413244.htm>.  
(page consultée le 06/02/2005)
40. JULIEN C., RENARD E. Dossier insulinothérapie : de la seringue à la pompe. Profession Pharmacien, 2005, 4, p. 22-28
41. KAHN A. Converting hepatocytes to  $\beta$  cells - a new approach for diabetes? Nature Medecine, 2000, 6, 5, p. 505-506
42. KHALIFA P. Diabète insulino-dépendant. Manuel de thérapeutique. Paris : Vernazobres-Gregg, 2003, p. 188-189. (Inter-Med)
43. KESSLER L., PINGET M. Des pompes à insuline au pancréas artificiel : vers un traitement auto-régulé du diabète. Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1999, 40, 3-4-5, p. 275-296
44. KOJIMA H., FUJIMIYA M., MATSUMURA K., et al. NeuroD-beta cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. Nature Medicine, 2003, 9, 5, p. 596-603
45. KOOLMAN J., RÖHM K.-H. Atlas de poche de biochimie. 3<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion, 2004, 478 p.
46. La lettre d'information des investigateurs LANTUS®. numéro 2. Mai 2002
47. LANTUS® (insuline glargine). Guide pratique de prescription. Laboratoire Aventis, 2003
48. LANTUS® (insuline glargine) solution injectable. Dossier pharmacien. Laboratoire Aventis, 2003



**49.** La régulation de la glycémie. Disponible sur :

<http://www.diabsurf.com/Mnl/AccMnl/FrMnl.php>. (page consultée le 05/10/2004)

**50.** LASSMANN-VAGUE V., GUERCI B., HANAIRE-BROUTIN H. Use of implantable insulin pumps : the EVADIAC position.

Diabetes Metab., 1999, 23, p. 234-250

**51.** LECHAT P. Endocrinologie – Métabolisme. In : Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière.

Disponible sur :

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/endocrino.html>. (page consultée le 08/10/2004)

**52.** LE GOER K. Les pompes à insuline.

Le moniteur des pharmacies et des laboratoires (Cahier conseil II du n° 2555), 2004, 46, p. 11

**53.** LE GOFF N. Apport des analogues de l'insuline dans la prise en charge des diabétiques.

Le Pharmacien de France, 2005, 2, p. 42

**54.** Les insulines disponibles en France. Disponible sur :

<http://www.diabsurf.com/Mnl/Tt/InsTbl.php>. (page consultée le 24/02/05)

**55.** Les insulines et analogues. In : Lilly.fr. Disponible sur :

<http://www.mondiabete.net/informations/index.cfm?Rub=10>. (page consultée le 16/02/2005)

**56.** Lettre d'information du registre international de transplantations pancréatiques (IPTR) vol 12, n° 1, 31/08/2000 : statistiques relatives aux transplantations pancréatiques. Disponible

sur :

<http://www.insulinfreetimes.org>. (page consultée le 22/01/2005)

**57.** Lettre d'information n°21 du 29 mars 2000 : Autoanticorps dans le diabète de type 1.

Disponible sur :

<http://www.lbcama.easynet.be/ngilot/info21-00.htm>. (page consultée le 15/01/2005)

- 58.** L'hypoglycémie. In : Aide aux jeunes diabétiques (AJD). Disponible sur : [http://www.ajd-educ.org/pages/hypo/c14p3\\_1.html](http://www.ajd-educ.org/pages/hypo/c14p3_1.html). (page consultée le 17/01/2005)
- 59.** MARCANTONI W. Les fonctions endocriniennes. Disponible sur : <http://www.unites.uqam.ca/cnc/psy4042/endocrino.pdf>. (page consultée le 15/10/2004)
- 60.** MARTIGNAT L. Des cellules de moelle osseuse : au secours des cellules à insuline. Equilibre hors-série, 2005, p. 29-31
- 61.** MARTIN F., JONES J., VACA P., et al. Production de cellules sécrétant l'insuline à partir de cellules souches. Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion, 2003, p. 234-251
- 62.** MARTORELL L. La régulation de la glycémie. Disponible sur : <http://sti-bio.scola.ac-paris.fr/physiologie.html>. (page consultée le 20 /11/2004)
- 63.** MCGEOWN J. G. Physiologie endocrinienne. Physiologie - L'essentiel. Paris : Maloine, 2003, p. 322-325
- 64.** MOULIN M., COQUEREL A. Hormones et médicaments apparentés. Pharmacologie. 2<sup>e</sup> éd. Paris : Masson, 2002, p. 758-764.
- 65.** NAUDIN-ROUSSELLE P. Hémoglobine glyquée, le gendarme glycémique. Profession pharmacien, 2005, 4, p. 29
- 66.** PARHAM P. Le système immunitaire. Paris : De Boeck Université, 2003, 407 p.
- 67.** PERLEMUTER G. Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Paris : Estem, 2000, p. 209-232. (Med-Line)
- 68.** PERLEMUTER L., KRETZ S., LEDOYEN S. Endocrinologie Nutrition. Paris : Impact internat, 1999, 200 p.

69. PERLEMUTER L., SELAM J.-L., COLLIN DE L'HORTET G.  
Diabète et maladies métaboliques. 4<sup>e</sup> éd. Paris : Masson, 2003, 408 p.
70. PHILIPPE J., MARINI M., POMETTA D.  
Le diabète - guide du praticien. Genève : Médecine et Hygiène, 1994, 189 p.
71. PHILIPS J.-C., SCHEEN A.-J. Stratégies de prévention du diabète de type 1 : le point en 2003.  
Rev. Med. Liège, 2003, p. 211-219
72. PLANK J., WUTTE A., BRUNNER G., et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes.  
Diabetes Care, 25, p. 2053-2057
73. PORQUET D. Régulation de la glycémie.  
Biochimie structurale métabolique et clinique. 2<sup>e</sup> éd. Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons, 2001, p. 115-135. (Le moniteur de l'internat ; 4)
74. POTTS R.-O. Surveillance glycémique par ionophorèse inversée.  
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion, 2000, p. 67-73
75. RATNER R., HIRSCH I., NEIFING J., et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive therapy for type 1 diabetes.  
Diabetes Care, 2000, 23, 5, p. 639-643
76. RAVEROT G. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.  
Endocrinologie-Métabolisme. Paris : Concours médical, 2003, p. 49-96
77. RAZ I., ELIAS D., AVRON A., et al.  $\beta$ -cell function in new onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277) : a randomised, double-blind, phase II trial.  
The Lancet, 2001, 358, p. 1749-1753

- 78.** REACH G., AUSSÉDAT B., CHOLEAU C., et al. Mesure continue de la glycémie : méthodes invasives utilisant un capteur de glucose.  
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion, 2000, p. 53-62
- 79.** RENARD E. Nouveaux modes d'administration de l'insuline. Progrès vers le pancréas artificiel implantable comme traitement du diabète.  
Evènements en diabétologie, 2001
- 80.** RENARD E., BRINGER J. Insulinothérapie par pompes portables et implantables.  
Sang Thrombose Vaisseaux, 2001, 4, 13, p. 204-212
- 81.** Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de LEVEMIR® (insuline détémir).  
Laboratoire Novo Nordisk, 2004.
- 82.** ROBERGE P. Complications chez les diabétiques. In : Diabète Estrie, Québec.  
Disponible sur :  
<http://www.diabete-estrie.ca/complications.htm>. (page consultée le 02/01/2005)
- 83.** ROBERT J.-J. Insulines et analogues de l'insuline : pharmacocinétique et schémas thérapeutiques.  
Annales de pédiatrie, 1998, 45, 8, p. 549-561
- 84.** RODIER M. Le diabète de type 1.  
Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001, 25, 2, p. 95-101
- 85.** ROESCH P. Les complications vasculaires - Atteinte des gros vaisseaux. Disponible sur :  
<http://zoomdiabete.com>. (page consultée le 26/01/05)
- 86.** ROSENSTOCK J., PARK G., ZIMMERMAN J., et al. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens.  
Diabetes Care, 2000, 23, 8, p. 1137-1142

- 87.** SALOMON B. Greffes d'îlots pancréatiques : contrôler les rejets.  
Equilibre hors-série, 2005, p. 20-21
- 88.** SELAM J.-L. Diabète sucré de type 1 de l'enfant et de l'adulte.  
Rev. Prat., 2003, 53, p. 995-1005
- 89.** SELAM J.-L. Traitement du diabète de type 1.  
Encycl. Méd. Chir., Endocrinologie-Nutrition, 10, 366-R30, 1999, 10 p.
- 90.** SHARFMANN R. Défaut de sécrétion d'insuline : contrôler le développement du pancréas.  
Equilibre hors-série, 2005, p. 33-34
- 91.** SHERWOOD L.  
Physiologie humaine. Paris : De Boeck Université, 2000, 674 p.
- 92.** Surveillance du diabète. In : Encyclopédie médicale- Le diabète insulino-dépendant (DID). Disponible sur : [http://www.Doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1291](http://www.Doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1291). (page consultée le 06/12/2004)
- 93.** Tableau comparatif des lecteurs de glycémies et logiciels. Disponible sur : <http://www.diabsurf.com/diabete/FTbLect.php>. (page consultée le 02/04/2005)
- 94.** TALBERT M., WILLOQUET G.  
Guide de PHARMACO. 5<sup>e</sup> éd. Rueil-Malmaison : Lamarre, 2004, 1198 p.
- 95.** TESFAYE S. Vascular risk factors and diabetic neuropathy.  
N. Engl. J. Med., 2005, 352, p. 341-350
- 96.** The Diabetes Control and Complications trial (DCCT) Research Group.  
N. Engl. J. Med., 1993, 329, p. 977-986

97. THIVOLET CH. Transplantations d'îlots chez 7 diabétiques de type 1 avec une immunosuppression sans corticoïdes.

Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion, 2003, p. 145-154

98. Traitement de la neuropathie diabétique. Disponible sur :

<http://www.diabsurf.com/Cpl/Neu/Neurop4.php>. (page consultée le 28/01/2005)

99. Vidal 2004 : le dictionnaire. 80<sup>e</sup> éd. Paris : Ed. du VIDAL, 2004, p. 965-979

100. WILLIAM T., CEFALU W. Revue Patient Care Archive.

Special focus : Diabetes, 2003

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

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

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

BON A IMPRIMER N° 317

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



---

GOUMY (Pauline) - Le diabète de type 1 autoimmun et son traitement – 135 f.  
(Thèse ; pharm. ; Limoges ; 2005)

---

## RESUME

Le diabète de type 1 est une maladie qui survient chez les jeunes. C'est une maladie auto-immune, qui s'accompagne d'une destruction des cellules bêta pancréatiques, responsable d'une disparition rapide de l'insuline, hormone hypoglycémisante. Il en résulte une hyperglycémie chronique.

Le diabète de type 1 est rapidement mortel s'il n'est pas soigné. Les complications micro- et macrovasculaires dont il est à l'origine en font sa gravité. Le principal objectif de la prise en charge thérapeutique est d'atteindre l'équilibre glycémique.

L'insulinothérapie représente le traitement classique mais malgré les progrès réalisés tant au niveau du confort du patient qu'au niveau de la qualité, de la diversification des insulines, et des systèmes d'injection, ce traitement reste contraignant et imparfait.

Ainsi, de nouvelles voies thérapeutiques sont développées permettant un meilleur contrôle glycémique et améliorant ainsi la qualité de vie des patients diabétiques. Ce sont les greffes d'îlots de Langerhans et le développement d'un pancréas artificiel. De plus, les thérapies génique et cellulaire ont obtenus des résultats encourageants laissant espérer dans un futur proche une guérison du diabète de type 1.

---

## MOTS-CLES

- diabète insulino-dépendant
- complications
- insulinothérapie
- greffes d'îlots
- pancréas artificiel
- thérapies génique et cellulaire