

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 3311/12

Le pharmacien d'officine face au diabète de type 1

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

présentée et soutenue publiquement le 19 mars 2008

par

Cécile VALADOUX épouse GAVINET

Née le 01 septembre 1980 à La Rochelle

SCD UNIV LIMOGES



D 035 184455 9

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard.....	PRESIDENT
Madame le professeur CHULIA Dominique	JUGE
Monsieur COMBY Francis, Maître de conférence	JUGE
Monsieur DUMAS Philippe, Docteur en Pharmacie	JUGE

**Le pharmacien d'officine face au
diabète de type 1**

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

présentée et soutenue publiquement le 19 mars 2008

par
Cécile VALADOUX épouse GAVINET
Née le 01 septembre 1980 à La Rochelle

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard..... PRESIDENT
Madame le professeur CHULIA DominiqueJUGE
Monsieur COMBY Francis, Maître de conférenceJUGE
Monsieur DUMAS Philippe, Docteur en PharmacieJUGE

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 - CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MATTRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE – MATHEMATIQUES - INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE - ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

GIRY Karine

See Mme le Prof. CHULIA

REMERCIEMENTS

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard,
Service de Biochimie,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

*Nous sommes très sensible à l'honneur
que vous nous faites en acceptant
de présider ce Jury de soutenance.*

*Nous vous remercions d'avoir dirigé
cette thèse et de m'avoir consacré
de votre temps à la corriger.*

*Veillez accepter l'expression
de notre profond respect.*

A nos juges,

Madame le professeur CHULIA Dominique,
Service de Pharmacotechnie,
Faculté de Médecine de Limoges,
Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Monsieur COMBY Francis,
Maître de Conférences,
Service de Chimie thérapeutique,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

*Nous sommes très reconnaissante
de votre participation à ce jury.*

*Veillez trouver ici l'assurance
de notre profond respect.*

Monsieur DUMAS philippe,
Docteur en Pharmacie,
Châteauneuf-la-forêt, Haute-Vienne.

*Nous sommes très touchée
que vous ayez accepté de juger ce travail.*

*Nous vous remercions de la confiance
que vous m'avez accordée.*

Je dédie tout particulièrement cette thèse à Jules et Fabien, mon fils et mon mari,
mes deux amours :

A mon petit Jules, *mon rayon de soleil,*

A mon mari, *pour son amour, son soutien moral, et la confiance dont il a fait preuve à mon égard. En plus de me supporter dans des conditions «normales», ce qui n'est déjà pas une mince affaire je le conçois, il a du subir mon humeur en fin de thèse. Merci d'être là tous les jours.*

A mes parents, *pour leur soutien, leurs encouragements et leur amour inconditionnel au cours de ces années d'études et sans lesquels je n'en serai pas là aujourd'hui. A eux je dédie cette thèse. Ils ont été présents pour écarter les doutes et partager les joies. Cette thèse est un peu la leur, aussi.*

A mon frère, *pour avoir toujours cru en moi.*

A mes grands-parents, *pour avoir toujours été à mes côtés,*

Soyez assurés de mon amour.

A ma famille,

A mes amis,

A Jordan et ses parents, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Le pharmacien d'officine face au diabète de type 1

Introduction

I. Historique

1. De l'antiquité au Moyen-Âge
2. De la Renaissance au XIXème siècle
3. De la fin du XIXème au début du XXème siècle
4. De 1925 à nos jours

II. diabète de type 1

1. Epidémiologie
2. Définition
3. Diagnostic
4. Etiologies
 - 4.1. Le diabète de type 1
 - 4.2. Le diabète de type 2
 - 4.3. Le diabète de type 1 d'évolution lente
5. Physiopathologie
 - 5.1. Le terrain génétique de susceptibilité
 - 5.2. Les facteurs déclenchants
 - 5.3. Le déroulement de la réaction auto-immune
 - 5.4. L'intérêt de la recherche des anticorps pancréatiques
6. Surveillance du diabète
 - 6.1. Surveillance biologique du diabète
 - 6.1.1. L'hémoglobine glyquée
 - 6.1.2. Les protéines sériques glyquées
 - 6.2. Examens médicaux recommandés

7. Complications du diabète

7.1. Complications vasculaires

7.1.1. La macroangiopathie

7.1.2. La microangiopathie

7.1.2.1. Les complications oculaires

7.1.2.2. Les complications rénales et urinaires

7.1.2.3. Les neuropathies

7.1.2.4. Le pied diabétique

7.2. Complications métaboliques

7.2.1. L'acidocétose diabétique

7.2.2. L'acidose lactique

7.2.3. Le coma hyperosmolaire

III. L'auto surveillance du diabète

1. Les stylos auto piqueurs
2. Les lecteurs de glycémie
3. L'appareil non invasif de mesure du glucose : le GlucoWatch®
4. Le carnet de surveillance

IV. L'insuline

1. Le métabolisme
 - 1.1. Biosynthèse
 - 1.2. Sécrétion
 - 1.3. Distribution
 - 1.4. Catabolisme
2. Les effets de l'insuline
 - 2.1. Action hypoglycémiante
 - 2.2. Action sur les protides
 - 2.3. Métabolisme glucidique
 - 2.4. Transport du potassium
 - 2.5. Effets centraux
3. Utilisations
 - 3.1. Indications

3.2. Présentations

3.2.1. Les insulines pour stylos et flacons

3.2.2. Les pompes à insuline

3.2.3. L'insuline inhalée

3.3. Administration

3.4. Effets indésirables

V. L'insulinothérapie

1. Les quatre règles de l'insulinothérapie
2. Les schémas thérapeutiques théoriques

VI. Conseils à l'officine

1. Conseils pour une bonne utilisation de l'insuline
2. Conseils aux patients diabétiques insulino-dépendant pour prévenir et traiter l'hypoglycémie
3. Conseils aux voyageurs diabétiques
 - 3.1. Le matériel médical
 - 3.2. les documents
 - 3.3. Le voyage
 - 3.4. le séjour
4. Le sport et le diabète de type 1
5. Le diabète et la scolarité
6. Le diabète de type 1 à l'adolescence

VII. Les voies d'avenir

VIII. Cas clinique

Conclusion

Bibliographie

Table des matières

LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE AU DIABETE DE TYPE 1

Introduction

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID) est dû à un déficit de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Il est caractérisé par la présence de marqueurs d'auto-immunité et une destruction active des cellules bêta.

L'apparition de ce diabète est le plus souvent rapide (avant 20 ans). Il se révèle par un amaigrissement malgré un appétit augmenté, accompagné d'une polyurie (urines abondantes) et d'une polydipsie (sensation de soif intense).

L'acidocétose est révélatrice du diabète de type 1 dans la moitié des cas. Elle peut entraîner une lourde morbidité, voire le décès. Celui-ci est un événement rare mais évitable.

Le contrôle glycémique des enfants diabétiques est insuffisant et ne les protège pas des complications graves du diabète. Celles-ci apparaissent à l'âge adulte, mais sont étroitement liées au déséquilibre des 10 à 20 années précédentes.

Le risque immédiat est la survenue d'un coma acidocétosique (hyperglycémie, glycosurie, cétonurie et cétonémie élevées puis acidocétose), cause la plus fréquente de décès liés au diabète de type 1, ou d'un coma hypoglycémique (souvent dû à un excès d'insuline injectée). Les complications à long terme, liées aux microangiopathies diabétiques et à l'hyperglycémie chronique, sont oculaires, rénales, neurologiques, infectieuses et cutanées.

L'Assurance maladie a estimé qu'en 2005, environ 20 000 enfants de moins de 20 ans souffraient de diabète de type 1 en France. Ce type de diabète oblige à des contraintes de traitement, de régime et de surveillance qui vont durer la vie entière et à des réaménagements conséquents de l'environnement familial et social des enfants atteints.

Beaucoup de progrès ont eu lieu dans les 20 dernières années, que ce soit en matière d'outils d'injections, d'aide à l'obtention d'un bon équilibre glycémique ou d'assouplissement des régimes, qui ont certainement amélioré la qualité de vie des jeunes diabétiques.

Les recherches actuelles sur les cellules souches permettent d'espérer un jour « remplacer » les cellules productrices d'insuline (cellules bêta-pancréatiques) défaillantes. Mais pour le moment, le diabète de type 1 demeure une maladie potentiellement sévère et handicapante, et l'on ne peut qu'être inquiet de voir son incidence augmenter rapidement et régulièrement depuis 20 ans dans tous les pays occidentaux.

Pour présenter cette thèse, nous avons adopté le plan suivant :

Le chapitre premier porte sur l'historique du diabète de l'antiquité à nos jours.

Le deuxième chapitre expose la maladie qu'est le diabète de type 1, son épidémiologie et sa définition. Puis nous traiterons le diagnostic, les étiologies, la physiopathologie, la surveillance du diabète et enfin ses complications.

Le chapitre troisième est consacré à l'auto surveillance du diabète : les stylos auto piqueurs, les lecteurs de glycémie, le Glucowatch® et le carnet de surveillance.

Le quatrième chapitre porte sur l'insuline : son métabolisme, ses effets et son utilisation.

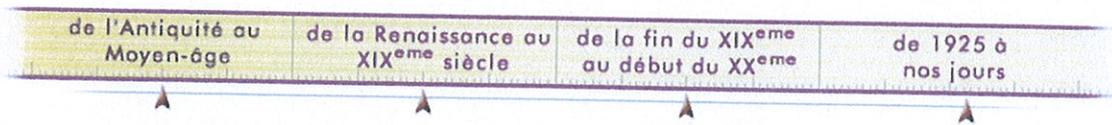
Le chapitre cinquième traite de l'insulino thérapie.

Le sixième chapitre est consacré aux conseils à l'officine.

Le chapitre septième aborde les voies d'avenir.

Et enfin le huitième chapitre traite un cas clinique.

I. Historique



Le contenu de ce chapitre est tiré des sites de Patton F. et Pelletier J.

1. De l'antiquité au Moyen-Âge

- En Chine, des livres de médecine vieux de plus de 4000 ans décrivent des symptômes ressemblant de très près à ceux du diabète : une soif et des urines abondantes.
- En Inde, vers 1500 avant JC, les médecins Susruta et Charaka étudient cette maladie et découvrent qu'elle produit de l'urine " au goût de miel " qui attire et charme les fourmis.
- C'est en Grèce que le nom de diabète est donné pour la première fois : *diabêtes*, qui signifie " qui passe à travers ". Pour Arétée de Cappadoce (80-138 après JC), ce nom décrit le mécanisme du diabète : " les fluides ne restent pas dans le corps, qu'ils utilisent comme un canal à travers lequel ils peuvent passer ". Il s'agit en fait des conséquences, et non du mécanisme du diabète. Nous savons à l'heure actuelle que c'est l'hyperglycémie qui est la cause de l'urine abondante, qui à son tour entraîne une soif intense. Mais à cette époque, les causes du diabète sont encore mal connues : pour Arétée, il s'agit d'une maladie de l'estomac, alors que pour son compatriote Galien (131-201 après JC), c'est une maladie des reins.
- Le médecin arabe Avicennes (980-1037) est un des premiers à décrire deux types de diabète différents, à parler de son association à la gangrène et à indiquer le goût sucré des urines. Il appelle cette maladie " aldulab ", qui signifie " roue à eau ".
- Moïse Maïmomide (1135-1204), médecin juif, natif d'Espagne mais ayant beaucoup vécu en Egypte, y rencontre de nombreux cas de diabète, et les recense dans le recueil Aphorismes (sentence concise, dont l'objectif est moins d'exprimer une vérité que d'inciter le lecteur à réfléchir).

2. De la Renaissance au XIXème siècle

De nombreux savants de la Renaissance se penchent sur cette maladie.

➤ Après Paracelse (1493-1541), médecin suisse, qui isole des urines des diabétiques un résidu à la forme de sel, Thomas Willis (1621-1675) indique que ce résidu a un goût sucré. Pour ces deux médecins, l'origine du diabète ne se situe plus dans les reins, comme le disait Galien, mais dans le sang.

➤ John Rollo (1750-1809) est le premier à avoir " soigné " un diabète et à avoir inventé l'auto-surveillance. En effet, le capitaine Mérédith, que Rollo avait connu à l'armée, présentant les symptômes du diabète, Rollo lui prescrivit un régime strict sans sucre, qui améliora nettement l'état de santé du capitaine. Ce dernier avait en outre comme consigne de noter ses symptômes, ses repas et l'évolution de sa maladie dans un carnet, qu'on appellerait aujourd'hui " carnet d'auto-surveillance ".

➤ Concernant le traitement du diabète, Appollinaire Bouchardat (1809-1886) suit les traces de Rollo en recherchant (et expérimentant) pendant de longues années le régime diététique le plus efficace face au diabète. Les résultats de toutes ses études sont présentés dans son ouvrage " De la glycosurie ou diabète sucré, son traitement hygiénique ", publié en 1875. Cependant, il se trompe lui aussi sur la cause du diabète, qu'il attribue à l'estomac.

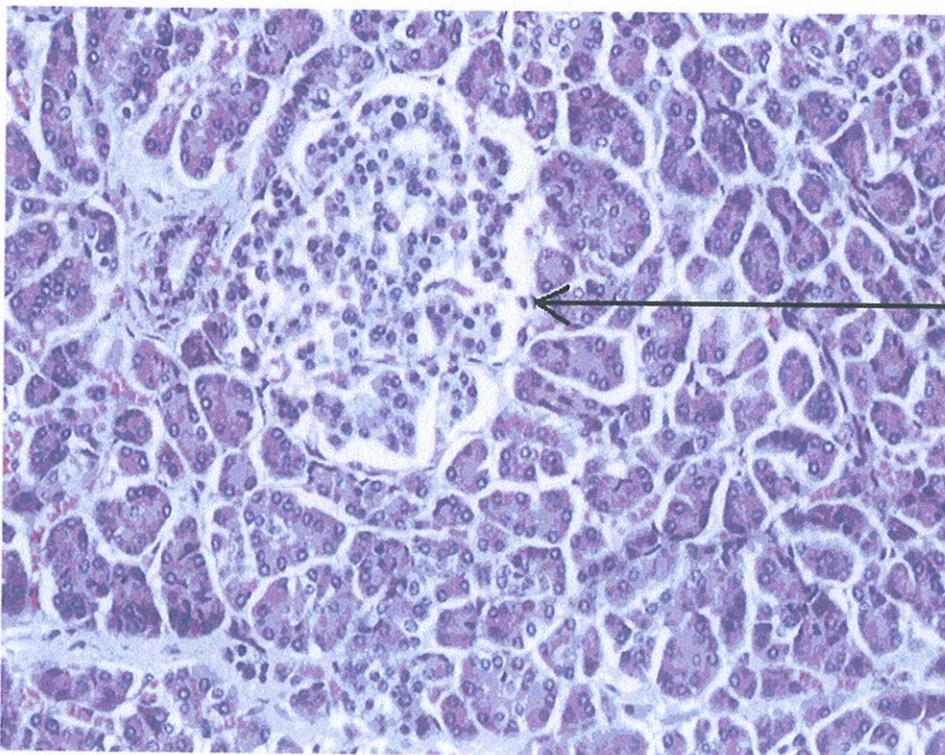
➤ A la même époque, Claude Bernard (1813-1878) découvre le rôle du foie dans la fabrication de sucre par l'organisme à partir d'aliments même non sucrés. De cette découverte, il déduit que des urines sucrées sont dues à une fabrication de sucre trop importante par le foie... le diabète devient une maladie du foie.

Le pancréas et l'insuline, quant à eux, sont très longtemps méconnus.

➤ C'est seulement au XVIème siècle que le pancréas (qui signifie " tout en chair " en grec) est isolé des autres tissus, et décrit comme une " glande -coussin ", dont le but est de protéger l'estomac de chocs contre la colonne vertébrale.

➤ Le bavarois Johann Georg Wirsung (1600-1643) étudie ensuite de plus près ce pancréas, et identifie des canaux qui partent du pancréas pour arriver dans l'intestin. Ces canaux seront appelés plus tard " canaux de Wirsung ".

➤ Enfin, l'étude au microscope du pancréas par Paul Langerhans (1847-1888) lui fait découvrir des cellules particulières, disposées en amas dans le pancréas, et qu'on appellera plus tard les " îlots de Langerhans ". Ces îlots sont constitués de cellules alpha productrices de glucagon (hormone hyperglycémiante), de cellules bêta productrices d'insuline, de cellules delta productrices de somatostatine et de cellules PP productrices du polypeptide pancréatique.



Îlot de
Langerhans

Figure 1 : Coupe de pancréas. (Corti C, 2005)

3. De la fin du XIXème au début du XXème siècle

La découverte de l'insuline.

➤ C'est en 1890 que Minkowski et Van Mering identifient le rôle du pancréas dans le diabète, en pratiquant une ablation pancréatique sur un chien, qui se met alors à présenter tous les symptômes du diabète.

➤ Au début du XXème siècle, des chercheurs donnent le nom d'insuline à l'hormone sécrétée par le pancréas. Des essais d'injection sont effectués, mais se soldent par de nombreux échecs dus aux effets secondaires de ces injections (inflammations, fièvres, abcès...)

➤ Il faut attendre 1921 pour que la découverte de l'insuline soit officiellement reconnue. Frederick Grant Banting, jeune chirurgien de l'Ontario, convainc le professeur Mc Leod, de Toronto, de lui fournir un laboratoire, un assistant et des chiens, afin d'isoler la substance sécrétée par le pancréas. Aidé de son assistant Bes, et du jeune professeur en biochimie Collip, ils réussissent à isoler massivement cette sécrétion. Après quelques essais infructueux, une injection réussie de cette sécrétion à un chien diabétique diminue sa glycémie. Le 2 décembre 1921, Léonard Thomson, un jeune diabétique de 14 ans reçoit une injection d'insuline, qui lui permet de survivre. Ce n'est qu'un mois plus tard que l'équipe arrive à mettre au point une insuline suffisamment pure pour sauver réellement la vie du jeune homme. Le 12 décembre, leur découverte de l'insuline est communiquée à la Société Américaine de Physiologie. Suite à cette fabuleuse découverte, l'équipe se voit attribuer le prix Nobel de médecine en 1923.

➤ La découverte est alors confiée aux laboratoires pharmaceutiques : Eli Lilly, aux Etats Unis, est le 1er laboratoire au monde à produire de l'insuline industriellement (1923).

4. De 1925 à nos jours

Les recherches se dirigent vers une meilleure connaissance de l'insuline et un meilleur confort de son administration.

➤ Les laboratoires produisent des insulines de plus en plus pures, puis des insulines de durée d'action plus longue, essentiellement à partir de pancréas de bœufs et de porcs. C'est en 1980 que l'insuline humaine produite par génie génétique est mise au point.

➤ Depuis 1985, des stylos injecteurs sont développés pour faciliter l'injection.

➤ L'auto surveillance glycémique, qui a commencé avec la surveillance urinaire, est pratiquée par des appareils de plus en plus sophistiqués (1er auto-piqueur en 1979). Le dosage de l'Hémoglobine glycosylée (HbA1c) est effectué pour la première fois en 1976.

➤ De nouvelles insulines, les analogues rapides de l'insuline humaine, sont découvertes dans les années 90, améliorant encore le confort du traitement.

➤ Les pompes à insuline portables et implantables apparaissent au début des années 1980, permettant d'injecter un débit continu d'insuline.

➤ Des molécules sont découvertes et utilisées dans le traitement oral du diabète non insulino-dépendant. Les premiers sont les sulfamides hypoglycémiantes (1946) et les biguanides (1957). Viendront ensuite les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales, les glinides et les thiazolidinediones ou glitazones.

➤ Des greffes de pancréas sont effectuées depuis la fin des années 60, mais ne sont encore réalisables que chez un petit nombre de patients.

➤ La recherche continue dans de nombreux domaines, notamment la mesure de la glycémie (recherche d'un appareil non invasif de mesure de la glycémie, mesure de la glycémie en continu), les greffes de pancréas et le recours aux pancréas artificiels, les insulines par voie pulmonaire...

II. diabète de type 1

1. Epidémiologie

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Lévy-Marchal C. et Romon I.

Le diabète est un problème de santé publique. Dans le monde entier, on dénombre 171 millions de diabétiques et 3 millions en France en 2000.

Le terme de diabète recouvre en fait deux maladies différentes :

- le diabète insulino-dépendant (type 1), qui survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans et représente 15 à 20 % des diabètes,
- le diabète non insulino-dépendant (type 2), qui survient le plus souvent après l'âge de 50 ans et représente 80 % des diabètes.

Au 1er janvier 2005, en France, le diabète de type 1 concernait 250 000 personnes.

L'incidence du diabète de type 1 en France est de 9,2 nouveaux cas par an pour 100000 jeunes de moins de 20 ans, ce qui représente 1400 cas de moins de 20 ans diagnostiqués chaque année en France. Cette incidence est en nette augmentation depuis une vingtaine d'années.

Le diabète juvénile peut se révéler à tout âge, mais deux périodes sont particulièrement touchées : l'enfant de 5-6 ans et celui de 10-11 ans sans préférence de sexe. Le diabète du très jeune enfant (moins de 4 ans) représente 15% des cas; son diagnostic est plus difficile et sa prise en charge est spécifique.

Entre 0 et 15 ans, 1 enfant sur 4200 serait diabétique. Il y aurait 150 000 diabétiques en France dont 4000 enfants de moins de 15 ans.

Le diabète fait partie des affections de longue durée (ALD) permettant le remboursement à 100 % des frais de prise en charge médicale par l'Assurance maladie.

Les données de remboursement de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) ont permis d'estimer en 2005 la prévalence du diabète traité à moins de 0,1 % chez les enfants de moins de 10 ans, ainsi qu'à 2 % et 1 % respectivement chez les garçons et les filles âgés de 10 à 19 ans. En 2005, 2 545 enfants âgés de moins de 20 ans ont été admis en ALD pour diabète ; 54 % étaient des garçons et l'âge moyen à l'admission était de 11 ans.

2. Définition

La définition du diabète est fondée sur le seuil glycémique à risque de microangiopathie en particulier de rétinopathie.

D'après la dernière révision des critères diagnostiques de 1999 de l'OMS : le diabète se définit par une hyperglycémie chronique, c'est à dire une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises ou supérieure à 2g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée.

Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises

Ou

Glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée.

3. Diagnostic

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Legrelle M., Perlemuter L. et Benhamou P.Y.

Le diagnostic du diabète est établi au cours d'une visite chez le médecin qui prescrit une prise de sang devant des symptômes tels une soif intense, des urines abondantes

Le diagnostic de diabète se porte lorsque deux glycémies à jeun à des temps variables sont supérieures à 7mmol/l ou toute glycémie au hasard à deux reprises supérieure à 11.1 mmol/l. Plus rarement, le médecin peut demander une hyperglycémie orale provoquée pour rechercher le diabète qui est dit latent (peu symptomatique), surtout lorsqu'il y a une incidence familiale élevée.

Dans 61 % des cas, aucun élément favorisant la décompensation du diabète de type 1 chez l'enfant et aboutissant au diagnostic n'est retrouvé ; dans 11 % des cas, un "stress" non spécifique est évoqué et, dans 23 % des cas, un épisode fébrile ou une infection dans les trois mois avant le diagnostic ont été identifiés par les parents.

La triade symptomatique "classique" associant polyurie, amaigrissement et altération de l'état général a été retrouvée chez 41 % des enfants au moment du diagnostic.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés en France avant le diagnostic étaient la polyurie, retrouvée dans presque la totalité des cas, et une perte de poids corporel ≥ 10 % (valeur considérée comme signe de gravité) identifiée chez 43 % des enfants. Les douleurs abdominales étaient présentes chez 34 % des enfants affectés, bien qu'elles n'aient pas été assez souvent identifiées comme un signe de cétose. Un coma plus ou moins sévère était identifié chez 12 % des enfants.

Entre 1988 et 1990, en France, lors du diagnostic du diabète de type 1, 95 % des enfants avaient une glycémie supérieure à 11 mmol/l, valeur qui correspondait au seuil de diagnostic de diabète défini alors par l'OMS.

La valeur moyenne des glycémies était de $24,9 \pm 12,1$ mmol/l ($4,5 \pm 2,1$ g/l), et elle ne variait pas significativement avec l'âge, ni avec la durée de symptômes. L'acidocétose diabétique et la cétonurie étaient retrouvées chez 50 % et 85 % des enfants, respectivement ; elles étaient significativement plus fréquentes chez les jeunes enfants.

4. Etiologies

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Fontbonne A, Green A., Benhamou P.Y.

Les données essentielles pour le diagnostic étiologique sont cliniques : âge, poids, existence d'une cétonurie, hérédité familiale de diabète.

4.1. Le diabète de type I

Il est remarquable par son début brutal : syndrome cardinal associant polyuropolydipsie, polyphagie, amaigrissement et asthénie chez un sujet jeune, avec cétonurie associée à la glycosurie.

On ne retrouve d'antécédent familial que dans 1 cas sur 10. Il survient essentiellement avant 20 ans, mais connaît 2 pics d'incidence vers 12 et 40 ans. Il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes (vitiligo, maladie de Basedow, thyroïdites, maladie de Biermer).

4.2. Le diabète de type II

A l'opposé, il se caractérise typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans avec un surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale (rapport taille / hanche supérieur à 0,8 chez la femme, supérieur à 0,95 chez l'homme).

Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant. Le diabète de type 2 est souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et ou à une hypertriglycéridémie. Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen systématique. En effet, le diabète de type 2 est asymptomatique. Le retard au diagnostic est d'environ 5 ans. Ainsi, dans 20 % des cas, il existe une complication du diabète au moment du diagnostic.

Tableau I : Tableau comparatif entre le diabète de type 1 et 2.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Apparition	Début brutal	Découverte fortuite
Age de survenue	Avant 20 ans 2 pics : 12 et 40 ans	Après 40 ans (parfois chez enfant)
Profil du poids	Sujet mince	Sujet avec surpoids ou obèse
Symptomatologie	Syndrome cardinal	Asymptomatique
Sécrétion d'insuline	Indétectable	Faibles, significatifs
Hérédité familiale	1 cas sur 10	Hautement héritable
Présence d'anticorps	Oui	Non
Complications	Oui	Oui
Réponse aux sulfamides hypoglycémiantes	Non	Oui
Pathologies associées	Cétonurie, pathologies Auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdites...)	HTA, hypertriglycéridémie

4.3. Le diabète de type 1 d'évolution lente

Il s'observe chez les personnes de plus de 40 ans avec ou sans surpoids, présentant un diabète non insulino-dépendant non cétosique mais associé à une maladie auto-immune (dysthyroïdie, maladie de Biermer, vitiligo). Chez ces patients, l'existence d'une insulite auto-immune mise en évidence par la positivité de marqueurs d'auto-immunité (anticorps anti îlots de Langerhans, anticorps anti GAD (Glutamate Acide Décarboxylase)) est un argument en faveur d'une insulinothérapie dès le diagnostic. Le diabète est alors facile à équilibrer avec de petites doses d'insuline.

5. Physiopathologie

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Buyschaert M, Simon D et Desailleur R.

La glycémie à jeun est avant tout le reflet de la production du glucose par le foie, après les repas elle reflète surtout de la quantité de glucose contenu dans le repas.

Une augmentation de la glycémie est causée par un manque ou une insuffisance d'action de l'insuline. L'insuline est une hormone fabriquée par le pancréas, c'est le principal facteur permettant de réguler la glycémie. L'insuline permet au glucose de rentrer dans les cellules, elle agit au niveau d'un récepteur comme une clef dans une serrure. Normalement dès que la glycémie augmente, de l'insuline est sécrétée par le pancréas.

Dans le diabète de type 1, le pancréas cesse de produire de l'insuline.

Dans le diabète de type 2 il y a à la fois un défaut d'action de l'insuline et un manque d'insuline.

Ces deux phénomènes s'associent dans des proportions variables selon le stade de la maladie.

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage du glucose apporté par l'alimentation. Lors de la digestion, les aliments que nous mangeons sont transformés en partie en glucose, carburant indispensable aux cellules de l'organisme pour fonctionner.

C'est l'**insuline**, une hormone produite par le pancréas, qui régule la quantité de glucose stockée ou "brûlée" dans les cellules. Après avoir traversé la paroi intestinale, le glucose se retrouve dans la circulation sanguine, augmentant la glycémie.

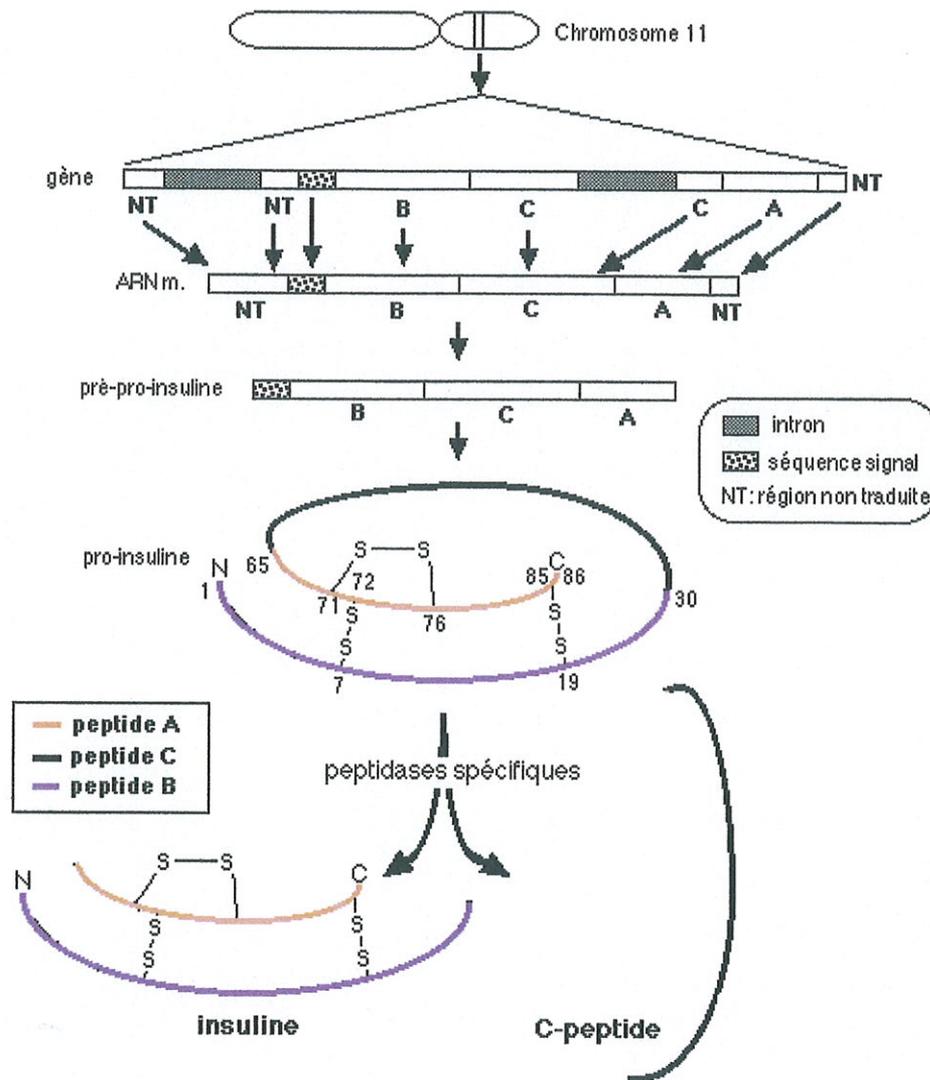


Figure 2 : Biosynthèse de l'insuline.

Ce signal est détecté par des cellules particulières du pancréas (les cellules bêta des îlots de Langerhans), qui sécrètent alors de l'insuline. La présence d'insuline dans le sang est elle-même perçue par les cellules du foie, des muscles et des tissus graisseux, qui en réponse se mettent à consommer le glucose ou à le stocker pour un emploi ultérieur. D'où un retour à la normale du taux de glucose dans le sang.

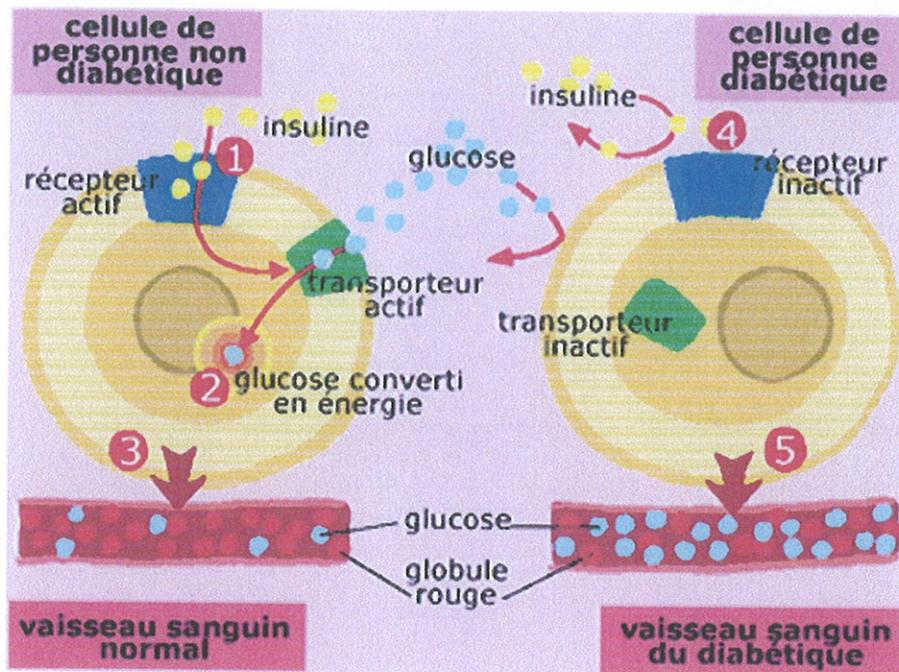


Figure 3 : Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule (Brunner F, 2000).

Personne non diabétique

- 1 - Libérée par le pancréas, l'insuline permet l'absorption du glucose par les cellules. Pour ce faire, elle se lie à un récepteur spécifique de la cellule qui active une protéine de surface dont le rôle est le transport du glucose vers l'intérieur.
- 2 - Via ce transporteur activé, le glucose pénètre dans la cellule où il est converti en énergie.
- 3 - Le taux de glucose sanguin (glycémie) reste ainsi stable.

Personne diabétique

- 4 - L'insuline est produite en quantité insuffisante (diabète de type I).
- 5 - Le glucose ne pénètre pas dans la cellule et reste dans la circulation sanguine. Le taux de glucose n'est pas régulé.

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β . L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles.

Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps.

5.1. Le terrain génétique de susceptibilité

Il s'agit d'une susceptibilité plurigénique avec au moins 10 gènes en cause :

➤ Le 1er gène (et le principal) se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non-diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents.

➤ Le 2ème gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées. Leurs études permettront peut-être d'améliorer le dépistage du risque génétique. Mais elle devrait surtout permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie. Il est important de connaître le risque de survenue d'un diabète insulino-dépendant dans la fratrie d'un enfant diabétique ou lorsque l'un des deux parents est diabétique pour pouvoir répondre aux questions des patients. Le risque pour une mère diabétique insulino-dépendante d'avoir un enfant diabétique est environ 2 % alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique insulino-dépendant.

Tableau II : Le risque de survenue d'un diabète insulino-dépendant.

population générale	0.2 %
personnes DR3 DR4 (1 % de la population générale)	7 %
enfant de mère DID	2-3 %
enfant de père DID	4-5 %
frère ou sœur d'un DID	5 %
frère ou sœur d'un DID, HLA différent	< 1 %
frère ou sœur d'un DID, HLA identique	15 %
frère ou sœur d'un DID, HLA semi-identique	7 %
jumeau homozygote d'un DID	30-40 %

5.2. Les facteurs déclenchants

Des facteurs d'environnement sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire.

Ils pourraient expliquer « le gradient nord-sud » du diabète insulino-dépendant : en effet, un enfant finlandais a 7 à 8 fois plus de risque de développer un diabète insulino-dépendant qu'un enfant français.

Ceci est en faveur de l'existence de facteurs environnementaux bien que les facteurs génétiques puissent également rendre compte de ce gradient.

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale ou de la présence du virus coxsackie B4 isolé dans le pancréas d'enfant décédé lors d'une acidocétose inaugurale. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellule β (virus coxsackie ou cytomégalovirus).

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

5.3. Le déroulement de la réaction auto-immune

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-mêmes de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique.

Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

- Les anticorps anti-îlots (islet cell antibody: ICA).
- Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules β du pancréas.
- Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- L'anticorps anti-IA2 : c'est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β .

5.4. L'intérêt de la recherche des anticorps pancréatiques

La recherche de ces auto-anticorps peut être effectuée dans deux indications :

➤ Le dépistage des sujets en train de développer une insulite auto-immune à bas bruit, soit dans la fratrie d'un enfant diabétique, soit chez les enfants d'un parent diabétique. Plus l'on retrouve d'auto-anticorps différents, plus le risque de développer un diabète de type 1 est important. Ce dépistage a un intérêt soit pour rassurer l'entourage s'il est négatif, soit pour démarrer le plus tôt possible une insulinothérapie à minima qui pourrait retarder la destruction des cellules β . Certaines équipes proposent des traitements préventifs du diabète mais ceci reste dans le cadre de la recherche.

➤ Dans le cas d'un diabète qui ne présente pas toutes les caractéristiques du diabète de type 1 ou de type 2, on peut parfois être amené à rechercher la présence d'un ou plusieurs auto-anticorps qui est un argument pour un diabète d'origine auto-immune.

6. Surveillance du diabète

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Bouche C. et Perlemuter G.

6.1. Surveillance biologique du diabète

Le phénomène de glycation des protéines de l'organisme est à l'origine des complications médicales du diabète, par diminution de la déformabilité des hématies, de la modification de charge des membranes basales des glomérules (d'où la cataracte diabétique).

La glycation correspond à la fixation d'oses sur des fonctions amines sans intervention d'enzymes.

C'est une réaction spontanée : réaction d' AMADORI

6.1.1. L'hémoglobine glyquée

C'est un marqueur à long terme de l'équilibre glucidique. L'hémoglobine est une protéine ayant une concentration très élevée dans le sang. Il existe 4 iso hémoglobines pouvant fixer différents oses dont l' HbA1c qui fixe le glucose et qui représente 4 à 6% de l'hémoglobine totale.

La durée de vie d'un globule rouge est de 120 jours, on peut en déduire que le taux d' HbA1c représente le taux d'imprégnation glucidique du patient 3 mois avant la prise de sang. Chez le sujet diabétique non équilibré, une augmentation d' HbA1c sera donc proportionnelle aux épisodes d'hyperglycémies.

On considère un diabète équilibré lorsque le taux d'HbA1c est de 7 %. Au-delà de cette valeur le patient ne suit pas correctement son traitement. Ce dosage s'effectue tous les trois mois.

6.1.2. Les protéines sériques glyquées

Il s'agit du dosage de toutes les protéines car la fixation non enzymatique du glucose se fait sur toutes les protéines. Ce dosage reste très peu utilisé.

6.2. Examens médicaux recommandés

Tableau III : Examens conseillés pour le dépistage précoce des complications liées au diabète.

examens	Fréquence de cette surveillance	Objectifs de l'examen
HbA1C ou hémoglobine glyquée	Tous les 3 à 4 mois (Pour mesurer l'hémoglobine glyquée il faut réaliser une prise de sang)	Surveiller la glycémie (les dosages de l'HbA1C évaluent la moyenne des glycémies des trois mois précédant la prise de sang).
Fonds d'œil (Angiographie rétinienne)	1 fois par an	Dépister une éventuelle rétinopathie
Micro albuminurie Créatinine ECBU (examen cytbactériologique des urines)	1 fois par an	Prévenir une insuffisance rénale La présence d'albumine dans les urines peut être un signe de néphropathie diabétique
Tension artérielle	A chaque consultation	Prévenir une maladie cardiovasculaire et une néphropathie
Examen du pied	A chaque consultation	Prévenir des lésions du pied
Cholestérol total <ul style="list-style-type: none"> ▪ HDL (bon cholestérol) ▪ LDL (mauvais cholestérol) ▪ Triglycérides 	1 fois par an (12 heures de jeûne préalables sont nécessaires pour le dosage des triglycérides)	Prévenir une maladie cardiovasculaire
Electrocardiogramme de repos	1 fois par an	Prévenir une maladie cardiovasculaire

7. Complications du diabète

7.1. Complications vasculaires

7.1.1. La macroangiopathie

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Grimaldi A (2001, 2002) et Capron L.

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μm .

En réalité, la macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- d'une part, l'**athérosclérose** (accumulation de lipides sur la paroi des artères) qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique mais qui apparaît plus précocement,
- d'autre part, l'**artériosclérose**, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiacalcosse.

Parallèlement aux progrès des traitements hypoglycémisants et anti-infectieux, l'athérosclérose est devenue la principale cause de décès des diabétiques, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses.

En effet, 75 % des diabétiques décèdent d'accident vasculaire, au premier rang desquels l'ischémie coronarienne responsable de 50 % des décès. Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne un risque relatif modéré de 2 à 3 chez l'homme, plus important de 4 à 5 chez la femme.

Contrairement à la rétinopathie, le risque coronarien n'augmente pas parallèlement au degré de l'hyperglycémie.

Le diabète ne semble pas intervenir directement mais plutôt en potentialisant les facteurs de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome constitué (complications thrombotiques de l'athérosclérose, accélération du vieillissement de la paroi artérielle notamment).

Le diabétique insulino-dépendant, développant une glomérulopathie diabétique associée le plus souvent à une rétinopathie sévère ischémique ayant justifié une photocoagulation au laser, possède un tableau clinique à haut risque d'athérosclérose. Le risque de mortalité coronarienne et d'amputation des membres inférieurs est multiplié par 10 par rapport aux diabétiques insulindépendants de même âge n'ayant pas d'atteinte rénale.

Les complications de l'athérosclérose ont également un certain nombre de particularités cliniques chez le diabétique en dehors de leur gravité même, marquée par une mortalité globalement double de celle du non diabétique.

1. *Les accidents vasculaires cérébraux* sont plus rarement hémorragiques chez le diabétique en dépit de l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle. Par contre, les micro-infarctus responsables de lacunes semblent plus fréquents chez le diabétique en particulier en cas d'association diabète et hypertension artérielle.

2. *L'ischémie myocardique* est deux à trois fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le non diabétique. Cette absence de douleur semble expliquée par une neuropathie végétative avec dénervation sympathique cardiaque. L'infarctus du myocarde est ainsi très souvent indolore, bien que plus rarement asymptomatique.

3. *L'artérite des membres inférieurs* : outre l'association fréquente à une neuropathie responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie : 1 fois sur 3 elle est proximale, bien corrélée aux facteurs de risque classiques (HTA, hyperlipidémie, tabagisme), 1 fois sur 3 elle est distale, siégeant en dessous du genou bien corrélée à l'équilibre glycémique et à la durée du diabète, et 1 fois sur 3 globale, proximale et distale.

7.1.2. La microangiopathie

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Gange J.D, Massin P, Goldchaer A, Ha Van G. et Benhamou P.Y.

7.1.2.1. Les complications oculaires

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. 2 % des diabétiques deviennent aveugles et 10 % deviennent mal voyants.

Le traitement de la rétinopathie diabétique a été radicalement transformé par la photocoagulation au laser dont les indications sont aujourd'hui précisées.

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. Sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. La rétinopathie menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée. Inversement, un excellent contrôle glycémique prévient ou retarde la rétinopathie. Il est donc prouvé que maintenir à long terme un taux correct d'HbA1C (inférieure à 8 %) met à l'abri des complications micro-vasculaires dont fait partie la rétinopathie.

Quel que soit le taux initial d'HbA1C, obtenir un abaissement de 2 % diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique de 60 %.

L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique. Inversement, le glaucome primitif et la myopie sévère sont des facteurs protecteurs reconnus de la rétinopathie diabétique sévère.

La rétinopathie diabétique se développe à bas bruit sans que le malade ne perçoive pendant longtemps aucun symptôme. La baisse de l'acuité visuelle témoigne donc de lésions très avancées qu'il ne saurait être question d'attendre. Il est donc essentiel que tout patient diabétique reçoive une éducation sur la nécessité d'effectuer un dépistage des lésions rétiniennes par un examen systématique annuel du fond d'œil.

Dans le cas du diabète insulino-dépendant de début brutal, on peut se contenter pendant les premières années d'un contrôle annuel du fond d'œil, la première angiographie rétinienne étant réalisée après 5 ans d'évolution de la maladie.

Lorsque le fond d'œil est normal, l'angiographie rétinienne n'est plus répétée systématiquement.

Le fond d'œil annuel complété si nécessaire par l'angiographie rétinienne permet le dépistage et la classification de la rétinopathie. Celle-ci se développe sur deux modes évolutifs, fréquemment associés : l'ischémie et l'œdème.

Les complications de la rétinopathie diabétique sont les suivantes :

- l'œdème maculaire
- l'hémorragie intra-vitréenne
- le décollement de rétine
- la rubéose irienne qui peut se compliquer secondairement d'un glaucome néovasculaire (par fermeture de l'angle).

A noter une autre complication ophtalmologique fréquente du diabète, indépendante de l'existence d'une rétinopathie : la cataracte.

7.1.2.2. Les complications rénales et urinaires

7.1.2.2.1. La néphropathie diabétique

Elle a été étudiée essentiellement chez le diabétique insulino-dépendant, mais elle concerne également le diabétique non insulino-dépendant. La principale manifestation de la glomérulopathie diabétique est l'augmentation de l'albuminurie.

La microalbuminurie fait partie du bilan annuel du diabétique. Elle n'est dosée plus fréquemment que si elle est positive, c'est-à-dire supérieure à 20 µg/min ou 20 mg/l ou 30 mg/24 heures.

Elle a une double signification :

- Elle peut être le symptôme d'une néphropathie diabétique débutante. Il existe le plus souvent une rétinopathie sévère. La pression artérielle s'élève progressivement.
- Elle peut être le marqueur d'une glomérulopathie vasculaire non spécifique et témoigne alors d'une macroangiopathie diffuse avec un risque coronarien augmenté.

Nombre de patients diabétiques insulino-dépendants ou diabétiques non insulino-dépendants, n'atteindront pas le stade de la dialyse ou de la greffe rénale en raison de complications cardio-vasculaires particulièrement sévères. En effet, la néphropathie diabétique se complique souvent d'une véritable angiopathie maligne associant à une microangiopathie sévère, une athérosclérose accélérée responsable d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, d'artérite des membres inférieurs. La recherche d'une ischémie silencieuse et une exploration par écho-doppler des vaisseaux du cou et des vaisseaux des membres inférieurs est indispensable pour un traitement suffisamment précoce des lésions d'athérome.

7.1.2.2.2. Les infections urinaires

L'infection urinaire est plus fréquente chez les diabétiques mal équilibrés ayant une glycosurie importante ou chez les femmes diabétiques après 50 ans ou encore lorsqu'il existe une vessie neurogène avec résidu post-mictionnel. En dehors de ces facteurs favorisants, il ne semble pas que l'infection urinaire soit plus fréquente chez les diabétiques. Elle est par contre volontiers latente et a finalement des conséquences plus graves que chez les non diabétiques.

C'est pourquoi les mesures de simplification diagnostiques et thérapeutiques proposées récemment pour les non diabétiques ne peuvent s'envisager qu'avec prudence chez les diabétiques n'ayant pas de complication et présentant un bon équilibre glycémique.

7.1.2.2.2.1. Les infections urinaires basses

Dépistage systématique 1 ou 2 fois par an :

- bandelette urinaire : leucocytes + nitrites + ECBU + antibiogramme.
- recherche : fièvre, douleur lombaire récidive, signes de prostatite.

7.1.2.2.2. Les infections aiguës du haut appareil

Elles peuvent se traduire par une pyélonéphrite aiguë typique avec douleurs lombaires et fièvre mais elles peuvent aussi se manifester par une fièvre isolée ou même n'entraîner qu'un déséquilibre apparemment inexplicable du diabète.

La nécrose papillaire

C'est la séquestration ischémique ou dégénérative de l'ensemble ou d'une partie des papilles rénales en aval de la jonction cortico-médullaire. Le traitement des infections urinaires et des uropathies obstructives ont rendu cette complication beaucoup plus rare chez le diabétique aujourd'hui.

La pyélonéphrite chronique

La pyélonéphrite chronique secondaire aux infections aiguës répétées du haut appareil ou aux infections urinaires chroniques favorisées par la stase et le reflux reste longtemps asymptomatique. Elle est souvent découverte à un stade tardif de l'évolution de l'insuffisance rénale. Elle est en règle générale associée à la glomérulosclérose. Il est en fait rare que son expression domine : leucocyturie - bactériurie, hypertension artérielle inconstante, protéinurie minime type tubulaire, absence de syndrome œdémateux, fuites sodées importantes et parfois acidose tubulaire, anémie marquée, reins atrophiques asymétriques bosselés aux cavités atones et aux corticales amincies.

7.1.2.3. Les neuropathies

On estime la prévalence de la neuropathie à 50 % chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans et également à 50 % chez les diabétiques âgés de plus de 65 ans.

Les facteurs déterminant la survenue de la neuropathie diabétique sont d'abord l'équilibre glycémique et la durée du diabète, comme pour la rétinopathie et la glomérulopathie. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on parle de triopathie diabétique pour définir l'atteinte « œil - pied - rein ».

Mais il existe assez fréquemment des neuropathies diabétiques isolées sans rétinopathie ni glomérulopathie, compliquant le plus souvent un diabète apparemment pas trop mal équilibré ou des neuropathies révélant un diabète méconnu ou même un diabète d'apparition récente.

On retient toutefois :

- l'âge, la majorité des neuropathies diabétiques survenant après l'âge de 50 ans. Il est possible que le vieillissement « physiologique » axonal crée une susceptibilité à l'hyperglycémie.
- le sexe masculin
- la grande taille (peut être en raison de la longueur des fibres nerveuses)
- un alcoolisme associé (parfois d'ailleurs responsable d'une pancréatite chronique calcifiante et de troubles nutritionnels)
- des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutrition)
- une ischémie par artérite des membres inférieurs pouvant expliquer l'asymétrie de l'exploration fonctionnelle neurophysiologique d'une polyneuropathie diabétique
- enfin des variations rapides de l'équilibre glycémique, en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peut être l'occasion d'une « décompensation » d'une neuropathie. Il s'agit alors souvent de la constitution d'une multi-mononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois sévère mais en général d'évolution favorable.

Parmi les formes cliniques, on distingue en effet :

- les mononeuropathies et mononeuropathies multiples
- les polyneuropathies diabétiques
- la neuropathie végétative.

7.1.2.3.1. Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples

Elles ne représentent que 10 à 15 % des neuropathies diabétiques : leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf « fragilisé par le diabète ». Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

- *Les membres inférieurs* sont le plus souvent intéressés (cruralgies).
- *Les membres supérieurs* sont moins souvent touchés. Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien.
- L'atteinte des *nerfs oculomoteurs* est parmi les plus fréquentes. Un tiers des paralysies oculomotrices serait d'origine diabétique.
- L'*amyotrophie diabétique proximale* survient essentiellement chez des diabétiques non insulino-dépendants de plus de 50 ans. Précédée de douleurs spontanées, elle intéresse essentiellement les racines en particulier les psoas et les quadriceps amyotrophiés et douloureux à la palpation.

Le pronostic des mononeuropathies et des mononeuropathies multiples est en général excellent ou bon quelle que soit la nature du traitement, et ce en quelques mois. On se contente en général d'une équilibration parfaite du diabète et d'un traitement symptomatique de la douleur quand cela est nécessaire, d'une prescription d'anti-plaquettaires type ASPIRINE à faibles doses s'il n'y a pas de contre-indication.

7.1.2.3.2. Les polyneuropathies diabétiques

Elles sont beaucoup plus fréquentes, puisqu'elles représentent 80 à 85 % des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, le plus souvent en chaussettes, plus rarement en gants, exceptionnellement thoraco-abdominale.

Les douleurs sont fréquentes, volontiers exacerbées la nuit, parfois intolérables avec sensation d'écrasement ou de brûlures, continues ou fulgurantes. Plus souvent, il s'agit de paresthésies et de dysesthésies (fourmillements, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud...)

7.1.2.3.3. La neuropathie végétative

Dans ses formes cliniques majeures, elle est presque toujours associée à une neuropathie périphérique à type de polyneuropathie distale et à une microangiopathie rétinienne. Toutefois, les tests paracliniques parasymphatiques et sympathiques permettent de la dépister précocement alors que l'examen neurologique clinique est encore normal.

La neuropathie végétative comporte :

1. *des manifestations cardio-vasculaires et sudorales*

- On peut dépister précocement une dénervation cardiaque parasymphatique par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout.

- L'atteinte sudorale est classique et fréquente dans le diabète : anhydrose prédominant aux membres inférieurs dont elle aggrave les troubles trophiques ou au contraire crises sudorales profuses qui peuvent donner le change avec une hypoglycémie.

2. *Des manifestations uro-génitales*

- L'éjaculation rétrograde.

- L'impuissance atteindrait 30 % des diabétiques. Elle a surtout deux causes :

- d'une part une fibrose pénienne en particulier des corps caverneux

- d'autre part une neuropathie autonome.

- L'atteinte vésicale est fréquente, mise en évidence par une altération de la débitométrie urinaire. Les formes évidentes sont rares et correspondent à des stades évolués, compliqués d'infection ou de rétention. En effet, le risque majeur est celui de la rétention d'urine, responsable d'une infection avec reflux vésico-urétéral menaçant le haut appareil.

3. *Des manifestations digestives*

- La gastroparésie avec achlorhydrie gastrique. L'achlorhydrie peut favoriser la pullulation microbienne responsable d'une déconjugaison des sels biliaires, participant à la pathogénie de la diarrhée diabétique. La gastroparésie peut se traduire par des troubles digestifs postprandiaux immédiats (sensation de satiété, pesanteur épigastrique, nausées, éructations malodorantes). Ralentissant le transit gastrique, elle est un facteur d'instabilité du diabète avec notamment des hypoglycémies postprandiales d'horaires inhabituels.

En retour, le déséquilibre du diabète et les troubles ioniques qui l'accompagnent, favorisent la gastroparésie diabétique allant jusqu'à l'intolérance digestive avec vomissements ramenant des aliments absorbés plus de 12 heures auparavant.

- La diarrhée

Bien sûr, toutes les causes de diarrhée des non diabétiques peuvent être retrouvées chez les diabétiques. La diarrhée diabétique elle-même est une diarrhée hydrique, fécale, non sanglante, indolore, présentant deux caractéristiques cliniques essentielles :

- la fréquence des selles allant de 10 à 30 selles par jour, impérieuses, survenant souvent après les repas et parfois la nuit ou à l'occasion d'une hypoglycémie. Elle s'accompagne dans 50 % des cas, d'une incontinence anale.

- l'évolution par poussées de quelques jours à quelques semaines, suivies d'un retour du transit à la normale ou même assez fréquemment d'une constipation. Cette rythmicité est donc bien différente de celle de la fausse diarrhée des constipés.

Fait particulier, cette diarrhée s'accompagne dans 50 % des cas d'une stéatorrhée modérée, sans déficit pancréatique externe ou atrophie villositaire et sans syndrome de malabsorption majeure ni amaigrissement.

4. *La dysautonomie diabétique*

Celle-ci peut encore être responsable de :

- *troubles pupillaires* fréquents, mais un signe d'Argyll Robertson avec son myosis serré est exceptionnel.
- *troubles trophiques* dominés par les maux perforants plantaires et par l'ostéoarthropathie diabétique.
- *déficits endocriniens*, notamment d'un hypo-réninisme hypo-aldostéronisme parfois responsable d'une hyperkaliémie avec acidose tubulaire.

7.1.2.4. Le pied diabétique

5 à 10 % des diabétiques seront un jour victimes d'une amputation. On comptabilise 3 000 à 5 000 amputations par an dues au diabète. 50 % de ces amputations pourraient être évitées.

Il est donc indispensable de rechercher les diabétiques à risque podologique c'est-à-dire les diabétiques ayant perdu la sensibilité à la douleur au niveau des pieds et les diabétiques ayant une artérite des membres inférieurs.

Les diabétiques à risque doivent recevoir une éducation podologique spécialisée.

Le mécanisme lésionnel est évident en ce qui concerne l'artérite des membres inférieurs, puisqu'il faut environ 20 fois plus d'oxygène pour obtenir la cicatrisation d'une plaie cutanée que pour assurer le maintien d'un revêtement cutané. Toute plaie minime due au banal frottement d'une chaussure ou à la blessure d'un ongle incarné ou mal taillé, risque donc de ne pas cicatriser. La surinfection de la plaie peut être responsable d'une décompensation brutale avec constitution en quelques heures d'une gangrène d'un orteil.

La gangrène des extrémités est 40 fois plus fréquente chez le diabétique que le non-diabétique.

La neuropathie intervient par 4 mécanismes :

1. d'abord et avant tout *en supprimant la perception douloureuse*, elle supprime le symptôme d'alerte assurant la protection normale des pieds contre ses nombreux « ennemis » (chaussure, durillon, ongle, clou, gravier, ciseaux, lame de rasoir...)

2. *les troubles moteurs et les troubles de la sensibilité profonde* sont à l'origine de déformation et de troubles statiques (pieds creux et orteils en marteaux) responsables d'appuis anormaux, sources de durillons et de callosités.

3. la neuropathie végétative, responsable d'une *sécheresse cutanée anormale* et d'une hyperkératose favorisant le développement des durillons et callosités. Les fissures de la kératose talonnière peuvent être l'origine de surinfection susceptible d'entraîner une nécrose talonnière brutale en cas d'ischémie associée.

4. enfin, la neuropathie végétative peut être à l'origine de *shunts artério-veineux* avec perte du réflexe veino-artériel physiologique à l'origine d'œdèmes neurotrophiques associés à une mauvaise distribution sanguine fragilisant les os du pied. Ainsi se constituent des ostéonécroses et des fractures indolores responsables de l'ostéoarthropathie nerveuse. Cette ostéonécrose et ces fractures apparaissent au niveau des zones de contrainte maximale, en particulier au sommet de l'arche interne du pied, au niveau du premier cunéiforme et du scaphoïde.

Leur fracture- nécrose- luxation entraîne l'effondrement de l'arche interne du pied : c'est le classique pied de Charcot diabétique avec constitution d'un pied plat élargi, source de troubles statiques à l'origine de durillons et de maux perforants.

Le dépistage des pieds à risque repose d'abord et avant tout sur l'examen clinique systématique annuel des pieds de tout diabétique.

Le pied ischémique se caractérise par des pouls distaux abolis ou faibles, une peau fine, fragile, glabre, une hyperonychie avec des ongles épais susceptibles de blesser le lit de l'ongle sous-jacent, une froideur relative du pied, parfois une amyotrophie, souvent une asymétrie lésionnelle.

Au contraire, **le pied neurologique** se caractérise par une chaleur relative, des pouls parfois bondissants, une peau épaisse et sèche, une hyperkératose au niveau des points d'appui (c'est-à-dire sous la tête des métatarsiens, au niveau de la styloïde du 5ème métatarsien et sous le talon). Les réflexes sont abolis, comparativement aux réflexes des membres supérieurs.

Tout diabétique à risque podologique (et si nécessaire un tiers de l'entourage) doit être adressé à une consultation spécialisée de pododiabétologie pour recevoir une éducation spécifique pour la prévention des plaies du pied.

La survenue de la moindre blessure cutanée chez un diabétique ayant une artérite et/ou une neuropathie, ou même seulement suspecté d'artérite ou de neuropathie, doit être considéré comme une urgence. Mais c'est une urgence médicale et non une urgence chirurgicale. Les seules urgences chirurgicales sont : la gangrène gazeuse exceptionnelle et la cellulite extensive avec septicémie menaçant la vie du malade. Cette chirurgie doit d'ailleurs se réaliser dans le cadre d'une réanimation médicale avec réhydratation, équilibration du diabète par insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique ou par injections horaires d'insuline rapide.

7.2. Complications métaboliques

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Race J., Assan R. et Geslin M.

7.2.1. L'acidocétose diabétique

Avant l'insulinothérapie, l'acidocétose aboutissait à un coma entraînant en quelques heures le décès. Bien que le « coma clinique » ne se voit plus que dans 10 % des cas, on a gardé le terme de coma pour désigner l'acidocétose sévère. Sa fréquence a diminué grâce à l'éducation des diabétiques, au moins dans les centres de diabétologie spécialisés. Néanmoins, l'incidence annuelle reste d'environ 4 %.

L'acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline.

La chute de l'insulinémie lors du jeûne, entraîne la mise en route de la voie catabolique, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves : le muscle, cardiaque en particulier, utilise les acides gras provenant du tissu adipeux et les corps cétoniques produits par leur métabolisme hépatique. Le système nerveux, le cerveau principalement, a besoin de glucose. Mais, les réserves hépatiques en glycogène ne pouvant satisfaire que la moitié de la consommation quotidienne de glucose par le cerveau, l'essentiel des besoins est assuré par la néoglucogénèse hépatique.

Chez une personne normale, le catabolisme est contrôlé par la persistance d'une insulino-sécrétion basale, car les corps cétoniques entraînent une insulino-sécrétion freinant en retour la lipolyse selon la « boucle » suivante :

Diminution de l' insulinosécrétion → augmentation de la lipolyse → augmentation de la cétogénèse → augmentation de l'insulinémie → diminution de la lipolyse → diminution de la cétogénèse...

Le catabolisme du diabétique insulinooprive échappe à ce rétrocontrôle, si bien que le taux d'acides gras libres est de 2 à 4 fois plus élevé durant l'acidocétose que durant le jeûne. La décompensation du diabète entraîne donc hyperglycémie et cétose.

L'hyperglycémie est due :

- à l'absence de transport insulino-sensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle
- à la glycogénolyse hépatique
- et surtout à la néoglucogénèse. Elle produit quelques centaines de grammes de glucose par jour, essentiellement à partir des acides aminés (alanine).

L'insuline qui inhibe la lipase adipocytaire est la seule hormone anti-lipolytique. La carence en insuline provoque donc un accroissement de la lipolyse. Cet accroissement de la lipolyse entraîne une libération des acides gras libres, qui au niveau du foie sont oxydés en acétyl-coenzyme A. De toutes les voies de réutilisation de l'acétyl-coenzyme A, la synthèse des corps cétoniques est la voie préférentielle. L'augmentation de la cétonémie et l'apparition d'une cétonurie résultent donc essentiellement de l'hypercétogénèse. En outre, l'utilisation des corps cétoniques par les tissus est diminuée en l'absence d'insuline.

Les deux acides cétoniques sont l'acide acéto-acétique et l'acide béta-hydroxybutyrique. L'acétone se forme spontanément par décarboxylation de l'acide acéto-acétique.

Finalement, la déshydratation est la conséquence :

- de la diurèse osmotique
- de la polypnée qui peut être responsable d'une perte de 2 litres en 24 heures,
- de vomissements qui sont très fréquents et peuvent entraîner une perte de 1 à 3 litres.

Au total, la perte est de 75 ml environ par kg, dont 60 % proviennent de l'espace intracellulaire. Cette déshydratation entraîne une hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperaldostéronisme secondaire.

Les hormones de « contre-régulation » : jouent un rôle important et synergique dans l'acidocétose diabétique. Mais, leur action lipolytique ne se manifeste que s'il existe une carence absolue ou relative en insuline.

1. Le glucagon, principale hormone de la « contre-régulation » détermine l'orientation métabolique du foie. Le glucagon est une hormone hyperglycémiant qui stimule la lipolyse et la conversion des acides gras libres en cétones dans le foie et enfin, inhibe la synthèse et favorise la dégradation des protéines dans le foie.

C'est le rapport insuline (I) / glucagon (G) qui détermine l'orientation métabolique de l'organisme vers un état anabolique (I/G élevé) ou au contraire vers un état catabolique (I/G bas). Dans l'acido-cétose, le rapport I/G est bas.

2. Le cortisol stimule la lipolyse. Son action hyperglycémiant s'explique par l'augmentation des acides aminés précurseurs de la néoglucogénèse, l'induction des enzymes hépatiques de la néoglucogénèse et l'inhibition de l'utilisation périphérique du glucose.

3. Les catécholamines ont une action hyperglycémiant et lipolytique (effet β). Elles stimulent la cétogénèse (effet $\alpha 2$) et elles inhibent la sécrétion d'insuline (effet $\alpha 2$).

Les catécholamines interviendraient particulièrement dans certaines agressions aiguës (infarctus, traumatisme, choc, stress psychologique), causes déclenchantes du coma acidocétosique.

4. Quant à l'hormone de croissance, son rôle semble secondaire.

Le coma acidocétosique se voit à tout âge. Il faut néanmoins en souligner la gravité particulière chez le vieillard.

Le coma acidocétosique peut survenir quelle que soit l'ancienneté du diabète, qu'il révèle parfois (20 % des comas acidocétosiques sont révélateurs).

Dans 85 % des cas, le coma acidocétosique complique un diabète de type 1. Mais dans 15 % des cas, il complique un diabète non traité par l'insuline. Le plus souvent, il s'agit alors d'un diabète de type 2 en état d'agression, par exemple, à l'occasion d'une infection sévère ou d'un infarctus du myocarde. Il peut s'agir aussi de diabètes de type 1 lents devenant insulino-dépendants après des années de traitement par des hypoglycémiant oraux.

Parmi les étiologies retrouvées, l'infection arrive en tête avec 35 % des cas. Une lésion organique est retrouvée dans 15 % des cas, dont une fois sur deux une complication due au diabète, en particulier vasculaire. L'arrêt de l'insulinothérapie est retrouvé dans 10 % des cas, en particulier chez les patients traités par pompe à insuline sous cutanée. Dans ses débuts, le traitement par pompe s'est accompagné d'une augmentation importante de fréquence des comas acidocétosiques secondaires à des pannes diverses.

Depuis que les patients traités par pompe bénéficient d'une éducation particulière pour la prévention de l'acidocétose, la fréquence n'est plus différente de celle observée lors des traitements conventionnels. Une grossesse non ou mal suivie est retrouvée dans 5 % des cas (les besoins en insuline augmentent dès le 2ème trimestre de la grossesse). L'acidocétose est redoutable au cours de la grossesse, puisqu'elle peut entraîner la mort in utéro du fœtus.

On distingue deux phases :

Phase dite de pré-coma diabétique :

Habituellement, l'installation de l'acidocétose se fait progressivement avec une phase dite de « pré-coma » de plusieurs jours : polydipsie, polyurie, perte de poids, crampes nocturnes, troubles visuels, souvent apparition d'une discrète dyspnée et de troubles digestifs. Le malade diabétique correctement éduqué a donc le temps de prévenir l'acidocétose sévère.

Phase d'acidocétose sévère :

- 10 % seulement des malades atteints d'acidocétose sont dans un coma clinique, alors qu'à l'opposé, 20 % ont une conscience parfaitement normale, les autres patients étant stuporeux, plus ou moins confus.

- La polypnée est un signe fondamental présent dans 90 à 100 % des cas, tantôt dyspnée à 4 temps type Kussmaul, tantôt respiration ample et bruyante. La fréquence respiratoire est toujours supérieure à 20 et peut atteindre 30 ou 40. En cours d'évolution, la mesure de la fréquence respiratoire est un bon indice de l'évolution de l'acidose en l'absence de pneumopathie. Par ailleurs, on note l'odeur caractéristique d'acétone exhalée.

- La déshydratation est globale, extra-cellulaire (pli cutané, yeux excavés, hypotension) et intra-cellulaire (soif, sécheresse de la muqueuse buccale).

Le collapsus cardio-vasculaire est retrouvé dans 25 % des cas, dû en général à la déshydratation intense, plus rarement à une septicémie à gram négatif ou à une lésion viscérale aiguë (infarctus ou pancréatite).

- L'hypothermie est fréquente, y compris en cas d'infection. Si on ajoute que l'acidocétose peut entraîner une hyperleucocytose, on voit que ni la prise de la température, ni la numération formule sanguine ne sont d'un grand secours pour diagnostiquer une infection, du moins dans les premières heures du coma acidocétosique. Au contraire, une hypothermie profonde inférieure à 35 témoigne souvent d'une infection sévère de mauvais pronostic.

- Les signes digestifs sont fréquents. Les nausées ou vomissements se voient dans 80 % des cas. Les vomissements aggravent la déshydratation et la perte ionique. Ils exposent aux risques de fausses routes trachéales et peuvent provoquer un syndrome de Mallory-Weiss (ulcérations œsophagiennes hémorragiques). Les douleurs abdominales se voient dans 40 % des cas, surtout en cas d'acidose sévère, et surtout chez l'enfant, sources d'erreurs diagnostiques redoutables avec un abdomen chirurgical aigu.

- Evidemment, l'examen clinique vérifie l'absence de signe neurologique en foyer, et l'absence d'atteinte viscérale associée.

- Cet examen est complété par la détermination de la glycémie capillaire au bout du doigt et par la recherche de sucre et des corps cétoniques dans les urines fraîches recueillies si possible sans sondage.

Finalement, la constatation d'un syndrome clinique d'acidose, d'une hyperglycémie capillaire supérieure à 13,7 mmol/l (2,50 g/l), d'une glycosurie et d'une cétonurie importantes, permet d'entreprendre un traitement énergique avant le résultat des examens biologiques plus complets.

Tableau IV : Les signes du coma acidocétosique sévère.

Conscience variable (normale 20 % - obnubilation 70 % - coma 10 %)
Polypnée
Nausées, vomissements, douleurs abdominales
Déshydratation importante intra et extra-cellulaire
Hypothermie
Crampes musculaires
Absence de signe neurologique en foyer
Cétonurie +++, glycosurie +++, glycémie capillaire > 13 mmol souvent augmentés

7.2.2. L'acidose lactique

L'acidose lactique provient du catabolisme anaérobie du glucose, survenant de façon physiologique dans les tissus glucoconsommateurs.

L'acidose lactique, correspondant à un taux de lactates égal ou supérieur à 5 - 6 mmol/l, conduit à une acidose métabolique ($\text{pH} \leq 7,30$), qui à son tour aggrave l'hyperlactatémie.

Un syndrome douloureux prodromique doit attirer l'attention : douleurs diffuses, crampes musculaires, douleurs abdominales et thoraciques. S'y associent souvent des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Puis apparaissent une hyperpnée sans odeur acétonique de l'haleine et des troubles de la conscience variables, allant de l'agitation extrême au coma calme et profond. L'absence de déshydratation est fréquente, en rapport avec l'oligoanurie précoce. Un collapsus survient précocement, parfois associé à des troubles du rythme cardiaque, secondaires à l'acidose et à l'hyperkaliémie.

7.2.3. Le coma hyperosmolaire

Le coma hyper-osmolaire se caractérise par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité supérieure à 350 mmol/l due à une hyperglycémie majeure (supérieure à 33 mmol/l et souvent 44 mmol) et à une hypernatrémie. La cétose est absente ou discrète. Le traitement repose sur une réhydratation massive et rapide. Son pronostic amélioré reste sévère en raison du terrain électif de survenue : patient de plus de 60 ans.

La physiopathologie explique les circonstances de survenue :

- patients de plus de 60 ans.
- diabète non insulino-dépendant dans 95 % des cas.
- patients ne percevant pas la sensation de soif ou étant dans l'impossibilité de l'assouvir pour des raisons neurologiques.

Le processus hyper-osmolaire peut être enclenché par toute cause de déshydratation : vomissements, diarrhée, infection en particulier pulmonaire, prescription mal surveillée de diurétiques... ou par tout facteur d'hyperglycémie : « agression » responsable d'une hypersécrétion des hormones de contre-régulation (infection, accident vasculaire).

Remarque : L'acidose lactique et le coma hyperosmolaire sont surtout des complications du diabète de type 2.

III. L'auto surveillance du diabète

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Charbonnel B. et Heinemann L.

L'auto surveillance du diabète est indispensable pour la mise en œuvre d'une insulinothérapie adaptée. Pour cela il convient d'utiliser des stylos auto-piqueurs pour réaliser le prélèvement capillaire puis un lecteur de glycémie afin de pouvoir établir un suivi de la glycémie.

1. Les stylos auto-piqueurs

Le prélèvement de la goutte de sang se fait à l'aide d'un petit appareil, appelé «Auto-piqueur», qui permet de se piquer juste assez pour obtenir une goutte de sang sans douleur.

La plupart des auto-piqueurs offrent la possibilité d'utiliser plusieurs embases de longueurs différentes afin de tenir compte de l'épaisseur de la peau, ou ont une molette graduée permettant de régler très précisément la profondeur de pénétration de la lancette dans la peau. On utilise de préférence des lancettes auto-piqueuses à usage unique.

- Lavage des mains à l'eau chaude.

- Il est important de se laver les mains, d'une part pour éviter une infection, et d'autre part pour éviter que des débris alimentaires microscopiques ou la sueur faussent l'analyse.

- Si l'eau est chaude, la goutte de sang sera plus grosse.

- Le savonnage prolongé des mains, qui active la circulation du sang, permet aussi d'obtenir une plus grosse goutte de sang.

- Mettre une lancette neuve dans l'auto-piqueur.

- Il est important d'utiliser une lancette neuve chaque fois car, elles ont un diamètre très faible (0,2 mm pour les plus fines) et sont très affûtées, ce qui fait que leur pointe s'abîme lors de leur utilisation (l'extrémité est émoussée ou tordue). Les lancettes sont «à usage unique» pour que les doigts restent en bon état.

- Bien entendu, une même lancette ne doit jamais être utilisée par deux personnes différentes, même de façon exceptionnelle.

- Préparer une bandelette et mettre en marche le lecteur de glycémie. Tous les segments d'affichage s'allument alors pendant quelques secondes, de manière à pouvoir vérifier au passage qu'il n'y a pas un ou plusieurs segments défectueux (ce qui conduirait à un affichage incohérent ou de chiffres erronés).
- Avec l'auto-piqueur, piquer sur le **côté de la dernière phalange** (c'est à cet endroit qu'il y a le plus de sang et que cela fait le moins mal) **des trois derniers doigts** de la main gauche ou de la main droite (le pouce et l'index sont les doigts les plus souvent utilisés pour sentir, toucher ou saisir les objets ; il vaut donc mieux ne pas les piquer).

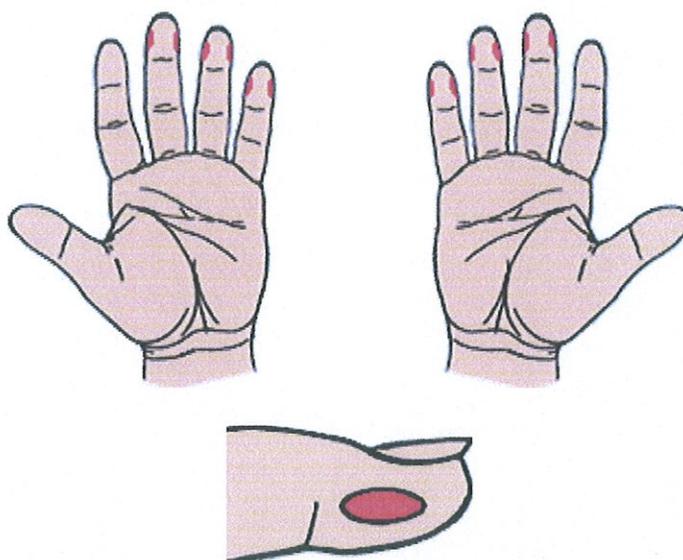


Figure 4 : Les sites de prélèvement sanguin pour la glycémie capillaire.

- Approcher le doigt de la bandelette de façon à ce que l'extrémité inférieure de la goutte de sang vienne au contact de la zone de dépôt de la bandelette. La goutte de sang glisse alors toute seule dans la bandelette. Le lecteur de glycémie affiche alors le résultat au bout de quelques secondes.

Remarque : il existe aussi des auto-piqueurs à usage unique (Uni stick®, Accuchek ® lancettes). Ceux-ci sont de moins en moins utilisés car moins pratiques et plus douloureux.

2. Les lecteurs de glycémie

Le contenu de ce paragraphe est tiré de l'ouvrage de Drouin P.

Les lecteurs de glycémie capillaire sont apparus à la fin des années 70. Il s'agissait d'appareils relativement contraignants à utiliser et qu'il fallait étalonner perpétuellement sous peine d'obtenir des résultats fantaisistes.

L'essor des lecteurs de glycémie a réellement débuté avec le Glucometer® au début des années 80. Il fallait déposer une goutte de sang sur une bandelette Dextrostix®, attendre un peu, puis passer la bandelette sous l'eau et l'essuyer avant de la donner à lire à l'appareil. Il s'agissait d'une mesure colorimétrique : réaction du sucre présent dans la goutte de sang avec un composé chimique produisant des électrons, action de ces électrons sur un composé colorimétrique, puis mesure du changement de couleur, ou plus exactement du changement de contraste, par un procédé optique.

Le Glucometer II® a été, en son temps, une petite révolution dans la mesure où il n'y avait plus de nécessité de passer la bandelette sous l'eau, ni d'étalonnage fastidieux. L'étalonnage était simplement réalisé en sélectionnant sur l'appareil le même chiffre que celui présent sur la boîte de bandelettes, et ceci n'était à faire qu'à chaque changement de boîte de bandelettes.

Par la suite, divers autres appareils ont été commercialisés :

- soit basés sur un principe identique (Diascan®, Tracer®, Glucometer 3®) utilisant des bandelettes dont la surface réactive était recouverte d'un fin film de matière plastique de façon à permettre un essuyage sans risque de fausser la mesure de la glycémie.
- soit utilisant deux zones réactives dont l'appareil effectuait la moyenne (**Reflolux®**),
- soit avec une bandelette «double face» (**One Touch®**). La réalisation d'une glycémie capillaire est ainsi devenue beaucoup plus simple : mise en route de l'appareil, mise en place d'une bandelette sur l'appareil, dépôt de la goutte de sang, attente pendant deux minutes, affichage automatique de la glycémie. Cet appareil, dont le principe de fonctionnement a bien surmonté «l'épreuve du temps» est encore commercialisé.

Le progrès technologique suivant a été de s'affranchir d'une autre manière du «facteur temps». En effet, jusque-là il fallait qu'un chronomètre intégré dans l'appareil, et déclenché par l'utilisateur, ou autodéclenché par l'appareil, mesure le temps de contact entre le sang et le réactif, et entraîne la lecture de la bandelette à un moment précis alors que la réaction chimique se poursuivait. L'astuce utilisée a consisté à ne mettre qu'une quantité très précise de réactif dans la bandelette, et à faire lire l'appareil toutes les secondes à partir du début de la réaction : lorsque plusieurs mesures successives sont identiques, c'est que la réaction chimique est terminée, et la valeur de la glycémie est alors affichée (**Glucometer 4®**, **Accu-Chek Easy®**).

Parallèlement à ces perfectionnements, les appareils se sont enrichis de capteurs mesurant la température afin d'améliorer la précision de la mesure et éventuellement ne pas autoriser la réalisation d'une mesure si la température n'est pas dans la plage normale de fonctionnement de l'appareil. D'autres appareils ont intégré des piles de très longue durée permettant de ne plus avoir à changer les piles pendant toute la durée de vie de l'appareil, ainsi que d'un arrêt automatique de l'affichage après quelque temps de non-utilisation dans le but d'économiser les piles. Certains appareils ont été munis d'une alerte signalant que la goutte de sang est insuffisante pour réaliser la mesure de la glycémie avec une fiabilité suffisante. Enfin, pour certains appareils, l'étalonnage est réalisé par une «puce» électronique à utiliser lors de l'ouverture de chaque boîte de bandelettes, ou à laisser en place sur le côté de l'appareil.

L'étape suivante (technologie des électrodes) a été de supprimer plusieurs étapes dans le processus d'analyse, c'est-à-dire de remplacer la chaîne «production d'électrons, action de ces électrons sur un composé colorimétrique, mesure du changement de contraste par un procédé optique» par une mesure directe des électrons produits par une seule réaction chimique. Il y a tout d'abord eu l'appareil **Exactech®** puis son petit frère le **MediSense Sensor®**, ces deux appareils se déclinant en un format «carte de crédit» et un format «stylo».

Le **Glucomatic Esprit®** est ensuite apparu, fonctionnant selon le même principe mais utilisant des disques contenant dix électrodes, permettant de réaliser dix glycémies sans avoir à recharger l'appareil en électrodes.

Parallèlement, tant pour les bandelettes que pour les électrodes, le volume de sang nécessaire a été réduit ainsi que le temps nécessaire à l'analyse qui est maintenant de cinq secondes pour le matériel le plus rapide.

Enfin, l'évolution s'est faite vers des lecteurs mémorisant les glycémies et pouvant les télécharger dans un logiciel d'analyse, ainsi que vers la possibilité de lire des électrodes mesurant les corps cétoniques dans le sang (**MediSense Optium®**).

Sur le plan administratif, un arrêté a fixé en 1989 les conditions de prise en charge des lecteurs de glycémie, avec notamment instauration d'un contrôle de fiabilité par le Laboratoire national de la santé. Le prix des lecteurs a progressivement diminué. La demande d'entente préalable a été supprimée en 1997, mais les conditions de prise en charge sont restées inchangées. En mars 1999, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a suspendu la mise sur le marché et la délivrance des appareils les plus anciens ne donnant plus l'exactitude et la précision rendues possibles par la technologie. De nouveaux appareils sont apparus depuis, et le prix des bandelettes permettent leur prise en charge à 100%.

3. L'appareil non invasif de mesure du glucose sanguin : le GlucoWatch®

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Bohme P. et Garg SK.

GlucoWatch® est le premier appareil non invasif de mesure du glucose sanguin de la firme Cygnus Inc., (Californie, USA). Les autorités de contrôle américaines en ont autorisé l'utilisation chez l'adulte en mars 2001 et chez l'enfant (7-17 ans) en août 2002. La prescription et la surveillance sont médicales.

Technique/ Utilisation: Les molécules de glucose du liquide interstitiel sous-cutané atteignent le détecteur par iontophorèse (un très faible courant électrique : 0.3 mA/cm² provoque un mouvement des ions Na⁺ qui entraînent les molécules de glucose vers la cathode), où s'effectue une oxydation. Le signal électrique produit par cette réaction est proportionnel à la concentration du glucose (mesure par ampérométrie).

La GlucoWatch® se présente comme une montre et est portée au poignet. Après un temps d'équilibration de 3 heures, un étalonnage est réalisé au moyen de mesure de glycémie traditionnelle. Ensuite, durant environ 12 heures, des valeurs de glucose sont indiquées toutes les 20 minutes (moyenne de mesures effectuées à 10 minutes d'intervalle), valeurs représentant le taux sanguin de sucre 15 minutes auparavant. Ces valeurs sont enregistrées pour pouvoir être exploitées par la suite (GlucoWatch Analyser®).

Effets indésirables: Jusqu'à 50% des utilisateurs présentent une irritation cutanée locale.

Fiabilité: En raison d'un contrôle de qualité interne du système, jusqu'à 20% des mesures ne sont pas indiquées. C'est le cas, par exemple, lors de variation de température ou de changement dans la conductibilité électrique de la peau (transpiration). Une étude publiée en mai 2001 montre une sensibilité de 24% avec une spécificité de 99%, pour une valeur limite d'hypoglycémie de 3,5 mmol/l. D'où la recommandation de programmer l'alarme d'hypoglycémie du GlucoWatch® de 1,1 à 1,7 mmol/l au-dessus de la limite réelle. Hypoglycémie chez un diabétique : glycémie inférieur à 3.35 mmol/l (= 0,60 g/l).

Disponibilité et prix: Les premiers appareils ont été vendus aux USA en avril 2002. Depuis, la GlucoWatch® a également été distribuée en Grande-Bretagne. L'utilisation de l'appareil implique d'avoir suivi un cours de formation. Le prix d'acquisition est d'environ 550 €, un détecteur coûte 4 € (permettant un monitoring d'environ 12heures).

Appréciation: GlucoWatch® s'adresse aux diabétiques motivés. Les fabricants, eux-mêmes, déconseillent l'utilisation de ce système comme référence unique du dosage de la glycémie et il ne peut pas remplacer le dosage de la glycémie pré prandiale. Cet appareil semble par contre être utile comme alarme en cas d'hyper ou hypoglycémies (avec toutefois une précision moins bonne pour les valeurs basses). Mais c'est avant tout comme indicateur de tendance (augmentation/ diminution des glycémies) qu'il semble le plus indiqué. Particulièrement lors de conditions spéciales (contrôle ciblé du traitement, voyage, maladie, sport, ...). Toutefois et tant qu'on ne note pas d'améliorations techniques, la GlucoWatch® ne va pas remplacer les méthodes de mesures traditionnelles. En raison d'expériences cliniques indépendantes des fabricants encore peu nombreuses et des grandes difficultés actuelles à se procurer ce système, une attitude expectative est justifiée.

4. Le carnet de surveillance

Il est indispensable de noter le résultat de la glycémie capillaire dans un carnet d'auto surveillance.

En effet, il est impossible d'adapter des doses d'insuline sans noter ses résultats dans un carnet d'autocontrôle, étant donné que l'adaptation des doses nécessite de connaître les glycémies de fin d'action de l'insuline des deux jours précédents.

Bien tenu, il permet par une simple consultation de déterminer la meilleure attitude à adopter. Ce n'est pas un carnet de notes, mais un outil qui permet de mieux gérer le soin du diabète. Il permet de noter les doses d'insuline effectuées et les glycémies en fonction de l'heure à laquelle elles sont réalisées, donc en fonction de l'insuline qui agit à ce moment.

Il faut noter l'heure, la durée des activités physiques ou sportives ; les hypoglycémies que le patient ou son entourage a observé.

C'est le carnet de bord indispensable à une bonne navigation. Le patient doit faire une synthèse de ses résultats toutes les 2 semaines en relisant ses colonnes de glycémies du matin, du midi, du dîner et du coucher, et en calculant le nombre de glycémies trop basses, trop hautes ou dans la cible qui a été fixée avec son diabétologue.

Cette synthèse permet de mieux adapter les doses d'insuline entre les consultations et d'être mieux armé pour avoir une bonne consultation.

IV. L'insuline

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Harper H., Bouche C. et Egger M.

Le traitement actuel du diabète insulino-dépendant consiste à apporter de l'insuline à l'organisme pour remplacer celle que le pancréas ne produit plus. Elle est administrée selon un rythme précis correspondant aux variations des besoins. Les patients adaptent les doses d'insuline d'après les résultats de l'auto surveillance afin d'équilibrer la glycémie ($HbA1c \leq 7\%$).

L'insuline est une hormone polypeptidique formée, après élimination du peptide C par hydrolyse, de deux chaînes de 21 et 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfures. Elle est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et exerce un effet hypoglycémiant. Elle fait partie du groupe des peptides appelés IGF (insuline like growth factors) ou somatomédines.

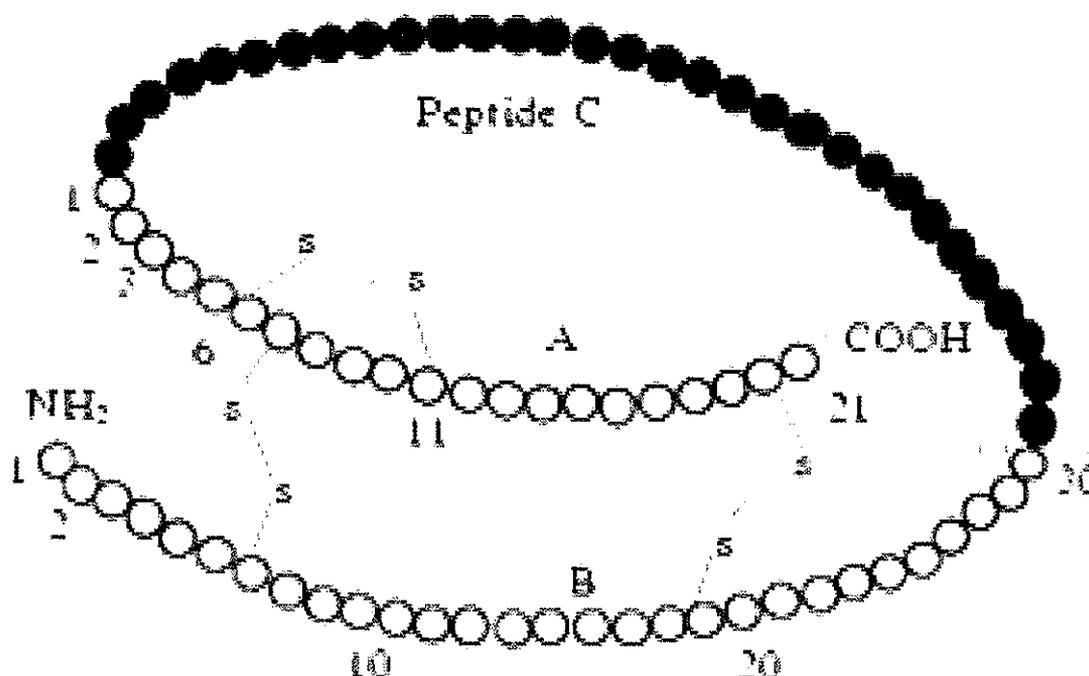


Figure 5 : Insuline, chaînes A et B réunies par deux ponts disulfure et le peptide C

(Woster P, 2000).

1. Le métabolisme

Le contenu de ce paragraphe est tiré du site de Allain P.

1.1. Biosynthèse

L'insuline est produite dans les cellules β qui constituent 75% des îlots de Langerhans du pancréas. Les cellules α sécrètent le glucagon, les cellules δ la somatostatine.

L'insuline est synthétisée sous forme d'une chaîne polypeptidique unique : la pré-pro-insuline qui se transforme en pro-insuline qui, elle-même, sous l'influence de protéases appelées furines, donne l'insuline et le peptide C (C pour connecting, car reliant les deux chaînes A et B). Dans les vésicules de sécrétion intracytoplasmiques, les monomères d'insuline s'assemblent en dimère, puis en hexamères. Les hexamères complexent chacun 2 atomes de zinc et s'empilent pour former une structure quasi-cristalline. Cette structure hexamérique n'est qu'une structure de transport de l'insuline où elle est inactive. C'est sous forme de monomère que l'insuline possède un effet hypoglycémiant.

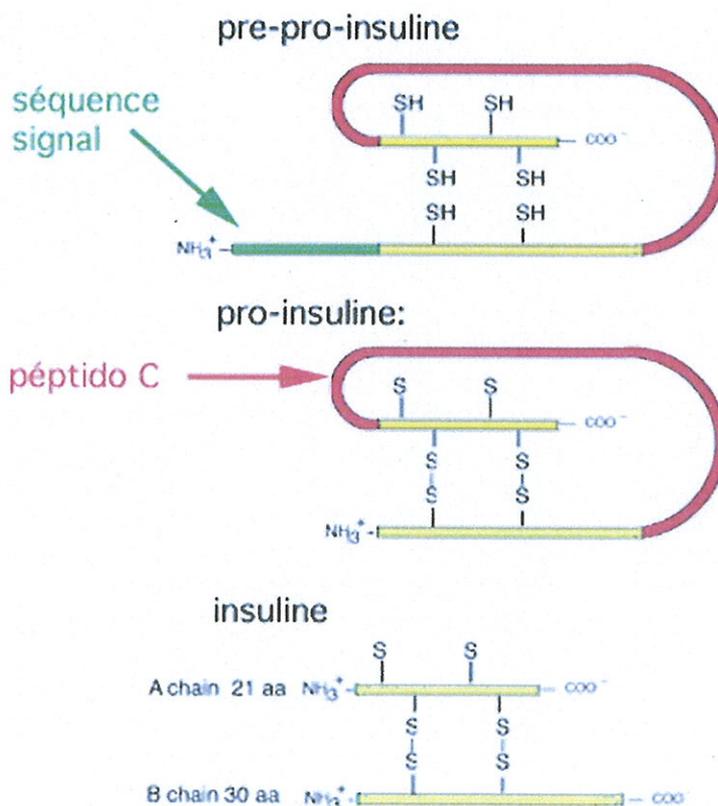


Figure 6 : Pré-pro-insuline, pro-insuline et insuline. (Tufts OCW, 2005)

1.2. Sécrétion

L'insuline, ainsi que le peptide C, est libérée par exocytose dans la veine pancréatico-duodénale qui la conduit directement au foie, lequel en conserve ou détruit près de 50%. Le reste de l'insuline se distribue dans l'ensemble de l'organisme.

Sur un fond de sécrétion continue, il y a des augmentations de sécrétion liées aux repas. A ces variations se superposent des pointes de sécrétion de type pulsatile. Le but du traitement substitutif par l'insuline exogène est de se rapprocher de la courbe de sécrétion physiologique.

Le principal stimulant de la sécrétion d'insuline est le glucose; il provoque une libération biphasique : un effet immédiat de courte durée et un effet prolongé. Les canaux jonctionnels, en permettant le passage d'ions, de métabolites, de messagers secondaires d'une cellule à l'autre, jouent un rôle important pour synchroniser sa sécrétion.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose nécessite plusieurs étapes :

- sa pénétration dans la cellule β , pénétration par les transporteurs Glut2, indépendante de la présence d'insuline.

- sa phosphorylation par une glucokinase présente dans les cellules β puis sa métabolisation avec synthèse d'ATP dont la concentration intracellulaire augmente. Cette augmentation d'ATP entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et donc l'arrêt de la sortie de potassium, ce qui entraîne une dépolarisation à l'origine de l'ouverture des canaux calcium voltage-dépendants. L'entrée du calcium provoque l'activation de phospholipases A₂ et C et la sécrétion d'insuline.

L'antagoniste de l'insuline est le glucagon, qui est hyperglycémiant. Sa production entraîne un relargage du glycogène hépatique sous forme de glucose dans le sang. La complémentarité de ces effets permet ainsi de réguler la glycémie dans l'organisme.

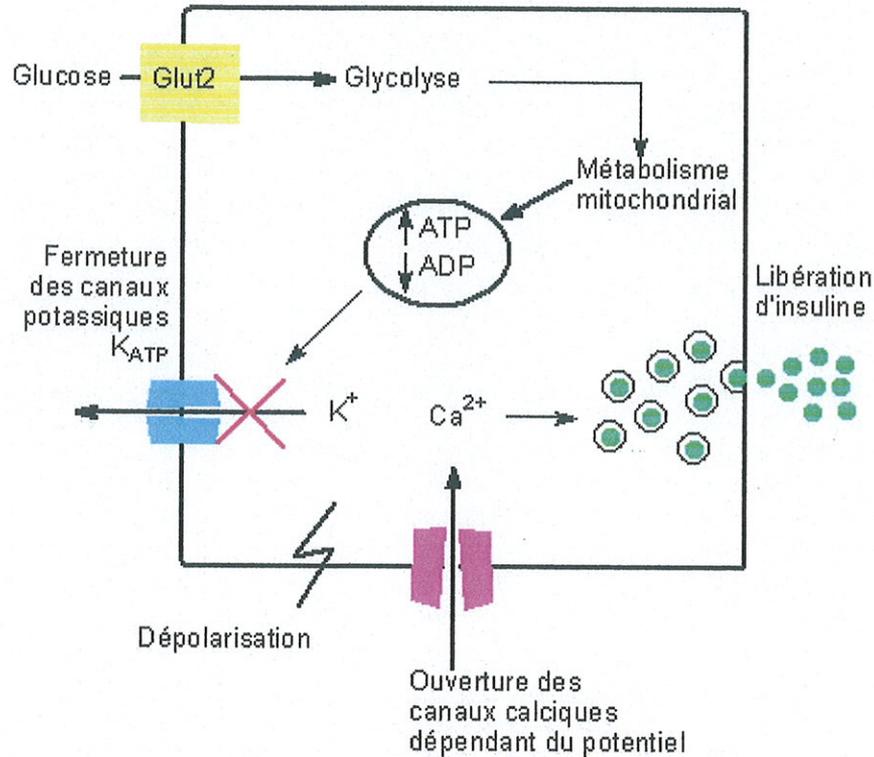


Figure 7 : Représentation schématique de la sécrétion d'insuline par une cellule β des îlots de Langerhans.

Les autres stimulants de la sécrétion d'insuline sont les acides aminés (arginine, lysine), les acides gras et les corps cétoniques.

Des hormones, autres que l'insuline, et des médiateurs modulent la sécrétion d'insuline.

Certains l'augmentent :

- les catécholamines par effet β_2 -mimétique. Les β -bloqueurs pourraient théoriquement aggraver l'hyperglycémie en diminuant la sécrétion d'insuline mais, en réalité, ils inhibent surtout l'effet hyperglycémiant des catécholamines et aggravent l'hypoglycémie.
- l'acétylcholine et diverses hormones d'origine intestinale : gastrine, sécrétine, cholécystokinine, glucagon.

D'autres la diminuent :

- les sympathomimétiques à effet α_2 , dont les antihypertenseurs à effet central qui peuvent ainsi aggraver l'hyperglycémie.
- la somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon et pourrait participer à la régulation de leur sécrétion. Elle est présente dans les cellules δ du pancréas. A doses élevées, la somatostatine inhibe aussi la libération de plusieurs autres hormones dont l'hormone de croissance et la TSH. Elle inhibe également l'absorption et la motilité intestinales. La sécrétion de somatostatine est stimulée par le glucose, divers acides aminés et diverses hormones intestinales.
- la leptine ou OB protéine, en agissant sur des récepteurs OB du pancréas.

1.3. Distribution

Après injection intraveineuse, la demi-vie de l'insuline dans le plasma est d'environ six minutes chez le sujet normal et chez le diabétique. Son volume de distribution est égal au volume du liquide extracellulaire, soit environ 20% du poids corporel. C'est essentiellement la forme monomère de l'insuline qui diffuse dans les tissus. L'insuline peut traverser la barrière hémato-encéphalique grâce à des transporteurs.

1.4. Catabolisme

L'insuline est inactivée par des biotransformations enzymatiques : hydrolyse par des métalloprotéinases et réduction, c'est-à-dire rupture des liaisons S-S. L'élimination rénale d'insuline est faible car, après filtration, elle est réabsorbée par le tubule.

2. Les effets de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est formé de deux unités α extracellulaires sur lesquelles se fixe l'insuline. Ces deux unités α sont reliées par des ponts disulfures, entre elles d'une part, et à deux unités β d'autre part. Les unités β sont à la fois transmembranaires et intracellulaires. Il s'agit d'un récepteur-enzyme : son activation par l'insuline entraîne directement la phosphorylation de protéines intracytoplasmiques comme l'IRS-1 (insulin receptor substrate) qui, lui-même, agit sur d'autres protéines. Il y a également intervention probable de protéines G et de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI 3-K) qui joue un rôle essentiel dans la stimulation des transporteurs de glucose.

Beaucoup des effets de l'insuline sont la conséquence de ses effets nucléaires indirects : elle module la transcription de gènes à l'origine de la synthèse d'enzymes impliquées notamment dans le métabolisme des glucides. Il y a, par exemple, augmentation de la synthèse de la glucokinase et de la glycogène synthase, et diminution de la synthèse de la phosphoénolpyruvate carboxykinase qui intervient dans la néoglycogénèse.

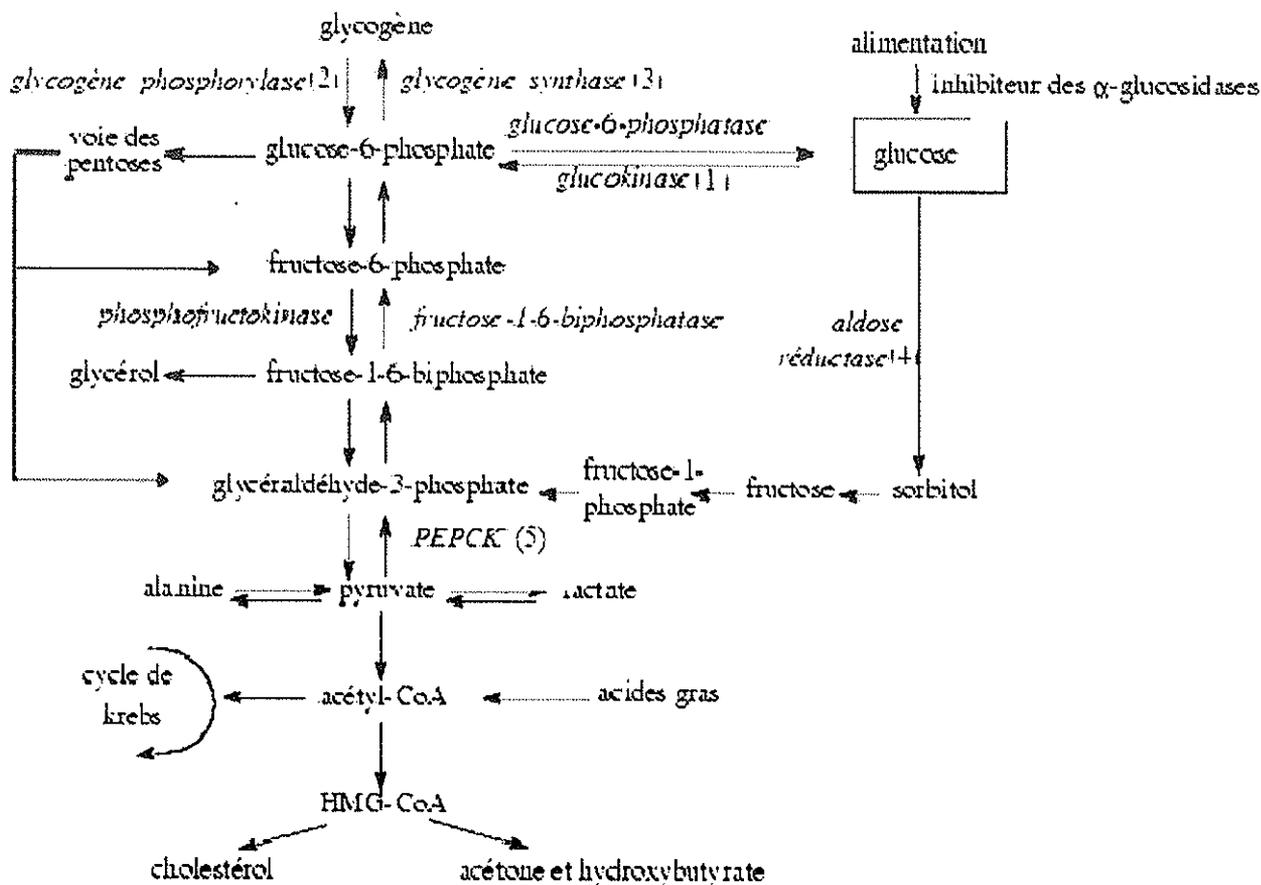
Il existe, de plus, des différences de structure et de fonction entre les récepteurs à l'insuline des différents tissus.

L'insuline agit sur le métabolisme des glucides, des protéides, des lipides et du potassium.

2.1. Action hypoglycémiant

L'action hypoglycémiant résulte de deux effets principaux qui sont la conséquence de modifications de la transcription des gènes contrôlant la synthèse d'enzymes :

- l'augmentation de la captation du glucose par certains tissus, en particulier le muscle squelettique et le tissu adipeux qui le métabolisent. La pénétration du glucose y est insulinodépendante. L'insuline fait migrer les transporteurs de glucose, intra-cytoplasmiques et donc inactifs, vers la membrane plasmique dans laquelle ils s'incorporent pour assurer la pénétration du glucose. Elle pourrait de plus activer les transporteurs déjà insérés dans la membrane. Ces transporteurs sont des canaux qui, ouverts, assurent une entrée passive de glucose dans les cellules en fonction d'un gradient de concentration.



- (1) *glucokinase*: activité augmentée par l'insuline
- (2) *glycogène phosphorylase*: activité diminuée par l'insuline
augmentée par le glucagon
- (3) *glycogène synthase*: activité augmentée par l'insuline
- (4) *aldose réductase*: transforme l'excès de glucose en sorbitol
- (5) *PEPCK*: *phosphoenol pyruvate carboxykinase* activité diminuée par l'insuline

Figure 8 : Régulation de la glycémie.

- la diminution de la libération du glucose par le foie.

L'insuline ne modifie pas la pénétration du glucose dans les hépatocytes qui lui sont normalement perméables, mais elle diminue sa libération.

Par ses effets enzymatiques, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et inhibe la transformation du glycogène en glucose. Elle augmente la transformation du glucose en glycogène en augmentant l'activité des enzymes glucokinase et glycogène-synthase.

2.2. Action sur les protides

L'insuline a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse.

Elle favorise la captation des acides aminés par les tissus, ce qui entraîne une diminution de leur concentration plasmatique à l'exception de deux d'entre eux : l'alanine, en raison de sa formation à partir du pyruvate, et le tryptophane dont la concentration relative s'élève, car, étant davantage fixé à l'albumine plasmatique, sa concentration s'abaisse moins que celle des autres acides aminés.

L'insuline inhibe la néoglycogénèse, c'est-à-dire la transformation des acides aminés en sucre.

2.3. Métabolisme glucidique

L'insuline favorise la lipogénèse et inhibe la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés. En absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par β -oxydation est très augmenté, avec production excessive d'acétyl-CoA à l'origine de la cétogénèse, c'est-à-dire de la production d'acétone et de β -hydroxybutyrate.

L'insuline favorise la libération de leptine par les adipocytes. La leptine, en agissant au niveau hypothalamique, réduit l'appétit et augmente la thermogénèse.

2.4. Transport du potassium

L'insuline, en augmentant la captation de potassium par les cellules, tend à entraîner une hypokaliémie. Elle a le même effet sur le magnésium. Une déficience en potassium diminue l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

2.5. Effets centraux

En agissant sur des récepteurs cérébraux, l'insuline pourrait moduler le comportement alimentaire. Une déficience en insuline provoquerait une libération de neuropeptide Y, responsable de l'augmentation de l'appétit et une diminution de la libération par les adipocytes de leptine ou protéine OB qui, en agissant au niveau hypothalamique, réduit l'appétit et augmente la thermogénèse.

3. Utilisations

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Alain P., Cote B., Lassmann-Vague V., Renard E., Bardelay D., Daubresse J.C. et Vidal 2007.

3.1. Indications

L'indication de l'insuline est le diabète insulino-dépendant, le diabète de la femme enceinte, le coma diabétique acido-cétosique. La posologie est adaptée en fonction des résultats de la mesure de la glycémie et de la glycosurie, reflet de l'effet immédiat de l'insuline, ainsi que des résultats de l'hémoglobine glycosylée, reflet de son effet au long cours.

3.2. Présentations

L'insuline utilisée en thérapeutique a d'abord été extraite du pancréas, soit de porc, soit de boeuf. L'insuline de porc diffère de l'insuline humaine par un acide aminé, l'insuline de boeuf par trois acides aminés.

Dans un premier temps, on a cherché une purification de plus en plus poussée de l'insuline d'origine animale, purification obtenue par chromatographie, ce qui a permis d'obtenir des insulines appelées « mono pic » ou « mono-composé ».

Dans un deuxième temps, l'insuline animale a été remplacée par l'insuline humaine obtenue, soit par transformation de l'insuline de porc par procédé chimique, soit par synthèse bactérienne par génie génétique. L'intérêt d'avoir des insulines de plus en plus purifiées et si possible identiques à l'insuline humaine, est de diminuer le risque de formation d'anticorps. Actuellement toutes les insulines sont d'origine biogénétique.

On distingue deux groupes d'insulines :

- les insulines dite humaines car de formule chimique identique à l'insuline humaine
- les analogues de l'insuline dont la formule chimique a été modifiée afin d'obtenir des propriétés différentes sur le délai, la durée d'action...

On dispose de plusieurs dispositifs pour administrer l'insuline en sous cutané : les seringues, les stylos et les pompes à insuline. Toutes les présentations contiennent 100 unités par millilitre.

Les seringues :

Une variété de seringues est disponible avec différentes tailles de gauge d'aiguille (plus la gauge est grande plus l'aiguille est fine), et de longueur d'aiguille (a une influence sur l'absorption de l'insuline). Le choix de la seringue doit être discuté avec le médecin ainsi que le volume de la seringue (entre 3 et 10 cc). L'insuline se présente en flacons.

Les stylos à insuline :

Les stylos permettent de transporter l'insuline d'une façon discrète. Quelques stylos utilisent des cartouches d'insuline remplaçables, d'autres modèles sont jetables. L'extrémité d'un stylo est équipée d'une aiguille courte et fine. Les utilisateurs tournent une bague de dosage pour sélectionner la quantité d'insuline désirée et appuient sur un piston pour administrer l'insuline une fois que l'aiguille est insérée en sous- cutané.

Les pompes à insuline :

Une pompe à insuline est un petit dispositif de la taille d'un téléphone mobile. Elle contient un réservoir d'insuline pour une autonomie d'environ 2 à 3 jours selon les besoins en insuline. L'insuline est administrée de façon continue par un dispositif de perfusion placé sous la peau. En plus du débit en continu l'utilisateur peut également programmer une dose supplémentaire pour couvrir les repas et les collations.

3.2.1. Les insulines pour stylos et flacons

En pratique, les insulines sont classées en fonction de la rapidité d'apparition de leur action et de la durée de cette action. On distingue ainsi les insulines de durée d'action très brève et brève, de durée d'action intermédiaire et de durée d'action prolongée.

Chez les personnes qui ne sont pas diabétiques, le pancréas fabrique de l'insuline pendant la digestion des repas, et il en fabrique également en dehors des repas et la nuit mais de façon moins importante. Avec trois repas par jour, l'évolution de la libération de l'insuline par le pancréas est la suivante :

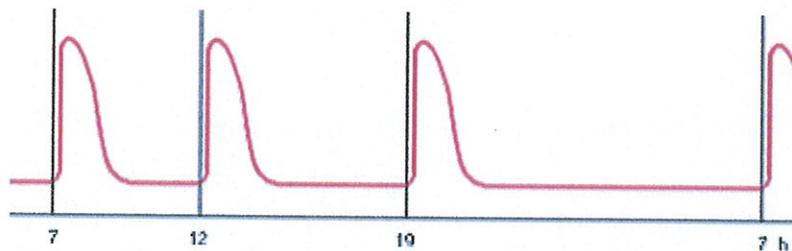


Figure 9: Sécrétion d'insuline chez une personne en bonne santé

Au moment des repas, les pics d'insuline provoquent la mise en réserve, dans le foie et les muscles, du sucre apporté par les aliments. En dehors des repas et la nuit, la baisse de l'insuline permet la libération du sucre qui a été mis en réserve dans le foie à la suite des repas. Ce mécanisme permet de ne manger que trois fois par jour, alors que les cellules du corps ont besoin de sucre 24 heures sur 24 pour fonctionner.

Au moment des repas, la quantité d'insuline fabriquée par le pancréas est plus ou moins importante selon la quantité d'aliments qui se transforme en sucre.

3.2.1.1. les insulines rapides et les analogues rapides de l'insuline

Les insulines rapides agissent rapidement et pendant seulement quelques heures.

On dispose de deux sortes d'insuline à effet rapide :

- Les insulines rapides qui débutent leur action environ 15 minutes après l'injection sous la peau et agissent pendant 4 à 6 heures. Ces insulines sont également appelées insulines ordinaires. Elles sont toutes limpides comme de l'eau.

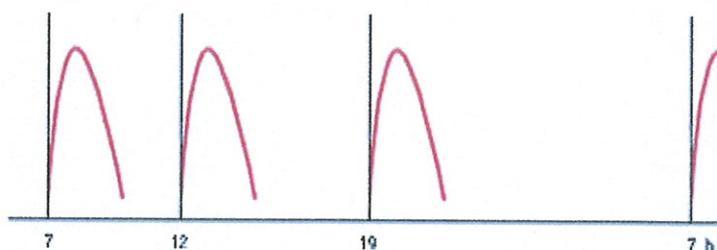


Figure 10 : Schéma du délai et de la durée d'action des insulines rapides ou ordinaires.

Il faut souligner que leur durée d'action est «dose dépendante», c'est-à-dire que leur durée d'action augmente avec la quantité injectée.

Actrapid®, Insuman Rapid® et Umuline Rapide® sont des insulines de ce type.

• *Les analogues rapides* sont des insulines dont la formule chimique a été modifiée par rapport à l'insuline humaine. Elles passent dans le sang seulement quelques minutes après avoir été injectés sous la peau, et leur durée d'action est de 2 à 3 heures et assez peu «dose dépendante» (la durée d'action varie beaucoup moins avec la quantité injectée que dans le cas de l'insuline rapide). Elles sont toutes limpides comme de l'eau.

Humalog®, NovoRapid® et Apidra®, sont des analogues de ce type.

Tableau V : Différences de formule chimique entre l'insuline humaine et les analogues rapides de l'insuline.

Insuline LISPRO (Humalog®)	Inversion de la proline et de la lysine en position 28 et 29 sur la chaîne B
Insuline ASPART (Novorapid®)	La proline en position B 28 est remplacé par un acide aspartique
Insuline GLULISINE (Apidra®)	Asparagine remplacée par lysine en B 3 et lysine remplacée par glutamine en B 29

Les analogues rapides permettent de faire l'injection juste avant le repas, avec un meilleur contrôle des glycémies postprandiales, et un moindre risque d'hypoglycémie à distance du repas.

Remarque : Dans un schéma insulinaire associant de l'insuline rapide avant les trois repas et de l'insuline retard à durée intermédiaire (12 h) le soir, le remplacement de l'insuline rapide par un analogue rapide peut poser des problèmes (tendance hyperglycémique en fin d'après-midi) car la durée d'action des analogues rapides est courte et non «dose dépendante». Si c'est le cas, il faut alors revoir les modalités de l'insuline basale : remplacement de l'insuline à durée intermédiaire (12 h) par de l'insuline à durée prolongée (24 h) le soir, ou injection d'insuline à durée intermédiaire (12 h) le matin et le soir.

3.2.1.2. les insulines intermédiaires

La durée d'action de l'insuline après injection sous-cutanée peut être prolongée lorsque la préparation contient de la protamine et/ou du zinc ; on obtient ainsi les insulines retard. Les insulines retard ont un début d'action plus tardif et un effet plus prolongé.

Les insulines à durée intermédiaire débutent leur action 30 à 45 minutes après l'injection sous la peau, et agissent pendant 10 à 16 heures selon les insulines et selon les diabétiques.

L'adjonction de protamine, protéine extraite de laitance de poisson, à l'insuline, en réduit la solubilité et s'accompagne d'une précipitation des complexes insuline-protamine. Injectée en sous-cutané le complexe subit une protéolyse qui libère progressivement l'insuline. Lorsque protamine et insuline sont en quantité égale dans la préparation, l'insuline est dite isophane, permettant son mélange avec de l'insuline rapide sans que cette dernière ne se transforme en insuline-protamine.

On nomme ces insulines aussi « NPH » pour Neutral Protamine Hagedorn (nom du chercheur Danois à qui l'on doit de nombreuses contributions en ce domaine).

Elles ont une action plus importante au cours des six premières heures qu'au cours des six dernières heures :

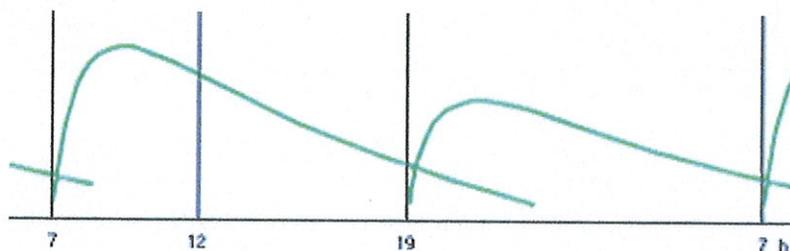


Figure 11 : Schéma du délai et de la durée d'action des insulines intermédiaires ou NPH.

Les insulines Insulatard NPH®, Insuman Basal® et Umuline NPH® sont des insulines de ce type.

Toutes les insulines de type NPH, et les mélanges contenant de l'insuline de type NPH, ont un aspect laiteux et nécessitent d'être homogénéisées (en retournant une dizaine de fois le flacon ou le stylo) avant d'être injectées.

L'adjonction d'un excès de zinc à pH neutre entraîne la formation d'un précipité, soit dit amorphe (semi-lente), soit cristallisée (ultra-lente) dont les particules une fois injectées sont ainsi solubilisées plus ou moins lentement. L'association zinc-protamine est un autre moyen d'obtenir des insulines ultra-lentes.

Les insulines «de type zinc» agissant une douzaine d'heures ne sont plus commercialisées en France.

3.2.1.3. Les analogues lents

Les analogues lents ou analogues d'action prolongée débutent leur action 1 à 2 heures après l'injection sous la peau, et agissent pendant 20 à 24 heures selon les insulines et selon les diabétiques :

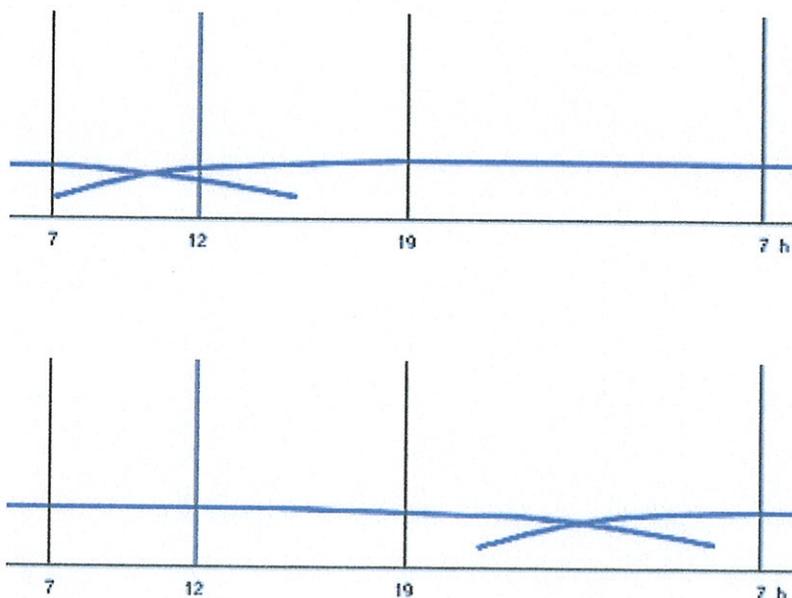


Figure 12: Schéma du délai et de la durée d'action des analogues lents de l'insuline

Les analogues Lantus® et Levemir® sont de ce type.

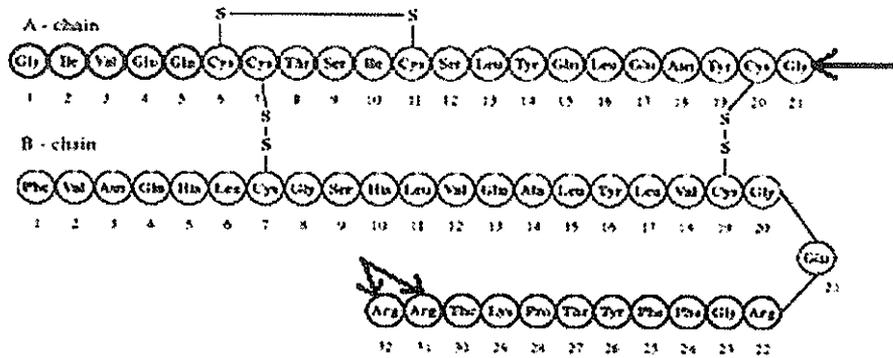


Figure 13 : Lantus®

Tableau VI : Différences de formule chimique entre l'insuline humaine et les analogues lents de l'insuline.

Insuline glargine (Lantus®)	Asparagine remplacée par glycine en A 21 et ajout de 2 arginine en B 31 et B32
Insuline detemir (Levemir®)	Ajout d'un AG (acide myristique C 14) en B 29

Contrairement aux insulines de type NPH, les flacons d'analogues lents ne contiennent pas de l'insuline et une substance destinée à ralentir la libération de l'insuline lorsqu'elle a été placée sous la peau, mais ils contiennent des molécules d'insuline modifiées pour que la libération soit progressive lorsque l'analogue a été placé sous la peau.

Ils sont limpides comme de l'eau et ne nécessitent pas d'être homogénéisés avant injection.

Par ailleurs, il ne faut ni mélanger ces insulines à une autre insuline dans la même seringue ou un même stylo ; ni les diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation.

Par contre, il est parfaitement possible de faire au même moment, mais en deux endroits différents, une injection d'un analogue lent et une injection d'une insuline rapide ou d'un analogue rapide.

Les insulines «de type zinc» agissant 24 heures ne sont plus commercialisées en France.

Tableau VII: Avantages/inconvénients de Levemir® et Lantus® en comparaison avec l'insuline NPH.

Avantages	Inconvénients
profil d'activité plus stable sans véritable pointe d'activité	ne peuvent être mélangées à d'autres insulines
glycémies matinales meilleures	risque de confusion avec les insulines rapides
moins d'hypoglycémies	maniabilité limitée en cas d'activité sportive

3.2.1.4. Mélanges d'insulines

Comme la rapidité et la durée d'action des insulines sont variables selon leur type, et que plus l'insuline agit rapidement, plus son action est de courte durée, il peut être nécessaire d'utiliser un mélange d'insulines pour avoir une action rapide après l'injection et néanmoins une durée d'action prolongée.

Pour cela, on peut utiliser :

- Soit un mélange «déjà prêt» dans le flacon ou le stylo vendus par le pharmacien.

Ces mélanges sont toujours faits avec de l'insuline NPH et de l'insuline rapide ou un analogue rapide, et ont une durée d'action d'une douzaine d'heures.

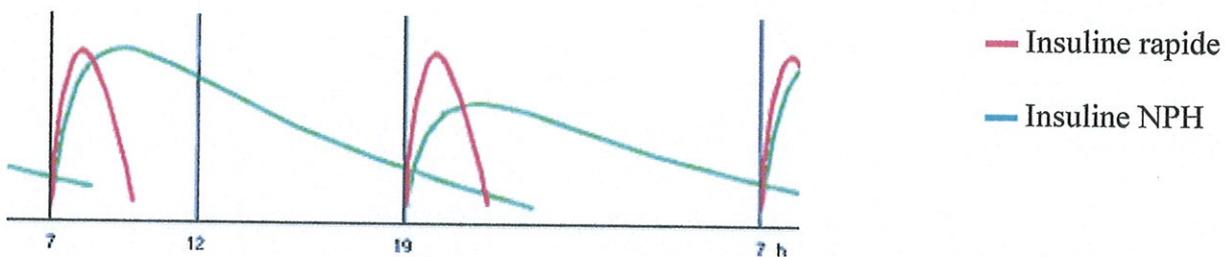


Figure 14: Schéma du délai et de la durée d'action d'un mélange d'insuline rapide et NPH.

Les insulines Insuman Comb 15®, Insuman Comb 25®, Insuman Comb 50®, Umuline Profil 30®, sont des mélanges d'insuline rapide et d'insuline NPH. Le chiffre indiqué correspond au pourcentage d'insuline rapide.

Les insulines Humalog Mix25®, Humalog Mix50®, NovoMix 30® et NovoMix 50® sont des mélanges d'un analogue rapide et d'insuline de type NPH. Le chiffre indiqué correspond au pourcentage d'analogue rapide.

- Soit un mélange que l'on fait soi-même dans une seringue avec de l'insuline rapide et de l'insuline NPH (on ne peut pas mélanger un analogue lent avec une autre insuline).

L'intérêt du mélange que l'on fait soi-même est de pouvoir fixer séparément les doses d'insuline rapide et d'insuline retard.

Précautions:

- Si on fait du sport de façon soutenue un après-midi par semaine, un mélange «déjà prêt» (ex : Novomix 30®...) administré le matin risque fort d'entraîner soit des glycémies élevées le matin si on baisse la dose pour éviter l'hypoglycémie l'après-midi, soit des glycémies correctes le matin mais au prix d'un risque accru d'hypoglycémies l'après-midi si on ne baisse pas la dose d'insuline.

- Si un repas, nettement plus important que d'habitude, est pris le soir, l'augmentation de la dose d'un mélange «déjà prêt» risque de conduire à une hypoglycémie nocturne tardive, tandis que l'absence de modification de la dose conduira à une hyperglycémie pendant la plus grande partie de la nuit.

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des différents types d'insulines (1).

Type d'insuline	Délai d'action	Durée d'action	Moment d'injection
Insuline rapide (ou rapide "humaine")	30-60 minutes	7-10 heures	30 minutes avant le repas
Analogue rapide de l'insuline (ou insuline ultra-rapide)	5-15 minutes	4-6 heures	Juste avant le repas (2)
Insuline NPH (ou intermédiaire ou semi lente)	1-4 heures	12-18 heures	A définir avec votre médecin
Insuline Lente ou analogue lent)	2-4 heures	20-24 heures	A définir avec votre médecin
Mélange fixe analogue rapide + NPH	5-15 minutes	15-24 heures	Juste avant le repas (2)
Mélange fixe insuline rapide + NPH	30-45 minutes	18-20 heures	30 minutes avant le repas

(1) L'évolution dans le temps de l'action d'une insuline peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Les données présentées dans ce tableau sont donc uniquement indicatives.

(2) Dans les 15 minutes précédant le repas. Quand la quantité de nourriture est difficile à prévoir (notamment pour l'enfant, les personnes âgées ou malades), l'injection d'analogue rapide ou de mélange analogue rapide + NPH peut même se faire juste après le repas.

Tableau IX : Liste des insulines commercialisées (mise à jour au 1^{er} juillet 2007).

Nom	Laboratoire	Flacon 100 UI/ml	Cartouche 100 UI/ml 3 ml	Stylo pré-rempli jetable 100 UI/ml 3ml de 1 en 1	Stylo pré-rempli jetable 100 UI/ml 3ml de 2 en 2
Analogues rapides					
Humalog	Lilly				
NovoRapid	Novo Nordisk				
Apidra	Sanofi-Aventis				
Insulines rapides					
Umluline Rapide	Lilly				
Actrapid	Novo Nordisk				
Insuman Rapid	Sanofi-Aventis				
Insulines intermédiaires (NPH protamine isophane)					
Umluline NPH	Lilly				
Insulatard NPH	Novo Nordisk			 	
Insuman Basal	Sanofi-Aventis				
Analogues d'action prolongée					
Levemir	Novo Nordisk				
Lantus	Sanofi-Aventis				
Analogues mélanges fixes					
Humalog Mix25	Lilly				
Humalog Mix50	Lilly				
NovoMix 30	Novo Nordisk				
NovoMix 50	Novo Nordisk				
NovoMix 70	Novo Nordisk				
Insulines mélanges fixes					
Umluline Profil 30	Lilly				
Insuman Comb 15	Sanofi-Aventis				
Insuman Comb 25	Sanofi-Aventis				
Insuman Comb 50	Sanofi-Aventis				

Les insulines Mixtard 10, 20, 30, 40 et 50 de Novo Nordisk sont retirées du marché à partir du 1^{er} octobre 2007

Les mélanges d'insuline contiennent de l'insuline rapide et de l'insuline NPH ou de l'analogue rapide et d'insuline NPA analogue.

Le chiffre qui suit le nom de l'insuline correspond au pourcentage d'insuline rapide.

3.2.2. Les pompes à insuline

3.2.2.1. Les pompes à insuline externes

Une pompe à insuline permet une administration en continu de l'insuline (débit basal), adaptée aux besoins de l'utilisateur, avec des doses supplémentaires d'insuline (bolus) si nécessaire. Les patients programment la pompe pour administrer le débit basal (quantité d'insuline dont le corps a besoin pour maintenir l'objectif glycémique en dehors des repas) et les bolus en utilisant les touches sur la face avant de la pompe.

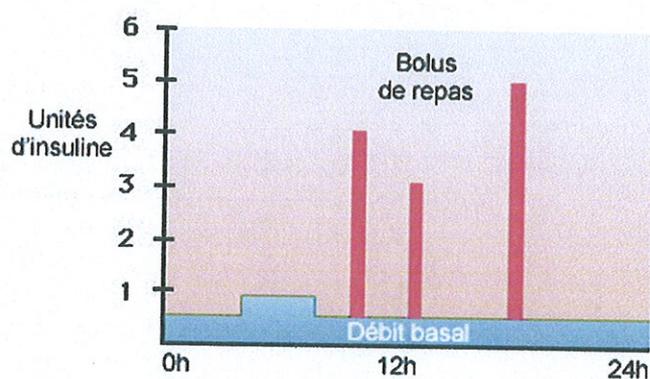


Figure 15 : Schéma d'administration de l'insuline par une pompe externe à insuline.

Une pompe est plus proche du fonctionnement normal du pancréas, en délivrant de l'insuline de façon continue avec un minimum de variation et de variabilité d'absorption. Ceci permet un meilleur contrôle de la glycémie pour la majorité des patients et une diminution du nombre d'hypoglycémies et hyperglycémies.

Les pompes sont des dispositifs médicaux, elles portent donc le marquage CE. Depuis plus de 25 ans, la technologie et le confort des pompes à insuline ont énormément évolué. Les pompes à insuline sont devenues plus petites, très fiables et bien plus faciles à utiliser. Elles peuvent être programmées et utilisées par presque tous les patients

La surveillance de la glycémie est essentielle pour les personnes utilisant une pompe à insuline. Un minimum de 6 glycémies capillaires par jour est nécessaire afin d'utiliser la pompe d'une façon optimale. Les pompes à insuline ont la taille d'un téléphone mobile.

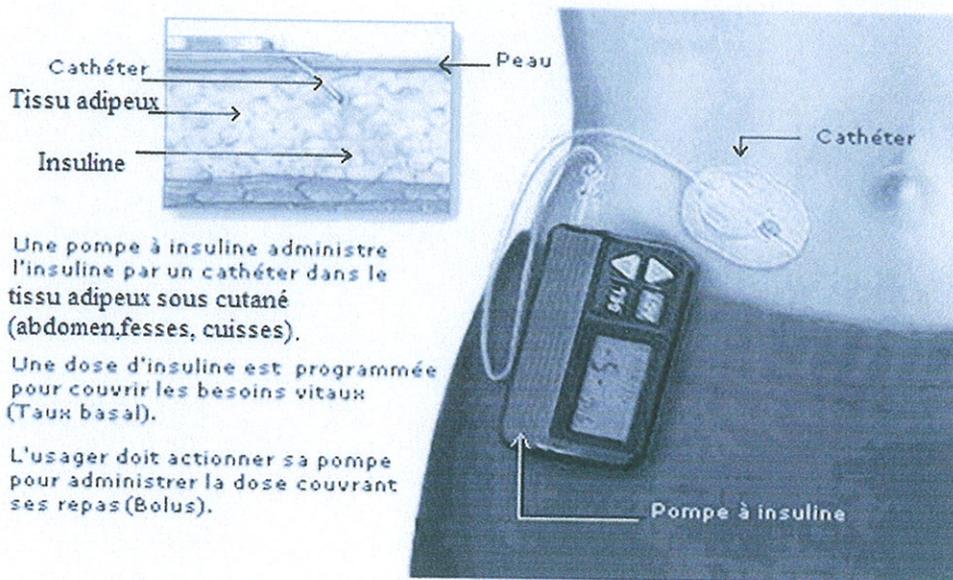


Figure 16 : Photo d'une pompe à insuline externe.

La plupart du temps, les pompes à insuline utilisent de l'insuline ou analogue ultra rapide. En utilisant tout le temps le même type d'insuline, la thérapie par pompe est plus prévisible que la thérapie par injections, qui combine les insulines intermédiaires et lentes. Une pompe à insuline permet également une plus grande flexibilité dans le dosage de l'insuline délivrée. Avec l'insulinothérapie par pompe les patients peuvent plus facilement s'adapter aux événements spontanés, tels que les collations, les repas retardés ou avancés, les repas prolongés, le travail en roulement, les heures de travail prolongées. Grâce au débit basal en continu les patients n'ont plus besoin de prendre leurs repas à des heures fixes.

Avec une pompe à insuline, l'insuline est délivrée via un dispositif de perfusion (micro cathéter), inséré en sous cutané. Le dispositif de perfusion peut rester en place pendant 2 à 3 jours. Les pompes à insuline suppriment le besoin d'injections fréquentes. Les dispositifs de perfusion permettent la déconnexion rapide pour la douche, la natation, les sports de contact, les moments intimes. La première pompe à insuline a été créée il y a plus de 25 ans. Aujourd'hui on compte plus de 12 000 personnes de tout âge, traitées par pompe à insuline externe en France.

Même si cela est rare, les pompes peuvent tomber en panne comme n'importe quel appareil électronique. Chaque utilisateur doit savoir comment basculer vers un traitement par injection pour une courte période de temps.

Dans de rares cas le site d'insertion peut devenir irrité ou infecté. Cela peut être évité en nettoyant correctement le site d'insertion. Dans la plupart des cas un changement de site résoudra le problème.

Pour quelques patients, la pompe à insuline est perçue comme une gêne car la pompe est portée 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Une période d'adaptation peut y remédier.

Le cathéter est formé d'un tube très fin en plastique, protégé d'un pansement transparent, ce qui lui permet de bien rester en place. La mise en place du cathéter se fait sous anesthésie locale (patch EMLA®) et est donc indolore. Il faut cependant prendre quelques précautions d'hygiène élémentaires lors de cette mise en place:

- se laver les mains et les passer à l'alcool.
- désinfecter le site d'implantation du cathéter.
- piquer ensuite en sous-cutané.
- une fois le cathéter en place, retirer l'aiguille.

Il faut inspecter le cathéter régulièrement (au moins une fois par jour) et le changer en cas de doute (sa durée d'implantation ne doit pas dépasser la semaine). Les sites d'implantation possibles du cathéter sont les mêmes que ceux des injections, avec en supplément le dos (pratique pour les plus jeunes).

Contrairement à d'autres pays, en France, la pompe est remboursée par la sécurité sociale. La raison pour laquelle la pompe n'est pas plus utilisée en France serait apparemment un problème de manque d'information.

Liste des Contre-indications et Précautions :

1. non compliance vis-à-vis du traitement (visites, auto surveillance)
2. mauvaise acceptation du diabète
3. état psychologique instable
4. gêne extrême vis-à-vis de la visibilité de la pompe
5. isolement social
6. rétinopathie non stabilisée
7. complications invalidantes
8. âge extrême

3.2.2.2. Les pompes à insuline implantables

Une pompe à insuline implantable fonctionne de la même manière qu'une pompe à insuline externe, avec 2 différences majeures :

- Elle est implantée sous la peau (la plupart du temps dans l'abdomen).
- L'insuline est délivrée dans la cavité péritonéale et non dans les tissus sous cutanés.

Une pompe implantable a la forme d'un disque de 8.1cm de diamètre et de 2cm d'épaisseur. Elle est programmée en utilisant un communicateur externe. Le communicateur a la taille d'un agenda électronique.

Les pompes implantables utilisent une insuline spéciale, hautement concentrée. Elles sont remplies tous les 2 à 3 mois, selon les besoins en insuline du patient. Actuellement, les pompes à insuline implantables ne sont utilisées que dans plusieurs centres en Europe, par des médecins spécialisés. Elles sont par ailleurs encore le plus souvent utilisées dans le cadre d'études cliniques.

La pompe est marquée CE. En France elle est utilisée en hôpital public dans le cadre d'une étude clinique car l'insuline qui est utilisée (Insuplan 400 - Aventis) n'a pas d'agrément collectivité (mais a l'AMM en France).

3.2.3. l'insuline inhalée

Exubera® : Arrêt de commercialisation octobre 2007.

L'insuline à inhaler Exubera®, commercialisé par le laboratoire Pfizer n'est plus disponible aux USA et dans certains pays européens où elle était distribuée.



Figure 17 : Photo d'Exubera ®

Résultat d'un programme de développement conjoint entre le groupe Sanofi-Aventis et Pfizer, Exubera® était une insuline pré-prandiale (utilisée avant les repas) d'action rapide avec un pic d'action situé entre 30 et 90 minutes et administrée au moyen d'un dispositif d'inhalation de marque déposée, mis au point par Nektar Therapeutics.

Exubera® représentait la dernière innovation en matière de délivrance d'insuline et constituait la première option thérapeutique non injectable à être disponible aux États-Unis et en Europe depuis la découverte de l'insuline.

En dépit de la lourde charge de la promotion d'Exubera®, les ventes étaient minuscules, avec des prescriptions s'élevant à moins d'1% du marché de l'insuline aux USA. Bien que les essais cliniques ont démontré une efficacité d'Exubera® semblable à celle des insulines à courte durée d'action, mais sans les aiguilles, une foule de préoccupations ont surgi, y compris des inquiétudes au sujet de la toxicité pulmonaire, et sur sa capacité à parvenir à une réduction de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) en dessous de 7%.

Ses inconvénients proviennent du fait qu'il s'agit d'une poudre qui pourrait être irritante pour les voies aériennes, entraînant toux, dyspnée, pharyngite et d'être plus coûteuse que l'insuline injectable.

Enfin, les compagnies d'assurance étaient réticentes à rembourser Exubera, car elle ne contrôle pas la glycémie mieux que l'insuline ordinaire. Exubera coûtait environ 3.5 € par jour, comparativement à 1.4 € à 2 € par jour pour l'insuline à injecter.

3.3. Administration

L'insuline, inactive par voie buccale, s'administre par voie parentérale : voie intraveineuse en solution injectable en cas de coma hyperglycémique, habituellement voie sous-cutanée profonde sous forme de suspension injectable.

Le but du traitement est de combiner les administrations d'insuline à durée d'action différente (insuline d'action rapide, intermédiaire, lente) pour obtenir des concentrations plasmatiques proches de l'insulinémie physiologique sans toutefois multiplier le nombre d'injections.

Les malades s'administrent eux-mêmes leur insuline par voie sous-cutanée. Ils utilisent, en fonction de leur cinétique d'action, trois types d'insulines : à action rapide et brève (durée 5 à 8 h.), à action intermédiaire (durée 12 à 18 h.) et à action prolongée (durée environ 24 h.). L'utilisation combinée de ces types d'insuline permet aux malades d'obtenir une insulinémie dont la concentration au cours du nyctémère tend à se rapprocher de l'insulinémie physiologique.

L'administration d'insuline par pompe à vitesse d'injection programmable, pompes externes et pompes implantables, est possible. L'administration par voie nasale a également été proposée. De plus l'apport d'insuline par des greffes de cellules de Langerhans est actuellement envisagé.

Les études en cours permettent d'envisager la possibilité d'administrer l'insuline par voie nasale, bronchique et même orale.

3.4. Effets indésirables

L'insuline peut avoir les effets indésirables suivants :

- Hypoglycémie se traduisant par une sensation de faim, des sueurs, un épuisement musculaire, des troubles neuropsychiques, coma en cas de surdosage. L'hypoglycémie peut être corrigée par la prise de sucre par voie buccale ou si nécessaire par perfusion intra-veineuse, ou encore par injection d'un hyperglycémiant comme le glucagon ou le diazoxide en attente de la prise de glucose.
- insulino-résistance nécessitant une augmentation de la posologie. Il semble que la diminution de l'apport alimentaire d'acides gras saturés et l'augmentation de celui des acides gras monoinsaturés puissent réduire la gravité de l'insulino-résistance.
- Réactions locales aux injections d'insuline : prurit, induration, atrophie ou hypertrophie du tissu adipeux local.
- Diminution du potassium plasmatique.

V. Insulinothérapie

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Berger W., Hervouet A., Sachon C, Benhamou P.Y. et le CD Aventis.

1. Les quatre règles de l'insulinothérapie

Le respect des 4 règles suivantes de l'insulinothérapie est nécessaire pour obtenir un bon équilibre glycémique:

- régler la glycémie du réveil en évitant l'hypoglycémie nocturne
- effectuer la triple adaptation des doses
- garder le même territoire d'injection au même moment de la journée
- savoir prévenir et traiter l'hypoglycémie

1^{ère} règle: s'assurer de l'absence d'hypoglycémies nocturnes trop fréquentes et d'hyperglycémies au réveil. L'objectif est d'obtenir au moins 5 jours sur 7 une glycémie au réveil inférieure ou égale à 1,60 g/l et une absence d'hypoglycémie nocturne au moins 6 jours sur 7.

Pour ce faire, il convient parfois d'administrer l'injection d'insuline retard du dîner au coucher (c'est-à-dire vers 22 ou 23 heures). De plus, on doit conseiller au malade de contrôler sa glycémie au coucher et de prendre une collation calibrée en fonction des résultats lorsque la glycémie est inférieure à 1,60 g/l. En effet, lorsque la glycémie au coucher est inférieure à 1,60 g/l, on observe statistiquement 50 % d'hypoglycémies nocturnes (< 0,50 g/l) le plus souvent asymptomatiques.

2^{ème} règle : apprendre au malade la triple adaptation des doses

C'est-à-dire :

- d'une part l'*adaptation rétrospective* en fonction des résultats glycémiques des 2 à 3 jours précédents. Ainsi, il convient de modifier la dose de l'insuline retard injectée le soir en fonction des résultats des glycémies du matin, et de même la dose d'insuline rapide injectée le matin en fonction des résultats des glycémies de la matinée et du midi, la dose d'insuline rapide du midi en fonction des résultats glycémiques de l'après-midi et de la glycémie qui précède le dîner.

- d'autre part, une *adaptation immédiate*, basée sur la glycémie du moment : augmentation de la dose d'insuline rapide d'une ou 2 unités si la glycémie est élevée.

C'est la « gamme » d'insuline.

EXEMPLE DE PRESCRIPTION D'UNE « GAMME » D'INSULINE

Chez une personne de 60 kg sur la base de 0,7 U/kg/jour répartie en 0,4 U/kg pour les insulines retard et 0,3 U/kg pour les insulines rapides.

Insuline NPH (Umuline ®, Insuman ®...) 12 unités le matin et 12 unités le soir + Insuline rapide (Ordinaire ®, Actrapid ®...) en fonction de la glycémie instantanée.

Tableau X : tableau des unités d'insuline à administrer en fonction de la glycémie capillaire.

Glycémie (g/l)	Matin	Midi	Dîner	Coucher
< 0,80	5 UI après resucrage	5 UI après resucrage	5 UI après resucrage	collation
≥ 0,80	5 UI	5 UI	5 UI	collation
≥ 1,20	6 UI	6 UI	6 UI	collation
≥ 1,60	7 UI	7 UI	7 UI	0 UI
≥ 2	8 UI	8 UI	8 UI	0 UI

• enfin, une *adaptation prospective* tenant compte essentiellement de 2 paramètres : la quantité de glucides du repas à venir et l'activité physique prévisible des heures suivantes.

Le patient doit aussi tenir compte de la nature de l'insuline rapide qu'il s'injecte : l'insuline rapide classique doit être injectée entre 30 et 45 minutes avant le repas, alors que l'analogue de l'insuline (lispro) à résorption rapide, doit s'injecter au début du repas.

Avec le schéma « basal-prandial », pour calculer sa dose d'insuline rapide à injecter avant le repas, le diabétique bien éduqué doit répondre à 4 questions :

1. que vais-je manger ? (= adaptation prospective)
2. quelle va être mon activité physique ? (= adaptation prospective)
3. comment étaient mes glycémies correspondant à la durée d'action de cette injection les jours précédents ? (= adaptation rétrospective)
4. comment est ma glycémie instantanée ? (= adaptation immédiate)

3^{ème} règle : garder le même territoire d'injection pour un moment donné de la journée mais en variant de quelques centimètres le point d'injection afin d'éviter la constitution de lipohypertrophies perturbant de façon anarchique la résorption de l'insuline. On conseille en général d'injecter l'insuline retard du soir dans les cuisses, si besoin en réalisant une injection oblique à 45° afin d'assurer une résorption lente de l'insuline injectée strictement en sous cutané. L'insuline du matin et du midi peut être injectée selon le choix du malade dans le ventre ou dans le bras. L'injection se fait perpendiculairement à la peau, avec des aiguilles de 8 mm ou 12 mm ou 15 mm selon l'épaisseur du panicule adipeux. Donc à chaque injection (matin, midi, soir) son territoire.

4ème règle : apprendre au malade à prévenir et à traiter l'hypoglycémie.

En effet, équilibrer un diabète insulino-dépendant, c'est-à-dire obtenir une glycémie moyenne autour de 1,50 g/l n'est pas possible, sans provoquer des hypoglycémies (inférieures à 0,50 g/l) répétées.

Encore faut-il que ces hypoglycémies ne soient ni trop sévères ni trop fréquentes, entravant la vie sociale ou professionnelle du malade. Force est en général d'accepter 2 à 3 hypoglycémies modérées par semaine.

2. Les schémas thérapeutiques théoriques

Il est maintenant bien démontré qu'un bon équilibre glycémique (HbA1C < 7 % pour une normale de 4 à 5,6, soit une glycémie moyenne inférieure à 1,50 g/l) permet de prévenir l'apparition des complications sévères de microangiopathie (rétinopathie, glomérulopathie et neuropathie).

Pour ce faire, les schémas d'insulinothérapie actuellement proposés visent à reproduire l'insulino-sécrétion physiologique. En effet, le sujet normal présente une insulino-sécrétion basale continue, persistant y compris après plusieurs jours de jeûne, à laquelle viennent s'ajouter des pics insulino-secrétoires adaptés lors des repas. La plupart des diabétologues ont donc adopté un schéma dit « basal bolus » réalisé :

- soit par l'association de bolus d'insuline rapide injectés avant chaque repas (au moins 3 par jour) à une insulinothérapie de base réalisée de façon variable selon les malades et selon les équipes : injection d'insuline semi-retard ou d'insuline retard matin et soir ou seulement le soir.
- soit par l'utilisation d'une pompe portable perfusant par voie sous cutanée de l'insuline rapide avec un débit de base continu éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes et des bolus à la demande avant les repas.

Voici quelques schémas d'insulinothérapie :

- Une seule injection le matin d'insuline à durée prolongée, ou d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline à durée prolongée :

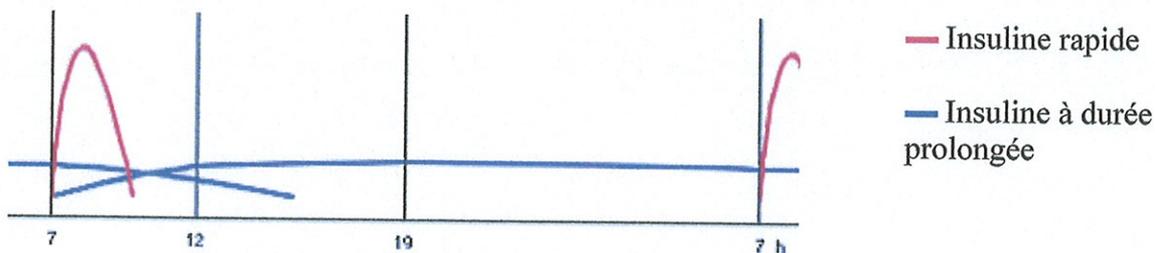


Figure 18 : schéma d'insulinothérapie à une injection journalière.

Il y a relativement trop d'insuline la nuit et pas assez le jour, avec un contrôle insuffisant de la glycémie pendant la journée et un risque d'hypoglycémie la nuit.

- Une injection le matin et le soir d'une insuline à durée intermédiaire, ou d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline à durée intermédiaire :

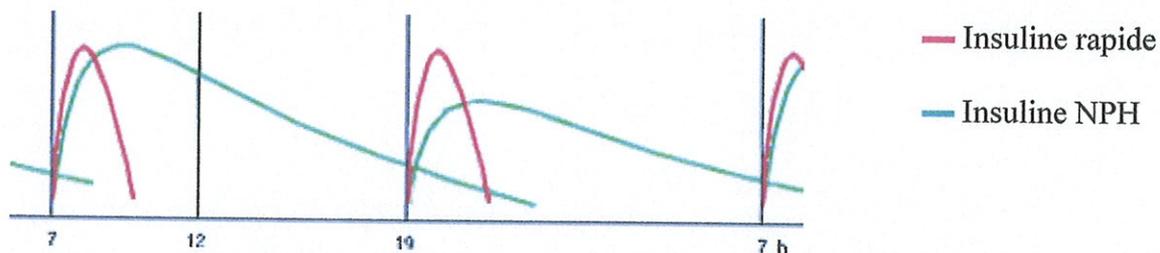


Figure 19 : schéma d'insulinothérapie à deux injections journalières.

C'est nettement mieux car la quantité d'insuline pendant la journée peut être nettement plus importante que celle nécessaire pour la nuit.

Il y a donc un meilleur contrôle de la glycémie pendant la journée, et moins de risque d'hypoglycémie la nuit.

D'autre part, en utilisant deux mélanges, on peut fixer de façon indépendante les doses nécessaires pour la matinée, l'après-midi, la soirée et la nuit.

- Une injection d'une insuline à durée intermédiaire ou à durée prolongée le soir pour assurer le besoin de base dans l'intervalle des repas, et une injection d'insuline rapide le matin, à midi et le soir pour s'occuper des repas, de façon à reproduire au mieux ce qui se passe chez les personnes non diabétiques.

Ces schémas insuliniques sont également appelés «basal-bolus»:

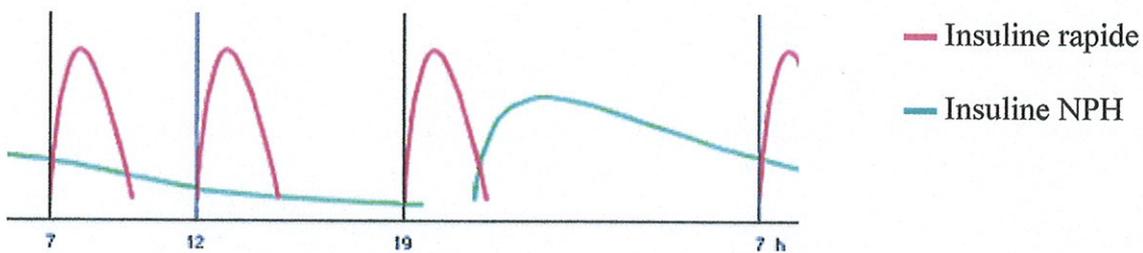


Figure 20 : schéma insulinique basal-bolus avec une insuline NPH.

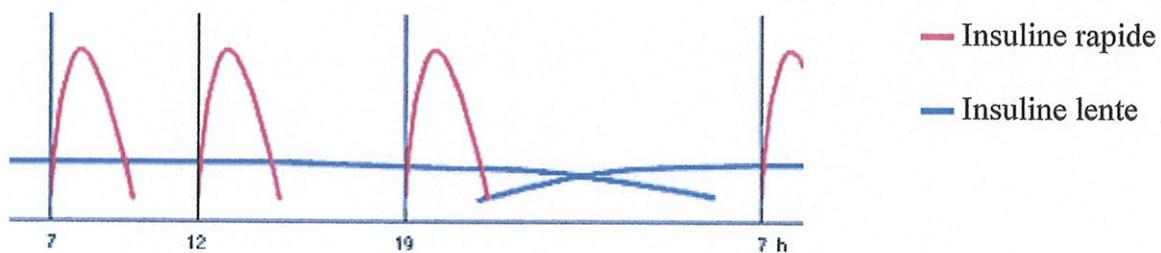


Figure 21: schéma insulinique basal-bolus avec une insuline lente.

Les avantages des deux injections se retrouvent, avec en plus :

- la possibilité d'horaires de repas plus souples,
- la possibilité de varier la quantité d'aliments à chaque repas en modifiant la quantité d'insuline avant chaque repas,
- et la possibilité de modifier l'activité physique et l'alimentation d'une journée sans que cela ne se répercute sur les glycémies du lendemain.

Ce type de traitement est très intéressant si par suite de sa profession on a des horaires de travail irréguliers, ou si on a une activité physique professionnelle ou sportive très variable selon les jours, ou encore chez les femmes enceintes diabétiques.

Ce peut aussi être un choix personnel, si on veut contrôler au mieux son diabète.

D'autre part, les injections d'insuline rapide avant les repas peuvent être effectuées très facilement à domicile, à la cantine ou au restaurant, avec un stylo injecteur d'insuline.

L'important n'est pas le nombre d'injections, mais la maîtrise des glycémies tout au long de la journée et de la nuit.

Dans de rares cas une seule injection par jour permet d'obtenir des glycémies moyennement satisfaisantes, au prix d'une alimentation particulière très fractionnée (5 à 7 petits repas répartis dans la journée, avec très peu d'aliments ayant un fort pouvoir hyperglycémiant). Ce type de traitement n'est donc que rarement utilisé.

Le contrôle du diabète est habituellement moyennement satisfaisant avec deux injections par jour d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline retard, et le risque d'hypoglycémie la nuit est moindre qu'avec une seule injection d'insuline.

Dans d'autres cas, soit par nécessité, soit par choix, on peut utiliser plus de deux injections par jour pour avoir plus de liberté par rapport aux repas et à l'activité physique. Cela permet d'adapter son traitement à sa vie quotidienne au lieu d'être obligé d'adapter sa vie à son diabète.

Il n'y a pas de règle absolue pour fixer le nombre d'injections par jour, car chaque diabétique est un cas particulier, mais l'expérience montre que :

- un traitement avec deux injections donne des résultats glycémiques toujours nettement meilleurs qu'avec une seule injection (même chez les enfants diabétiques, on ne fait pas moins de deux injections par jour),
- un traitement avec plus de deux injections peut être nécessaire pour obtenir de meilleurs résultats qu'avec deux injections,
- l'apparition des complications est d'autant moins fréquente que le contrôle glycémique est meilleur et qu'il y a plusieurs injections par jour (car plus on augmente le nombre d'injections, plus on se rapproche de ce qui se passe chez les personnes qui ne sont pas diabétiques).

Le type d'insuline et le nombre d'injections sont un compromis qui dépend de l'acceptation du diabétique, de ses possibilités d'auto surveillance glycémique, de son âge, de son poids, de son activité professionnelle, de ses horaires de travail, de ses activités sportives, de ses habitudes alimentaires, de l'ancienneté et de la stabilité du diabète, de l'existence de complications, et bien sûr de la qualité du contrôle glycémique apporté par le schéma insulinique en cours.

VI. Conseils à l'officine

1. Conseils pour une bonne utilisation de l'insuline

Le contenu de ce paragraphe est tiré de l'ouvrage de Lacroix A.

Conservation : Les réserves d'insuline se conservent entre +2 et +8° C et à l'abri de la lumière jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Les insulines en cours d'utilisation, elles, se conservent à température ambiante (<25°C) et à l'abri de la lumière pendant 1 mois maximum.

Administration : L'administration de l'insuline se fait en général en SC (IV en cas d'urgence et IM possible mais très peu utilisée car le délai d'action est plus variable). La vitesse d'absorption et donc le délai d'action varient en fonction du site d'injection.

Tableau XI : Les différents sites d'injection de l'insuline.

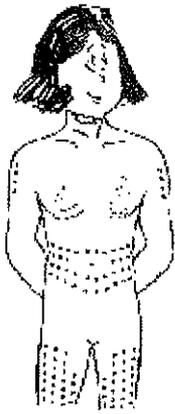
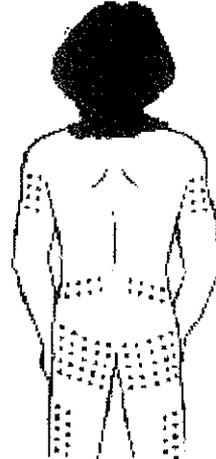
	
La partie externe supérieure des bras L'abdomen	Le devant et le côté des cuisses. Les surfaces supéro-externes des fesses et du bas du dos

Tableau XII : Vitesse de l'absorption de l'insuline en fonction du site d'injection.

Sites d'injection	vitesse d'absorption
Bras	intermédiaire
Abdomen	rapide
Fesses	lente
Cuisses	lente

Le site d'injection ne doit pas être le siège d'une activité musculaire (éviter le bras avant un match chez le tennisman). De plus, il est préférable de varier le point d'injection au sein d'un même site.

Les étapes de l'injection d'insuline :

1. sortir l'insuline au moins 1 heure avant l'injection (le froid diminue la vitesse d'absorption et l'injection d'une insuline froide est douloureuse)
2. se laver les mains

seringue	stylo
3.préparer la seringue	3.placer la cartouche et l'aiguille et remettre
4.agiter la flacon par retournement	le stylo à 0 si besoin
5.prélever le nombre d'unités	4. sélectionner la dose
6.agiter la seringue	5.remettre en suspension par retournement
7.chasser les bulles d'air	6.enlever le protège aiguille
8.injecter	7.rectifier la dose/chasser les bulles d'air
9.jeter l'aiguille et seringue	8. injecter
	9.attendre 5 à 10 secondes avant de retirer l'aiguille
	10.oter l'aiguille et la jeter
	11.replacer capuchon du stylo

L'injection de l'insuline se fait soit perpendiculairement avec ou sans pli cutané soit à 45°. Un bon pli cutané s'effectue avec uniquement l'index et le pouce.

Attention : l'agitation fragilise l'insuline (remise en suspension par retournements).

2. Conseils aux patients diabétiques insulino-dépendants pour prévenir et traiter l'hypoglycémie

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Brand Miller J. et Sellam JL.

Pour éviter l'hypoglycémie :

- adapter les doses d'insuline rapide, non seulement en fonction de la glycémie instantanée mais aussi en fonction de l'alimentation et de l'activité prévues.
- connaître les apports glucidiques des différents aliments.
- ne pas retarder un repas ou prendre une collation glucidique (biscottes) en attendant.
- diminuer les doses d'insuline non seulement avant l'effort physique, mais aussi après l'effort car le muscle continue à « pomper le glucose ».
- prendre une collation au milieu de la matinée s'il existe une tendance hypoglycémique en fin de matinée.
- prendre une collation au coucher si la glycémie au coucher est inférieure à 1,60 g/l (yaourt aux fruits, chocolat, pain - fromage, pomme).
- faire l'injection d'insuline rapide du midi après le repas et non avant, s'il existe un risque d'hypoglycémie au cours du trajet ou de la file d'attente à la cantine ou au self.
- avoir toujours sur soi 3 sucres dans la poche.
- contrôler sa glycémie au bout du doigt avant de conduire un véhicule.
- en cas de malaise hypoglycémique, prendre immédiatement 3 morceaux de sucre ou un jus de fruit ou 3 cuillerées à café de confiture. On conseillera au diabétique de ne mesurer sa glycémie au bout du doigt qu'après ce premier resucrage. Si la glycémie est inférieure à 0,40 g/l, il prendra une deuxième dose de resucrage identique à la première, puis il contrôlera sa glycémie au bout du doigt 10 à 15 minutes après le second resucrage.
- analyser après correction du malaise, les causes de l'hypoglycémie et éventuellement adapter les doses d'insuline correspondantes pour éviter la récurrence de l'hypoglycémie le lendemain à la même heure.
- avoir chez soi, sur son lieu de travail, sur son lieu de résidence secondaire ou de loisirs, du Glucagon gardé au frais au bas du réfrigérateur, non périmé.
- former une tierce personne à l'injection de **Glucagon** (Glucagen®) à faire immédiatement en cas de coma ou d'impossibilité de resucrage per os.

LE TRAITEMENT DES HYPOGLYCEMIES

En cas d'hypoglycémie, prendre immédiatement un sucre « rapide » (très hyperglycémiant) :

- 3 carrés de sucre (n° 4)
- 2 c. à soupe de miel ou de confiture
- 1 verre de soda ou de jus de fruit (15 cl)
- 3 à 4 tablettes de dextrose (glucose)
- 1 pâte de fruit (30 g)

Le risque des hypoglycémies répétées est moins une altération discutée des fonctions cognitives, qu'une désensibilisation hypothalamo-hypophysaire avec abaissement du seuil de contre-régulation hormonale et précession des signes neuroglycopeniques (ralentissement intellectuel, somnolence, incapacité de l'action, troubles du langage, ataxie, confusion...) sur les signes neuro-végétatifs d'alerte (tremblements, palpitations, sueurs, fringales, anxiété).

Très souvent alors le malade (25 % des diabétiques insulino-dépendants) ne perçoit plus les symptômes d'alerte et/ou est incapable de se resucrer seul. Il existe alors un risque important de neuroglycopenies sévères répétées (comas, convulsions...). Néanmoins le risque de séquelles cérébrales provoquées par des hypoglycémies sévères répétées est faible chez un adulte jeune diabétique insulino-dépendant, en dehors d'un alcoolisme associé ou d'un état de mal convulsif déclenché par l'hypoglycémie. Le principal risque est en fait celui de traumatismes pouvant être très graves (chute avec fracture, accident de voiture...). Par contre, il existe un risque important de séquelles cérébrales chez le petit enfant de moins de 7 ans et chez la personne âgée de plus de 70 ans.

Il est donc essentiel que le malade diabétique insulino-dépendant ait une parfaite éducation pour la prévention et le traitement des hypoglycémies.

LES EQUIVALENCES GLUCIDIQUES

50 g de pain apportent 25 à 30 g de glucides

150 g de féculents (cuits) apportent également 25 à 30 g de glucides

3 pommes de terre (de la taille d'un oeuf)

5 c. à soupe de pâtes ou de semoule (couscous et taboulé) ou de haricots secs

7 c. à soupe de riz ou de lentilles

200 g de purée (4 c. à soupe)

3. Conseils aux voyageurs diabétiques

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Aebi A., Chabot V.A., Golay A. et Renard E.

Si pour tout un chacun un voyage doit être bien préparé (qu'il s'agisse d'un voyage au travers de l'hexagone ou dans tout autre pays de la planète), pour une personne diabétique, quelques recommandations supplémentaires sont garanties d'un séjour réussi.

Tout voyage doit être minutieusement préparé et le diabète stabilisé au mieux avant de partir. Un diabétique bien équilibré et sans complications évolutives a une grande liberté pour choisir sa destination.

Les objectifs médicaux sont d'éviter des hypoglycémies sévères et les cétooses. Pour cela, il est indispensable que les patients aient toujours avec eux leur matériel de soins et une réserve de sucre suffisante. La prévention des diarrhées et vomissements, ainsi que l'adaptation du traitement au décalage horaire et à toute activité physique, sont essentiels au bon déroulement du voyage.

Lorsque le diabète est bien stable, les voyages "aux frontières de l'aventure" ne sont pas interdits à condition d'être suffisamment encadrés et en groupe (présence d'un médecin ou d'une infirmière bien informé(e) souhaitable).

En cas de diabète instable et/ou de complications évolutives, il est préférable de choisir des destinations peu éloignées, des séjours de 2 à 3 semaines maximum et de vérifier la présence d'un centre de soins pour diabétiques.

Un diabétique ne doit jamais voyager seul.

Pour les séjours à l'étranger d'un enfant diabétique: ne pas envoyer l'enfant avant qu'il ait 12-13 ans ; contacter la famille ou les responsables d'accueil directement ; vérifier qu'il existe un encadrement bien informé; se renseigner sur les échanges avec une famille ayant elle-même un enfant diabétique.

3.1. Le matériel médical

Etre autonome est la première nécessité pour le diabétique en voyage.

Tableau XIII : Trousse médicale du voyageur diabétique.

Médicaments et matériel médical à prendre lors de voyages
<p>Médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Insuline habituelle (cartouches et/ou flacons) : stock pour environ dix jours de plus que la durée prévue du voyage▪ Insuline d'action rapide (pour parer aux hyperglycémies)▪ Kit de glucagon (1) (d'autant plus si quelqu'un de l'entourage sait s'en servir)▪ Sucre (en morceaux ou en liquide pour parer aux hypoglycémies)▪ Antidiarrhéiques (2), antiémétiques (3) + mal des transports▪ Antibiotique à large spectre (pour faire face rapidement à une infection débutante)▪ Antiseptiques, alcool▪ Antipaludéens▪ Antipyrétiques▪ Anti-inflammatoires
<p>Matériel :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Stylo à insuline avec aiguilles et/ou seringues (4) et aiguilles classiques (de secours)▪ Si pompe : cartouches à insuline, piles neuves, cathéter complet▪ Trousse de secours avec quelques jours de traitement, en cas de perte ou de vol du bagage principal▪ Coton, pansements
<p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bandelettes glycémiques et urinaires (glycosuriques et cétonuriques)▪ Lecteur de glycémie (5) + auto piqueur + lancettes▪ Coffret isotherme ou poche polaire (6)▪ Glucides, collations sèches (fruits secs, barres céréales)▪ Boissons, solutions électrolytiques, soupes instantanées▪ Hydrochlonezone (stérilisation de l'eau)

- (1) le glucagon est une hormone hyperglycémisante indiquée dans le traitement des hypoglycémies sévères.
- (2) une déshydratation peut survenir en cas de banale diarrhée et entraîner rapidement une cétose.
- (3) En cas de problème gastro-intestinal le patient doit absolument continuer à s'injecter de l'insuline. Si des vomissements déséquilibrent un diabète, il ne faut pas oublier qu'une hyperglycémie sévère peut aussi provoquer des vomissements.
- (4) Attention! Certains pays commercialisent encore de l'insuline en flacon concentrée à 40 U/ml (U40) et non à 100 U/ml (U100) comme en France.
- (5) le lecteur de glycémie doit être contrôlé et nettoyé, les piles remplacées et il peut se dérégler à basse température et en altitude (plus de 3000 m)
- (6) l'insuline se conserve 4 à 6 semaines en milieu tempéré, elle ne supporte ni la chaleur ni le gel tout comme le lecteur de glycémie ; il ne faut pas les placer dans la soute de l'avion.

3.2. Les documents

Les patients doivent également être en possession de divers documents indispensables pour l'administration douanière, pour certaines compagnies aériennes, et surtout pour sa sécurité lorsqu'il se retrouve en difficulté. Tous ces documents doivent être traduits dans la langue parlée du pays ou, à défaut, en anglais. Il n'est pas inutile d'avoir dans son portefeuille une carte indiquant que l'on est diabétique et qu'il faut donner du sucre en cas de malaise.

Tableau XIV : Les documents nécessaires pour le voyage.

documents
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Passeport, visa ▪ Carnet de vaccination, certificat de groupe sanguin ▪ Carte de diabétique (1) et certificat médical (2) ▪ passeport médical (liste des insulines en DCI et posologies, description ECG, FO, HbA1c) ▪ Ordonnance de secours complète comprenant le principe actif des médicaments, leur posologie et le matériel nécessaire au traitement ▪ Certificat de l'assurance de voyage (maladie, accident, rapatriement) ▪ Coordonnées du médecin traitant habituel (adresse, téléphone, fax, e-mail) ▪ Liste, établi par l'office du tourisme ou l'ambassade du pays de destination, des centres de soins pour diabétiques. ▪ Le formulaire E111 de la sécurité sociale pour les patients de la Communauté européenne, ou la nouvelle Carte européenne, afin de faciliter le remboursement des soins dispensés à l'étranger.

(1) Il n'est pas inutile d'avoir dans son portefeuille la carte indiquant que le voyageur est diabétique et qu'en cas de malaise, il faut lui donner du sucre et appeler un médecin.

(2) Il faut un certificat médical attestant que le patient est diabétique, qu'il nécessite un traitement à l'insuline qui ne doit en aucun cas être interrompu et qu'il a un besoin permanent du matériel d'injection. Avoir ce certificat en anglais et si possible dans la langue du pays de destination.

Tableau XV : Certificat médical en français et en anglais.

EXEMPLE DE CERTIFICAT MÉDICAL EN FRANÇAIS	EXEMPLE DE CERTIFICAT MÉDICAL EN ANGLAIS
Docteur Jean Marie B. . . 29, rue Montaigne 34 120 Ville Tel.....	Docteur Jean Marie B. . . 29, rue Montaigne 34 120 Ville Tel.....
Je soussigné, Docteur Jean Marie B. . . certifie que Madame, Mademoiselle, Monsieur..... (Prénom et Nom) est Diabétique insulino-dépendant et a un besoin permanent du matériel d'injection d'insuline dans le cadre de son traitement. Elle / il doit toujours emporter avec elle / lui : . Stylo à insuline. . Seringue à insuline. le	I, the undersigned, Doctor Jean Marie B. . . , certify that Mrs, Miss, Mr...(Surname and Name) has Diabetes and is treated with insulin. For his treatment he must carry at all times : . Insulin Pen. . Insulin Syringes. Date.....
Signature	Signature
NB: En aucun cas son traitement ne peut être interrompu.	NB: Treatment must never be stopped.

Pour les porteurs de pompes à insuline, il est préférable de voyager en Europe ou en Amérique du Nord et d'avoir toujours un diabétologue correspondant sur place. Les séjours ne doivent pas être trop longs (contraintes de matériels à emporter).

Ne pas hésiter à changer le cathéter tous les jours (sudation) et renforcer les mesures d'hygiène et la fixation du cathéter.

Enfin, il faut signaler être porteur de pompe à insuline lors des passages aux portiques de contrôle des aéroports: le champ magnétique du système peut dérégler la pompe, donc, ne pas y passer !

3.3. Le voyage

3.3.1. voyager en voiture

Idéalement le patient diabétique devrait voyager de jour et accompagné. Un contrôle de la glycémie avant de prendre le volant est indispensable. Si possible, départ après un petit déjeuner pris à l'heure habituelle. Par précaution, réduire de 2 ou 4 unités la dose d'insuline du matin afin de maintenir le jour du départ une glycémie de sécurité. L'effort physique du chargement de la voiture, le changement d'une roue, et la concentration liée à la conduite automobile nécessitent un apport plus important d'hydrates de carbone, et présentent un risque d'hypoglycémie avec les conséquences potentiellement dramatiques que cela peut avoir. En cas de malaise il ne faut pas attendre la prochaine aire de repos, mais se mettre immédiatement en lieu sûr sur la bande d'arrêt d'urgence, se resucrer et attendre de se sentir mieux avant de redémarrer.

Il est conseillé d'effectuer une pause toutes les deux heures, afin de prendre un repas (sans alcool) ou une collation, en veillant à bien s'hydrater et en effectuant un autocontrôle. Il faut également prévoir des réserves de sucres et d'insuline à portée de main dans le véhicule, en cas d'accident ou d'embouteillage pouvant durer plusieurs heures. Rappelons enfin qu'il faut éviter de laisser l'insuline dans un véhicule au soleil.

3.3.2. voyager en bateau, en car, en train

Les recommandations sont identiques à celles énoncées pour les autres moyens de transport, avec en plus la prévention des vomissements liés au mal de mer (anti-nauséux). Le patient doit s'assurer qu'il a avec lui une réserve suffisante de sucres emballés hermétiquement au cas où les conditions météo ou des incidents techniques devaient prolonger le voyage. Un bagage à main très équipé est de la plus haute importance à cause des retards. Ne pas hésiter à prévenir le chauffeur, le contrôleur ou un responsable de l'équipage que l'on est diabétique.

3.3.3. voyager en avion

Les voyages en avion permettent de diminuer la durée des voyages, mais posent le problème des décalages horaires plus difficiles à gérer (cf. plus loin).

Il faut planifier minutieusement son voyage et connaître précisément le plan de vol (durée totale du voyage, escale (s), repas à bord, horaire). Les autocontrôles doivent être effectués toutes les trois heures, il ne faut pas changer l'heure de sa montre avant d'être arrivé à destination, et prévoir des réserves suffisantes de sucres (risque d'hypoglycémies lié aux longues marches dans un aéroport ou une gare, et au port de bagages lourds). Attention aux plateaux-repas «spéciaux» pour diabétiques qui sont parfois pauvres en sucres.

3.3.4. Les décalages horaires

Les voyages qui ne dépassent pas trois fuseaux horaires ne nécessitent en général pas d'ajustement des doses d'insuline. Au-delà, il faut adapter la dose d'insuline reçue le jour du voyage. Une règle essentielle consiste à **NE PAS CHANGER SA MONTRE D'HEURE** avant l'arrivée et le premier repas dans le pays de destination. Le jour suivant le voyage, le schéma habituel doit être repris.

Quand les horaires de vol sont connus, il faudrait établir avec le patient un plan individuel qui tienne compte de l'horaire et du schéma habituels, et pouvant être adapté aux éventuels retards. En règle générale, l'adaptation des doses d'insuline se fait selon la règle d'une unité d'insuline par heure de décalage.

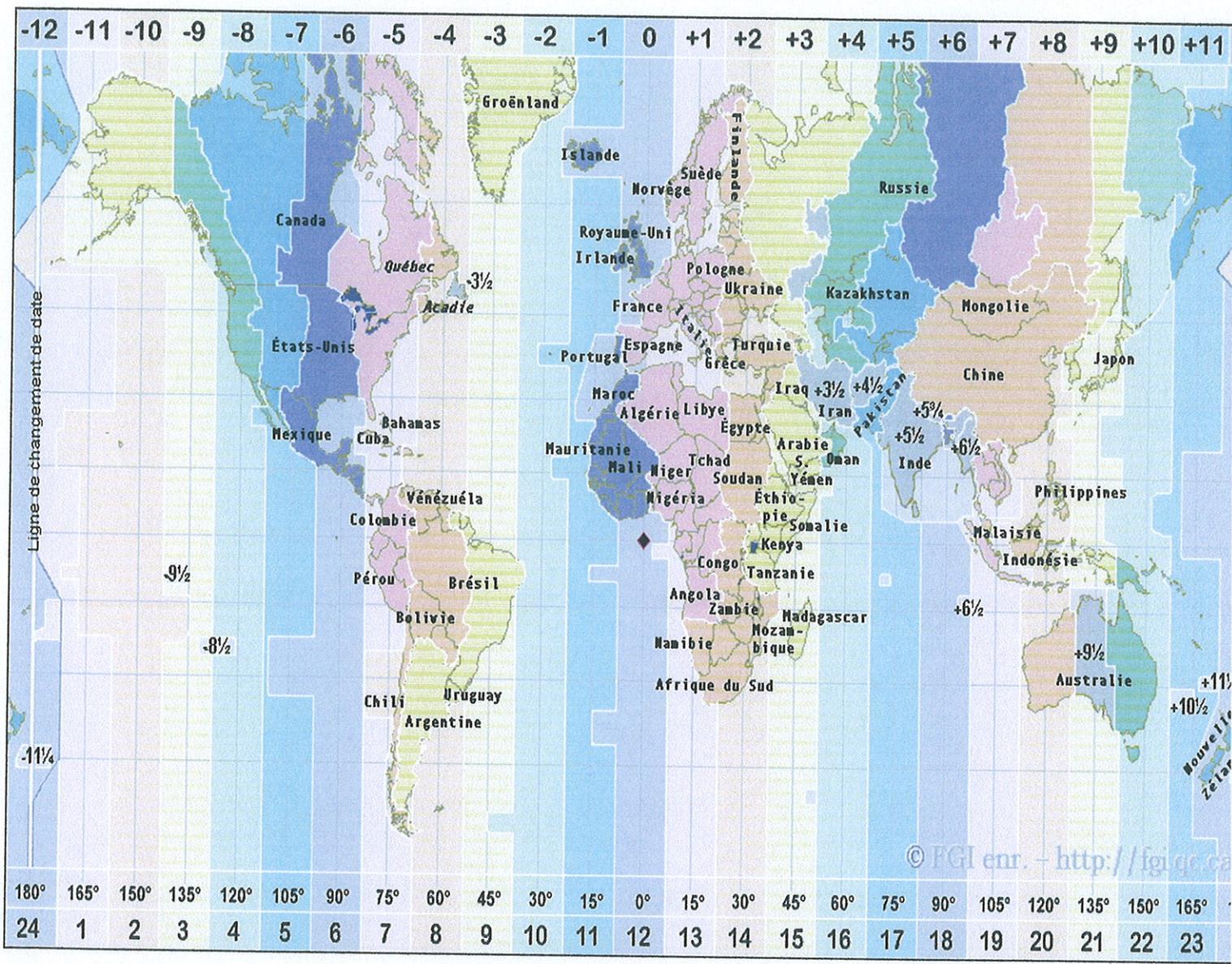


Figure 22 : Carte des fuseaux horaires.

EXEMPLES D'ADAPTATION DE TRAITEMENT POUR LA DURÉE DU VOYAGE
PARIS - NEW YORK, ALLER ET RETOUR.

À titre d'exemple et durant l'hiver, projet d'un voyage à New York. Considérons que l'on prend l'avion à Paris à 14 h et que l'on arrive à New York 7 heures après, à 15 h heure locale, soit 21 h à Paris.

Pour le retour, on quitte New York à 18 h et on arrive 6 heures après à Paris, à 6 h heure locale, soit minuit à New York. Il est essentiel d'être toujours en phase avec l'heure du pays où l'on est. Il faut donc adapter le traitement les jours où l'on voyage.

O: Insuline rapide ordinaire. I: Insuline d'action intermédiaire.

ALLER : PARIS / NEW YORK avec 6 heures de décalage.

Heure locale Paris	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Heure locale New York	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4		
							Départ					Arrivée																		
Durée du voyage : 7h																														
2 injections / jour		O+I												O												O+I				
3 injections / jour		O				O								O												O+I				

RETOUR : NEW YORK / PARIS avec 6 heures de décalage.

Heure locale New York	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Heure locale Paris	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		
							Départ					Arrivée																		
Durée du voyage : 6h																														
2 injections / jour										O					O+I													O+I		
3 injections / jour										O					O			O										O+I		

Pour les porteurs de pompe à insuline : le patient ne doit pas changer son programme. Il doit effectuer comme d'habitude des bolus avant chaque repas. Une fois arrivé à destination, il doit ajuster l'horloge de la pompe à l'heure locale du lieu de séjour, de façon à ce que le programme de base corresponde toujours à la réalité du moment.

L'adaptation de l'insulinothérapie lors d'un voyage qui comporte un décalage horaire doit se faire le jour du voyage pour vivre, dès l'arrivée, à l'heure locale. Pour un décalage de 3 heures ou moins, on peut jouer sur les horaires d'injection sans modifier le protocole. Au delà de 3 heures, il faut compenser le décalage.

En pratique, pour un voyage d'Est en Ouest il faut ajouter une injection d'insuline ordinaire pour compenser l'allongement de la journée. D'Ouest en Est, au contraire, la journée est réduite. On remplace l'insuline d'action intermédiaire du soir du départ par une insuline rapide ordinaire.

3.4. Le séjour

Tout séjour à l'étranger s'accompagne d'une rupture des habitudes. Le rythme des injections d'insuline et des contrôles glycémiques reste le même (pas d'écart supérieur à 2 heures).

3.4.1. L'alimentation

Il faut repérer les équivalents des féculents traditionnels et les faire entrer dans la composition des repas.

Attention à l'eau consommée, aux viandes et poissons mal cuits, aux salades et fruits mal lavés, et se méfier des fruits tropicaux souvent riches en sucre !

Dans les pays chauds, les pertes d'eau insensibles liées à la transpiration accrue favorisent la déshydratation.

Il est nécessaire de boire régulièrement de l'eau (pas glacée car elle provoque des diarrhées), sodas et jus de fruits sont peu recommandés car ils désaltèrent mal et perturbent la glycémie.

Les boissons alcoolisées sont déconseillées dans tous les cas au cours de la journée. L'apport de sels minéraux (sel surtout) est nécessaire si la sudation est abondante car leur déperdition favorise la déshydratation.

3.4.2. La plage

Le patient diabétique doit porter une attention particulière aux soins des pieds, d'autant plus s'il présente une polyneuropathie. Il doit donc se munir de bonnes chaussures confortables et bien aérées, et de chaussures de plage, afin d'éviter tout traumatisme (oursins, coraux) qui pourrait se compliquer par une surinfection.

A éviter: baignades en rivière (parasites) et expositions prolongées au soleil (déshydratation).

Prévoir: chapeau, lunettes de soleil, protection vestimentaire, paire de lunettes en double.

3.4.3. Les activités physiques

Hormis la plongée sous-marine avec bouteille, tous les sports sont permis. Il faut cependant rappeler au patient que les conditions dans lesquelles il fera du sport ne seront pas les mêmes que d'habitude (température, fatigue, alimentation). Il devra donc adapter son traitement en diminuant de 2 à 4 unités l'insuline avant et après l'effort, et surtout prévoir suffisamment de collations. N'oublions pas que les visites de grandes villes et de musées, sont considérées comme une activité physique, et qu'elles requièrent un apport supplémentaire en sucres rapides.

En conclusion, le patient diabétique peut, comme toute autre personne, voyager sans problèmes particuliers, pour autant qu'il prépare avec soin son voyage. En effet, un voyage réussi ne dépend pas uniquement du moment passé dans le pays choisi, mais également de la préparation de ce voyage.

Il faut donc s'y prendre suffisamment à l'avance et faire les démarches nécessaires pour mettre au point tous les détails du voyage. Le partenariat avec le praticien est extrêmement important pour aider le patient dans sa démarche, non seulement pour lui fournir les différents certificats médicaux ou ordonnances, mais également pour lui donner les informations et les conseils nécessaires au bon déroulement de son voyage.

L'objectif médical principal est d'éviter une cétose et une hypoglycémie sévère, en luttant contre la survenue de déshydratation et en ayant toujours à disposition suffisamment de sucres rapides et tout le matériel nécessaire à la surveillance de l'équilibre glycémique.

4. Le sport et le diabète de type 1

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Grimm JJ. et Fabregas B.

Durant de nombreuses années, ignorance ou prudence obligent, de nombreux diabétiques se sont vus interdire ou recommander de ne pas faire de sport par peur d'un déséquilibre du diabète. Aujourd'hui une activité physique adaptée améliore la qualité de vie des diabétiques de type 1 et prévient les complications liées à la maladie.

L'une des missions éducatives des équipes soignantes en diabétologie pour les diabétiques de type 1 est donc d'apporter les connaissances nécessaires afin d'adapter le traitement insulinique (ex : la course à pied fait baisser les besoins en insuline de 40%) et de connaître les moments opportuns à une auto surveillance glycémique efficace.

Un objectif glycémique à respecter par le diabétique de type 1 avant d'entreprendre une activité physique : **1,4 g/l.**

Les aspects positifs de la pratique sportive chez un diabétique de type 1 sont de plusieurs ordres :

- prévenir ou limiter l'apparition de complications cardiovasculaires ;
- intégrer la pratique d'une activité physique tel un outil pédagogique, permettant une adaptation thérapeutique et une meilleure autonomie de vie ;
- facteur d'intégration sociale avec appartenance à un groupe, reconnaissance sportive et personnelle en marge de la pathologie diabétique.

Affaire de bon sens, l'activité sportive doit être adaptée aux possibilités du diabétique (bilan cardiovasculaire et respiratoire, absence de complications micro-angiopathiques (rein, rétine), évaluation de l'appareil musculo squelettique, état des pieds ...) mais aussi à sa capacité d'adapter son traitement aux efforts programmés :

- l'activité physique doit être, si possible, programmée dans la journée avec des horaires réguliers ;
- adapter ses apports alimentaires qualitativement et quantitativement en fonction de la nature de l'effort et de la durée prévisible (avant, pendant, après) et adopter une hydratation suffisante,
- surveillance glycémique (avant, pendant, après l'activité physique) ; prévoir resucrage et collations en cas de glycémie basse ;
- adaptation de l'insulinothérapie (diminution en prévention des hypoglycémies).

Bien évidemment, adapter son alimentation et son traitement à l'effort est une affaire d'expérience personnelle pour le diabétique. Il faut certes l'éduquer mais également lui faire confiance.

De nombreux diabétiques ont démontré que rien n'est impossible en matière d'activité physique.

Le docteur Saïd Bekka, diabétologue à Chartres a démontré que partir avec des patients diabétiques affronter des conditions sportives qualifiées « d'extrême » fait partie des possibles.

En novembre 1995, le docteur Saïd Bekka et 4 patients diabétiques courent les 42,195 km du marathon de New York en moins de 5 heures, allègent leur poids de 5 kg et leur HbA1c de 1,5%....

En 1996, 5 marcheurs diabétiques partent avec lui pour l'ascension du Kilimandjaro, le toit de l'Afrique qui culmine à 5995 m d'altitude. C'est une réussite et une première mondiale !!!

En 1999, Saïd Bekka et 5 patients diabétiques traversent la Manche, soit 36 km en relais et sans combinaison dans une eau entre 8 et 13° C.

En 2000, 12 cyclistes diabétiques participent à une étape du tour de France : l'ascension du mont Ventoux.

En 2002, pour répondre à une affirmation « les diabétiques, ça ne peut pas tout faire et notamment pas affronter les grands froids », Saïd Bekka monte un nouveau défi : le pôle Nord, 80 km à skis de randonnée sur la banquise en autonomie complète, 5 jours durant. Une année de préparation physique avec 6 diabétiques pour pouvoir affronter des températures de -40°C, gérer l'effort, les glycémies, les apports caloriques et faire partie des 50 personnes par an à atteindre le pôle. Gagné ! Seul le guide aura 3 doigts gelés...

« Croire (en le patient) et oser (avec lui) ... un credo qui doit être intégré à la prise en charge de la personne diabétique. Il n'y a rien de mieux que le sport pour rehausser son estime de soi et accepter sa maladie, quant aux bénéfices médicaux ils sont évidents aux vues des résultats biologiques » conclura le praticien.

5. Le diabète et la scolarité

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Gauthier Y., Fabregas B. et Lolivier A.

Rien ne distingue l'enfant diabétique de ses camarades. Ses capacités intellectuelles, physiques ou sportives ne diffèrent pas de celles de la population de son âge.

Son alimentation est la même ; il peut manger à la cantine (quelques adaptations suffisent). Il doit pouvoir disposer d'un féculent à chaque repas (pain, pommes de terre, riz, pâtes, semoule, haricots secs, lentilles, céréales...) et d'un éventuel produit de remplacement (laitage et fruit) en cas de dessert sucré. Le diabète nécessite un équilibre alimentaire qui devrait être celui de tous les enfants : repas équilibrés, réguliers, évitant les sucreries et les boissons sucrées qui déséquilibrent trop brutalement la glycémie. Les enfants diabétiques ont souvent des connaissances diététiques dont bien des enfants pourraient profiter !

Il peut faire des activités sportives en prévoyant, en cas d'effort prolongé, de diminuer la dose d'insuline et/ou une collation immédiatement avant ou après l'effort. Il peut participer aux classes vertes moyennant quelques aménagements simples.

Les enseignants amenés à avoir dans leurs classes des enfants diabétiques doivent connaître certains symptômes de déséquilibre glycémique.

Les situations à risque de déséquilibre sont celles qui élèvent ou diminuent la glycémie: l'insuffisance ou l'excès d'insuline, les repas sautés ou insuffisants, un effort sportif inattendu.

• Situations d'urgence : l'hypoglycémie :

Il faut pouvoir donner rapidement du sucre ou une boisson sucrée à l'enfant diabétique qui a une hypoglycémie puis lui faire prendre une collation avec des féculents (pain par exemple) pour permettre la constitution d'une réserve de glucose.

Il faut également avoir à disposition une trousse d'urgence contenant du glucagon injectable (Glucagen®), le matériel stérile nécessaire à l'injection, les coordonnées du diabétologue ou du médecin traitant, le rappel de la conduite à tenir en cas de malaise. Il n'y a pas de danger si on agit vite. Un protocole d'intervention est à la disposition des écoles.

• Hyperglycémie :

L'enfant doit être autorisé à sortir de la classe pour boire et uriner s'il en a besoin. Cette situation n'est cependant pas normale et, si elle se répète, il faut en informer rapidement les parents.

L'enfant diabétique doit avoir avec lui sa carte de diabétique et son carnet de traitement.

Si une hospitalisation prolongée advient, une liaison pédagogique doit être mise en place avec les enseignants exerçant dans les structures.

Dans certaines situations rares un tiers temps et le bénéfice du report des notes peuvent être accordés.

Dispositions en vigueur dans l'Éducation Nationale :

Depuis 1993, les administrations ont souhaité formaliser les aménagements parfois nécessaires, et les circuits de l'urgence, afin qu'aucun enfant ne puisse être en difficulté d'intégration et en risque de santé, sous prétexte de difficulté non prévue. D'où l'intérêt d'établir dans nombre de situations le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) prévu par la loi (mais il n'est pas légalement obligatoire).

La circulaire du 10 novembre 1999 précise encore un certain nombre de situations.

- La scolarisation des enfants dès la maternelle.
- La possibilité pour les plus grands de pratiquer une injection d'insuline.
- Le renforcement du secret médical, puisque toute personne, professionnel de santé ou non, informée du diabète dans le cadre de ses fonctions, est tenue au secret médical.
- La possibilité pour tous les enfants de fréquenter la restauration scolaire.

Des aménagements pratiques peuvent être nécessaires et doivent être acceptés. Dans certains cas, la possibilité de venir à la cantine scolaire avec son panier-repas est inscrite dans les textes.

- Enfin la circulaire précise les responsabilités des différents intervenants dans les cas d'urgence.

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est rédigé à la demande de la famille, par le directeur de l'établissement en concertation avec le médecin scolaire. Il prend en compte les recommandations médicales du diabétologue et décrit précisément les circuits de l'urgence et les gestes d'urgence. La rédaction du PAI peut faciliter la communication entre la famille, les médecins et les enseignants à la condition que ce document soit écrit avec la volonté de rassurer et de concilier.

En cas de difficultés, la famille peut contacter le Médecin Conseiller Technique au niveau de l'Inspection d'Académie.

Avant d'orienter un enfant en filière professionnelle (CAP, BEP, Bac Pro), il convient de s'informer.

Le diabète correctement traité permet de mener une vie sociale, scolaire et sportive identique à celle des autres enfants. Il y a cependant des contraintes quotidiennes que le jeune doit intégrer dans son rythme de vie. Les difficultés propres à l'adolescence peuvent être accrues par la maladie, avec un éventuel rejet de la maladie et de ses contraintes.

L'école, le collège jouent un rôle primordial dans l'intégration de ces jeunes.

6. Le diabète de type 1 à l'adolescence

Le contenu de ce paragraphe est tiré des ouvrages de Alvin P., Fabregas B. et Delhayé M.

Si l'adolescence est source de bouleversements physiques et psychiques, le parcours de vie de l'adolescent diabétique de type 1 se trouve compliqué par la maladie ; ainsi la vigilance est de mise compte tenu des premières complications qui peuvent se manifester alors, conséquences d'une évolution du diabète durant une décennie.

Une étude pédiatrique internationale menée en 1997 montre que l'hémoglobine glyquée (HbA1c) des filles est supérieure (d'un demi-point à un point) à celle des garçons. Sa valeur moyenne est de 8,5%. Les filles présentent également un surpoids par rapport aux garçons.

Enfin, on observe plus fréquemment des acidocétoses chez les adolescentes en raison notamment de sous dosages et d'omissions d'insuline. Les jeunes filles ont une prise de poids consécutive à l'insuline entre 6 et 8 kg, ce qui n'aide pas à l'observance en pleine restructuration corporelle liée à la puberté, et que, parallèlement, la puberté occasionne une insulino-résistance. Un cercle vicieux pour ces jeunes filles qui ne veulent pas grossir et qui doivent augmenter leur traitement d'insuline.

Si la maladie diabétique évolue toute la vie et avec elle les complications qui lui sont liées, les complications micro vasculaires (rétinopathie oedémateuse et dégénérative) peuvent apparaître chez l'adolescent au bout de 6 ans d'évolution du diabète et d'autant plus sévèrement que l'HbA1c est élevée. On observe ainsi des différences très significatives en la matière entre une HbA1c supérieure à 8 et une HbA1c supérieure à 10. D'où l'importance d'un bon contrôle glycémique qui peut être négligé chez l'adolescent diabétique.

De plus , selon une étude menée chez des enfants diabétiques français en 2000, une microalbuminurie est présente chez 5% des enfants dont le diabète évolue depuis 6 à 10 ans et chez 12% des enfants dont le diabète évolue depuis plus de 10 ans. Ces premiers signes rénaux doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance afin de prévenir une véritable néphropathie.

L'adolescence n'est certes pas une maladie et la crise n'est pas obligatoire. Mais l'adolescent diabétique se sent doublement trahi par cette métamorphose corporelle et par la maladie. Il perd alors confiance. Etre inobservant, négligeant des soins est pour lui une façon illusoire de se séparer de sa maladie et d'ainsi résoudre le conflit entre indépendance et dépendance (un adolescent diabétique est forcément dépendant et notamment de ses parents qui, jusque-là, ont géré le traitement, la prise des rendez-vous ...).

Avec le diabète, les adolescents s'exercent à l'autonomie de façon plus violente et plus rapide. Ce passage réellement délicat est pourtant le garant de « leur statut » à venir : celui d'un adulte qui assume la réalité du diabète, intègre les limites imposées par la maladie et s'accommode des contraintes du traitement.

Une HbA1c supérieure à 9% chez l'adolescent diabétique de type 1 expose au risque de complications. L'adolescence est le temps « charnière » de l'apparition des complications du diabète de type 1.

VII. Les voies d'avenir

Le contenu de ce paragraphe est tiré de l'ouvrage de Hubert T. et du site de Patton F.

« La mesure du glucose grâce à des capteurs optiques:

Comme nous le savons un diabétique doit régulièrement vérifier sa glycémie. Cette réalité est souvent contraignante pour le malade puisque cela implique de devoir se piquer (afin de collecter un peu de sang). C'est en partant de cette constatation que des méthodes non-invasives ont été développées, afin d'offrir la possibilité aux malades de mesurer le taux de sucre dans le sang plus aisément. L'une de ces techniques est basée sur le principe que lorsqu'un rayon de lumière passe à travers la peau, celui-ci va être modifié par le glucose qui la compose. Ainsi l'on peut connaître le taux exact de sucre dans le sang par la quantité de lumière qui revient sur un capteur. Une autre technique, développée pour la recherche de méthodes non-invasives dans la vérification quotidienne de la glycémie, utilise la ionophorèse (mesure des flux de ions à travers la peau). Cependant, malgré le fait que ces nouvelles méthodes ouvrent des perspectives formidables dans le traitement du diabète, celles-ci ne sont pas encore tout à fait au point. C'est pourquoi des études complémentaires sont programmées.

La transplantation de cellules pancréatiques:

L'un des principaux espoirs des scientifiques dans l'amélioration de la qualité de vie des personnes souffrant du diabète de type 1, réside dans la transplantation de cellules de pancréas provenant de donneurs non diabétique décédés, dans l'organisme d'un diabétique. Selon les chercheurs et les médecins concernés, cet acte chirurgical permet par la suite à un diabétique de type 1 d'acquies un fonctionnement et une autonomie normale dans la production de l'insuline par son pancréas. Ainsi, pour un diabétique de type 1, la régulation du taux de sucre dans le sang se fera désormais automatiquement et donc normalement. Ce nouveau état de fait implique bien évidemment pour lui la fin de la thérapie à l'insuline et les régimes alimentaires contraignants. Il faut savoir que cette méthode a déjà été testée sur des patients diabétiques. Celle-ci s'est révélée efficace puisque maintenant ces individus mènent une vie normale. Cependant la recherche continue pour que cette intervention puisse avoir un taux de succès plus élevé.

Evaluation in vivo de la fonction des îlots de Langerhans humains chez la souris immuno incompétente:

La restauration d'une sécrétion endogène d'insuline par la thérapie cellulaire représente un traitement d'avenir du diabète de type 1. L'absence d'une technique fiable et reproductible de quantification de la qualité des préparations greffées reste encore un frein à son optimisation. Le but de cette étude était d'une part la mise au point d'un modèle d'évaluation in vivo de la fonction des îlots par transplantation sous la capsule rénale d'une souris immuno-incompétente et d'autre part la validation de ce modèle par comparaison des résultats chez la souris avec les résultats chez le patient diabétique greffé. Enfin ce modèle a été utilisé pour tenter d'optimiser la fonction des îlots greffés en utilisant les propriétés de mobilisation des cellules endothéliales de la Simvastatine (HMG CoA Reductase).

Matériel et méthodes : constitution de 4 groupes de souris immuno-incompétentes recevant un nombre croissant d'îlots équivalents (IEQ) transplantés (500, 1000, 2000 et 3000 IEQ). Le sang des souris était prélevé à J0, J15, J30, J45, J60 et J75 pour mesurer le taux de C peptide humain (produit du clivage de la proinsuline, indicateur de la fonction des îlots). Evaluation de 8 préparations greffées chez 4 patients diabétiques. A chaque fois 1% des îlots destinés au patient ont été transplantés sur une souris immuno-incompétente. Une analyse de corrélation a été effectuée entre le taux de C peptide chez la souris et le taux de C peptide du patient. Enfin, pour tester les capacités d'optimisation de la fonction des îlots in-vivo de la Simvastatine, 4 souris ont été greffées avec 2000 IEQ provenant du même pancréas et reçu ou non de la Simvastatine (2mg/kg/j dans l'eau du biberon).

Résultats : Lors de la mise au point du modèle, il a été observé chez les souris, une corrélation entre le taux de C peptide et le nombre d'îlots greffés ($p < 0,05$). Lors de l'évaluation des greffes cliniques, l'évolution du taux de C peptide chez le patient était corrélée avec la mesure du taux de C peptide humain chez la souris à J15, à J30 et à l'aire sous la courbe formée par le taux de C peptide de chaque souris entre J0 et J60 ($p < 0,05$). Lors de l'utilisation de la Simvastatine, l'aire sous la courbe des taux de C peptide était augmentée de 74% lorsque les souris étaient traitées à la Simvastatine. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés chez un plus grand nombre d'animaux. Le modèle in vivo d'évaluation de la fonction des îlots greffés chez le patient semble avoir une bonne valeur prédictive.

Expression du facteur tissulaire par les cellules exocrines pancréatiques humaines dédifférenciées:

L'allogreffe d'îlots de Langerhans (IL) constitue un espoir dans la prise en charge du diabète de type 1. Cependant l'injection intra portale des îlots induit une activation de la coagulation et de l'inflammation, regroupées sous le terme de RIMS (Réaction Inflammatoire Médinée par le sang). Cette réaction est potentiellement dommageable pour l'efficacité métabolique des greffes par la perte de masse fonctionnelle greffée qu'elle pourrait engendrer. L'objectif de l'étude était de rechercher dans le pancréas humain et dans un modèle de dédifférenciation des cellules exocrines en cultures in vitro en cellules de phénotype canalaire, un de ces médiateurs potentiels, le Facteur Tissulaire (FT).

Matériels et méthodes : L'expression de la protéine et de l'ARN messager (ARNm) du FT a été recherchée par des techniques d'immunomarquage, de Western blot, de cytométrie en flux et de RT-PCR (étude de l'ARN (expression monocaténaire de l'ADN) par formation d'un ADN complémentaire grâce à la transcriptase reverse, puis amplification enzymatique de celui-ci par PCR (réaction de polymérisation en chaîne). L'activité pro coagulante du FT a de plus été mesurée par méthode amidolytique dans des fractions cellulaires exocrines et de phénotype canalaire.

Résultats : Contrairement à l'intense expression du FT dans les IL mise en évidence par immunohistochimie, il n'a pas été observé la présence de cette glycoprotéine dans les tissus exocrines (acini et canaux). La recherche du FT sur des cellules canalaire obtenues par dédifférenciation des cellules exocrines en culture a permis d'identifier cette protéine par western blot, par analyse en cytométrie en flux et par le dosage des activités pro coagulantes du FT. L'expression de l'ARNm du FT a été retrouvée dès les premiers jours de culture. Toutefois, les immunocytochimies réalisées sur ces cellules n'ont pas confirmé visuellement cette expression.

Sous réserve de la confirmation sur un plus grand nombre d'échantillon, il apparaît que dans notre modèle de dédifférenciation des cellules exocrines pancréatiques humaines, les cellules de phénotype canalaire expriment le FT. Ces cellules pourraient donc participer directement à la RIMS lors des allogreffes de tissu pancréatique ».

VIII. Cas clinique

Lors de mon activité professionnelle, j'ai été confrontée à un cas de diabète de type 1 chez un enfant.

Après avoir rencontré la famille et obtenu son autorisation, voici le cas de Jordan B.

Historique :

Jordan a un diabète de type 1, découvert en 2002 à 6 ans ½. Il présentait une polyurie. La maman, infirmière lui fait une bandelette urinaire qui révèle une glycosurie. Conduit aux Urgences, la glycémie de Jordan, quelques heures plus tard est normale. On recommande alors à la maman de Jordan de lui refaire une bandelette urinaire dans 6 mois. Celle-ci remarquant qu'il boit et urine très fréquemment lui fait la bandelette quelques jours plus tard. Arrivé aux Urgences, Jordan est à 3g/l.

Chez les diabétiques de type 1, la mise en route du traitement par insuline a souvent comme effet de permettre à la petite partie du pancréas qui fonctionne encore, de produire une petite quantité d'insuline, infime mais suffisante pour diminuer voire arrêter les injections pendant une durée variable d'un diabétique à l'autre (mais toujours inférieure à deux ans). Cette période de reprise de production d'insuline est appelée « lune de miel ».

Il y aura 6 mois de « lune de miel » puis première injection d'insuline en mai 2003 avec hospitalisation au service de Pédiatrie pendant quelques jours pour éduquer Jordan et ses parents.

La première injection d'insuline est de 1 UI d'insuline rapide. Jordan fait une hypoglycémie, il faut alors le resucrer !

Traitement :

Les premiers mois, le diabétologue de Jordan prescrit une insulinothérapie avec uniquement de la Novorapid®. Son diabète sera stable quelques mois puis déséquilibré.

Il passe alors :

- en septembre 2003 sous Mixtard 10 ® + Novorapid® penfill
- en novembre 2003 sous Mixtard 40 ® + Novorapid® penfill
- en février 2004, Humalog Mix 25 ®+ Novorapid® penfill
- en avril 2004, Novomix 30 ® penfill + Novorapid® penfill + Mixtard 20 ®
- en juin 2004, Mixtard 30 ®+ Novorapid ® penfill mais là encore le diabète sera stable quelques mois puis déséquilibré.

Jordan passe alors sous Lantus ® avec des bolus de Novorapid ® aux repas en mai 2005. Il est donc à 4 injections journalières d'insuline et au moins 4 contrôles de glycémie capillaire par jour. En juin, le diabétologue ajoute une insuline intermédiaire : Novomix 30 ®.

Pendant un an, ce schéma d'insulinothérapie sera convenable puis il y a un déséquilibre qui nécessite le remplacement de la Lantus ® par la Levemir ® en novembre 2006 mais l'équilibre du diabète n'est pas atteint.

En février 2007 (Jordan a alors 10 ans ½) a lieu une réunion de l' AJD (Association d'aide aux Jeunes Diabétiques) à Limoges. Au cours de cette réunion les laboratoires présentent les pompes externes à insuline. Le côté « gadget » (dixit Jordan) lui plaît bien. Il demande alors à passer sous pompe à insuline.

Une place se libère en avril 2007, Jordan est donc hospitalisé pendant 5 jours au CHU de Limoges pour se familiariser avec sa pompe.

La pompe de Jordan est une Paradigm 715 ® de Medtronic avec des seringues de 3 ml. Il utilise en moyenne 28 UI/j de Novorapid ® (analogue rapide de l'insuline) en flacon.

Le bolus de base de la pompe de Jordan est défini par le diabétologue et programmé dans la pompe selon le protocole suivant :

Tableau XVI : Adaptation du bolus de base de la pompe à insuline de Jordan.

De minuit à 6 h	De 6 h à 21 h	De 21 h à minuit
0.6 UI / h	0.7 UI / h	0.6 UI / h

Les bolus de repas sont fonction de la glycémie pré prandiale de Jordan. Ils sont établis selon le tableau suivant :

Tableau XVII : Adaptation des bolus d'insuline des repas en fonction de la glycémie de Jordan.

	matin	midi	goûter	soir
Moins de 0.80 g/l	4 UI	3UI	1 UI	3 UI
De 0.80 à 1.2 g/l	5 UI	3 UI	1 UI	4 UI
De 1.2 à 1.5 g/l	5 UI	4 UI	2 UI	4 UI
De 1.5 à 2 g/l	6 UI	4 UI	2 UI	5 UI
De 2 à 2.5 g/l	7 UI	4 UI	3 UI	5 UI
De 2.5 à 3 g/l	7 UI	5 UI	3 UI	6 UI
De 3 à 3.5 g/l	7 UI	6 UI	4 UI	6 UI

Son HbA1c est de 7 à 7.5% en moyenne.

Le cathéter est changé tous les 3 jours par la maman de Jordan sous patch Emla®. Les sites d'implantation du cathéter sont péri-ombilical et cela fait une petite réaction cutané qui disparaît.

Jordan n'a jamais fait d'accident acidocétosique. Il n'a pas de lipodystrophies.

Il fait environ 10 hyperglycémies par an et quelques hypoglycémies mineures (sans perte de connaissance) et il n'a jamais eu à utiliser de glucagon.

Le passage sous pompe a diminué significativement les hypoglycémies nocturnes de Jordan mais cela a surtout amélioré sa qualité de vie.

Jordan fait 4 dextro/j mais son diabétologue lui en recommande 6/j. Jordan espère avoir un jour une pompe qui pourra en plus faire une lecture non invasive de la glycémie car les dextro lui font mal. Il ne se pique quasiment que sur une seule main sur le bout des doigts et parfois sur le bas de la paume.

Il fait une bandelette urinaire une fois par semaine.

Jordan est un jeune pré-adolescent qui est bien conscient de sa maladie mais il a les mêmes envies que les enfants de son âge et ne respecte pas toujours son régime diététique, il est en effet très attiré par le Coca®, le Ketchup®, le Nutella®....

Le prestataire de service responsable de l'entretien et du suivi de la pompe de Jordan est ALAIR à Limoges qui rend visite à Jordan 1 fois par mois et lui fournit tous les consommables comme les cathéters, les compresses, les piles

Jordan voit son diabétologue 4 fois par an, c'est-à-dire tous les 3 mois. C'est un jeune garçon qui est peu souvent malade, il voit donc rarement son généraliste avec lequel il ne parle que très peu de son diabète.

Scolarité :

Jordan va au collège où un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) a été mise en place. Deux surveillants, la Conseillère d'Education, et l'infirmière ont été formés pour savoir faire une glycémie capillaire en urgence à Jordan.

A l'infirmerie, il y a une réserve de stylos à insuline avec de l'insuline rapide, un Glucagen kit ®, des bandelettes et un lecteur de glycémie, des lancettes, ainsi que des biscottes pour un resucrage.

Il a 2h de sport le mardi et le jeudi après le déjeuner où il retire sa pompe. Il est en effet recommandé, dans les sports collectifs, de poser l'appareil et de refermer le cathéter afin de ne pas se blesser ou d'endommager l'appareil.

Jordan mangeant à la cantine, un local approprié (avec un point d'eau) a été mis à sa disposition pour faire ses analyses et son bolus d'insuline en toute tranquillité.

Vacances :

Lors des vacances d'été 2007, Jordan a repris un traitement par insulinothérapie classique car il ne souhaitait pas avoir de pompe à insuline sur la plage. Ces glycémies ont été moins bonnes mais il a pu profiter de la plage selon son désir.

Il est pourtant tout à fait possible de garder la pompe sur la plage, le cathéter peut être posé sur les fesses ou le haut des cuisses et la pompe peut être déconnectée le temps de la baignade. Il est recommandé de reboucher le cathéter et de mettre un pansement pour le protéger.

Jordan part, pour la première fois cette année, en colonie de sports d'hiver organisée par l' AJD.

Cela lui permet de rencontrer d'autres enfants diabétiques, et d'échanger sur le vécu de sa maladie dans un contexte non familial, et encadré par une équipe spécialisée. C'est aussi un pas vers l'autonomie et la responsabilisation de son traitement.

Coût d'un traitement par insulinothérapie classique :

Par an :

- 5 dextro/j : il faut 1825 bandelettes réactives de lecteur de glycémie soit 19 boîtes de 100 : $19 \times 39,40 \text{ €} = 748,60 \text{ €}$
- 1825 lancettes soit 10 boîtes de 200 : $10 \times 16 \text{ €} = 160 \text{ €}$
- 1 stylo autopiqueur (tous les ans) : 45,74 €
- 1 lecteur de glycémie (tous les 4 ans) que l'on trouve dans les kit (Accu-chek performa, Accu-chek go ...) : 79,44 €
- des bandelettes urinaires (2fois /semaine) soit 2 boîtes de 50 : $2 \times 8,50 \text{ €} = 17 \text{ €}$
- 1 glucagen® kit : 23,52 €
- Insulines (toutes sortes confondues) : environ 70 €/ mois soit 840 € par an.

Un coût total d'environ 2200 € / an soit 185 € / mois.

Ce traitement correspondait à environ 90 boîtes de médicaments par an soit un coût de 45 € par an non remboursés par la sécurité sociale (coût de la franchise médicale : 0,5 €/boîte).

Coût d'un traitement par pompe à insuline :

Par an :

- 6 dextro/j : il faut 2190 bandelettes réactives de lecteur de glycémie soit 22 boîtes de 100 : $22 \times 39,40 \text{ €} = 866,80 \text{ €}$
- 1 glucagen® kit : 23,52 €
- patchs Emla ® : $10 \times 3,66 \text{ €} = 36,60 \text{ €}$ / mois soit 439,20 € par an.
- des bandelettes urinaires (2fois /semaine) soit 2 boîtes de 50 : $2 \times 8,50 \text{ €} = 17 \text{ €}$
- insuline type Novorapid ® 100 UI/ ml en flacon de 10 ml : $30 \times 21,71 \text{ €} = 651,30 \text{ €}$
- location de la pompe à insuline : 8,88 €/ jour soit 270 €/ mois : 3240 € par an. (A l'achat : 2700 €)
- le prestataire de service fournit environ 500 € de consommables par mois soit 6000 €/an. Ceci comprend les cathéters, les micros perfuseurs, les récupérateurs à aiguilles, les piles, les visites mensuels, l'astreinte 24h/24...

Un coût total d'environ 11 300 € / an soit 940 € / mois.

Ce traitement correspond à environ 80 boîtes de médicaments par an soit un coût de 40 € par an non remboursés par la sécurité sociale.

Il est évident que le traitement par pompe à insuline à un coût nettement plus élevé qu'une insulinothérapie classique (de l'ordre de X 5) ; mais Jordan est passé de 8 à 7.5% d' HbA1c depuis qu'il est sous pompe, ce qui réduit considérablement le risque de survenue des complications, et il a surtout gagné en qualité de vie.

La pompe à insuline lui permet d'adapter son traitement à son mode de vie et non l'inverse.

Jordan est un jeune adolescent conscient de sa maladie mais qui aspire à être un jeune comme les autres. Il espère à court terme que des progrès techniques permettront une lecture non invasive de la glycémie et une administration de l'insuline par le même appareil ; et à long terme que la greffe de cellules souches β pancréatiques lui donne la possibilité de réaliser tous ses rêves.

Conclusion

Le diabète insulino-dépendant est la maladie endocrinologique la plus fréquente de l'enfant. La découverte de l'insuline par Banting et Best en 1922 a révolutionné le traitement du diabète de type 1. Les insulines purifiées d'origine animale utilisées initialement n'avaient toutefois qu'une durée d'action très courte de quelques heures. Pour couvrir complètement les besoins en insuline d'un patient avec un diabète de type 1, des injections étaient nécessaires toutes les 4 à 6 heures.

Hagedorn a développé en 1936 la première insuline à effet retard (Protamin-insuline) qui a été ensuite améliorée en insuline NPH (NPH: Neutral Protamin Hagedorn). Actuellement, les patients sont traités avec de l'insuline humaine ou des analogues de l'insuline humaine produite par biogénétique.

Le traitement des enfants et des adolescents avec l'insuline ne doit pas être sous-estimé et peut parfois s'avérer être une tâche difficile. Il est important d'adapter individuellement les différents schémas thérapeutiques à chaque patient.

Le traitement par pompe à insuline externe est une modalité de traitement insulinaire intensifié au même titre que le traitement par injections multiples, mais qui permet d'escompter des résultats supérieurs, en prodiguant une insulinarisation plus précise et modulable. L'apport continu d'insuline selon un débit modulable mime mieux la physiologie et permet en particulier de faire face aux fluctuations des besoins en insuline nocturnes et lors d'activités physiques. Une flexibilité accrue du rythme de vie et des horaires des repas est possible, permettant au patient d'adapter son traitement à sa vie et non l'inverse.

Le pharmacien, spécialiste du médicament et de son bon usage, est un professionnel de santé à part entière. Il doit donc être un acteur essentiel dans le maintien de la santé publique et individuelle. Les pharmaciens d'officine en contact avec le public doivent donc intervenir, à côté des médecins, dans l'éducation pour la santé et la prévention des maladies chroniques.

Les atouts du pharmacien sont sa proximité, sa liberté d'accès, sa disponibilité, la connaissance des patients et de la famille, son rôle de conseil, d'écoute, sa neutralité.

Le pharmacien d'officine possède un rôle pivot : il est le maillon commun entre les 3 chaînes de la santé (chaîne de soins, chaîne de la distribution pharmaceutique et chaîne du remboursement). Il est le garant d'une bonne dispensation du médicament permettant ainsi une médication personnalisée et sécurisée, et il contribue à la maîtrise des dépenses de santé.

Il est donc essentiel d'intégrer le pharmacien dans les programmes de prise en charge des maladies chroniques comme le traitement du diabète de type 1.

Les progrès technique à ce jour tentent d'améliorer la qualité de vie du diabétique mais *guérir* le diabète de type 1 par la transplantation d'îlots pancréatiques reste l'espoir pour nombre de ces patients.

Bibliographie

AEBI A, GOLAY A. Les diabétiques en voyage. Revue médicale Suisse, 2005, Vol. 1, n°19, p. 1276-1279.

ALLAIN P. Les médicaments. 3^{ème} édition, Bouchemaine : CDM Edition, 2000, 513p.

ALVIN P, MARCELLI D. Médecine de l'adolescent. 2^{ème} édition, Paris : Masson, 2005. 325p.

ASSAN R, LARGER E, LESOBRE B. Prise en charge et traitement du coma hyperosmolaire. In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-dieu ; Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1990, p.61-74.

AVENTIS. L'adaptation des doses d'insulines [CD-ROM]. Paris : Aventis, 2000.

BARDELAY D ET MIGNOT G. Insuline humaine pour inhalation : Exubera®. Pas de bénéfice à court terme, trop d'inconnues à long termes. Revue Prescrire, 2006, vol 26, n° 275, p.564-566.

BERGER W, GRIMM JJ. Insulinothérapie fonctionnelle. Comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline ? Paris : Masson, 1999. 77 p.

BOHME P, GUERCI B. Précision et contrôle de qualité des capteurs de glucose. In : GRIMALDI A, Traité de diabétologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2005. p. 176-184.

BOUCHE C, SOLA A, URY P *et al.* Endocrinologie. Paris : Estem, 2002. 88p.

BRAND MILLER J. L'index glycémique des aliments. Cahiers de nutrition et diététique, n° 32, 1997, p.42-47.

BUYSSCHAERT M. Diabétologie clinique. 3ème édition. Bruxelles : De Boeck, 2006, 182p.

CAPRON L. Athérosclérose : enjeux et défis. In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-dieu. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000, p.87-94.

CHABOT VA, BLANC MH. Voyages intercontinentaux. In : Le diabète : mieux connaître, mieux comprendre, mieux gérer. 2 ème édition. Genève : Médecine et hygiène, 2002, p.189-196.

CHARBONNEL B, BOIVINEAU C, CHOPINET P et al. Auto surveillance glycémique chez le diabétique. *Diabete and metabolism*, 1995, n°21, p. 285-289.

COTE B, ST-HILAIRE C. Comparaison entre la pompe à insuline et les multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement intensif du diabète de type I. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, 2004, 7p.

DAUBRESSE JC, STERNON J. L'insulinothérapie par voie inhalée (Exubera®), une révolution ? *Revue médicale de Bruxelles*, 2006, vol.27, n°6, p.493-497.

DELHAYE M, ROBERT J.J, VILA G. Diabète insulino-dépendant et troubles des conduites alimentaires: quels progrès ? *Annales médico-psychologiques*, 2002, vol. 160, n° 8, p. 574-601

DESAILLOUR R, FALARDY I, VAMBERGUE A et al. Autoimmune markers in slow type I diabetes : Confrontation to type I diabetes. *Diabetes and metabolism*, 2000, vol. 26, n°5, p.353-360.

DOROSZ. Guide pratique des médicaments. 26eme édition. Paris : Maloine, 2006, 1891p.

DROUIN P, ZIEGLER O, GUERCY B. Que peut-on attendre d'un lecteur de glycémie ? Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-dieu. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2000, p.211-227.

EGGER M, DAVEY SMITH G, STETTLER G *et al.* Risk of adverse effects of intensified insulin treatment in insulin dependent diabetes mellitus: a metanalysis. *Diabet Med*, 1997, n° 14, p. 919-928.

FONTBONNE A, ROBERT JJ. Du diabète juvénile aux diabètes de l'enfant. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2007, n°44-45, p.373.

GARG SK, POTTS RO, ACKERMAN NR *et al.* Correlation off fingers-tick blood glucose measurements with GlucoWatch® biographer glucose results in young subjects with type I diabetes. *Diabetes Care*, 1999, n° 22, p. 1708-1714.

GAUTHIER Y, ROBERT JJ. Le quotidien de l'enfant diabétique. *Impact pharmacien*, 2007, n°181, p.58-65.

GESLIN M. Le diabète de type 1 : prise en charge du patient. *Pharmacie et dispositif médicaux*, 2004, n°23, p.12-24.

GRANGE JD *et al.* La rétinopathie diabétique. Paris, Milan, Barcelone : Masson, 1995, 632p.

GREEN A, GALE E. Etiologie et pathogénie du diabète insulino dépendant. Approche épidémiologique. In: PAPOZ EL, WILLIAMS R, FULLER J. *Le diabète en Europe*. Paris : INSERM/John Libbey, 1994, p.15-31.

GRIMALDI A. Les lésions vasculaires des diabétiques. *Journal des maladies vasculaires*, 2002, n°27, p.269-271.

GRIMALDI A. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2005, 961p.

GRIMALDI A, HA VAN G. La gradation du risque podologique des diabétiques permet d'adapter la prise en charge. *Réseau diabète*, Mars 2001, p.33-34.

GRIMM JJ. Exercise in Type 1 Diabetes. In: *Exercise and sport in diabetes*. Chichester: John Wiley & Sons, 1999, p. 25-44.

GOLAY A, ASSAL J PH. Vacances, voyages. In : Comprendre son diabète et son alimentation. 2 ème édition. Genève : Médecine et hygiène, 2001, p. 28-30.

GOLAY A, PEROLINI M, DELETRAZ M *et al.* Les patients diabétiques en vacances. Médecine et hygiène, 1993, n° 51, p.2396-2400.

GOLDCHER A. Abrégé de podologie. 4ème édition. Paris : Masson, 2001, 25p.

HA VAN G, HEURTIER A, BOURGEON M *et al.* Pied diabétique. EMC (Encyclopédie médicale et chirurgicale), podologie, 2000,16 p.

HARPER H, MURRAY R, MAYES P *et al.* Biochimie. 25ème édition. Bruxelles : De Boeck, 2002, 952p.

HEINEMANN L. Surveillance continu de la glycémie par des méthodes non invasives. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000, p. 75-86.

HERVOUET A, CHARPENTIER G. Bien vivre avec un diabète. Recherche scientifique. Paris : AFD Equilibre. Hors série décembre 2003, n°236, 33p.

HUBERT T, ARNALSTEEN L, PRIEUR E *et al.* Technique du prélèvement pancréatique pour l'isolement des flots de Langerhans. Annales chirurgicales, 2005,vol.130, n° 6-7, p.384-390.

LACROIX A, ASSAL JP. L'éducation thérapeutique des patients. Paris : Vigot, 1998, 205 p.

LANGEWITZ W, W.SMER B, ISELI J *et al.* Psychological and metabolic improvement after an outpatient teaching program for functional intensified insulin therapy (FIT). Diabetes Research and Clinical Practice, 1997, n°37, p. 157-164.

- LASSMANN-VAGUE V, GUERCI B, HANAIRE-BROUTIN H *et al.*** Pompes à insuline (pompes portables à perfusion sous-cutanée d'insuline). *Diabetes and metabolism*, 1995, n°21 p.371-377.
- LEGRELLE M.** Diagnostic du diabète. Sur quels critères fonder les décisions thérapeutiques ? *Revue Prescrire*, 2000, vol 20, n°208, p.530-537.
- LEVY-MARCHAL C.** Que nous a appris la mesure de l'incidence du diabète de l'enfant? *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2007, n°44-45, p.374.
- LOLIVIER A.** Mon enfant est diabétique. *Pharma*. Avril 2005, n°2, p.25-30.
- MASSIN P, ANGIOI-DUPREZ K, BACIN F *et al.*** Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 1997, n° 20, p.302-310.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé).** Communiqués de presse novembre 1999. Genève. Révision novembre 2005. In: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. World Health Organization , 2006, 50p.
- PERLEMUTER G.** Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Paris: ESTEM, 2000, 417p.
- PERLEMUTER L., SELLAM JL., COLLIN DE L'HORTET G.** Diabète et maladies métaboliques. Paris : Masson, 4^{ème} édition, 2003, 408p.
- RACE J, PENFORNIS A, LEGRELLE M.** Complications métaboliques du diabète. *Encyclopédie médicale, endocrinologie - nutrition*. Paris : Elsevier, 1998, 5p.
- RENARD E, COSTALAT G, BRINGER J.** De la pompe externe à la pompe implantable, la fermeture de la boucle est-elle possible? *Diabetes and metabolism*, 2002, n°28, 2^{ème} supplément, p.19-25.

RENARD E, RICHARD C. Guide du diabétique globe-trotter. Rungis : Becton Dickinson, 1997.

RICHARD C. les diabétiques peuvent voyager. Le quotidien du médecin, le 21 octobre 1991, n° 4832, 67p.

ROMON I, AULELEY GR, WEILL A *et al.* L'incidence des admissions en affection de longue durée pour diabète chez l'enfant en France, de 2003 à 2005. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2007, n°44-45, p.378-380.

SACHON C. L'insulinothérapie fonctionnelle. Revue du Praticien, 2003, n°53, p.1169-1174.

SELLAM JL, SLAMA G. Quels sont les moyens pour limiter le risque accru d'hypoglycémies lors de l'insulinothérapie intensive ? Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-dieu. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1994, p.263-276.

SIMON D, FAGOT C, ESCHWEGE E *et al.* Définition, dépistage et épidémiologie. In : Traité de diabétologie. Paris : Flammarion, 2005, p.3-21.

VERGES B. Physiopathologie des dyslipidémies du diabétique. Dyslipidémie du diabétique. Paris: John Libbey Eurotext Ed, 2002. p.17-39.

VIDAL 2007, le dictionnaire. 83e édition. Paris : Edition du Vidal, 2007, 2430 p.

Bibliographie électronique

ALLAIN P. Diabète et glycémie. [En ligne]. In : Les médicaments. 3ème édition. Pharmacorama, 2000, avec mise à jour Avril 2005. Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Glycemiea3.php> .Consulté le 15/09/2007.

BENHAMOU P.Y. Endocrinologie - Diabétologie - Nutrition : Microangiopathie diabétique ; Risque cardio-vasculaire et diabète ; L'insulinothérapie ; Diagnostic positif et étiologique du diabète. [En ligne]. Faculté de Médecine de Grenoble. Date de mise en ligne : 01/01/2003 - Date de mise à jour : 28/02/2005. Disponible sur : <http://www.sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/alpesmed/corpus.htm?menu=01+rub=02+disci=D07> Consulté le 4/02/2007.

BROUSSE V., LEROUX M.C., MOUTERDE O., PETIT A. Le diabète insulino-dépendant. Quels symptômes et quelles conséquences ? Traitement, conséquences sur la vie scolaire. Comment améliorer la vie scolaire des enfants malades ?
[En ligne]. Intégrascal, 2007. Disponible sur : <http://www.integrascal.fr/fichemaladie.php?id=2>. Consulté le 10/01/2008.

CENTRE HOSPITALIER DE MULHOUSE. Les mécanismes du diabète, l'insuline, vivre avec le diabète. [En ligne]. Diabsurf. Disponible sur : <http://www.diabsurf.com/diabete/FIns.php>. Consulté le 5/09/2007. Site indisponible depuis janvier 2008.

GRIMALDI A. Diabétologie : Questions d'internat. [En ligne]. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Université Paris-VI. Date de mise à jour : 16/02/ 2000. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/index.html>. Consulté le 05/02/2007.

HALIMI S. Endocrinologie - Diabétologie - Nutrition : Hypoglycémie. [En ligne]. Site éditeur : Site internet d'Enseignement de la Faculté de Médecine de Grenoble. Date de mise en ligne : 01/01/2003 - Date de mise à jour : 28/02/2005. Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alpesmed/corpus.htm?menu=01+rub=02+disci=D07> Consulté le 4/02/2007.

HALIMI S. Traitement du Diabète. [En ligne]. Faculté de Médecine de Grenoble. Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/alfediam/Traitement/traitement.html> . Consulté le 4/02/2007.

KONRAD D., STEIGERT M. ET SCHOENLE E J. Lantus® et Levemir® – deux nouveaux analogues d’insulines à effet prolongé [En ligne]. Swiss-paediatrics. 2004. Disponible sur : <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol15/n4/pdf/50-51.pdf>. Consulté le 22/05/2007.

LEVY-MARCHAL C. Que nous a appris la mesure de l’incidence du diabète de l’enfant ? [En ligne]. Institut de veille sanitaire (InVS) - BEH rédaction. Novembre 2007, n° 44-45. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/beh/2007/44-45/index.htm>. Consulté le 22/11/2007.

MEINHARDT U. GlucoWatch®. [En ligne]. SSP-SGP. Date de mise en ligne 27/02/2003. Dernière mise à jour du site: 07/02/2007. Disponible sur : http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol14/n1/qmonitorgly_fr.html. Consulté le 22/11/2007.

PATTOU F. Le diabète ? [En ligne]. Le laboratoire de thérapie cellulaire du diabète de la Faculté de Médecine de Lille. 2007. Disponible sur : <http://www3.univ-lille2.fr/ilots/pancdiabete/diabete.html>. Consulté le 5/09/2007.

PELLETIER J., NADEAU B. Qu'est-ce que le diabète ? [En ligne]. Centre Hospitalier Baie-des-Chaleurs. 2001. Disponible sur : <http://www.chbc.qc.ca/diabete/diabete/complication.htm>. Consulté le 8/04/2007.

PERLEMUTER L. Tout savoir sur le diabète ? [En ligne]. Ligue des diabétiques de France. Date de mise en ligne août 2005. Mise à jour le: 09/12/2007. Disponible sur : <http://www.diabetenet.com/diabete/acces.htm>. Consulté le 4/02/2007.

ROBERT J.J., FONTBONNE A. Du diabète juvénile aux diabètes de l'enfant. [En ligne]. Institut de veille sanitaire (InVS), BEH rédaction. Novembre 2007. N° 44-45.
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/beh/2007/44-45/index.htm>. Consulté le 22/11/2007.

ROMON I., AULELEY G.R., WEILL A., GOSSELIN S. L'incidence des admissions en affection de longue durée pour diabète chez l'enfant en France, de 2003 à 2005. [En ligne]. Institut de veille sanitaire (InVS), BEH rédaction. Novembre 2007. N° 44-45.
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/beh/2007/44-45/index.htm>. Consulté le 22/11/2007.

THE DIABETES MALL. Compare of Current Insulin Pumps [En ligne]. Diabetes Services, 2007.
Disponible sur : http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/insulin_pump_models.php
Consulté le 09/01/2008

THIVOLET C. Le Diabète insulino-dépendant. [En ligne]. Université Claude Bernard de Lyon 1 (UCBL), 2003.
Disponible sur : <http://www.churouen.fr/ssf/pathol/diabetedetype1.html>. Consulté le : 21/02/2007.

Table des matières

	Pages
<u>Introduction</u>	10
I. Historique.....	12
1. De l'antiquité au Moyen-Âge.....	12
2. De la Renaissance au XIXème siècle.....	13
3. De la fin du XIXème au début du XXème siècle.....	15
4. De 1925 à nos jours.....	16
II. diabète de type 1.....	17
1. Epidémiologie.....	17
2. Définition.....	18
3. Diagnostic.....	19
4. Etiologies.....	20
4.1. Le diabète de type I.....	20
4.2. Le diabète de type II.....	20
4.3. Le diabète de type I d'évolution lente.....	21
5. Physiopathologie.....	22
5.1. Le terrain génétique de susceptibilité.....	25
5.2. Les facteurs déclenchants.....	26
5.3. Le déroulement de la réaction auto-immune.....	27
5.4. L'intérêt de la recherche des anticorps pancréatiques.....	27
6. Surveillance du diabète.....	28
6.1. Surveillance biologique du diabète.....	28
6.1.1. L'hémoglobine glyquée.....	28
6.1.2. Les protéines sériques glyquées.....	28
6.2. Examens médicaux recommandés.....	29

7. Complications du diabète.....	30
7.1. Complications vasculaires.....	30
7.1.1. La macroangiopathie.....	30
7.1.2. La microangiopathie.....	32
7.1.2.1. Les complications oculaires.....	32
7.1.2.2. Les complications rénales et urinaires.....	33
7.1.2.3. Les neuropathies.....	36
7.1.2.4. Le pied diabétique.....	40
7.2. Complications métaboliques.....	43
7.2.1. L'acidocétose diabétique.....	43
7.2.2. L'acidose lactique.....	48
7.2.3. Le coma hyperosmolaire.....	49

III. L'auto surveillance du diabète.....50

1. Les stylos auto piqueurs.....	50
2. Les lecteurs de glycémie.....	52
3. L'appareil non invasif de mesure du glucose : le GlucoWatch®.....	54
4. Le carnet de surveillance.....	56

IV. L'insuline.....57

1. Le métabolisme.....	58
1.1. Biosynthèse.....	58
1.2. Sécrétion.....	59
1.3. Distribution.....	61
1.4. Catabolisme.....	61
2. Les effets de l'insuline.....	62
2.1. Action hypoglycémiante.....	62
2.2. Action sur les protides.....	64
2.3. Métabolisme glucidique.....	64
2.4. Transport du potassium.....	64
2.5. Effets centraux.....	65

3. Utilisations.....	65
3.1. Indications.....	65
3.2. Présentations.....	65
3.2.1. Les insulines pour stylos et flacons.....	67
3.2.2. Les pompes à insuline.....	78
3.2.3. L'insuline inhalée.....	82
3.3. Administration.....	83
3.4. Effets indésirables.....	84
V. L'insulinothérapie.....	85
1. Les quatre règles de l'insulinothérapie.....	85
2. Les schémas thérapeutiques théoriques.....	88
VI. Conseils à l'officine.....	93
1. Conseils pour une bonne utilisation de l'insuline.....	93
2. Conseils aux patients diabétiques insulino-dépendant pour prévenir et traiter l'hypoglycémie.....	95
3. Conseils aux voyageurs diabétiques.....	97
3.1. Le matériel médical.....	98
3.2. les documents.....	99
3.3. Le voyage.....	101
3.4. le séjour.....	105
4. Le sport et le diabète de type 1.....	107
5. Le diabète et la scolarité.....	109
6. Le diabète de type 1 à l'adolescence.....	112
VII. Les voies d'avenir.....	114
VIII. Cas clinique.....	117

<u>Conclusion</u>	123
<u>Bibliographie</u>	125
<u>Table des matières</u>	134

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 ou 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 fidèle à mes promesses.

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

BON A IMPRIMER N° 334

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Cécile VALADOUX épouse GAVINET– Le pharmacien d'officine face au diabète de type 1- 138 p. – 76 références bibliographiques.

RESUME : Le diabète de type 1, anciennement dénommé diabète insulino-dépendant, est la forme de diabète la plus fréquente chez l'enfant. Il résulte d'un déficit majeur en insuline, essentiellement d'origine immunologique.

Cette maladie grave rend indispensable un traitement à vie par injections d'insuline.

Le diabète de type 1 est responsable de complications aiguës (hypoglycémie et acidocétose) et chroniques (cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques, neurologiques).

Le pharmacien d'officine a un rôle d'accompagnement psychologique immédiat et continu dans le traitement des maladies chroniques comme le diabète de type 1. C'est, en effet, un professionnel de santé proche, accessible et disponible.

TITRE en anglais :

Pharmacist with a special interest in insuline dependance diabetes

MOTS CLES :

- diabète type 1
- insuline
- insulinothérapie
- complications
- conseils

JURY : Président : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard.

Juges : Madame le Professeur CHULIA Dominique.

Monsieur COMBY Francis.

Monsieur DUMAS Philippe.