

Item 233 a : Diabète sucré de type 1

**Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques (CEEDMM)**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

ENC :.....	3
I Épidémiologie.....	4
II Physiopathologie.....	4
II.1 Prédilection génétique.....	5
II.2 Facteurs environnementaux.....	6
II.3 Processus auto-immun.....	6
III Signes cliniques.....	8
III.1 Présentation clinique initiale habituelle.....	8
III.2 Formes du diabète de type 1.....	8
III.3 Affirmer le type 1 (+++)......	9
IV Évolution.....	12
IV.1 Histoire naturelle du diabète de type 1.....	12
IV.2 Maladie chronique.....	12
V Prise en charge thérapeutique.....	14
V.1 Principes généraux.....	14
V.2 Autosurveillance.....	17
V.3 Surveillance.....	17
V.4 Traitement insulinaire.....	18
V.5 Traitement non insulinaire.....	21
V.6 Voies d'avenir.....	21
VI Cas particuliers.....	22
VI.1 Diabète de l'enfant et de l'adolescent.....	22
VI.2 Diabète au féminin.....	22
VI.3 Diabète chez la personne âgée.....	23

VI.4 Diabète en situation de jeûne (+++)..... 23

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un diabète chez l'enfant et chez l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

Définition et diagnostic

D'après les recommandations de l'OMS :

- glycémie à jeun normale < 1,10 g/L ;
- hyperglycémie modérée à jeun si la glycémie > 1,10 g/L et ≤ 1,26 g/L, seuil d'augmentation du risque vasculaire ;
- diabète sucré si :
 - glycémie à jeun ≥ 1,26 g/L (à 2 reprises), seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique (rétinopathie),
 - ou glycémie aléatoire ≥ 2 g/L et signes cliniques d'hyperglycémie.

La différenciation des diabètes de type 1 et 2 selon leurs caractéristiques propres est résumée dans le tableau 13.I.

Tableau 13.I. Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et 2

	Type 1	Type 2
Antécédents familiaux du même type	Rares	Fréquents
Âge de survenue	Plutôt avant 35ans	Plutôt après 35ans
Début	Rapide ou explosif	Lent et insidieux
Facteur déclenchant	Souvent +	Souvent +
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou maigre	Obésité ou surcharge

		adipeuse abdominale
	Type 1	Type 2
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure > 3g/L	Souvent < 2g/L
Cétose	Souvent présente	Le plus souvent absente
Complication dégénérative au diagnostic au moment du diagnostic	Absente	Présente dans 50% des cas
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardio-vasculaire

I ÉPIDÉMIOLOGIE

Il existe une notion de gradient, du nord vers le sud de l'Europe, avec une exception, la Sardaigne.

La prévalence en France est de 200 000 (soit 15 % de diabétiques).

L'incidence est de 7,8 pour 100 000 et par an.

Le diabète de type 1 survient habituellement avant 35 ans (pic à l'adolescence), mais peut survenir à tous âges.

Augmentation de l'incidence de + 4 % par an, surtout avant l'âge de 5 ans, suggérant des facteurs d'environnement propices.

Le sex-ratio est de 1.

II PHYSIOPATHOLOGIE

Le diabète de type 1 (DT1) est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules bêta-pancréatiques dont le mécanisme habituel est l'auto-immunité.

L'ancienne définition fondée sur des critères cliniques (diabète insulino-dépendant, ou DID) n'est pas opératoire car certaines formes cliniques n'exigent pas un traitement par l'insuline. Ainsi, le prédiabète de type 1, la phase de rémission et le diabète de type 1 lent, ou LADA (*latent autoimmune diabetes in adult*) sont d'authentiques diabètes de type 1 non « insulino-dépendants ».

On distingue dans la classification de l'*American Diabetes Association*, qui fait référence, deux sous-types :

- le diabète de type 1 auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90 % des cas en Europe), incluant le type 1 lent ou LADA ;
- le diabète de type 1 idiopathique (caractérisé par l'absence d'auto-anticorps). Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes céto-siques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et les diabètes suraigus japonais.

II.1 PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

La prédisposition génétique est toujours présente (tableau 13.II), même si dans 85 % des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète de type 1.

Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ; il s'agit de différents antigènes de classe 2 appelés HLA (human leukocyte antigen) : HLA-DR3, - DR4, - DQB1*0201 et DQB1*0302.

Il existe aussi des HLA protecteurs : - DR2, - DQ, - W1-2, - DQB1*0602.

En fait, il semble que la prédisposition au diabète de type 1 soit oligogénique, avec au moins une vingtaine de loci identifiés. Outre les gènes du CMH impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1, il existe :

- des éléments variables au sein du gène de l'insuline, les VNTR (*variable number tandem repeat*)
- le gène codant la molécule CTLA-4, récepteur lié au phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T ;
- et le PTP-N22, codant une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T et dont le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes.

Tableau 13.II. Risques de diabète de type 1 en France

Risque dans la population générale	0,4 %
Apparenté de 1er degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté de 1er degré avec identité HLA	12 %
Apparenté de 1er degré avec identité HLA et HLA-DR3 ou DR4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux + HLA-DR3 ou DR4	70 %

II.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Leur existence est suggérée par le fait que 50 % des paires de jumeaux sont non concordants pour le diabète de type 1 et que l'incidence du diabète de type 1 augmente à une vitesse plus rapide que celle d'une pathologie qui serait causée par une éventuelle sélection génique.

De nombreux virus ont été incriminés (coxsackies, cytomégalovirus [CMV], virus de la rubéole, des oreillons) sans preuve formelle, d'autant que chez l'animal à risque de diabète certains virus peuvent être protecteurs.

Quelques substances alimentaires (introduction trop précoce des protéines du lait de vache) ou toxiques ont aussi été suspectées, mais là encore la preuve directe de leur implication dans le diabète commun manque.

Il ne faut pas confondre ces facteurs environnementaux avec les facteurs précipitants du diagnostic (grippe, stress, etc.).

Une théorie hygiéniste voudrait enfin que notre environnement trop propre, trop protégé par les mesures d'hygiène et les vaccinations, empêche un développement normal du système immunitaire et favorise l'émergence de l'atopie et des maladies auto-immunes, dont le diabète.

II.3 PROCESSUS AUTO-IMMUN

Les principaux auto-antigènes ciblés par la réponse immune sont :

- l'insuline et la pro-insuline ;
- la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) ;
- IA2 (*islet antigen number 2*)

Il existe des arguments pour suggérer que l'insuline puisse être le premier antigène (souris pro-insuline 2 *knock out* [ko], premier anticorps à survenir dans certaines études). Un nouvel auto-anticorps a été identifié. Il s'agit de la molécule Zn T-8 ou Slc30A8. Ce transporteur contrôle les mouvements du zinc, cation dont on connaît par ailleurs l'activité sur la stabilisation de la molécule d'insuline. Les anticorps dirigés contre Zn T-8 sont retrouvés dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1, contre seulement 2 % chez les contrôles et 3 % dans le diabète de type 2. De surcroît, cette immunoréactivité est retrouvée chez environ un quart des patients souffrant de diabète de type 1, par ailleurs négatifs pour les auto-anticorps traditionnels.

La lésion pancréatique est l'insulite (inflammation de l'îlot de Langerhans), siège de la destruction des cellules bêta par les lymphocytes cytotoxiques (le diabète de type 1 est considéré comme une maladie à médiation cellulaire faisant intervenir le lymphocyte T), mais aussi par les cytokines macrophagiques.

Au moins l'un des auto-anticorps témoins circulants suivants est détectable dans 95 % des cas au diagnostic (+++) :

- les anticorps anti-îlots (ICA) ;
- les anticorps anti-GAD ;
- les anticorps anti-IA2 ;
- les anticorps anti-insuline.

Les auto-anticorps anti-insuline sont surtout observés chez les sujets âgés de moins de 15 ans. Les anticorps anti-GAD s'observent à tout âge et persistent pendant toute la durée de l'évolution.

Nous manquons de moyens standardisables et fiables pour explorer la réaction immune cellulaire dirigée contre des peptides insulaires.

La destruction des cellules bêta est un processus étalé dans le temps, avant et après l'apparition du diabète (cf. infra).

La fréquence des autres maladies auto-immunes associées (10 à 15 %) et/ou des anticorps spécifiques d'organes (30 %) fait entrer le DT1 dans le cadre des syndromes polyendocriniens auto-immuns (APS1 et APS2).

Les modèles animaux auto-immuns spontanés ont été riches d'enseignements sur les mécanismes auto-immuns impliqués (rôle du thymus, des cellules T régulatrices, etc.), mais ils ont été décevants pour le choix de futures thérapeutiques curatrices. Il y a tout lieu de penser qu'ils ne peuvent pas résumer la totalité des mécanismes impliqués dans le diabète humain, d'autant plus que ceux-ci pourraient varier d'un patient à l'autre

III SIGNES CLINIQUES

III.1 PRÉSENTATION CLINIQUE INITIALE HABITUELLE

Les signes cliniques initiaux habituellement rencontrés sont les suivants :

- début rapide ou explosif (quelques semaines), « *le coup de tonnerre dans un ciel calme* »
- syndrome cardinal (polyuro-polydypsie, amaigrissement, polyphagie) ;
- troubles visuels transitoires (anomalies de la réfraction, constatées surtout dans les jours qui suivent la normalisation glycémique après introduction de l'insuline) ;
- examen pauvre : fonte musculaire (quadriceps), exceptionnelle hépatomégalie, recherche de signes d'acidose (dyspnée de Kussmaul) ;
- diagnostic par mesure de la glycémie veineuse (souvent franchement élevée) ;
- autres éléments, tels que la glycosurie massive et surtout la cétonurie (+++) ;
- révélation possible par une acidocétose inaugurale.

Il faut noter que cette forme de début très classique ne résume pas les modes d'entrée dans la maladie, tels que l'hyperglycémie de découverte fortuite, le diabète gestationnel ou le bilan familial, par exemple. En outre, l'augmentation de l'obésité dans les sociétés industrialisées fait que la maigreur peut être absente.

III.2 FORMES DU DIABÈTE DE TYPE 1

1. Formes particulières

Toutes ces autres formes du diabète de type 1 sont résumées dans le tableau 13.III.

a. Diabète de type 1 lent ou LADA

Le début est tardif et progressif, voisin de celui du type 2, mais les anticorps sont positifs (anti-GAD surtout) et le recours à l'insulinothérapie va s'avérer nécessaire en 2 à 10 ans. Le LADA représenterait jusqu'à 10 % des diabètes apparemment de type 2 (données de l'étude *United Kingdom prospective diabetes study* [UKPDS]) (++).

b. Diabète cétosique de l'Africain

Il s'agit du diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine subsaharienne (antillais, africain, noir américain). Le début se caractérise par une décompensation cétosique, suivie, après normalisation de la glycémie, d'une possibilité d'arrêt de l'insuline dans 50 % des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés de phases de rémission. L'obésité est

inconstante. Les anticorps spécifiques du diabète de type 1 sont négatifs. Le mécanisme de ce diabète demeure méconnu. Une origine virale a été avancée.

2. Autres cas

Il existe le cas du diagnostic tardif au stade de coma acidocétosique, que l'on devrait ne plus voir.

Il peut s'agir également d'un diagnostic préclinique à l'occasion d'une évaluation du risque au sein des fratries. Le dosage additionnel des anticorps anti-ICA, anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline permet de quantifier le risque présenté par ces populations encore indemnes. Par exemple, la présence de 3 auto-anticorps positifs confère un risque proche de 100 % de développer un diabète dans les 5 ans (++)). L'analyse des groupes HLA est d'un moindre intérêt du fait de la fréquence des antigènes de susceptibilité dans la population générale (en revanche, l'identification de gènes protecteurs aurait plus d'intérêt pour le calcul du risque). Cette démarche de dépistage est réservée à des centres de recherche car actuellement aucune immunomodulation préventive ne s'est avérée efficace pour empêcher l'apparition du diabète (immunosuppresseurs, insulinothérapie sous-cutanée ou orale, nicotinamide, vaccination BCG, etc.). Une intervention préventive ne peut donc se concevoir que dans le cadre d'un protocole expérimental.

La « rémission » ou la « lune de miel » du diabète de type 1 est une période qui peut survenir à la suite du diagnostic d'un diabète de type 1 typique. Il est dans ce cas possible d'équilibrer les glycémies avec de très faibles doses d'insuline, voire d'arrêter transitoirement ce traitement. Cette période, qui peut durer quelques mois, traduit la persistance d'une sécrétion insulinaire et donc l'existence de cellules bêta fonctionnelles.

III.3 AFFIRMER LE TYPE 1 (+++)

Le diagnostic peut être clinique si l'hyperglycémie est associée à la triade classique « maigreur/cétose/âge < 35 ans ».

Si un des critères manque, il est préférable de s'aider de paramètres immunogénétiques : auto-anticorps surtout (+++) et, plus accessoirement, le typage HLA. La mesure du peptide C basal ou après stimulation (glucagon ou repas test) est rarement nécessaire, hors protocole de recherche, où la sécrétion endogène résiduelle doit être mesurée.

Si ces marqueurs sont négatifs, il faudra éliminer les autres formes de diabète pouvant ressembler au type 1, tels les *Maturity onset diabetes of the young* (MODY) 1 et 3, les diabètes secondaires à une mutation du gène de l'insuline, les diabètes mitochondriaux ou le syndrome de Wolfram. L'interrogatoire et l'histoire familiale, ainsi que l'existence de signes

associés tels que les « associations illégitimes » permettront d'orienter la demande de confirmation au moyen du diagnostic moléculaire de l'anomalie génétique. Chez le sujet d'âge moyen, il faudra aussi penser aux diabètes secondaires (cancer du pancréas ou pancréatite chronique, en cas d'alcoolisme, nécessitant une imagerie de la glande ou bien encore l'hémochromatose au contexte évocateur).

Il existe le cas particulier du diabète dit « néonatal », apparu de façon aiguë au cours de la première année de vie (et même plus volontiers pendant les premiers 6 mois). Cette forme très rare doit être traitée lors de sa révélation par l'insuline. Elle peut présenter un caractère permanent ou transitoire mais avec réapparition plusieurs années plus tard. L'absence de marqueurs d'auto-immunité doit faire rechercher une mutation des protéines SUR1 ou Kir6.2, constitutives du canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta. Ces diabètes néonataux non auto-immuns peuvent être traités par les sulfamides, permettant un sevrage complet ou partiel de l'insulinothérapie. Il existe aussi des formes liées à une anomalie homozygote du gène de la glucokinase ou à une mutation du gène de l'insuline.

Tableau 13.III. Les autres formes de diabète

Autres diabètes	Commentaires
Diabète gestationnel	
Diabète génétique monogénique	MODY 1-6 Diabète mitochondrial Syndrome de Wolfram ou DIDMOAD (diabète insipide, diabète sucré, atrophie optique, surdité)
Atteinte anatomique du pancréas endocrine	Pancréatite chronique (calcifiée ou non) Pancréatectomie totale Cancer du pancréas Hémochromatose Mucoviscidose
Autres diabètes	Commentaires
Inhibition fonctionnelle de l'insulinosécrétion	Hypokaliémies (diurétiques sulfamides, laxatifs, hyperaldostéronismes, etc.) Diabète transitoire induit par un jeûne prolongé avec dénutrition Phéochromocytome (rare, l'hypersécrétion de catécholamines entraîne aussi une insulino-résistance) Somatostatine (rarissime)

Diabète du glucagonome (rarissime)	Il s'accompagne de lésions cutanées spécifiques
Défauts génétiques de l'action de l'insuline : insulino-résistance primitive profonde ± <i>acanthosis nigricans</i>	Anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline Diabète lipoatrophique Anomalies primitives post-récepteurs
Insulino-résistance secondaire	Hypercorticisme (corticoïdes, plus rarement hypercorticisme) Acromégalie Hyperthyroïdie
Diabètes iatrogènes	Corticoïdes (sous toutes les formes) et immunosuppresseurs (diabète post-transplantation) Diurétiques hypokaliémisants, laxatifs Progestatifs de synthèse de type norstéroïdes Sympathomimétiques (Salbutamol®) Antiprotéases utilisées dans le traitement du Sida Vacor®, pentamidine Interféron (discuté)

IV ÉVOLUTION

IV.1 HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 1

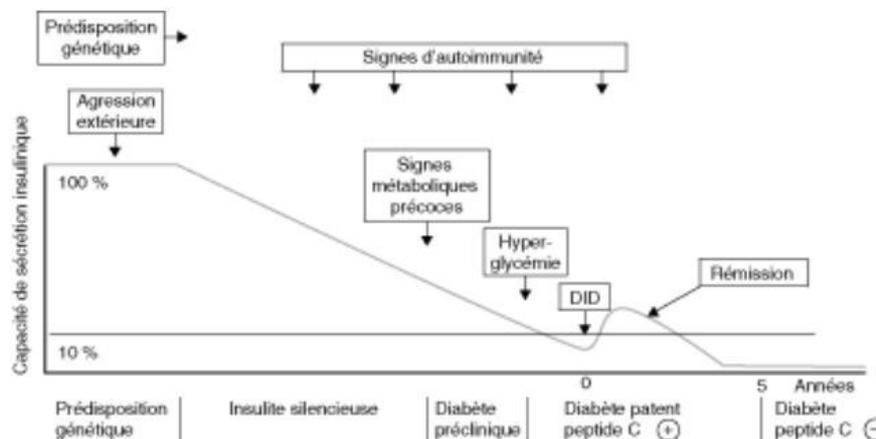
L'histoire naturelle reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et des études de familles est illustrée par la figure 13.1, schéma dit de G. Eisenbach. Il fait se succéder les phases suivantes :

- une phase préclinique où les mécanismes immuns détruisent les cellules bêta ;
- un diagnostic clinique correspondant à la destruction de plus de 85 % de la masse des cellules bêta ;
- une phase clinique séquellaire où les quelques cellules restantes seraient appelées à disparaître complètement.

Rappelons que ce modèle laisse persister encore beaucoup d'inconnues sur la rapidité des phénomènes (en mois ou années), l'existence d'étapes de non-retour, le rôle des phénomènes de régénération des cellules bêta, etc.

C'est ce schéma théorique qui sous-tend tous les essais actuels de prévention ou de traitement radical du diabète de type 1 par des immunomodulations.

Fig. 13.1.Histoire naturelle du diabète de type 1



IV.2 MALADIE CHRONIQUE

Le diabète de type 1 est une maladie chronique nécessitant un engagement permanent du patient pour la gestion du traitement et sa participation active pour les soins quotidiens (+++).

L'acceptation (même si cela revient à accepter l'inacceptable) de la maladie est absolument nécessaire pour que le patient assume les grands principes du traitement et de sa

surveillance, garants de l'obtention d'un contrôle glycémique permettant d'éviter ou de retarder les complications. Cette acceptation passe par plusieurs stades intermédiaires dont la sidération (« *sous le choc, je ne peux pas imaginer ce qui m'arrive* »), le marchandage (« *le corps médical doit se tromper, je ne peux pas être ainsi diabétique !* »), le déni (« *je refuse ce diabète qui m'ampute de mon insouciance* »), ou encore la dépression. L'arrêt au niveau de l'une de ces étapes intermédiaires va singulièrement gêner la prise en charge thérapeutique.

Il existe aussi d'autres freins à une bonne adhésion du patient à son traitement. Nous citerons :

- la peur des hypoglycémies (surtout nocturnes) (++) ;
- la peur de prendre du poids ;
- la non-acceptation (pseudo-acceptation) de la maladie (cf. supra) ;
- le refus des contraintes (autosurveillance, régime, injection), en particulier au moment de l'adolescence ;
- les schémas d'insuline inadaptés à la physiologie ou aux modes de vie ;
- les erreurs techniques : injections trop profondes ou trop superficielles, réalisées toujours au même endroit et responsables de lipodystrophies (essentiellement lipohypertrophies) ;
- une maladie surajoutée méconnue (infection, candidose génitale).

À l'extrême, on peut citer le diabète dit « instable », qui se caractérise par :

- des épisodes itératifs de céto-acidoses et/ou d'hypoglycémies sévères ;
- des facteurs psychologiques au premier plan (manipulation de l'insulinothérapie, troubles du comportement alimentaire, sous-insulinisation volontaire pour contrôler le poids, etc.).

Il convient néanmoins d'éliminer les autres causes d'instabilité : la gastroparésie et le déficit des systèmes contra-insuliniques, telles les insuffisances endocriniennes essentiellement (thyroïde, surrénales, hypophyse), et plus rarement la présence d'anticorps anti-insuline bloquants à un titre élevé.

V PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

V.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX

Importance de l'éducation thérapeutique, visant à l'autonomisation maximale du patient :

- transfert des connaissances par l'enseignement collectif ou individualisé ;
- vérification des comportements ;
- importance des consultations infirmières et diététiques.

Définir des objectifs thérapeutiques personnalisés et acceptés (tableau 13.IV), y compris les objectifs de réduction du risque cardiovasculaire (cf. « Diabète de type 2 »). S'appuyer sur les principaux enseignements des études DCCT/EDIC (cf. encadré).

Tableau 13.IV. Objectifs glycémiques (+++)

Objectifs glycémiques idéaux chez les diabétiques de type 1 non âgés	
Le matin à jeun	1-1,20 g/L
Avant les repas	0,8-1,2 g/L
2 heures après les repas	1,2-1,8 g/L
Au coucher	env 1,2 g/L
À 3 heures du matin	> 0,8 g/L
HbA1c	<= 7 %
Hypoglycémies modérées	0-5 / semaine
Hypoglycémies « sévères »	0
Nombre d'autocontrôles	3-6 / jour
Nombre d'injections	3-5 ou pompe

Une insulinothérapie intensifiée réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications micro et macroangiopathiques. Il existe une certaine mémoire du déséquilibre métabolique qui retentit sur l'histoire naturelle des complications, même après l'amélioration du contrôle glycémique. L'insulinothérapie intensifiée augmente le risque d'hypoglycémie sévère. L'objectif métabolique, la valeur cible de l'HbA1c, est une cote mal taillée entre ces deux risques. On remarquera toutefois que l'étude DCCT remonte aux années 1980-1990 et que les insulines utilisées étaient constituées exclusivement d'insuline humaine. Les analogues de l'insuline de durée d'action courte ou longue ont le mérite de diminuer significativement le risque d'hypoglycémies sévères chez les patients avec diabète autoimmun, même s'ils ne l'annulent pas complètement. Cela conduit à des exigences actuelles renforcées en termes d'objectif d'HbA1c.

L'objectif idéal est ainsi une HbA1c $\leq 7\%$ pour un sujet adulte. Pour les enfants, un objectif supérieur est envisageable compte tenu du risque de retentissement des hypoglycémies sévères. Il en est de même à l'autre extrémité de la vie, chez le vieillard.

Ces objectifs pourront être obtenus grâce à l'établissement d'un contrat de confiance entre le patient et l'équipe soignante. Il faut signaler certaines attitudes médicales contre-productives assez fréquentes, telles que menacer le malade des complications (la peur n'est pas un bon moteur au volontarisme, elle paralyse plutôt), banaliser les contraintes (vivre avec un diabète n'est pas si simple que cela), répondre aux problèmes par une escalade technologique (la pompe n'améliorera pas un patient en plein déni de son diabète ou une femme présentant des troubles du comportement alimentaire), se résigner au déséquilibre sans avoir tout tenté encore et encore pour améliorer l'HbA1c, ignorer les demandes du patient en termes de contrôle du poids, de mode de vie, etc.

Études DCCT [4] et DCCT/EDIC [5] (+++)

Objectifs

Montrer la possibilité de diminuer la fréquence des complications microangiopathiques et neurologiques du diabète de type 1 en maintenant la glycémie à un niveau proche de la normale.

Plan expérimental

Étude prospective randomisée sur 6 ans, incluant 1 441 patients.

Patients

1 441 patients sur 29 centres aux États-Unis, recrutés pendant 6 ans avec un suivi moyen de 6,5 ans, présentant les critères classiques majeurs de diabète de type 1 : diabétiques depuis au moins un an, ayant une moyenne d'âge de 26 ans. Deux cohortes sont définies parmi ces patients : une cohorte est indemne de toute complication, donc suivie en prévention primaire ; une cohorte avec présence de complications débutantes est suivie en prévention secondaire d'aggravation.

Intervention

Un groupe traité par insulinothérapie dite « conventionnelle », consistant en 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline sans adaptation des doses. Un groupe traité par insulinothérapie dite intensive, consistant en 3 à 4 injections quotidiennes ou la mise en place d'une pompe à insuline, avec autocontrôle glycémique quatre fois par jour et adaptation des doses d'insuline visant à obtenir une glycémie inférieure à 1,20 g/L à jeun, et inférieure à 1,80 g/L en postprandial.

Critères du jugement

Fond d'œil tous les 6 mois avec cotation de la rétinopathie sur une échelle de 25 points. Microalbuminurie annuelle, recherche clinique d'une neuropathie, évaluation clinique de la macroangiopathie, incidence des hypoglycémies sévères.

Principaux résultats

99 % des patients sont restés jusqu'au bout dans l'étude. La différence d'équilibre glycémique entre les 2 groupes est significative et stable pendant toute la durée de l'étude : 2 % d'HbA1c de différence, $p < 0,001$. L'insulinothérapie « intensive » réduit de manière significative le risque d'apparition d'une rétinopathie (incidence diminuée de 50 % sur 6 ans), ou d'aggravation de la rétinopathie (risque de progression diminué de 50 % sur 6 ans). L'insulinothérapie « intensive » diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la microalbuminurie de 30 à 40 %. De même, le risque d'apparition d'une neuropathie diminue de 70 % sur 5 ans. Les résultats ont conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

Le risque de complications macroangiopathiques était faible compte tenu de l'âge moyen bas des patients et de l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire associés. Celui-ci ne diffère pas significativement d'un groupe à l'autre.

Le nombre d'hypoglycémies sévères est plus important dans le groupe traité de manière intensive mais sans séquelles neurologiques ni coma mortel.

Poursuite de l'étude DCCT : étude EDIC

Une grande partie des sujets de la première étude a continué à être suivie. Les patients du groupe contrôle ont intensifié leur insulinothérapie et ceux du groupe intensif, un peu moins sollicités, ont relâché leur effort. Les deux groupes se sont retrouvés avec des valeurs proches d'HbA1c autour de 7,8 %. Cette prolongation de l'étude a permis de montrer que l'incidence des complications de macroangiopathie avait aussi été influencée favorablement par la qualité de l'équilibre pendant la période DCCT dans le groupe intensif. Elle a aussi permis de mettre en évidence cette mémoire métabolique du déséquilibre qui retentit sur l'histoire naturelle des complications micro et macroangiopathiques, même après amélioration du contrôle glycémique.

Conclusion

Obtenir une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou de ralentir la progression de la rétinopathie, de la néphropathie, de la neuropathie et de la coronaropathie dans le diabète de type 1. Un déséquilibre pendant plusieurs années pénalise le patient, même après amélioration du contrôle glycémique.

V.2 AUTOSURVEILLANCE

Les buts de l'autosurveillance sont :

- de suivre son diabète ;
- d'adapter ses doses ;
- d'avoir une idée de l'équilibre moyen ;
- de gérer les situations d'urgence.

La place de l'autosurveillance urinaire est faible : acétonurie matinale en cas d'hyperglycémie, de troubles digestifs, ou de maladie intercurrente. À noter qu'il est actuellement possible de mesurer les corps cétoniques sur le sang capillaire avec certains appareils.

L'autosurveillance glycémique doit être réalisée au moins 4 fois par jour (préprandial et coucher) et de temps en temps à 3 heures du matin et en postprandial. Les lecteurs portables sont de plus en plus simples et rapides à la condition d'une bonne technique de production de la goutte de sang. Leur exactitude, environ 15 % de variation par rapport à la glycémie de laboratoire, suffit pour l'autocontrôle glycémique par le patient ou les soignants.

Il faut également noter l'utilité d'un carnet de surveillance du diabète bien tenu, et l'utilisation possible de logiciels d'analyse des données.

Les progrès des dispositifs de mesure du glucose sous-cutané en continu permettent actuellement de proposer à certains patients le port d'un tel appareil en ambulatoire, soit en guise de holter glycémique, soit d'outil d'auto-adaptation de l'insulinothérapie.

V.3 SURVEILLANCE

1. Hémoglobine glyquée

Fixation non enzymatique (glycation d'une protéine par la réaction de Maillard) et irréversible (réarrangement d'Amadori) du glucose sur toutes les hémoglobines.

Fraction la plus spécifique d'hémoglobine glyquée : HbA1c.

Les méthodes autorisées sont standardisées et certifiées pour donner des résultats similaires à ceux de l'étude DCCT. Il s'agit des méthodes HPLC (*high pressure liquid chromatography*), immunologiques, avec une valeur normale entre 4 et 6 %.

Le résultat d'HbA1c est habituellement exprimé en unités « NGSP/DCCT », c'est-à-dire en pourcentage de l'hémoglobine totale (mode d'expression des références dans ce chapitre). De nouvelles unités peuvent aussi figurer sur les bons de réponse : les unités « IFCC », exprimées en mmol HbA1c/mol Hb. Un tableau de correspondance entre valeur d'HbA1c et glycémie moyenne peut aussi être fourni à titre indicatif sur la feuille de résultat.

L'objectif pour le diabétique adulte est une valeur d'HbA1c inférieure ou égale à 7 %, tolérance jusqu'à 8 % pour l'enfant de 6 à 12 ans et 8,5 % pour le jeune enfant (< 6 ans). Chez le sujet âgé, l'objectif est à discuter en fonction de l'état clinique.

L'hémoglobine glyquée reflète l'équilibre des 2 à 3 mois précédents (7 % correspondant à une glycémie moyenne de 1,5 g/L ; 9 % correspondant à une glycémie moyenne de 2,1 g/L). Elle est le meilleur indicateur du risque de complications.

Les causes d'erreur de la mesure de l'HbA1c sont : anémie hémolytique, urémie, hémoglobinopathie, traitement par EPO, saignées. Dans ces cas, le dosage de fructosaminémie peut avoir un intérêt.

2. Autres éléments de surveillance

Consultation spécialisée au moins 3 à 4 fois par an et surveillance des éléments suivants :

- profil lipidique, créatinine, microalbuminurie, ECBU et ECG (une fois par an) ;
- examen ophtalmologique (FO ou rétinographie par caméra non mydriatique) au moins une fois par an pour ce qui est du dépistage. Dès qu'il y a des lésions de rétinopathie diabétique, la prise en charge par l'ophtalmologiste peut être plus rapprochée.

V.4 TRAITEMENT INSULINIQUE

Le traitement principal du diabète de type 1 est un traitement à vie, palliatif.

1. Variétés d'insuline

a. Insuline recombinante

L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine.

b. Analogues de l'insuline

Les analogues de l'insuline sont structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Les analogues rapides sont obtenus en modifiant la partie de la molécule participant à la formation des hexamères d'insuline. Les analogues

lents sont obtenus soit en modifiant le point isoélectrique de la molécule (Lantus®, insuline parfaitement soluble à pH acide et précipitant au pH physiologique pour former un dépôt sous-cutané à libération lente), soit en formant un analogue acylé (adjonction d'un acide gras à courte chaîne), susceptible d'être adsorbé par l'albumine et ralenti dans sa solubilisation (Levemir®). Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils seront injectés juste avant de passer à table. Les analogues lents ont une action prolongée, sans pic d'activité, et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils seront administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Ces analogues sont toujours concentrés à 100 U/mL.

Il existe donc une gamme de produits qui diffèrent par leur durée d'action :

- les analogues rapides (3 à 5 heures : Humalog®, Novorapid®, Apidra®) ;
- les insulines humaines rapides (4 à 8 heures : Actrapid®, Umuline rapide® ou Insuman®) qui couvrent les besoins prandiaux ;
- les insulines humaines ralenties par la protamine, d'action intermédiaire (9 à 16 heures : NPH, pour Neutral Protamine Hagedorn), ou par un excès de zinc, d'action prolongée (environ 24 heures : Ultratard®) ;
- et les analogues lents (20 à 24 heures : Lantus®, 12 à 24 heures : Levemir®), qui couvrent les besoins basaux.

Il existe aussi des mélanges préconditionnés d'analogues rapides et d'analogues ralentis par la protamine (Humalog Mix®25 ou 50, Novomix®30, 50 et 70), dont le numéro correspond à la proportion d'analogue rapide présent dans le mélange.

2. Facteurs de résorption sous-cutanée

Ces facteurs de résorption sont :

- la profondeur ;
- la zone ;
- la dose (variation intra-individuelle de 15 à 50 %) ;
- l'environnement thermique ;
- l'activité musculaire au niveau du membre où a été réalisée l'injection (la vasodilatation accélère le passage de l'insuline dans le sang).

3. Vecteurs

Les vecteurs sont de deux types :

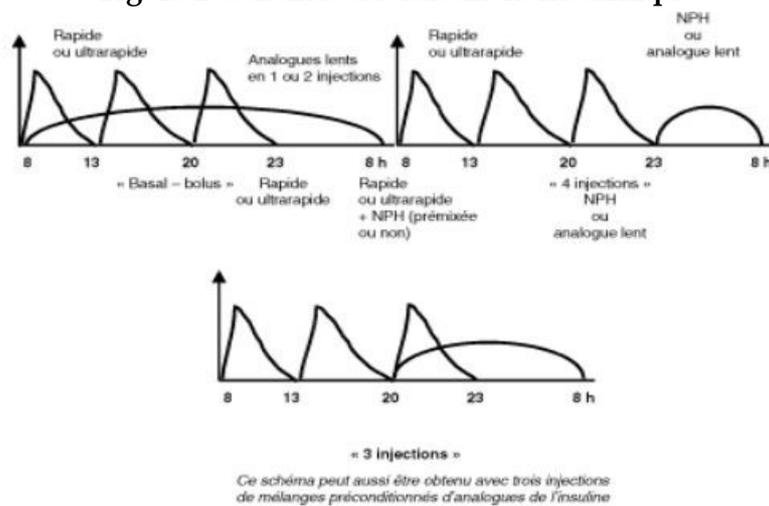
- les stylos à insuline réutilisables ou jetables pour toutes les insulines solubles, plus pratiques que les seringues jetables ;

- les pompes portables pour l'administration continue, modulée et sous-cutanée d'insuline humaine, ou mieux d'analogue rapide. Plus efficaces, plus flexibles mais plus contraignantes et plus chères que le traitement basal - bolus par injections multiples ; à réserver aux échecs de l'insulinothérapie optimisée.

4. Schémas

Ces schémas, représentés dans la figure 13.2, sont à choisir suivant l'acceptation, l'autonomisation du patient et les objectifs thérapeutiques. Actuellement, le traitement le plus utilisé est un schéma type basal + bolus utilisant les analogues lents en 1 ou 2 injections pour assurer l'insulinisation basale + et des injections prandiales d'analogues rapides pour assurer la métabolisation des repas. Ce schéma à 4 ou 5 injections quotidiennes est bien accepté parce qu'il limite le risque d'hypoglycémie et permet de moduler l'insulinothérapie aux diverses circonstances de la vie (possibilité de retarder l'heure ou de sauter un repas, grasse matinée, etc.).

Fig. 13.2. Schémas du traitement insulinique



5. Doses

En général, moins de 1 U/kg de poids, auto-adaptation en fonction des glycémies (rétrospective ± instantanée), de l'activité physique et de l'alimentation prévues.

Une méthode personnalisée dite « insulinothérapie fonctionnelle » est développée dans de nombreux centres. Elle vise à éduquer le patient diabétique pour qu'il puisse adapter son insulinothérapie à son mode de vie. Elle est fondée sur une étude analytique des raisonnements d'adaptation des doses d'insuline, distinguant :

- l'insuline pour vivre (basale) ;
- l'insuline pour manger (schématiquement fondée sur un ratio d'unités d'insuline par unité alimentaire de 10 g de glucides) ;

- l'insuline pour traiter (l'adaptation de l'insuline rapide pour corriger une hypo ou une hyperglycémie) ;
- l'insuline pour l'activité physique et autres situations de vie.

Cette méthode vise à conférer plus d'autonomie et à libérer le patient de certaines contraintes qui retentissent défavorablement sur la qualité de vie.

6. Effets secondaires de l'insulinothérapie

Les effets secondaires sont les suivants :

- hypoglycémies (cf. chapitre 11 : « Hypoglycémie ») ;
- prise de poids (+ 5 kg dans l'essai DCCT) ; l'optimisation du contrôle glycémique a tendance à faire prendre du poids (augmentation de la masse maigre, suppression de la glycosurie, resucrage des hypoglycémies) ;
- allergie rarissime ;
- lipoatrophies d'origine immunologique ;
- lipohypertrophies si piqûres au même endroit.

V.5 TRAITEMENT NON INSULINIQUE

Accompagnement et soutien psychologique comme pour toute maladie chronique.

Alimentation variée et sans interdits, mais horaires et apports glucidiques réguliers (notion d'équivalence, d'index glycémique, de collations même si celles-ci sont moins de mise avec les analogues rapides, cf. infra).

Exercice physique à recommander et à prendre en compte pour les doses d'insuline ; risque d'hypoglycémie (cf. infra).

Utilité des associations de patients (AFD : Association française des diabétiques, AJD : Aide aux jeunes diabétiques) pour le soutien psychologique et comme sources d'information, d'activités de groupe, de défense des intérêts communs auprès des pouvoirs publics, des compagnies d'assurances, etc.

V.6 VOIES D'AVENIR

Parmi les voies d'avenir, nous proposons des notions générales à travers les points suivants :

- amélioration des capteurs de glycémie : implantabilité, lecture directe, lien au matériel d'injection, etc. ;
- insuline inhalée ou autres voies d'administration : orale, patch percutané ;
- nouveaux analogues de très longue durée d'action ;
- pompes « patch » jetables ;
- pompes implantables plus ou moins rétrocontrôlées (pancréas artificiel) ;
- greffes de pancréas (cette dernière est déjà la règle, sauf contre-indication chez le diabétique néphropathe) et d'îlots ;
- développement des programmes de transplantation de cellules souches ;
- prévention : immunothérapie, vaccination des sujets à risque ;
- action permettant la régénération des cellules bêta.

VI CAS PARTICULIERS

VI.1 DIABÈTE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

La fréquence des céto-acidoses est révélatrice. Risque d'œdème cérébral accru en cours de réanimation de ces épisodes (se méfier d'une normalisation trop rapide de la glycémie au cours de la réanimation).

Hypoglycémie : l'innocuité cérébrale des hypoglycémies sévères chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas prouvée.

Diabète difficile à équilibrer (augmentation des besoins en insuline pendant la puberté d'environ 50 %) et mal accepté psychologiquement pendant l'adolescence

Fréquence croissante de la part du diabète de type 2 chez l'enfant aux États-Unis du fait de l'épidémie d'obésité massive.

VI.2 DIABÈTE AU FÉMININ

1. Diabète gestationnel

Un véritable diabète de type 1 peut être dépisté pendant la grossesse (intérêt de la mesure des anticorps au cours du diabète gestationnel : voir chapitre 2, p. 57).

2. Contraception

Dans ce cas, les estroprogestatifs sont habituellement contre-indiqués, sauf si le diabète est récent, bien équilibré et sur une période courte. Les progestatifs dérivés des norstéroïdes

sont contre-indiqués.

3. Grossesse

Ce point est particulièrement développé dans le chapitre 2 : « Diabète gestationnel ».

Le pronostic est quasi normal si l'équilibre est parfait dès la conception (grossesse programmée) et ce jusqu'à l'accouchement, et si le diabète n'est pas compliqué. En cas de désir de grossesse, utiliser des analogues de l'insuline, qui ont reçu l'agrément pour leur utilisation chez la femme enceinte.

Se souvenir que la grossesse peut retentir sur le diabète :

- baisse physiologique de l'hémoglobine glyquée ;
- augmentation des besoins en fin de grossesse et diminution dans le *post-partum*
- risque d'aggravation de la rétinopathie et de la néphropathie si celles-ci ne sont pas parfaitement stabilisées auparavant.

Il existe une contre-indication absolue, l'insuffisance coronaire. D'où l'importance de réaliser un bilan des complications dans la période de « programmation » de la grossesse.

Les objectifs glycémiques sont très stricts (à jeun < 0,9 g/L, en postprandial < 1,20 g/L), l'autosurveillance est répétée, l'insulinothérapie optimisée et le suivi diabéto-obstétrical au moins mensuel.

4. Ménopause

Lors de la ménopause, l'hormonothérapie substitutive par voie percutanée ne sera envisagée que si elle s'avère médicalement indiquée (ostéoporose).

VI.3 DIABÈTE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

L'insulinothérapie ne doit pas être crainte chez la personne âgée. Elle permet de diminuer le nombre des comprimés pris quotidiennement, d'éviter certains risques d'interférence médicamenteuse et surtout de permettre un accompagnement sûr de la personne âgée (la venue une ou plusieurs fois par jour d'une infirmière au domicile du patient pour réaliser la mesure de la glycémie et l'injection d'insuline).

VI.4 DIABÈTE EN SITUATION DE JEÛNE (+++)

En cas d'intolérance gastrique, ne jamais arrêter l'insuline. Essayer des collations liquides fractionnées, sinon passer en hospitalisation pour l'administration de solutés glucosés IV.

Toujours penser à vérifier la cétonurie ou la cétonémie car les troubles digestifs peuvent être révélateurs d'une cétose débutante.

Lorsqu'un examen nécessite d'être à jeun plus d'une heure, l'hospitalisation est prévue pour assurer une perfusion glucosée et maintenir l'insuline sous-cutanée (pour certains, elle est réduite de 25 %). Encore que cela ne soit plus vraiment nécessaire pour les patients sous analogue lent, qu'il suffit de laisser agir.

Chirurgie avec réalimentation dans les 24 heures : apports glucosés habituels sous forme de perfusion IV. Maintenir l'insulinothérapie basale et prévoir des suppléments d'insuline ultrarapide sous-cutanée à la demande, en fonction des chiffres des glycémies capillaires.

Dans le cas d'une chirurgie plus lourde et d'un jeûne plus long, préférer l'infusion continue par voie veineuse à la seringue électrique, en association avec l'administration IV de solutés glucosés.