



HAL
open science

Histoire des méthodes de mesure et de suivi du diabète, de l'Antiquité aux stratégies innovantes de nos jours

Adrien Perello

► **To cite this version:**

Adrien Perello. Histoire des méthodes de mesure et de suivi du diabète, de l'Antiquité aux stratégies innovantes de nos jours. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298113

HAL Id: hal-03298113

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298113>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 12 / 02 / 2020, sur un sujet dédié à :

**Histoire des méthodes de mesure et de suivi du diabète, de
l'antiquité aux stratégies innovantes de nos jours**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par ADRIEN PERELLO

né(e) le 21 / 05 / 1992

Membres du Jury

Président : Mme Brigitte LENINGER-MULLER, Professeur des universités

Juges : Mme Teresa CREA, Médecin endocrinologue, chef de service CHR THIONVILLE

M. Pierre-Olivier JACQUOT, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

M. Julien GRAVOULET, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine, Professeur associé

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission
Innovation pédagogique
Référente ADE
Référent dotation sur projet (DSP)

Alexandrine LAMBERT
Virginie PICHON
Marie-Paule SAUDER

Responsabilités
Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO
Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Béatrice DEMORE

Filière Hôpital

Marie SOCHA
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Xavier BELLANGER
Igor CLAROT
Luc FERRARI
François DUPUIS
Mihayl VARBANOV

Pharma Plus ENSIC
Pharma Plus ENSAIA
Pharma Plus ENSGSI
Cellule de Formation Continue et Individuelle
Commission d'agrément des maîtres de stage
ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Pierre LEROY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Épidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLÉ	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ^H	85	Chimie Physique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Joël COULON ^H	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU *</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
 PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
 PROFESSEUR AGRÉGÉ		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



Remerciements

EN PREMIER LIEU, JE TIENS À REMERCIER LES PROFESSEURS DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE SANS QUI CE TRAVAIL N'AUROIT PAS ÉTÉ POSSIBLE.

JE VOUS REMERCIE EN PARTICULIER PROFESSEUR LENINGER-MULLER POUR SON RÔLE DE CO-DIRECTRICE, VOUS AVEZ SU M'ORIENTER, ME SOUTENIR, ME REMOTIVER ET ME POUSSER AU TRAVAIL PENDANT CE LONG PARCOURS MAIS AUSSI POUR LA QUALITÉ DE VOS ENSEIGNEMENTS DURANT LE RESTE DU CURSUS.

CONCERNANT LA MOTIVATION, JE SOUHAITE AUSSI EXPRIMER MA RECONNAISSANCE AU DOCTEUR TERESA CREA, VÉRITABLE PILIER DU TRAVAIL QUE JE VOUS PRÉSENTE AUJOURD'HUI. LE TEMPS QUE VOUS M'AVEZ ACCORDÉ M'A ÉTÉ D'UN GRAND SECOURS AINSI QUE LES RECADRAGES SUCCESSIFS ET LA RESTRICTION DU SUJET. SANS VOUS LA SOUTENANCE N'AUROIT CERTAINEMENT PAS ÉTÉ POSSIBLE ET LE TRAVAIL AUROIT SÛREMENT FAIT 300 PAGES. J'EN PROFITE POUR REMERCIER TOUTE L'ÉQUIPE POUR LE TEMPS QU'ELLE M'A ACCORDÉ ET LES QUESTIONS AUXQUELLES ELLE A RÉPONDU.

POUR M'AVOIR COMMUNIQUÉ L'AMOUR DU MÉTIER, AVOIR ESSAYÉ D'OUVRIR MON ESPRIT AUX OPPORTUNITÉS QUE PERMET CELUI-CI , ET SURTOUT POUR CONTINUER À ME SOUTENIR EN CE JOUR, JE SOUHAITE VOUS EXPRIMER MA PLUS GRANDE GRATITUDE AINSI QUE L'EXPRESSION DE MON PLUS GRAND RESPECT DR JACQUOT PIERRE-OLIVIER .

JE TIENS AUSSI À PRÉSENTER MES REMERCIEMENTS LES PLUS SINCÈRES AU DR GRAVOULET JULIEN. VOUS AVEZ SU NOUS MONTRER QU'APPRENDRE C'ÉTAIT AUSSI JOUER ET AVEZ SU NOUS INTÉRESSER SUR DES SUJETS QUELQUES FOIS RÉBARBATIFS DE PRIME ABORD. J'ADMIRE AUSSI VOTRE SENS DU DÉTAIL MÊME SI, JE DOIS L'AVOUEUR, JE LE REDOUTE AUSSI EN CE JOUR.

MES AMIS PRÉSENTS OU MALHEUREUSEMENT ABSENTS EN CE JOUR, JE TIENS À VOUS REMERCIER POUR CES ANNÉES PASSÉES ENSEMBLE À LA FACULTÉ OU EN DEHORS ET POUR CELLES À VENIR.

MES CHERS GRANDS-PARENTS, J'ESPÈRE VOUS RENDRE FIER EN CE JOUR. APRÈS TOUT, LES DOCTEURS C'EST COMME LE RESTE, JAMAIS 2 SANS 3.

MERCI AUSSI À TOI PHILIPPE D'AVOIR SU AIGILLER MES CHOIX GRÂCE À TON EXPÉRIENCE ET ENCORE FÉLICITATIONS POUR L'ARRIVÉE D'ANOUK.

MERCI À VOUS DEUX VÉRONIQUE ET JEAN-LUC POUR VOTRE PATIENCE, VOTRE SOUTIEN ET VOTRE CONFIANCE QUI M'ONT ÉTÉ D'UNE GRANDE AIDE, AINSI QUE POUR AVOIR FAIT NAÎTRE EN CE MONDE IL Y A UN PEU PLUS DE 20 ANS CELLE QUI OCCUPE MON CŒUR À PRÉSENT.

C'EST AVEC BEAUCOUP DE TRAC QUE JE PRÉSENTE CE TRAVAIL DEVANT VOUS 2, VOUS M'AVEZ TELLEMENT SOUTENU ET SUPPORTÉ DANS TOUS LES SENS POSSIBLES. MERCI POUR LA RIGUEUR MAIS AUSSI LA DOUCEUR QUE VOUS M'AVEZ APPORTÉE JUSQU'ICI, J'ESPÈRE QUE ME VOIR SOUTENIR CE TRAVAIL VOUS RENDRA FIER DE VOTRE FILS MES CHERS PARENTS.

POUR TA PATIENCE, TON SOUTIEN ET TA COMPRÉHENSION DANS LES MOMENTS DIFFICILES, TON AMOUR QUI A ÉTÉ UN VÉRITABLE MOTEUR POUR ME FAIRE AVANCER ET ME RENDRE LE SOURIRE QUE D'AUTRES AVAIENT SU ME FAIRE PERDRE, JE TIENS À TE REMERCIER DU FOND DU CŒUR. DÉJÀ UN AN ET DEMI QUE TU ME SUPPORTES AU MOMENT OÙ J'ÉCRIS CES MOTS, JE FAIS LE SOUHAIT SINCÈRE QUE CES MOMENTS DE JOIE AVEC TOI NE S'ARRÊTENT JAMAIS.

JE T'AIME MANON .

Table des matières

I. Les premières observations et évocations du diabète, de l'Égypte ancienne au Moyen-âge.....	4
A. L'Égypte ancienne.....	4
B. L'Inde antique.....	6
C. La Chine antique.....	7
D. La Grèce antique.....	7
E. Le Diabète dans l'empire romain.....	9
F. L'Empire byzantin fait le lien entre occident et orient.....	10
G. Le Moyen-âge entre stagnation et obscurantisme.....	10
II. De la renaissance au XX ^{ème} siècle, évolution vers la rigueur scientifique.....	12
A. La renaissance : Fin de l'âge sombre.....	12
B. La réaffirmation de l'importance du sucre dans l'étiologie du diabète (1650-1750).....	13
C. L'ère de la chimie (1750 - 1900).....	17
D. Une orientation digestive.....	23
E. L'orientation vers le régime alimentaire.....	24
F. La découverte de l'insuline.....	30
III. De la description de la pathologie et ses mécanismes aux premiers marqueurs biologiques.....	33
A. Evolution de la définition de la pathologie après la découverte de l'insuline.....	33
B. L'émergence des marqueurs biologiques.....	34
1. Hémoglobine glyquée ou HbA1c.....	34
2. Fructosamines.....	39
3. Albumine glyquée.....	40
4. Microalbuminurie, le marqueur de la néphropathie.....	41
C. Le développement de la mesure de routine.....	43
1. La recherche d'une glycosurie.....	43
2. La mesure de l'acétonurie et acétonémie au XX ^{ème} siècle.....	46
3. La mesure de la glycémie au XX ^{ème} siècle.....	48
D. Les techniques conservées actuellement.....	58
1. Rappel des techniques utilisées (35).....	58
2. Les mesures en laboratoire.....	58
3. Les glucomètres capillaires portables.....	60
4. Les appareils de mesure du glucose en continu.....	61
IV. Nouveaux dispositifs innovants et pistes de recherches.....	69
A. Roche [®] : le capteur implanté (Eversense [®]).....	69

B.	Les moyens de mesure non invasifs	70
1.	Une montre pour la glycémie ?.....	70
2.	La lentille pour diabétique ?.....	71
C.	Les systèmes complets : Les boucles Fermées.....	72
1.	Diabeloop	72
2.	Freelife kid AP.....	75
V.	Discussion	77
VI.	Conclusion	79
VII.	Bibliographie	81

Table des Figures

- Figure 1 : Photographie du Papyrus Ebers
- Figure 2 : Expérience de Dobson
- Figure 3 : théories de Rollo sur le diabète
- Figure 4 : Traitement du Diabète selon John Rollo
- Figure 5 : Définition de la phtisurie sucrée
- Figure 6 : Traitement proposé par Nicolas et Gueudeville à leurs patients
- Figure 7 : détermination de l'acidité des urines par la teinture de tournesol
- Figure 8 : Expérience de Mac Gregor menée avec Ambrosiani
- Figure 9 : réaction utilisée par Becquerel pour observer les sucres réducteurs
- Figure 10 : déroulement de la réaction de Fehling
- Figure 11 : Réaction de Fehling
- Figure 12 : détermination de la concentration sanguine de glucose par la méthode de Watson
- Figure 13 : Injections de différents sucres dans le sang de lapins et observation des urines
- Figure 14 : Expérience du Foie lavé de Claude Bernard
- Figure 15 : illustration de la théorie de synthèse du glucose par le foie à partir de protéines
- Figure 16 : Principe illustré du polariscope
- Figure 17 : Résultats de l'ablation totale du pancréas chez des chiens
- Figure 18 : schéma de pro-insuline et d'insuline
- Figure 19 : Principe de la réaction de Nylander
- Figure 20 : Utilisation du Clinitest
- Figure 21 : Principe chimique de la réaction de la bandelette Clinstix
- Figure 22 : Description rapide de l'utilisation de Clinstix ®
- Figure 23 : Schéma du cycle de Krebs
- Figure 24 : utilisation de l'Acetest
- Figure 25 : : synthèse des corps cétoniques dans le corps
- Figure 26 : description du fonctionnement de la bandelette B-cétone (Abbott)
- Figure 27 : Principe du dosage par iodométrie pour le glucose
- Figure 28 : Structure du furfural
- Figure 29 : Réaction de formation de l'hydroxyméthylfurfurate
- Figure 30 : Tableau récapitulatif des réactions furfuraliques
- Figure 31 : Utilisation du Dextrostix
- Figure 32 : Descriptif du fonctionnement de l'ARM ®
- Figure 33 : Principe de la mesure via glucose oxydase sur électrode
- Figure 34 : 1ère étape de réaction à l'hexokinase
- Figure 35 : 2nde étape de la mesure par hexokinase
- Figure 36 : Condensation de Maillard
- Figure 37 : réarrangement d'Amadori
- Figure 38 : Principe de la CLHP sur colonne d'échange cationique
- Figure 39 : Exemple de chromatogramme
- Figure 40 : Réaction de Trinder

- Figure 41 : Principe de dosage des fructosamines
Figure 42 : Schéma du placement des Ag radiomarqués
Figure 43 : Déplacement des antigènes radiomarqués par les antigènes de l'échantillon
Figure 44 : Principe de la néphélométrie (1)
Figure 45 : Principe de la néphélométrie (2)
Figure 46 : Principe de la turbidimétrie (1)
Figure 47 : Principe de la turbidimétrie (2)
Figure 48 : Principe de détermination de la concentration en glucose de l'Eversense
Figure 49 : Vue du dessous de la K'Watch
Figure 50 : Vue du dessus de K'watch(1)

Liste des Tableaux

- Tableau 1 : Liste des types de diabète selon De Sauvages
Tableau 2 : récapitulatif des recommandations alimentaires pour les patients diabétiques de Bouchardat
Tableau 3 : établissement des seuils de glycémie par Alphonse Baudoin
Tableau 4 : récapitulatif des caractéristiques des principaux lecteurs de glycémie actuels
Tableau 5 : tableau récapitulatif des principales caractéristiques des lecteurs actuels
Tableau 6 : Objectifs standards d'HbA1c selon l'âge du patient
Tableau 7 : Table d'équivalence entre HbA1c et glycémie moyenne estimée

On définit le diabète comme un état d'hyperglycémie chronique (1). Le diagnostic est posé à partir de glycémies sur plasma de sang veineux à jeun supérieures à 1,26 g/L à deux reprises ou par une glycémie sur plasma de sang veineux supérieure à 2g/L à n'importe quel moment (2).

Partout dans le monde, le nombre de diabétiques croît d'une manière inquiétante en raison du changement des habitudes alimentaires (3). Cette "épidémie" est loin d'être sans conséquences car un diabète déséquilibré est une porte ouverte vers les complications aiguës ou chroniques.

Ce déséquilibre glycémique chronique est à l'origine de pathologies graves qui entraînent à la fois une dégradation de l'état de santé des patients mais aussi des surcoûts importants pour les systèmes de santé au niveau mondial. (4)

Pour équilibrer le diabète, les médecins ont principalement 3 types d'outils, les mesures hygiéno-diététiques, les traitements médicamenteux, et les outils de surveillance des différents paramètres biologiques. Ces derniers permettent une meilleure connaissance du patient et une adaptation plus fine des traitements. L'apparition et le développement des moyens de mesure des concentrations de glucose dans les différents liquides biologiques ont permis d'objectiver l'efficacité et le bénéfice apporté par les prises en charge proposées. En obtenant un contrôle plus fin des concentrations de glucose, ces dispositifs ou techniques ont considérablement allongé l'espérance de vie des patients diabétiques.

L'objectif premier de cette thèse est de montrer l'évolution de la définition du diabète sucré, jusqu'à nos jours mais aussi celle des dispositifs ou techniques de chimie analytique permettant la surveillance des concentrations de glucose dans les liquides biologiques. Elle traitera aussi des pistes envisagées pour l'avenir dans le monitoring des concentrations en glucose.

En matière de diabète, on pourrait reprendre la citation de Jean-Christophe Ruffin qui disait "La liberté c'est la sécurité, la sécurité c'est la surveillance, donc la liberté c'est la surveillance." (5). En effet un diabète équilibré est la clé d'une vie quasi normale et l'élément principal de cet équilibre est la surveillance des concentrations de glucose. Si elle n'apparaît que très tardivement, elle est précédée par des observations symptomatologiques et cliniques diverses. Par ailleurs, avant de chercher à surveiller un paramètre, il faut déjà savoir qu'il est à l'origine du problème. Lançons-nous donc dans l'histoire du diabète puis dans celle de sa surveillance !

I. Les premières observations et évocations du diabète, de l’Egypte ancienne au Moyen-âge

A. L’Egypte ancienne

Les toutes premières évocations du diabète sont retrouvées dans le papyrus Ebers (figure 1) (rédigé sous Amenhotep 1^{er} aux environs de 1550 avant J-C) (6). Il semble être une synthèse copiée de l’ensemble des connaissances médicales datant de 1500 ans plus tôt. Dans ce traité médical, on retrouve des descriptions de maladies, de préceptes généraux de la médecine mais aussi les recettes d’environ 700 médicaments différents. Les médecins de l’Egypte Antique étaient très spécialisés, et selon les dernières théories, ce document était utilisé comme un manuel médical sur lequel les futurs médecins étudiaient.

La rédaction de ce papyrus est attribuée à Imhotep (médecin et administrateur du palais aux environs de -2700 sous le règne de Djezer) et Toth (Dieu de la sagesse et patron de la médecine) (7). Dans cet ouvrage on trouve des observations de médecins sur des patients atteints *“d’une faim abondante, d’une soif inextinguible et qui émettent des urines en grandes quantités”* (6). Les traitements décrits pour ce mal dans le papyrus se composaient souvent de mélanges de terre, de boues argileuses et de plantes médicinales.



Figure 1 : photographie du Papyrus Ebers

Dans un papyrus datant de la XIX^e dynastie (à partir de -1300) conservé à Berlin et découvert par Heinrich Brugsch, on retrouve les mêmes descriptions de patients et les traitements n’ont guère évolués. Cette absence d’évolution des techniques et des remèdes tient dans le fait que la transmission des savoirs se faisait de père en fils et se perfectionne dans des “maisons de vie” (7).

La technique médicale décrite à cette époque se décompose en 4 “propositions”(5):

- La 1^{ère} proposition est la description **Du** symptôme
- La 2^{ème} est l’établissement d’un diagnostic

- La 3^{ème} consiste en la définition du pronostic
- La dernière proposition indique le traitement physique ou incantatoire
 - Le traitement "médical physique" est réservé aux pronostics vitaux non engagés.
 - Le traitement incantatoire, composé uniquement de prières remettait la vie du patient entre les mains des dieux dans les cas désespérés.

Etant donné que les médecins étaient très spécialisés, ne se basaient que sur un symptôme à la fois, et que les recettes de médicaments se transmettaient de père en fils, il est aisé de comprendre que les évolutions se soient peu partagées, chaque famille adaptant ses formules sans forcément les communiquer à d'autres.

Un des cas de diabète potentiel que l'on peut évoquer à cette époque est celui d'Hatchepsout (1495 - 1445 av. JC), héritière de Thoutmose III, femme de Thoutmose III, régente puis pharaonne (8). Elle est connue sous le nom de Dame du Nil et a largement développé le commerce et la restauration des monuments, tout en évitant les guerres, ce qui lui permet de régner longtemps. On sait aujourd'hui que la prévalence du diabète de type 2 dans la population égyptienne était très forte. La momie d'Hatchepsout fut identifiée en 2007 dans la tombe de sa nourrice. Si la Dame du Nil n'a pas sa propre sépulture, c'est en raison de la rancœur et de la peur de Thoutmose III, son successeur, qui ne voulait pas vivre dans son ombre et fit de son mieux pour la faire oublier en allant jusqu'à cacher sa momie avec celle de sa nourrice. Hatchepsout, identifiée par l'ADN et la dentition (une dent manquante sur la momie avait été retrouvée dans les vases canopes portant son sceau), présentait au moment de sa mort, une obésité et des abcès dentaires. Ces deux symptômes alliés à la forte prévalence du diabète et à l'imprégnation des sucres dans les tissus laissent penser que la pharaonne présentait elle aussi un diabète de type 2. (8)

Si l'on retrouve de nombreux traités médicaux de l'Égypte ancienne, des évocations du diabète sont également décrites dans les cultures indiennes et chinoises dans les périodes autour de 500 av J.C.

B. L'Inde antique

Les premiers écrits indiens décrivant le diabète datent du V^{ème} siècle avant notre ère (6). Le métier de médecin est réservé aux castes supérieures de l'hindouisme, a fortiori aux Brahmanes (caste la plus élevée) mais les Kshatriya et les Vaishya (castes plus basses dans la société) peuvent aussi accéder, plus rarement, à la profession médicale (9) (figure2).

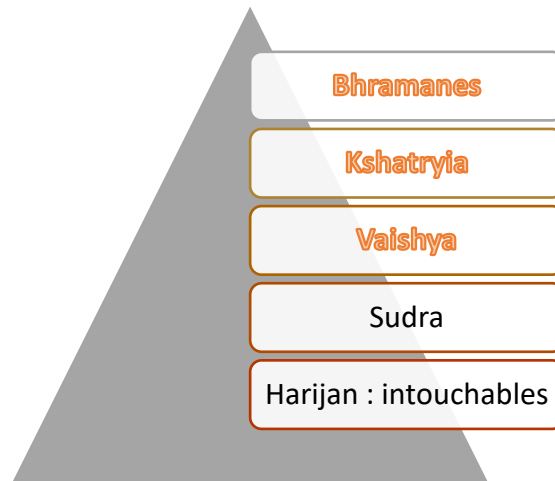


Figure 2: Castes en Inde

Si les traités de médecine retrouvés sont si récents c'est en raison d'une transmission orale des savoirs chez les médecins indiens. Cette transmission était très codifiée et un initié ne devient médecin qu'après une cérémonie religieuse de 4 jours et un serment « semblable à celui d'Hippocrate » (9), à ceci près que les médecins ne sont pas autorisés à soigner les ennemis du roi, les dépravés, les braconniers ou les incurables. A contrario, les Brahmanes, parents, amis intimes, maîtres mais aussi les pauvres, sont soignés gratuitement à l'exception des intouchables.

Dans la conception de la médecine Indienne, le médecin est avant tout un prêtre. De façon générale, un traitement médical commence toujours par une prière pour purifier le corps et l'esprit du malade.

Les connaissances sont organisées autour de Védas¹ dans la médecine Ayurvédique (9). On pourra notamment citer l'Atharvaveda qui regroupe les injonctions, prières et exorcismes utilisés en premier recours, mais aussi le Rigveda qui décrit les remèdes à base de plantes qu'il faut associer aux prières pour soigner le malade.

Le diabète est défini par le médecin *Suṣṛuṭa* dans l'ouvrage *Yoga Ratnakere* (V^{ème} siècle avant notre ère) comme « un mal qui se traduit par une faim insurmontable ainsi qu'une soif à la hauteur de cette faim » (9), il décrit les patients comme étant préférentiellement des notables ou des hommes riches qui consomment en quantité de la farine, du riz et du sucre. Il donnera un nom à la maladie, «*Madu mehe*» (6) (urines de miel) après que le médecin indien aura observé que les fourmis s'attroupaient autour de l'urine des malades comme autour du miel et qu'il les goûte pour leur trouver une saveur douce.

Il constate aussi que même si les malades mangent et boivent beaucoup, ils perdent du poids et deviennent plus faibles.

¹ Ensemble de textes compilant les connaissances transmises oralement aux Rishi (Brahmanes les plus instruits) par les générations précédentes et qui auraient une origine divine.

Suçruta décrit aussi des difficultés à respirer qui s’observaient souvent chez ces patients après l’amaigrissement. Sans affirmer que le Madu mehe ne soit héréditaire, il observe que les cas de la maladie sont concentrés dans certaines familles riches. (6)

Le médecin indien décrit une haleine fétide chez certains de ses patients diabétiques.

C. La Chine antique

Un traité de médecine traditionnelle (*Huangdi Nei Jing*) (10) décrit, dès le 2^{ème} siècle av. J-C, une polyurie qui survient plus fréquemment quand l’alimentation est grasse ou sucrée. La maladie est alors connue sous le nom de “*hsiao kho*” (kho : entrepôt) (10). Cette évocation est retrouvée au milieu des connaissances en astronomie et en acupuncture de l’époque, relayée par les moines taoïstes qui proposent alors des traitements à base de régimes excluant les sucres et les amidons (réduction ou éviction du riz).

Plus tard, 5^{ème} siècle de notre ère les médecins chinois mettent en évidence l’attirance des chiens pour les urines des patients diabétiques en raison de leur odeur sucrée.

C’est au 7^{ème} siècle que Chen Chuan définit le diabète comme un ensemble de trois maladies, qui change alors de nom pour devenir “*hsiao kho ping*” (6) introduisant la notion d’alimentation. Il montre qu’un régime alimentaire gras et sucré favorise l’apparition de la maladie et recommande une abstinence de vin, de sel et de sexe.

Les descriptions les plus fournies du diabète se retrouvent cependant plus en Europe qu’en Asie au travers des empires grecs puis romains.

D. La Grèce antique

Elle est le berceau de la médecine prémoderne et les écrits des grecs anciens feront loi jusqu’à la fin du moyen-Âge et l’avènement des Lumières.

Dans la Grèce Antique, la maladie gagne un nom et les théories sur la maladie se traduisent bien par ce nom diabète : qui passe à travers. Que ce soit pour Aristote pour qui l’eau traverse le tube digestif et les reins sans être changée ou pour Démétrius pour qui la polydipsie provoque l’accumulation d’eau puis la polyurie, on a toujours cette notion que l’eau passe à travers le corps, si les écrits montrent que la maladie survient plus aisément chez les riches, la polyphagie n’est pas mise en avant pour autant.

Hippocrate (460-377 av J.C) (11) médecin, philosophe et fervent adepte de l’uroscopie(10), détermine ainsi le comportement des humeurs (sang, bile jaune, bile noire et phlegme) qui, à elles 4, déterminent dans ses théories l’ensemble des maladies. S’il observe de nombreuses maladies et les décrit, ses travaux n’ont pourtant pas fait état d’urines sucrées associées à des soifs intenses. (6)

Aristote (384-322 av J.C), lui, observe la maladie et compare le diabète à la “*lientérie*”. Pour lui, les liquides traversent le tube digestif et les reins sans être absorbés ou dégradés. Il déclare que les boissons sont retrouvées “à peu près telles quelles”.

Il utilise donc le terme διαβήτης ou “*diabetes*” (12) (tiré du verbe διαβαίνω qui signifie passer au travers) pour dire que les urines passent au travers des reins et du corps sans être altérées.

Selon les prêtres médecins, si les abeilles volent directement vers un homme riche de l'assemblée, celui-ci souffre sûrement d'une atteinte du sphincter urétral et de diabète, l'abeille recherchant le sucre. (13) Cette observation du comportement des insectes permet de repérer plus rapidement les patients, les autres signes seront observés après un questionnement du patient.

Démétrius d'Apamée (III^{ème} siècle av J.C) (6) affirme que l'origine de la polyurie est une hydropisie qui s'évacue par les reins. L'hydropisie est l'accumulation d'un liquide dans le corps humain. Contrairement à la théorie d'Aristote, les reins ne seraient pas en cause mais plutôt une surconsommation d'eau qui formerait une poche de réserve éliminée par les reins. Pour Démétrius c'est donc la polydipsie qui provoque la polyurie

E. Le Diabète dans l'empire romain

Les latins n'utilisent pas le terme "diabète" mais des périphrases ("*hydrops ad matulam*", "*profluvium urinae*", "*tabes urinalis*" ou "*polyuria*") pour décrire la maladie.

Celse (I^{er} Siècle) utilise la périphrase "*Nimia profusio urinae*" (6) (production excessive d'urine) pour parler du diabète.

Il observe 2 types de symptômes selon les patients :

- Urines fluides et en quantités supérieures aux boissons qui entraînent un amaigrissement et risque vital
- Urines épaisses et en quantités inférieures aux boissons qui semblent indiquer un état encore plus grave où la mort survient plus rapidement

Dans les deux cas, il recommande de ne pas utiliser de diurétiques en raison de la polyurie. (13)

Arétée de Cappadoce (30-90 ap J.C) est un des médecins célèbres de cette époque. Il considère le diabète comme une maladie rare provoquant une "*hydropisie d'une cause froide et humide*" (12). Il affirme cependant que les reins servent à évacuer ce liquide et qu'il ne reste donc pas dans le corps. Il observe la fonte musculaire et la perte de poids et affirme que les muscles et les chairs se changent en urine c'est la "*colliquation*". (6) Il atteste par ailleurs que "*la maladie est lente de sa nature et met beaucoup de temps à se former mais une fois formée, le malade ne vit pas longtemps*" (6). Arétée décrit la polyurie et la polydipsie "*Il ne peut s'empêcher ni de boire ni d'uriner. Car s'il s'arrête ne serait-ce qu'un court moment de boire, sa bouche se dessèche, son corps s'assèche, et [les patients] ressentent leurs viscères comme s'ils étaient consumés par un feu intérieur.*" (14)

Arétée a par ailleurs essayé de priver les malades de boisson et décrit alors une bouche sèche, une angoisse, une soif dévorante pouvant conduire à la mort. Il observe une déshydratation avec une salive blanche.

Le médecin romain atteste par ailleurs la présence d'urines à peine modifiées par leur passage dans le corps au niveau de l'aspect. Il reprend le terme de *diabète* et le popularise d'où le fait qu'on lui attribue la paternité de l'appellation "*diabetes*".

Arétée ne trouve cependant pas d'origine au diabète et théorise sa cause dans une maladie aigüe ou dans la morsure par une vipère dite dipsade dont le venin provoquerait une soif intolérable et qui ne s'arrête pas avant que le malade soit hyperhydraté.

Avec l'évolution de la maladie il décrit une sensation de brûlure des entrailles mais aussi une incontinence et un mal s'étendant à la verge illustrant les infections urinaires développées en raison du sucre dans les urines.

Galien (129-201 après J.C.), médecin personnel de l'empereur Marc Aurèle, est né grec et a beaucoup voyagé dans tous les coins de l'empire romain pour se perfectionner. (12)

Il n'a observé que 2 cas de diabète dans sa carrière et écrira que les *malades avaient une soif inextinguible et rendaient par les urines les énormes quantités de liquides ingérés* et compare le diabète à la lientérie reprenant ainsi la théorie d'Aristote sans lui apporter de réel changement. Galien attribuera donc lui aussi l'origine du diabète aux reins qu'il juge comme étant atoniques. (12)

Après Galien et jusqu'à la fin de l'empire romain (environ 475 ap J.C.) les scientifiques ne feront que reprendre les théories de leurs prédécesseurs sans rien vraiment ajouter.

F. L'Empire byzantin fait le lien entre occident et orient

Aetius d'Amide (502-575) reprend les idées de Galien et attribue l'origine du diabète au rein en définissant le diabète comme une hydropisie évacuée par les reins (15).

Le traitement de base consiste en une saignée générale qu'il associe à des vomitifs. Du fait de la théorie de l'hydropisie, une technique de sauna antique est proposée (corps dans un tonneau chauffé avec seulement la tête qui dépasse (6). Cette manœuvre a pour but d'évacuer l'excès d'eau du corps. Les résultats de la thérapie sont très mitigés entraînant son abandon (12).

G. Le Moyen-âge entre stagnation et obscurantisme

Le Moyen-âge reste une période sombre pour les sciences et les progrès réalisés viendront surtout de l'Orient. (6)

Les connaissances des médecins grecs et romains se retrouvent cloisonnées dans les monastères où les écrits sont copiés. De fait, la médecine est principalement pratiquée par les moines, tandis que dans la population générale, les sciences peinent à se transmettre et laissent place à l'occultisme et les divers rituels magiques. (16)

Les essais de médecine en dehors des monastères, principalement avec des mélanges de plantes, seront très mal vus et donneront lieu à de nombreuses chasses aux sorcières motivées par l'Eglise et par les éventuels échecs de traitement. Ce cloisonnement des connaissances limite fortement l'évolution des sciences à cette époque.

C'est principalement l'ordre des Bénédictins qui se donnera pour mission de soigner les malades au nom de la "Sainte-Règle", considérant qu'en soignant ils se rapprochent de Dieu. Ils occupent cette place entre le V^{ème} et le XIII^{ème} siècle de notre ère (17).

Les soins prodigués par les moines se décomposaient en plusieurs étapes mais la première restait toujours la prière puis venait la nourriture. Ils considèrent en effet que pour guérir un malade il faut soigner son âme et renforcer son corps avant toute autre chose.

Les traitements consistaient en des bains médicaux (à base de plantes), des mélanges de plantes en application ou en ingestion et/ou des saignées ou scarifications. En dernier recours, ils usent de la chirurgie. (17)

Pour ce qui est des traitements à base de plantes, ils se basent sur la théorie des humeurs des anciens grecs, remise au goût du jour par Saint thomas d'Aquin, où les bilés jaune et noire, le phlegme et le sang, correspondaient chacun à un tempérament, un état, un organe et une saison : froid sec pour la rate, la mélancolie et l'automne pour la bile noire par exemple. Cette théorie des humeurs explique l'avènement des saignées car on joue sur l'humeur sanguine. Elles resteront cependant largement utilisées pour toutes les indications, même après l'abandon de la théorie. On se mettra cependant à utiliser des sangsues, moyen moins barbare de faire une saignée.

La seconde théorie en vigueur était celle des signatures, dans un monde très chrétien où les religieux occupent une place importante dans la médecine et les hôpitaux, les "médecins" pensaient que "Dieu" avait distribué dans le monde le remède aux maladies et que ces remèdes ressemblaient aux maladies (graines en forme de crâne pour soigner les

maux de tête par exemple). Cette théorie des signatures permet largement l'utilisation des plantes et du bestiaire animal pour soigner mais conduit dans de nombreux cas à des impasses thérapeutiques ou à l'utilisation non intentionnelle de poison contre les malades. (17)

L'utilisation des plantes dans la médecine monastique est surtout développée à partir du XII^{ème} siècle où les écrits en la matière sont plus structurés et les effets des plantes bien décrits. A cette période on assiste au relais entre les Bénédictins, qui cloisonnent les connaissances dans les monastères, et l'ordre des Mendiants, qui parcourt l'Europe et vit des dons qu'il reçoit contre des soins ou des cours de médecine notamment, libérant le savoir médical. Ces cours sont motivés par le vœu de pauvreté des moines qui doivent donc trouver des moyens de survivre (17).

Ce qu'il faut retenir de la médecine occidentale au Moyen-âge est qu'elle est essentiellement basée sur les superstitions et les écrits des anciens grecs sont peu à peu oubliés. Elle manque cruellement de rigueur scientifique, celle-ci se développera dès le début du siècle des Lumières.

Durant le Moyen-Âge, le monde Arabe, quant à lui, avance à grands pas. Les médecins traduisent les écrits des grecs en Arabe et s'en inspirent, contrairement à l'Europe où le savoir est contenu dans les monastères. (12) Des écoles de médecine sont ouvertes puis fermées selon les diverses persécutions. Ils adoptent autour de 900 ap. J.C. la théorie des humeurs mais surtout, ils décrivent précisément le corps humain et les maladies à travers des écrits qui peuvent être étudiés par les générations suivantes de médecins. Les préceptes de l'Islam ayant aussi protégé la santé des médecins en interdisant l'alcool et le porc entre autres (responsable de nombreuses parasitoses en Occident), ont permis ce développement plus aisé.

Pour ce qui est du diabète, les seuls écrits retrouvés sont cependant ceux d'Avicenne (12) (de son vrai nom Abu 'Ali al-Husayn Ibn Abd Allah Ibn Sina qui vécut de 980 à 1037 ap J.C.). Il s'intéresse à toutes les sciences mais se passionne pour la médecine et en est diplômé à 16 ans. A 18 ans il est déjà reconnu et dirige d'autres médecins. Il devient vizir à plusieurs reprises pour différents sultans dont il sera aussi le médecin.

Avicenne a rédigé un traité de médecine regroupant toutes les connaissances de son époque qu'il nomme *Al-Qânoun fi al-Tibb* (le Canon de la médecine) (6). Son œuvre est séparée en cinq volumes dont le premier traite principalement de physiologie, le deuxième des médicaments, le troisième traite l'ensemble des pathologies connues par organe de la tête aux pieds. Les deux derniers ouvrages traitent des fièvres et de la préparation des remèdes évoqués dans le volume 2. Ses écrits seront étudiés jusqu'à la fin du XVII^{ème} siècle en occident où il ne sera connu qu'un siècle après sa mort. Il sera la référence des médecins en occident jusqu'au siècle des Lumières (6).

Pour désigner le diabète, il utilise le terme "*Al-Duulab*" (12) et attribue à la maladie des symptômes tels que la soif incontrôlée, la faim incontrôlée, l'émission d'urines abondantes, l'impuissance sexuelle, la gangrène, la phtisie et la furonculose.

Il situe l'origine de la maladie dans le foie et non dans les reins comme les auteurs qu'il traduit (Hippocrate, Aristote etc.).

Avicenne a par ailleurs observé une substance formant "un résidu semblable au miel" dans les urines d'où la description qu'il en fait : "les urines de miel". Cette observation suit l'étude qu'il a faite des écrits de Suçruta (voir Inde antique)

Il faudra attendre la fin du XIII^{ème} siècle pour que se développe pleinement l'étude de l'anatomie (réservée aux seuls médecins et dans le cadre d'autopsies uniquement). C'est cependant cet accès aux corps et à leur étude qui permettra d'envisager des causes plus réalistes pour le diabète et le développement de la recherche médicale dès le début de la Renaissance.

II. De la renaissance au XX^{ème} siècle, évolution vers la rigueur scientifique.

A. La renaissance : Fin de l'âge sombre

Depuis 1230, un édit de Frédéric II (1194-1250) impose aux futurs médecins de faire une année d'étude sur l'anatomie, le monarque étant persuadé que pour savoir soigner il faut connaître le corps humain. Les dissections ne sont cependant toujours pas autorisées.

Il fallut attendre environ 150 ans pour que les chirurgiens disposent de corps à disséquer mais en quantités très faibles (entre 1 et 5 corps par an et par ville selon les différentes lois en vigueur) (18). Les dissections ont lieu en public, permettant que les médecins ou futurs médecins puissent observer. Cette limitation bride tout de même les avancées techniques. En France il a fallu attendre 1478 pour la première dissection officielle à Paris. Les dissections illégales allaient cependant bon train depuis 200 ans ce qui conduit à une connaissance très poussée de l'anatomie du corps humain dès le début du XVI^{ème} siècle. S'il ne joue pas de rôle direct dans l'avancée des recherches sur le diabète, nous ne pouvons parler de cette époque sans évoquer Ambroise Paré (19), grand chirurgien qui fit progresser énormément la connaissance de l'anatomie et soigna 4 rois de France. Il étudia entre autres l'urologie, l'obstétrique et la médecine légale. (18)

Pour Philippus Theophrastus Bombast von Hohenheim dit Paracelse (20) (1493-1541), médecin suisse, le diabète est une maladie du sang, il évoque une substance saline qui se trouverait dans le sang et serait évacuée par les reins (6). Pour la mettre en évidence, il fait évaporer des urines de patients et la poudre cristallisée obtenue a, pour lui, une nature saline à l'observation

En revanche, Jean François FERNEL (1497-1558) (18), fervent défenseur des théories de Gallien qui, faisant partie du mouvement conservateur, lutte contre la progression de la recherche. Pour lui, le diabète consiste en une oblitération des reins entraînant une plus grande émission d'urine (6). Le médecin remarque cependant que les malades passent d'un stade d'obésité à celui de la maigreur très rapidement et meurent assez vite sans cause évidente.

Fernel propose un traitement basé sur des saignées et des topiques émollients à appliquer sur les reins qu'il considère comme source de la maladie. En complément du traitement proposé, il essaie de mettre en place des habitudes alimentaires chez ses patients. Lors de ses observations, il avait remarqué que même les patients obèses perdaient vite du poids et arrivaient à un stade de maigreur intense avant de mourir.

Pour contrer cette évolution macabre, il proposait une alimentation riche à base de viandes grasses cuites, laitue, oseille, boissons froides, décoctions d'orge, tisanes de pommes et du lait. (6)

Felix Platter (1563-1614), contrairement à Fernel, n'attribue pas l'origine de la maladie au rein mais affirme que celui-ci a le rôle d'éliminer la cause de la maladie (qui serait donc dans le sang). (6) Il propose donc en conséquence des traitements évacuateurs. Pour décharger le rein, il essaie d'autres voies d'évacuation notamment via l'usage des clystères (lavements) et de la rhubarbe pour permettre une sortie par voie digestive. L'utilisation de la sudation est aussi très courante dans sa pratique. Concernant l'alimentation, il préconise des repas peu épicés sans boisson abondantes pour éviter de remplir le corps qu'il essaie de vider.

B. La réaffirmation de l'importance du sucre dans l'étiologie du diabète (1650-1750)

Dans ses travaux, Thomas Willis (1621-1675) réfute la thèse du pouvoir attractif du rein soutenue par Fernel car pour lui ni le sang ni la lymphe ne sont pompés par les reins mais les traversent seulement. Il émet par ailleurs une hypothèse sur le fonctionnement des reins, le sang "est séparé en partie par filtration et en partie par une perte de précipitation".

Thomas Willis propose une origine sanguine au diabète (21). Selon sa théorie, le sang se liquéfie chez les diabétiques d'où un passage plus abondant par les reins. Les parties liquides du sang ne sont plus retenues par les parties solides et sont donc déversées dans la vessie par les reins. Il explique entre autres que pour que le sang ne coagule pas, d'autres parties liquides amenées par le cœur viennent suppléer les parties évacuées assistant ainsi à une déshydratation globale du corps (6).

Willis affirme entre autres que les malades urinent beaucoup plus qu'ils ne prennent d'aliments liquides et affirme que les chairs se liquéfient d'où la surproduction d'urine.

Il réfute la thèse des boissons inchangées car les urines sont pour lui totalement différentes des boissons ingérées. Il les goûte et observe que les urines des diabétiques sont à la fois différentes des boissons ingérées mais aussi différentes des urines de non diabétiques car elles sont "étonnamment douces" (sucrées).

Pour Thomas Willis, la saveur sucrée viendrait d'un assemblage de matières salines (22), sachant que le sang n'est pas sucré mais salé chez les personnes saines. Si le sang se sépare en 2 parties, c'est bien une matière saline que l'on retrouve dans les urines selon Thomas Willis.

En ce qui concerne les causes de la maladie, il en propose plusieurs (6) :

- Alimentaires (consommation de fruits aigres, usage des vins acides)
- Psychologiques (chagrins profonds, maladies convulsives)
- Physiques (traumatismes physiques divers)

Ces conclusions sont tirées des observations sur les patients qu'il soigne. Il est le premier à évoquer les traumatismes physiques comme cause du diabète mais aussi les causes psychologiques, ces facteurs ont probablement joué un rôle de décompensation du diabète chez les patients observés.

Willis a donc souligné la présence d'un goût sucré (23), ce qui orientera les recherches de ses successeurs mais a identifié la substance trouvée comme étant une matière saline dissoute dans la partie liquide du sang évacuée par les reins.

Il propose un régime alimentaire à base de divers éléments (6) : riz, végétaux mucilagineux et amylacés auxquels il ajoute une décoction d'orge mêlée de lait et de l'eau de chaux additionnée de cordiaux (reconstituants), calmants et opiacés +/- somnifères. Il reconnaît aussi que le diabète ne peut être réellement guéri : il observe de nombreuses récurrences dès lors que le régime est arrêté. Il propose de fait à ses patients d'y revenir. Willis affirme aussi qu'il lui est beaucoup plus aisé d'atténuer ou de faire disparaître les symptômes d'un diabète "débutant" que de celui d'un diabète bien installé. Selon lui, une partie des excréments liquidiens peut être due à une altération de la "constitution" ou de la "conformité" des reins.

François Boissier de Sauvages (1706-1767), médecin montpelliérain et botaniste (24) auteur de la « *Nosologie Médicale* », décrit le diabète comme un passage direct des boissons dans les urines avec une soif ardente, une colliquation des chairs (liquéfaction des tissus, théorie déjà proposée auparavant), et une fièvre lente.

Il parle d'anorexie et évoque des urines qui sentent la "violette" et sont huileuses (21). Membre du courant stahlien (qui base l'ensemble des maladies sur des affections de l'âme et considère le corps comme inerte) il évoque 7 formes de diabète (6) (tableau 1)

Tableau 1 : Liste des types de diabète selon De Sauvages

<u>Diabète légitime/ vrai</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● Polyurie, polydipsie, quantité d'urine émise > quantité de boisson bues ● Décrit comme très difficile à guérir
<u>Diabète anglais</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● Urine avec couleur et saveur de miel ● Il lui semble curable et propose comme traitement d'incorporer dans l'alimentation : <ul style="list-style-type: none"> ○ Lait cru/coupé avec de l'eau d'orge, ○ Eau de chaux, rhubarbe, ○ Narcotiques, gomme arabique
<u>Diabète hystérique (Marquise de St-Victor)</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● Leucophlegmasie (œdème généralisé) / diabète ● Lait maternel sucré en plus des urines <ul style="list-style-type: none"> ○ (Diabète gestationnel en plus d'un œdème généralisé ?)
<u>Diabète artificiel</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabète insipide <ul style="list-style-type: none"> ○ Provoqué par les corpuscules de Malpighi après ligature des vaisseaux de la rate
<u>Diabète causé par le vin</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● 1 seul cas observé après grande consommation de vin <ul style="list-style-type: none"> ○ Soigné via <ol style="list-style-type: none"> i. Teinture de mars, de cachou et de corail ii. Ivoire calciné et un ou 2 grains de laudanum pendant un mois ○ Guérison obtenue
<u>Diabète arthritique</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● On retrouve une polyurie très aqueuse lors des crises paroxystiques
<u>Diabète fiévreux</u>	<ul style="list-style-type: none"> ● Observé après des années de fièvre tierce ou des saignées trop fréquentes ● Traitement proposé <ul style="list-style-type: none"> ○ Vin d'Espagne comme boisson ○ Décoction à base de thériaque, d'écorce d'orange, de noix de muscade, de gingembre de diascordium à prendre 3 fois par jour pendant un mois ○ Niveau alimentation il conseille d'éviter les végétaux

Il essaie aussi d'établir une théorie physique dans laquelle il affirme que l'eau en excès dans les urines des diabétiques viendrait en partie de l'excès de boisson mais aussi de l'arrêt de la sudation qu'il a observé.

La théorie du médecin britannique William Cullen (1712-1790) est que le diabète est une névropathie qui déclenche une polyurie avec des spasmes et en raison de la polyurie, une polydipsie. Il tire cette théorie de l'importance qu'il accorde au tonus nerveux dans ses recherches annexes (25). Cullen décrit l'urine comme légèrement verdâtre semblable à "une dissolution de miel dans une grande quantité d'eau" et affirme son goût doux en reprenant les observations de Willis mais il observe une "quantité considérable de matière saccharine(...) de la nature du sucre commun" (6).

Il distingue le "diabète idiopathique sucré" du "diabète idiopathique insipide" par la présence de sucre dans les urines (25). Le médecin prend le parti de goûter les urines des patients en état de syndrome polyuro-polydipsique pour déterminer s'il s'agit d'un diabète sucré ou insipide.

Les symptômes retenus par Cullen sont un syndrome polyuro-polydipsique additionné d'une polyphagie et d'une dégradation de l'état général, le tout, d'instauration lente.

Cullen rejette l'étiologie rénale car les calculs rénaux (cause plébiscitée du diabète) peuvent stimuler la sécrétion d'urine mais ne provoque pas la fabrication d'une substance sucrée dans les urines. Il évoque un problème d'assimilation des fluides. Cullen ne

considère pas avoir trouvé l'étiologie du diabète et ne proposera donc pas de traitement pour celui-ci.

Le patient célèbre de cette époque n'est autre que Louis XIV (1638 - 1715) (8). Le célèbre monarque fils d'Anne d'Autriche et de Louis XIII fut très souvent malade. A l'âge de 8 mois, il présente déjà une galle et des croûtes de lait qui seront "soignées" par des saignées. Au cours de son enfance et de son adolescence, il développe dans l'ordre, la variole, la rougeole ainsi que des tumeurs cutanées au niveau des seins excisées par son barbier. A l'âge de 17 ans, il contracte une gonorrhée et développe une blennorragie qui durera près de 5 mois. A 20 ans, le souverain développe une fièvre typhoïde qui sera soignée après de nombreux échecs par de l'antimoine. À la suite de cet épisode qui manque de lui coûter la vie, le roi est chauve dès l'âge de 20 ans et une polyurie est notée. Les fistules et les abcès entre autres dentaires sont monnaie courante chez Louis XIV, il présente par ailleurs de grandes difficultés à cicatriser puis développe une goutte.

Plus tard, la cour et ses compagnes décrivent un monarque qui grossit et se tasse. Etant donné les douleurs liées à sa goutte, il a des difficultés à se déplacer et une chaise roulante lui est fabriquée. Cet embonpoint nouveau et cette sédentarité qui s'installent sont le lit parfait d'un diabète de type 2. Il est bon de rappeler que dans la famille du souverain, on compte Charles Quint et Louis XVIII dont on sait qu'ils sont aussi atteints de goutte et de diabète de type 2 (8).

Les mésaventures du monarque continuent et il contracte une fièvre quarte qui sera soignée par du quinquina. Il sera souvent victime de furoncles et d'infections diverses et variées qui guérissent mal. Il sera alors décrit que le roi présente une "débilité d'estomac"(6), une insomnie qui peut être imputée soit aux douleurs de la goutte, soit à la soif inextinguible qu'on lui prête alors. Plus tard, la sensibilité de ses pieds diminue et une gangrène s'installe signant un « pied diabétique » lié à une neuropathie.

Les signes en faveur de l'évocation d'un diabète de type 2 sont l'hérédité datant de Charles Quint, une obésité, une sédentarité, la récurrence des furoncles, la soif inextinguible et la gangrène de la jambe qui entraînera sa mort en 1715.

Si le monarque a vécu très longtemps, c'est qu'il était constamment entouré de médecins. Néanmoins c'est le diabète au travers de la gangrène qui aura raison du souverain. Il n'existe pas d'écrit détaillant la saveur de ses urines ou un traitement proposé pour le diabète d'où l'aggravation des symptômes.

Les travaux des différents médecins mettent à présent en évidence l'importance du sucre dans la maladie, sans pour l'instant en comprendre le rôle et diverses classifications, en fonction des étiologies supposées, voient le jour. Les travaux de Dobson seront déterminants quant à la présence de sucres dans les différents liquides biologiques.

C. L'ère de la chimie (1750 - 1900)

Matthew Dobson (1745-1784) qui travaille avec Cullen (21), a observé après évaporation des urines, la présence d'un sucre considéré comme du saccharose. Cette découverte vient confirmer les dires de son collègue. Dobson pousse cependant ses investigations plus loin et il goûte le sang d'un diabétique et le trouve doux, voire sucré. Il le fait donc lui aussi évaporer et observe la même matière sucrée que dans les urines (13).

La théorie de Dobson consiste à dire que le sucre des aliments retrouvé dans le chyle passe directement dans le sang et s'y accumule avant d'être évacué dans les urines. Il explique l'haleine acide des diabétiques par une fermentation acide du sucre qui serait contenu dans la salive (6). Les travaux du chercheur anglais n'ont pas fait grand bruit jusqu'à ce qu'ils soient cités par John Rollo.

John Rollo (17xx -1809), attribue une cause gastrique au diabète (figure 3)

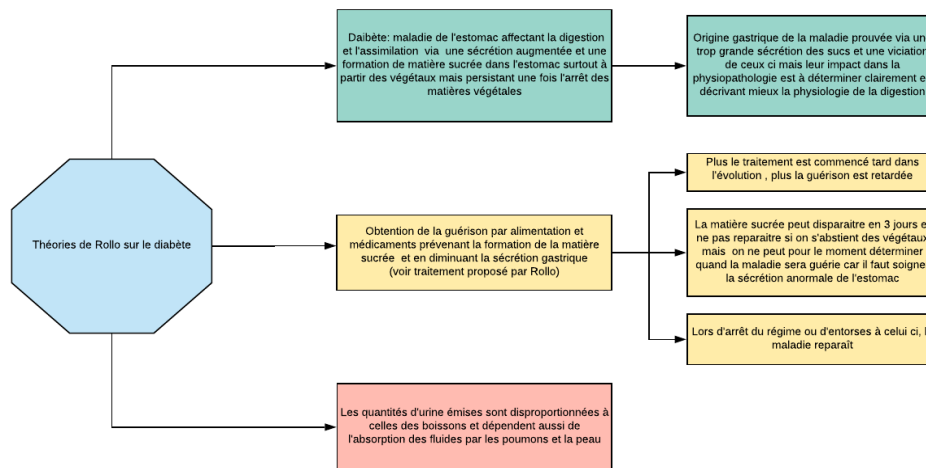


Figure 3 : Représentation schématique des théories de John Rollo sur le diabète

Rollo réalise par ailleurs une expérience en comparant 2 échantillons sanguins dont l'un est prélevé sur un individu sain et l'autre sur un patient diabétique.

Il observe ainsi que le sang d'un individu sain se putréfie à partir du 4^{ème} jour alors que le sang de diabétique devient résineux et sec. Au 7^{ème} jour, Rollo jette l'échantillon du patient sain tant l'odeur de putréfaction devient insupportable. Il observe cependant le sang de diabétique jusqu'au 16^{ème} jour sans observer de putréfaction (6).

Rollo conclut de cette expérimentation et de l'aspect résineux pris par le sang du diabétique que le sucre retrouvé dans les urines est aussi présent dans le sang, en moindre quantité estime-t-il. Ce sucre présent dans le sang aurait entre autres la capacité de préserver le sang de la putréfaction plus longtemps. Il a remarqué l'odeur de "pomme pourrie" de l'haleine des diabétiques sans pouvoir l'expliquer (21).

Pour diminuer les apports en sucre, Rollo demandera à ses patients de se tenir à un régime alimentaire particulier (Figure 4). Il observe avec ce traitement une diminution rapide des concentrations en sucre dans les urines.

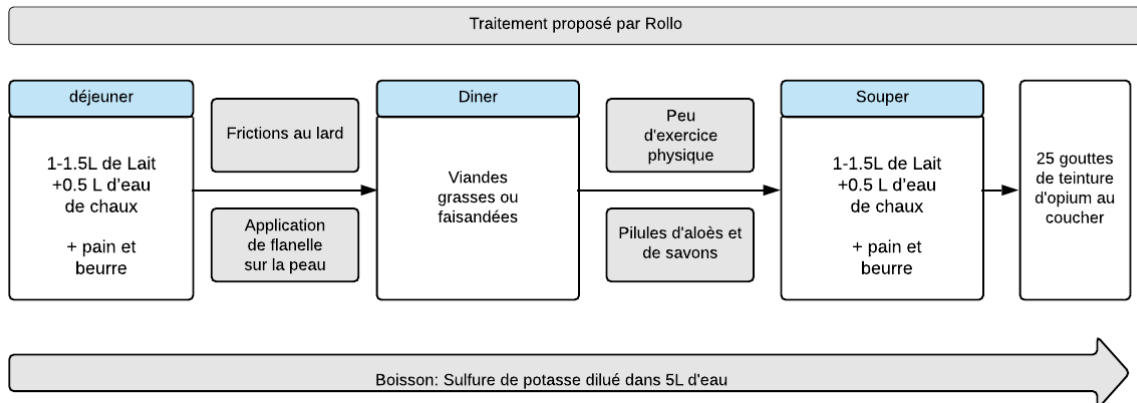


Figure 4 : Représentation du régime alimentaire proposé par John Rollo

Pour ce qui est de la recherche de sucres dans les urines, la fermentation alcoolique est devenue le test de référence (21), elle est donc aussi employée par John Rollo lors de l'observation de ses patients. Comme évoqué plus haut, il observe une disparition du sucre des urines rapidement avec son traitement mais le sucre reparaît dès l'arrêt de celui-ci.

Johann Peter Frank (1745-1821), médecin allemand (26) fait, lui, une distinction entre le diabète insipide et le diabète sucré et observe différentes vitesses d'apparition du diabète soit insidieux et lent, soit brutal qu'il appelle alors "*diabète intermittent*" (27). Pour Frank, le diabète a pour origine un empoisonnement interne ou externe.

Il utilise aussi la fermentation alcoolique sur les urines, test qui sera repris pour la mise en évidence et le suivi du diabète.

Pierre-François Nicolas et Victor Gueudeville désignent le diabète par le terme "phthisurie² sucrée". L'adjectif sucré est important car pour eux, l'amaigrissement observable et cette pathologie sont très fortement liés. Le choix de ce vocabulaire permet d'éloigner cette pathologie des autres "diabètes" évoqués à l'époque (28).

Ils évoquent aussi la "rareté" de leurs rencontres avec la maladie car les patients se rendant compte qu'ils ont un problème au niveau des urines s'orientent vers des urologues que les deux médecins considèrent comme des charlatans incapables de soigner. (13)

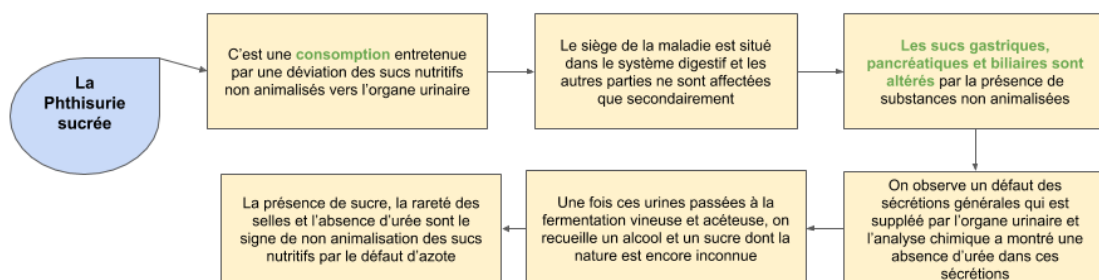


Figure 5 : Définition de la phthisurie sucrée selon Nicolas et Gueudeville

² Pathologie dont l'évolution entraîne une émaciation

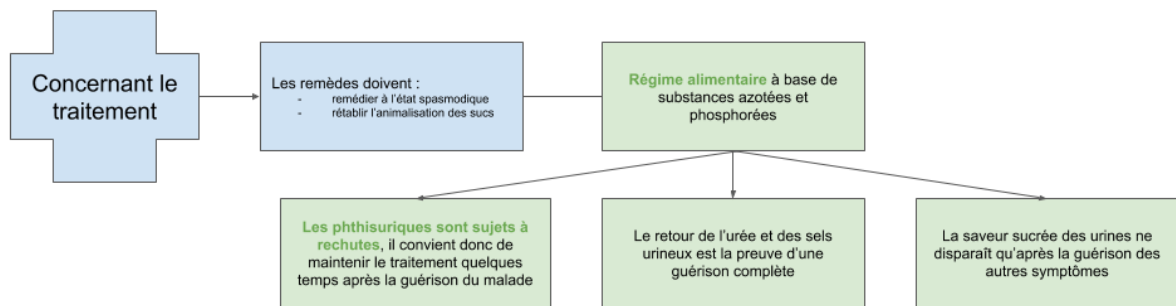


Figure 6 : Représentation schématique du traitement proposé par Nicolas et Gueudeville

Les deux chercheurs mettent aussi en avant le fait que les phthisuriques ont tendance à rechuter même s'ils pensent pouvoir guérir la maladie (6). Pour eux, la pathologie reste sous-jacente même si elle est "guérie". Ils démontrent par ailleurs que le sucre des urines de diabétique n'était pas un sucre ordinairement connu sans l'identifier pour autant.

Ils réalisent différentes expériences sur l'urine pour mettre en évidence ses caractéristiques, ils utilisent notamment la teinture de tournesol pour montrer la différence de pH entre les urines de patients diabétiques et sains et observent aussi un dépôt d'albumine. (13)

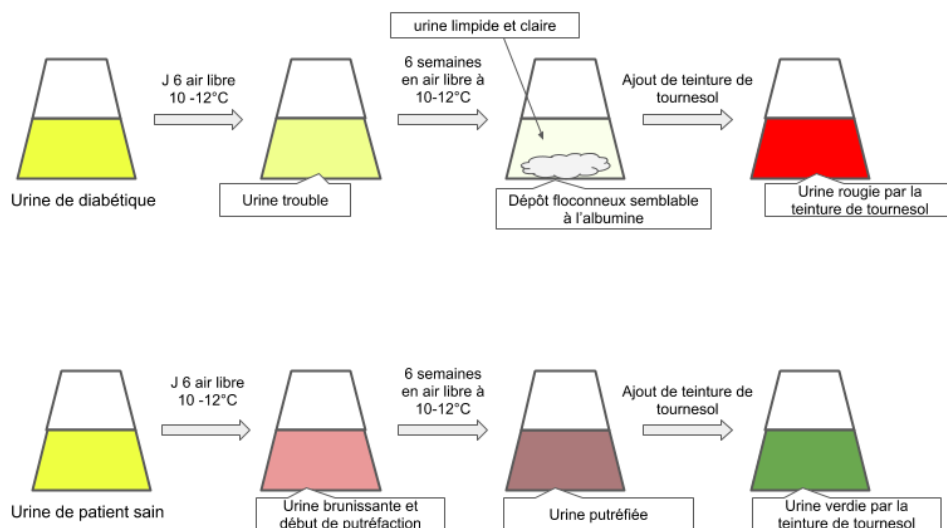


Figure 7: illustration de la mise en évidence de l'acidité des urines de diabétiques par la teinture de tournesol

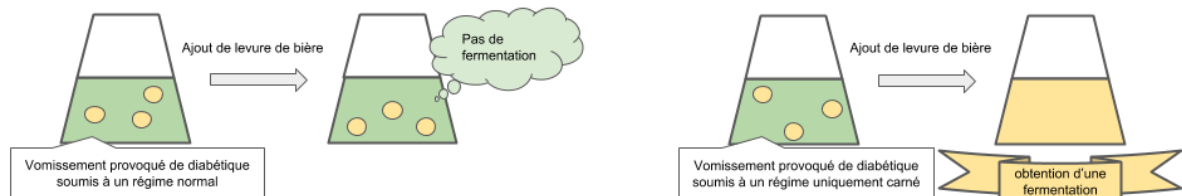
La teinture de tournesol colore en rouge les solutions acides et en bleu les solutions basiques. Leur expérience met donc en avant des urines acides chez le diabétique et basiques ou neutres chez le patient sain. Ils ont aussi fait évaporer en chauffant à la flamme les urines de patients diabétiques et ont obtenu une sorte de mélasse en consistance de miel et "sentant comme le caramel" (6).

Les deux chercheurs développent aussi une technique de mise en avant du sucre dans les urines mais la technique mélangeait l'urine et le sang aussi est-il compliqué de savoir d'où vient le sucre trouvé. Après évaporation, cuisson, clarification par le blanc d'œuf, la substance obtenue avait la « consistance de la cassonade semi-fine » (6).

Autour des années 1800 on définit un sucre comme "un corps qui dissout dans l'eau et mis en contact avec le ferment donne naissance à un alcool et un acide carbonique". (6) Cette définition conduira les 2 chercheurs à affirmer que le diabète insipide est causé par un sucre sans goût et que le diabète sucré l'est par un sucre sucré (27).

Il faut attendre 1815 pour que ce « sucre » soit identifié par Michel Eugène Chevreul (1786–1889) et qu'un nom lui soit donné, celui de glucose ou sucre du raisin. Cette découverte fut longtemps débattue et contestée, chacun voulant identifier lui-même le sucre du diabète (28).

Mac Gregor affirme que le diabète a pour origine l'estomac à la suite d'une expérience qu'il a menée en combinant de la levure de bière et des vomissements provoqués : (6)



Expérience d'Ambrosiani

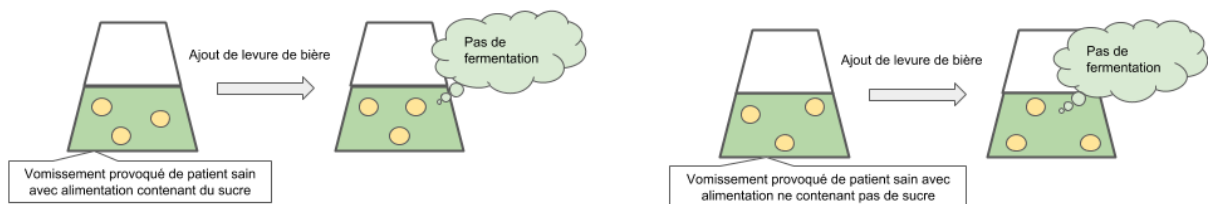


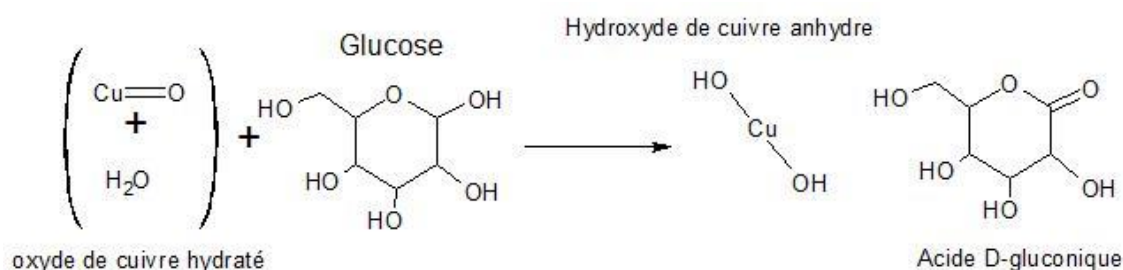
Figure 8 : Expérience de Mac Gregor menée avec Ambrosiani

Cette obtention de fermentation de la levure de bière dans les vomissements provoqués chez les diabétiques ayant uniquement un régime carné traduit la présence de sucre dans les vomissements et donc la formation secondaire de sucres à partir des produits carnés. La réaction à la levure de bière ne peut être due à l'apport des sucres exogènes sinon elle aurait aussi été positive dans les autres tests. On peut déduire de cette expérience que les sucres sont assimilés très rapidement et que l'on peut obtenir des produits sucrés qui peuvent être fermentés par la levure de bière à partir de produits carnés (6).

Thomas Cawley (1806-1875) fut le premier à passer le glucose urinaire en fermentation alcoolique et acétique. Il réalise l'autopsie d'un diabétique et découvre une calcification des canaux pancréatiques avec de nombreux calculs, Cawley émettra alors l'hypothèse que la maladie pourrait avoir pour origine le pancréas (6) lorsque le canal de Wirsung est bouché. Il s'agit de la première évocation de l'origine pancréatique du diabète.

Antoine César Becquerel (1788-1878) met au point en 1831 un réactif à base d'oxyde de cuivre pour mettre en évidence les sucres (22), il s'agit là du premier pas vers la liqueur de Fehling.

Équation 1: Réaction utilisée par Becquerel pour la mise en évidence des sucres réducteurs



L'hydroxyde de cuivre anhydre précipite lors de la réaction sous forme de poudre noire mettant ainsi en évidence la présence de sucres réducteurs sans plus de précision car la réaction n'est pas spécifique du glucose.

Charles-Louis Barreswil (1817-1870) collabore avec Claude Bernard (29), que nous évoquerons plus tard, à ses débuts. Il met au point un liquide nommé réactif de tartrate cupropotassique en 1844 qui permet de déterminer la présence de sucres réducteurs dans les urines, il s'agit là d'une version améliorée des travaux de Becquerel. La liqueur de Barreswil ou réactif cupropotassique, sera reprise et légèrement modifiée par Fehling quelques années plus tard.

Hermann von Fehling (1812-1885) adapte en 1848 la liqueur de Barreswil en liqueur de Fehling qui sert encore de nos jours à démontrer la présence de sucres réducteurs dans une solution (6). La liqueur n'étant pas stable, il faut la préparer extemporanément en mélangeant deux solutions dont les compositions sont les suivantes :

- Solution 1 : 1L de solution de CuSO_4 à 4,5 % dans de l'eau distillée
- Solution 2 : 200 g de $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et 150 g de NaOH dilués dans 1L d'eau distillée

(1) Principe de la réaction :

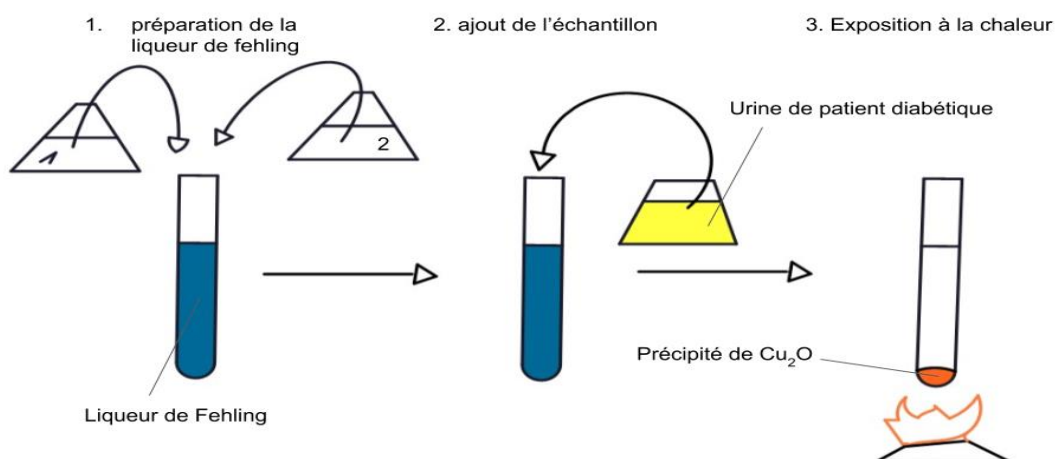
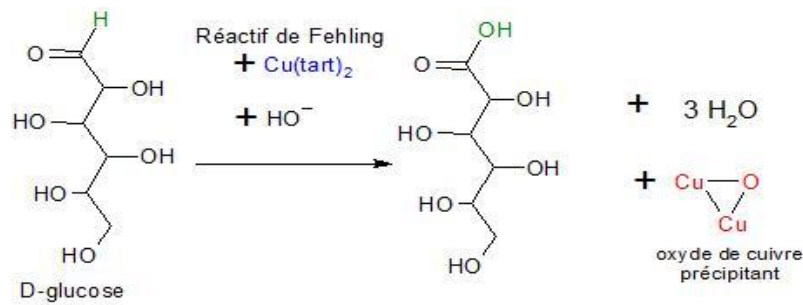


Figure 9 : Mise en pratique de la réaction de Fehling (30)

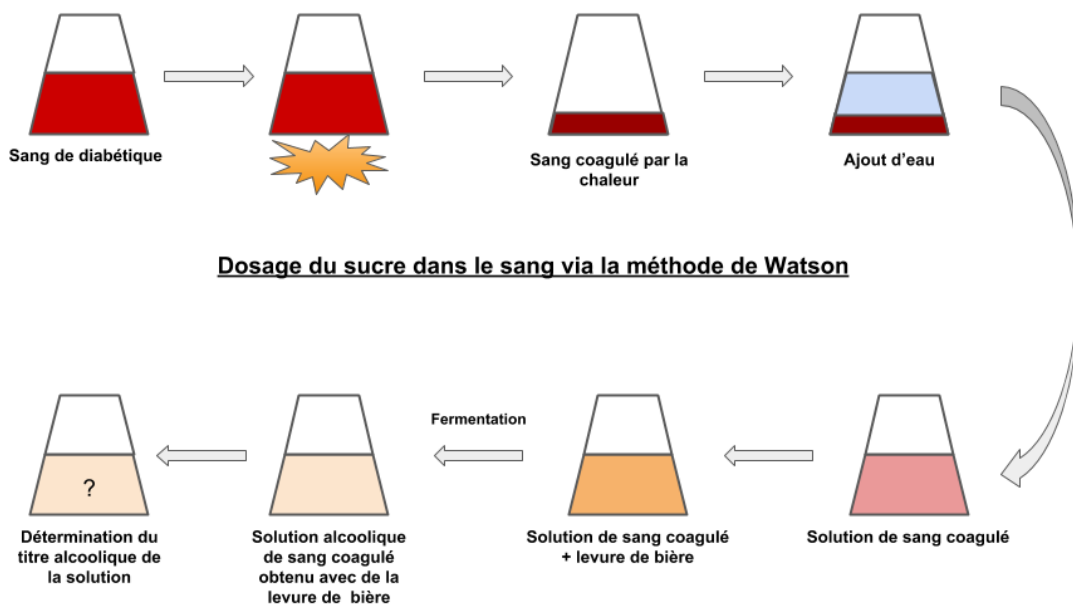
Les sucres réducteurs mis en présence de cette solution et chauffés vont donner un précipité d'oxyde cuivrique de couleur orange. La réaction n'est toujours pas spécifique du glucose mais a le mérite de le mettre tout de même en évidence dans l'urine des diabétiques où il ne devrait normalement pas être présent.

Équation 2 : Réaction de Fehling



La détermination de la présence de glucose dans les urines de diabétiques par l'utilisation de la liqueur de Fehling reste qualitative et non quantitative mais elle est une avancée majeure car elle permet la mise en évidence rapide de sucre dans les urines des patients et la mise en place des traitements de l'époque rapidement.

Thomas Watson fut le premier à élaborer une méthode quantitative de mesure du glucose urinaire et sanguin, elle restera utilisée pendant longtemps et se base sur la fermentation alcoolique par la levure de bière :



Dosage du sucre dans le sang via la méthode de Watson

Figure 10 : détermination de la concentration sanguine de glucose par la méthode de Watson (6)

S'il s'agit d'une mesure indirecte, elle est la première à donner un ordre de grandeur de la glycémie ce qui permettra de suivre l'efficacité d'un traitement potentiel.

À la suite des diverses expériences menées lors du XIX^{ème} siècle, E. Demange donnera une autre définition du diabète en 1883 : « Le sucre n'est plus considéré comme un produit absolument étranger à l'organisme, il résulte, à l'état normal, des produits de la digestion, et pénètre ainsi dans le sang. Qu'un trouble survienne dans les fonctions digestives et assimilatrices, ce sucre va passer en trop grande quantité dans le sang, s'y accumuler et s'éliminer par l'urine en constituant le diabète sucré ». (6)

D. Une orientation digestive

Claude Bernard (1813-1878), (31) grand physiologiste étudie le foie et plus généralement la physiologie de la digestion au travers d'expériences sur le métabolisme des sucres. Le sucre est choisi car il est le composant alimentaire le plus facile à identifier à l'époque (méthode de la fermentation alcoolique qualitative dans un premier temps).

Ses expériences le mènent à injecter différents sucres dans le sang d'animaux et voici ce qu'il observe (Figure 11) :

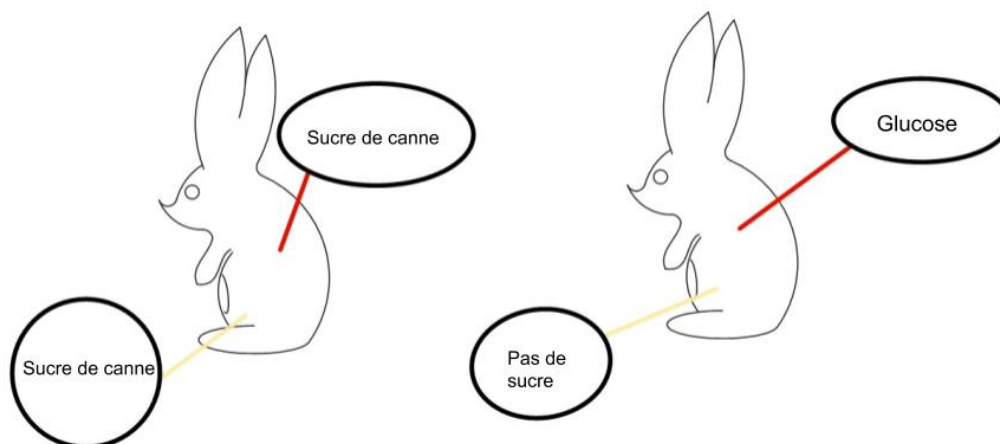


Figure 11 : Injection de sucre blanc versus injection de glucose à des lapins

Quand il injecte du sucre de canne au lapin, il retrouve dans les urines ce même sucre de canne alors que quand il injecte du glucose au lapin, il ne retrouve pas de glucose dans les urines. Le sucre de canne directement placé dans le sang ne semble pas être utilisé par le lapin alors que le glucose l'est. Après cette observation, il a la curiosité de rechercher ce que devient le glucose dans le corps d'un chien qui se nourrit exclusivement de viande et s'interrogea sur le rôle du foie dans cette disparition (22).

Par ailleurs, la théorie de Jean-Baptiste Dumas qui voulait que seuls les végétaux soient capables de synthèse de protéines, glucides ou lipides et que les animaux se contentent de dégrader les molécules issues de ceux-ci ne lui plaisait guère.

Claude Bernard émet donc l'hypothèse que les animaux ne pouvaient pas produire de sucres et que la quantité de glucose trouvé dans leur corps venait de leur nourriture. Il essaya de déterminer dans quel organe le glucose injecté avait pu être brûlé et si les animaux étaient capables ou non de synthèse des glucides.

a) L'expérience du foie lavé

Claude Bernard nourrit un chien avec de la viande régulièrement puis 7h après son dernier repas le sacrifie, il prélève le foie qu'il lave à grande eau en faisant circuler celle-ci via la veine porte (6). Une fois le foie lavé et l'eau de lavage ne contenant plus de sucre, il stocke le foie dans un récipient en verre à température ambiante pendant 24h, le lendemain il récupère le foie et y retrouve du sucre qui était absent la veille.

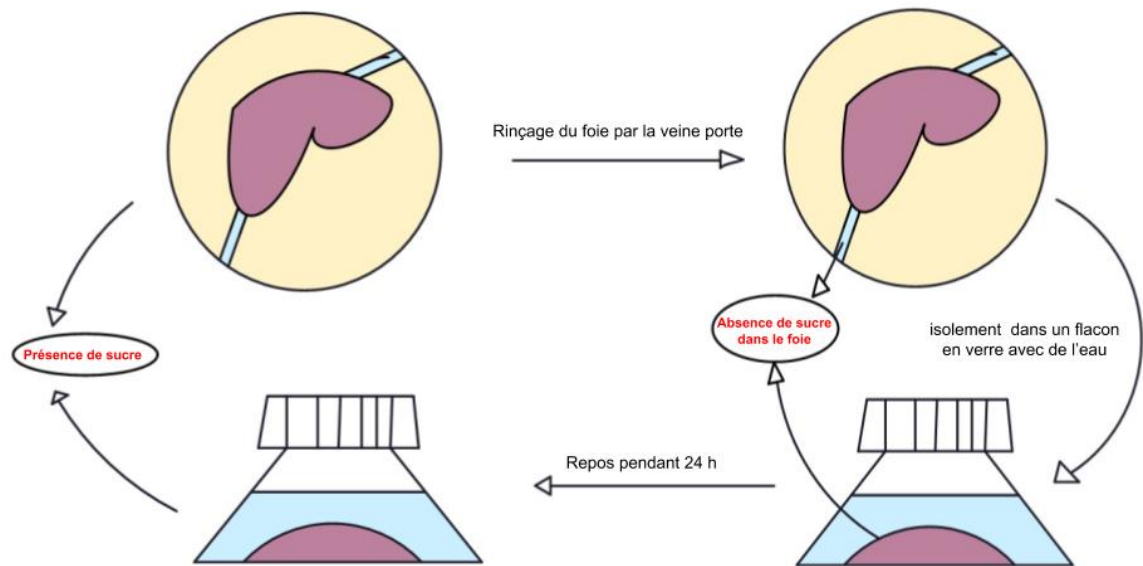


Figure 12 : Illustration de l'expérience du foie lavé de Claude Bernard

Bernard en conclut donc la présence de 2 sucres dont un soluble dans l'eau et éliminé par le lavage et l'autre, peu soluble dans l'eau donnant un sucre soluble dans l'eau même dans un foie en dehors du corps de l'hôte.

Il affirme que la production de glucose peut être obtenue par le corps à partir de protéines et qu'il peut même être conservé dans le corps sous forme de "glycogène", nom donné à cette réserve car elle peut produire du glucose, le sucre du raisin, identifié comme étant celui circulant dans le sang des diabétiques (27).

Claude Bernard situe cette transformation du glucose en glycogène au niveau du foie à la suite de l'apparition de sucre soluble lors de son expérience. Il met donc ainsi en évidence les 2 phénomènes connus aujourd'hui sous le nom de glycogénogénèse (création du glycogène comme réserve d'énergie) et la glycogénolyse (qui permet d'obtenir du glucose en scindant les molécules de glycogène). Il met aussi en évidence que cette glycogénolyse a lieu "au fur et à mesure des besoins de l'organisme" (3) : il pose ainsi une notion de régulation physiologique du sucre sanguin.

Le physiologiste a par ailleurs réussi à obtenir un "diabète" provoqué par une piqûre du 4^{ème} ventricule cérébral (6). L'analyse plus récente de la manipulation a montré qu'il ne s'agissait en fait que d'une hyperglycémie provoquée par la libération en grande quantité d'adrénaline, cette hyperglycémie n'était pas permanente.

E. L'orientation vers le régime alimentaire

Bouchardat (1806-1886) définissait ainsi le diabète : "Alimentation glycogénique trop importante, production d'une diastase trop énergique, dépendance insuffisante d'où excès de glucose dans le sang, voilà les conditions principales de la genèse du diabète, voilà ma théorie" (28)

La théorie de Bouchardat consiste en la présence à la fois d'une diastase³ anormale au niveau de l'estomac ainsi qu'une paroi stomacale plus poreuse au sucre chez les diabétiques que chez les patients sains (6).

³ enzyme capable de scinder l'amidon en sucres moins complexes

C'est pour lui la dégradation plus poussée des sucres et leur passage plus rapide dans le sang qui est la cause de l'hyperglycémie et de la glycosurie chez les diabétiques ainsi qu'une alimentation trop riche en sucres. Il théorise la présence chez les individus sains d'une diastase moins active et située au niveau de l'intestin.

Il fut le premier à instaurer un traitement diététique mais aussi à en déplorer l'extrême rigueur. Il insista aussi sur l'importance de l'activité physique dans l'hygiène de vie (6).

Les substances féculentes et sucrées sont les plus grandes pourvoyeuses de « matière glyco-gène » sans pour autant être les seules à apporter du sucre.

Son 1^{er} commandement est donc de les exclure, il recommande en revanche les protéines animales pour l'apport azoté et les corps gras pour remplacer le côté calorifique des comestibles féculents ou contenant du sucre, il examinera cependant les selles pour s'assurer de leur bonne assimilation.

Bouchardat conseille à ses patients diabétiques de manger lentement et de bien s'hydrater pour éliminer le sucre excédentaire car la thérapeutique vise à contrôler la sécrétion de celui-là mais y parvient avec difficulté.

Tableau 2 : récapitulatif des recommandations alimentaires pour les patients diabétiques de Bouchardat (28)

Interdits	Types d'aliments	Permis
Pain blanc, pâtisseries, pommes de terre, riz pâtes farineuses, haricots, pois, lentilles châtaigne, radis	Comestibles féculents	Pain de gluten, radis noir
<u>Fruits sucrés</u> (Raisins, pommes, poires melons, figues, abricots, fruits rouges, prunes) <u>Légumes</u> (Carottes, betteraves, oignons, navets, tomates, oseille, asperges)	Végétaux	Légumes herbacés, épinards, choux, salades, chicorée
Lait	Produits animaux	Viandes, gibier, volailles, Poissons, fruits de mers, œufs Beurre et graisse
Pâtisseries Fruits sucrés Sucre raffiné	Desserts	Fromages, olives, Pistaches, noix Chocolat sans sucre, cacao torréfié
Sel marin (Tendance à le remplacer pas à l'interdire)	Produits inorganiques	Sel marin Mais Tartrate de soude dilué dans 1 L de vin de Bordeau préféré
Limonades, Vins de champagne, bière, cidres, eaux gazeuses, lait	Boissons	1 litre de vin de bourgogne / bordeaux Thé, café, eau
Repas abondants Inactivité Fumer Sieste après les repas	Hygiène de vie	Activité physique Jours de jeûne Sous-alimentation modérée

Après une application stricte de son régime, il voit la glycosurie disparaître (6). Il utilise pour identifier le sucre dans les urines au choix le test de fermentation (cité plus haut) largement utilisé, les solutions de cuivre (liqueur de Fehling ou réactif de Barreswil) ou, le sucre diabétique étant le sucre du raisin (glucose), le polariscope déjà utilisé par les vigneron pour suivre l'évolution de la sucrosité des raisins. Dans son régime il prône déjà la sous-alimentation modérée dont les bénéfices sont confirmés par l'amélioration de l'état de santé de ses patients diabétiques lors des sièges de Paris par les Prussiens entre 1870 et 1871 (27).

Principe du polariscope

Le principe du polariscope est de déterminer la réfraction d'une solution en utilisant un rayon de lumière rasant et un prisme en établissant des indices de réfraction en fonction de la concentration en sucre de la solution.

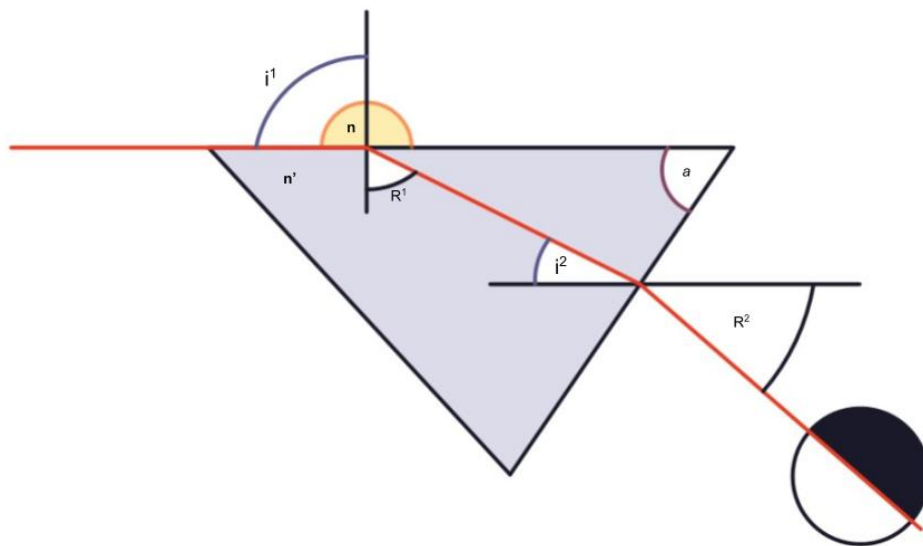


Figure 13 : Illustration du principe du polariscope

Pour Etienne Lanceraux (1829-1910), médecin français, il existe une relation entre le diabète et des lésions au niveau du pancréas. Il présente pour cela 4 études de patients diabétiques, pour les 2 premiers patients il observa une adéquation entre les lésions pancréatiques et l'apparition du diabète. (21)

Sa théorie est que les pancréas dont les canaux sont obstrués par des calculs ou des lésions cancéreuses sont toujours à l'origine de diabète.

Il parvient à distinguer deux types de diabètes, le « *diabète gras* » (6) dont l'évolution est insidieuse et toujours marquée d'un embonpoint voire d'une obésité où les symptômes cardinaux du diabète (polyurie, polyphagie, polydipsie) s'installent progressivement. Il insiste aussi que si le diabétique gras suit un régime convenable, il peut continuer sa vie quasiment normalement pendant quelques années avant que ce diabète ne décompense et ne finisse par être fatal. Il estime l'espérance de vie d'un « diabétique gras » à 15 à 25 ans post-diagnostic.

Son pronostic est nettement plus funeste pour le « *diabète maigre* » (6) nommé ainsi car les patients ne sont pas forcément en surpoids et perdent dans tous les cas du poids très rapidement, l'évolution est rapide, le début brutal et les traitements proposés lui semblent inefficaces. Les symptômes principaux sont les mêmes, polydipsie, polyphagie, polyurie et

autophagie⁴. La concentration de sucre dans les urines est au moins le double de celle observée dans le diabète gras et varie de 40 à 90 g/L d'urine (22). On observe dans le même temps une baisse rapide des capacités intellectuelles et de la force physique. Dans tous les cas, le pronostic est funeste et la mort arrive rapidement, en général dans les 2 à 3 ans suivant le début de la maladie.

Après autopsie de patients de chacun des deux types de diabète, voici les observations de Lanceraux :

- Diabète gras : pas vraiment d'altération d'organe, il est pour Lanceraux un simple trouble fonctionnel
- Diabète maigre : altération toujours semblable et localisée d'un seul organe, l'atrophie plus ou moins complète du pancréas

Concernant le diabète gras il le considère comme bénin et affirme que si le malade se conforme à une hygiène de vie stricte et un régime alimentaire précis, il pourra vivre quasiment normalement. Lanceraux note aussi le côté héréditaire du *diabète gras* qu'il ne retrouve pas dans le *diabète maigre*. (28)

En résumé il définit le *diabète maigre* comme une maladie de la digestion non héréditaire, au pronostic fatal rapidement et ne pouvant être traité avec efficacité par des mesures diététiques. Pour soigner ce type de patients il fit des essais non concluants en administrant de la "pancréatine" (extrait de pancréas qu'il avait préparé). Il est donc le premier à tester les extraits de pancréas pour traiter le diabète (6).

Pour Charles Bouchard (1873-1915), médecin français, il n'existe qu'un seul diabète, présentant ou non une azoturie. Il affirme par ailleurs que c'est la présence de cette azoturie qui fait la gravité du diabète. (6)

Il prétend que les variations de l'excrétion urinaire d'azote reflètent mieux les variations de conditions physiques des malades que les variations de la glycosurie. Le chercheur affirme que l'augmentation de la glycémie observée et la glycosurie viennent du fait que les diabétiques consomment seulement la moitié voire le tiers de la quantité normale d'oxygène utilisée par un individu sain, en respirant tout autant, et que le glucose est éliminé par voie d'oxydation.

Bouchard proposa à ses patients atteints à la fois d'azoturie et de glycosurie un traitement à base d'extraits de digitale, quinine, valériane, arsenic et de bromure de potassium dans le but de diminuer la désassimilation du sucre et permettre de décharger les reins de ces matières azotées. (21)

Les effets supposés de l'arsenic sont peut-être dus à la coagulation des protéines qu'il provoque entraînant une moindre azoturie sur le moment ou à la perturbation de l'action et de la synthèse des corticoïdes (gluco et minéralocorticoïdes). Une fois fixé sur les récepteurs des corticoïdes, l'arsenic empêche le récepteur même activé de faire se poursuivre la cascade de réactions. Dans le cas des glucocorticoïdes on peut donc imaginer une diminution de leur action hyperglycémiant d'où l'intérêt potentiel dans le diabète si on ne tient pas compte des risques.

⁴ Amaigrissement par la consommation par le corps de sa propre matière

Bernhard von Naunyn (1839-1925) médecin viennois est à l'origine du livre "Der Diabetes Mellitus" dans lequel il insistera sur le caractère héréditaire de la maladie déjà évoqué au VII^{ème} siècle par les Indiens. (6)

Il classifie par ailleurs le diabète en trois catégories. Naunyn distingue donc le diabète juvénile, qui correspond au diabète de type 1 actuel, le diabète sénile, appelé de nos jours diabète de type 2, et le diabète organique qui regroupe toutes les formes de diabète intervenant après une lésion de différents organes. Parmi ces organes il évoque la thyroïde, le foie, le système nerveux et le pancréas (21).

Via cette distinction Von Naunyn pose les bases de la classification actuelle il affirme cependant que les lésions du pancréas sont rarement à l'origine du diabète.

Partisan d'un régime sans hydrate de carbone et centré sur les aliments gras, pour ce qui est du coma diabétique il conseille d'administrer de fortes doses de glucides laissant penser qu'il a été témoin de comas hypoglycémiques.

Alphonse Baudoin (1830-1913), physiologiste Français et inventeur du test de l'hyperglycémie provoquée, (6) établit des valeurs normales de glycémie à jeun chez le sujet sain.

Tableau 3 : Seuils de glycémie par Alphonse Baudoin

Hypoglycémie	Normo glycémie	Hyperglycémie
<0.9g/L	0.9g-1.10 g/L	>1.10 g/L

Frederic Madison Allen (1879-1964) fut l'inventeur du "starvation treatment" (6) qui en 1912 permet de soulager de nombreux patients. Le régime consistait en un jeûne de quelques jours jusqu'à normalisation de la glycémie, une fois cet objectif atteint, il introduit une sous-alimentation avec une alimentation variée mais limitée en glucides (20 grammes par jour). Allen venait d'introduire les mesures hygiéno-diététiques. Une sous-alimentation et une limitation des glucides entraîne à la fois une diminution des apports glucidiques donc une diminution de leur élimination mais aussi une perte de poids qui va aider à la normalisation de la glycémie et donc de la glycosurie.

Le cas que je souhaite présenter ici est à cheval sur 2 époques, il s'agit de celui de Thomas Edison (1847-1931). On ne signale pas d'antécédents médicaux particuliers dans sa famille. L'inventeur autodidacte commence à faire son propre laboratoire de chimie à l'âge de 10 ans. Concernant son parcours de santé, il commence par une scarlatine à 13 ans qui le rend presque sourd (8). En 1881, grand adepte de la diète, il soigne sa pathologie hépatique et son insuffisance rénale débutante par une restriction alimentaire plus ou moins stricte. Il optera pour la même technique concernant son diabète à partir de 1890, année où il est officiellement diagnostiqué diabétique (de type 2). Toujours passionné de chimie, il essaie de développer ses propres traitements pour le diabète mais sans succès. La diète reste le seul traitement qu'il emploie apte à calmer quelque peu son diabète. Atteint de nombreux troubles intestinaux, il les calme en buvant jusqu'à 14 verres de lait par jour avant que son médecin ne le reprenne sur ce comportement. Le praticien lui conseille de redescendre à 7 verres par jour en raison de son insuffisance rénale qui s'aggrave car si

on sait la diagnostiquer à cette époque, il n'existe comme pour le diabète, pas encore de réel traitement.

Edison se sachant diabétique a donc opté pour la diète comme le conseillent les médecins de l'époque, voici l'alimentation typique qu'il suivait : 1 tranche de pain, 3 verres de lait, 1 cuillère à café de flocons d'avoine, 1 cuillère à soupe d'épinards, 1 sardine, 4 biscuits, quelques légumes et selon les jours un peu de mouton, l'ensemble constituant un repas. Il disait appliquer les conseils de médecins italiens qui recommandent de « *manger peu et de quitter la table en ayant encore faim* » (6). C'est certainement cette alimentation qui lui permet de survivre aussi longtemps une fois le diabète déclaré. L'inventeur de l'ampoule électrique a tout de même réussi à vivre 41 ans avec un diabète à une époque où il n'y avait pas de traitement.

Autour des années 1930, son état s'aggrave et il rend sa diète encore plus stricte, il ne boit plus sur la journée que 7 verres de lait et ne mange plus qu'une demie orange matin et soir. C'est l'insuffisance rénale aggravée par le diabète qui le ronge. En 1931, il commencera à être traité par insuline et à manger un peu plus mais décèdera peu de temps après. (8)

L'inventeur entre 2 époques connaît le traitement par la diète avant d'assister à la découverte de l'insuline. La surveillance de son traitement n'est pas décrite mais on peut imaginer une surveillance des concentrations de sucre dans les urines par la liqueur de Fehling ou par un polariscopes. Cette surveillance des taux de sucres deviendra surtout importante à partir du moment où l'on peut commencer à traiter les patients, l'insuline étant un médicament dangereux s'il est administré aveuglément.

F. La découverte de l'insuline

Oskar Minkowski (1858-1931), élève de Von Naunyn (6) et habile chirurgien est le premier à pratiquer l'ablation du pancréas sur une série de vingt chiens sur conseil de son maître qui jugeait le rôle de l'organe dans la genèse du diabète comme déterminant.

L'opération avait été réalisée avec un groupe témoin chez qui on avait juste ouvert le ventre du chien puis refermé sans ablation du pancréas. Dans le groupe témoin, les chiens n'eurent pas d'infection des plaies et continuent leur vie normalement. Dans le groupe opéré, 19 sur 20 présentent une infection des plaies cicatricielles malgré une asepsie correcte. Minkowski jugea donc que les infections venaient des conditions de détention des chiens après l'opération et reprocha à Von Mering (21)(assistant dans son laboratoire) les conditions d'hygiène des cages des chiens. Von Mering argua qu'il était difficile de maintenir les cages en état car les chiens buvaient sans cesse et urinaient tout autant.

Familier des recherches sur le diabète car élève de von Naunyn, Minkowski analyse les urines des chiens opérés et y trouva une forte concentration en glucose, absente des urines du groupe contrôle. (6)

Par suite de cette observation, les deux laborantins renouvellent l'expérience et obtiennent des résultats similaires à savoir les signes cliniques du diabète mais aussi ceux de l'insuffisance pancréatique (stéatorrhée et non-digestion de la viande).

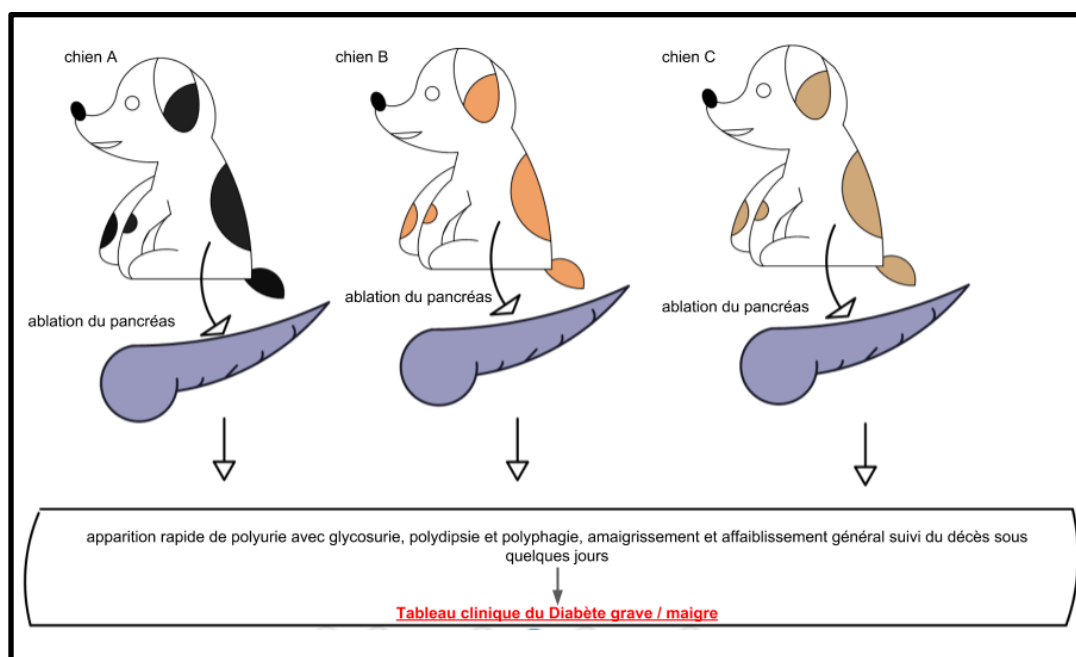


Figure 14 : Résultats de l'ablation totale du pancréas chez des chiens par Minkowski et Von Mering

Il en vient donc à cette conclusion : "Après ablation totale du pancréas, les chiens deviennent diabétiques (...) d'un authentique diabète sucré permanent qui à tous égards, correspond à la forme la plus grave de cette maladie chez l'humain" (32)

Les expériences se succèdent et montrent que « le diabète n'apparaît pas dans les cas d'ablation partielle du pancréas mais que si on retire la partie restante, il se révèle ». (32) Ils démontrent aussi que le diabète se déclenche même si l'animal reste à jeun. Ils prouvent ainsi que le diabète ne venait pas d'une sécrétion pancréatique qui agirait sur la digestion.

"Deux particularités sont à considérer : ou bien une certaine matière normale est retenue dans l'organisme, à la suite de l'ablation du pancréas ; ou bien une fonction

normale disparaît après l'opération. Cela signifie soit que dans les conditions normales le pancréas ait le rôle de neutraliser une fermentation possible ou une substance toxique, dont la rétention cause l'excrétion de sucre, soit que la fonction normale du pancréas comprenne un accroissement de l'utilisation du sucre et la disparition de cette fonction est la cause du diabète sucré" (32)

Par l'observation et les expériences, Minkowski théorise l'importance du pancréas dans le diabète, pour aller encore plus loin il essaya la greffe sous cutanée du pancréas retiré. (6) Celle-ci fait disparaître rapidement et totalement le diabète des chiens ayant subi l'ablation, elle ne corrige cependant aucunement les symptômes de l'insuffisance pancréatique qu'ils subissent. S'il retire à nouveau le greffon, les symptômes de diabète refont surface. Enfin des tests quantitatifs eurent lieu et une quantité minimale de greffon semble nécessaire à l'effacement du diabète.

Cette expérience permet à Minkowski d'orienter sa réflexion vers la disparition d'une fonction normale de l'organisme après ablation du pancréas et que "la fonction normale du pancréas comprenne un accroissement de l'utilisation du sucre" (32)

L'année précédant cette découverte, Raphaël Lépine, médecin français de Lyon avait mis en évidence la sécrétion interne du pancréas. Cette mise en évidence fut suivie par la mise en évidence par Langerhans des îlots éponymes.

Les découvertes se succèdent, en 1899, Diamare décrit deux types de cellules dans les îlots de Langerhans, ils furent décrits seulement en 1907 par Sir William Arbuthnot.

Frederick Madison Allen (1876-1964) étudie longtemps le diabète et suite à ses recherches, il remarque la chose suivante, lors des pancréasectomies, il pouvait obtenir selon la proportion de pancréas enlevé soit un diabète modéré (80 % de pancréas retiré) soit un diabète sévère (90 à 100%) (6). Il observe surtout que pour les animaux dont on avait enlevé 80 % du pancréas, tout dépendait de l'alimentation, si elle était riche en sucres (simples ou complexes), l'animal développait un diabète, il appelait ce type d'alimentation le régime Hindou (21). Si au contraire, les apports étaient très limités, les animaux pouvaient continuer leurs vies quasi-normalement (régime Eskimo) (21) à l'instar des humains qui réduisaient leurs ingestions globales. Ses travaux ne sont publiés qu'en 1913 car aucun journal n'en voulait en raison de leur longueur.

Pour Georg Ludwig ZUELZER (1870-1949), puisque le problème venait du pancréas, il eut la conviction qu'on pouvait aussi y trouver la solution. Le médecin berlinois prépara donc des extraits de pancréas (exocrine et endocrine selon des méthodes diverses) (6).

Le plus prometteur de ces extraits fut celui obtenu en solution alcoolique, dans son recueil de 1908 il expliquera ses démarches et pourquoi elles s'arrêtèrent suite à des convulsions apparues chez les malades. Il les jugea comme provenant d'un toxique extrait du pancréas. En raison de l'arrivée de la guerre et de ces convulsions jugées comme étant d'origine toxique, il arrêtera ses recherches sur le sujet.

Le produit faisait disparaître le diabète, d'après ses notes on sait aujourd'hui qu'il avait bel et bien isolé l'insuline et un laboratoire pharmaceutique de l'époque acheta sa découverte à Zuelzer. Le produit ne fut cependant jamais mis sur le marché car considéré comme trop impur. (21)

Sir Scharpey Schaffer (1850-1939) en 1916 eut l'idée que la substance permettant le métabolisme des hydrates de carbone venait des îlots de Langerhans, il reprit le nom

proposé par Meyer en 1909 pour cette substance hypothétique. Elle avait pour origine les ilots et serait donc l'insuline

Eugène Gley (1857-1930) réitéra les expériences de Minkowski et une fois les chiens privés de leur pancréas, il prépare un extrait aqueux de pancréas qui permet d'atténuer les symptômes du diabète et de diminuer la glycosurie mais il reste des effets indésirables (tremblements etc.).

Pour préparer son extrait, il ligature ou obstrue, selon les cas, les canaux de Wirsung, l'ensemble de la glande en dehors des ilots s'atrophie, il sait aussi que ce sont les ilots qui sont importants (6). Cet extrait donne de meilleurs résultats et les effets indésirables disparaissent. Gley coucha ses observations et récits par écrit et les confia à la SFB (société française de biologie). Il aurait pu devenir le père de l'insuline mais demanda qu'on n'ouvre ce pli cacheté qu'à sa demande. Le pli sera ouvert une fois l'annonce de Banting et Best faite quant à leur découverte de l'insuline. Gley et les 2 chercheurs avaient fait les mêmes expériences et obtenu les mêmes résultats.

Sir Frederic Banting (1891- 1941) et Charles Herbert Best (1899-1978), son assistant, ont donc employé les mêmes méthodes que celles de Gley 20 ans plus tôt sans avoir connaissance de ses travaux.

La préparation de l'extrait se déroule en 3 étapes (6) :

- Obstruction des canaux de Wirsung pour provoquer une atrophie du pancréas en dehors des ilots
- Exérèse du pancréas de chien (qui ne présente avant l'opération, que les symptômes d'une insuffisance pancréatique)
- Préparation de l'extrait aqueux à injecter au patient, c'est dans cette partie que le chimiste James Collip joue un rôle prépondérant, il obtient très rapidement des extraits purs permettant l'usage en thérapeutique.

Après avoir soigné un jeune patient en janvier 1922, Banting et Mac Leod (directeur du laboratoire et superviseur des recherches) reçurent le prix Nobel de médecine en 1923, ils le partagèrent respectivement avec Best et Collip pour leur implication dans la découverte. (21)

Frederick Sanger (1918 - 2013) (6) fut le récipiendaire du 2ème prix Nobel concernant l'insuline en raison de ses travaux sur la structure de l'insuline qu'il réussit à déterminer précisément ouvrant ainsi la voie aux modifications de l'hormone permettant des adaptations de schéma et de traitement ainsi que la synthèse facilitée par la suite.

Dorothy Hodgkin-Crowfoot (1910- 1994) reçut le prix Nobel de chimie en 1964 pour ses travaux sur la détermination de la structure spatiale des protéines complexes qui ont permis de déterminer le mode d'action de l'insuline sur son récepteur. (33)

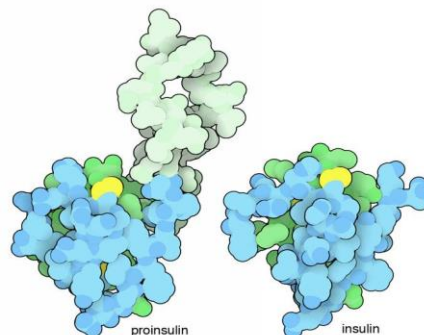


Figure 15 : Représentation de la proinsuline et de l'insuline (25)

III. De la description de la pathologie et ses mécanismes aux premiers marqueurs biologiques

A. Evolution de la définition de la pathologie après la découverte de l'insuline

Jusqu'en 1965, on sépare le diabète en deux catégories, le diabète juvénile de pronostic rapidement fatal sans traitement mais répondant très bien à l'insuline, et le diabète d'apparition tardive aussi appelé diabète sénile ou « gras » en raison de la population touchée plutôt âgée et sédentaire. (21)

En 1965 un médecin belge, Willy Gepts (1922-1991) observe la fin de vie de plusieurs jeunes diabétiques qui n'ont pas survécu plus de 6 mois après la déclaration de la maladie. À l'autopsie, il analyse le pancréas de 22 patients dans cette situation et retrouve des îlots en nombre beaucoup plus faible que la normale mais ne présentant pas d'altérations dans 15 cas. (21) L'autopsie de patients diabétiques jeunes ayant survécu plus d'un an ne laissait habituellement jamais observer d'îlots sains. Chez un de ces patients, il observe la présence de lymphocytes autour des îlots et dans la thyroïde. Cette observation l'amène à penser que le diabète fait partie des pathologies « auto-immunes » telles que le myxœdème ou la maladie d'Addison récemment décrites. Il renforce sa position en se basant sur les travaux de Deborah Doniach qui avait montré le rôle entre auto-immunité et pathologies. Les épidémiologistes ont ensuite montré à la fin des années 60 que les pathologies auto-immunes étaient plus présentes chez les patients diabétiques jeunes que dans la population générale (6). L'origine du diabète est pour ce type de patients, toujours floue, l'incidence maximale en hiver et le lien avec les lymphocytes ont suggéré une cause infectieuse à la maladie, la thèse des oreillons qui provoquaient souvent des pancréatites a longtemps été conservée puis au début des années 70, le Coxsackie virus B4, responsable du syndrome pied-main-bouche, fut mis en cause avant d'être écarté à son tour. (21)

En 1974, Le diabète « juvénile » est dorénavant considéré comme ayant une origine auto-immune à la suite de la mise en évidence des anticorps anti-îlots (de Langerhans) (ICA). Comme Gepts l'avait remarqué, on ne retrouvait les lymphocytes (et donc les anticorps) qu'en début de pathologie dans le pancréas, en général, passé un an ceux-ci avaient disparus. Cette disparition s'explique par la disparition de l'antigène, le diabète se manifeste lors de la décompensation mais certaines cellules β sont encore présentes en faible quantité, stimulant la réponse immunitaire. Un an après le début des symptômes, on peut estimer que l'intégralité des cellules β sont détruites, l'immunité n'est plus stimulée et les anticorps ne sont plus en quantité suffisante pour être détectés. (21)

En 1972, une étude montre que si un diabétique avait un jumeau, celui-ci risquait dans un peu moins de 50 % des cas d'avoir un diabète, ouvrant la porte à une origine multifactorielle impliquant un contexte environnemental. Les études épidémiologiques montrent par ailleurs des prévalences différentes selon les pays, ce qui sous-tend là aussi un facteur environnemental. Une des hypothèses quant à ce facteur est l'amélioration de

l'hygiène, si on place des souris de phénotype NOD (Non-obese diabetic) prédisposées au diabète de type insulino-requérant, elles le développeront plus fréquemment en milieu stérile qu'en milieu classique. Il est à noter que ce résultat s'applique aussi pour d'autres pathologies auto-immunes sur des souris à chaque fois prédisposées.

À partir de 1976, et grâce à Andrew Cudworth (1939 – 1982) (6) les diabètes juvéniles et séniles changent de nom pour devenir respectivement les diabètes de type 1 et 2. Ce changement est dû au fait qu'il a été retrouvé, chez certains adultes pour lesquels les antidiabétiques oraux ne marchaient pas, des ICA, ils développaient donc un diabète juvénile... à un âge mature. L'idée de Cudworth est donc de trier les patients en fonction de l'origine du diabète. Le type 1 présente des anticorps anti-îlots résultant en une diminution du nombre de ces îlots et en une destruction des cellules (β) des îlots de Langerhans. Pour le type 2, ni la destruction ni les anticorps ne sont observables. Grâce à Cudworth, on sait aussi que les ICA peuvent être retrouvés 10 ans avant la déclaration d'un DT1 et que la maladie est d'instauration progressive. (21)

En 1976, l'ADA (*American Diabetes Association*) proclame l'importance du contrôle glycémique dans le traitement du diabète car si on ne peut guérir le diabète, bien contrôler l'équilibre permet de réduire les complications à long terme ou au moins de les retarder (33). Jusqu'à cette date, le contrôle glycémique était considéré comme secondaire, seule comptait l'absence de glucose dans les urines, rendant la maladie discrète et supportable. Devant le rejet de cette thèse, l'ADA lance une investigation clinique de taille à l'aide de nouveaux outils : l'autosurveillance glycémique et l'HbA1c permettant de définir précisément les concentrations sanguines en glucose ainsi que l'équilibre global du patient sur une période plus ou moins longue.

Entre 1986 et 2004, l'idée de prévention a germé, si la maladie est auto-immune, il suffirait d'utiliser des immunosuppresseurs chez les patients synthétisant des ICA sans pour autant avoir de symptômes pour préserver les cellules β . Malheureusement si le modèle murin avait fonctionné, les essais humains n'ont donné, eux, aucun résultat. (21)

En 1999, l'OMS change le seuil de glycémie pour le diagnostic du diabète, le seuil passe de 7,6 mmol/L (1,40 g/L) à 7,0 mmol/L (1,26 g/L) pour une glycémie sur sang veineux le matin à jeun et à 2 reprises. Un autre seuil est alors fixé, celui de 10,0 mmol/L (2.0 g/L) et ce à n'importe quel moment, le diabète est alors affirmé après la 1^{ère} mesure (34).

B. L'émergence des marqueurs biologiques

1. Hémoglobine glyquée ou HbA1c

L'hémoglobine est la molécule en charge du transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone dans le sang, elle est retrouvée dans les hématies (globules rouges).

En 1968, Samuel Rahbar, scientifique iranien, décrit une variante de l'hémoglobine dont les proportions varient dans le temps pour un même patient, il observe cette variation chez plusieurs de ses patients (entre 9 et 15 % de l'Hb totale), cette particularité l'intrigue et il remarque par la suite que les échantillons sanguins analysés venaient de patients diabétiques. Il faudra attendre 1976 pour objectiver le lien entre hyperglycémie et formation accrue de l'HbA1c. (21)

Lorsque l'Hémoglobine A (composée de 2 paires de sous unités α et β) subit une glycation, la fraction glyquée est appelée HbA_{1c}, en fonction de la localisation de la glycation ces HbA_{1c}

seront à nouveau classées avec des lettres puis des chiffres qui se positionneront en indice après le 1. L'HbA_{1c} résulte de la glycation de l'extrémité N-terminale des feuillets β, celle-ci entraîne une modification de la vitesse d'éluion de l'hémoglobine en chromatographie d'échange cationique et permet de l'isoler plus facilement des autres formes d'hémoglobine. (35) Cette glycation est par ailleurs la glycation majoritaire, en effet chez un individu sain elle représente entre 4 et 6 % de l'hémoglobine totale. Comme nous le verrons plus tard, cette fraction est augmentée chez les diabétiques déséquilibrés en raison d'une exposition à des concentrations en glucose moyennes plus élevées. Pour comprendre l'intérêt du marqueur nous allons d'abord nous intéresser à sa formation, elle se réalise en 2 étapes dont seule la première est réversible et dépendante de la glycémie, la condensation de Maillard (figure 16).

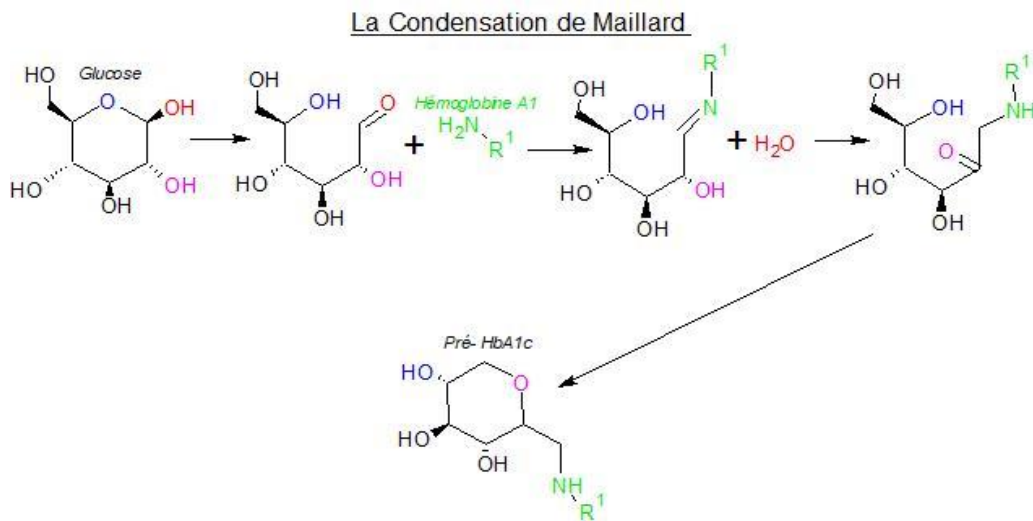


Figure 16: Représentation de la Condensation de Maillard

Lors de la condensation de Maillard, le glucose change spontanément de conformation et vient se fixer sur une fonction amine de l'hémoglobine A1, fraction normalement majoritaire de l'hémoglobine circulante.

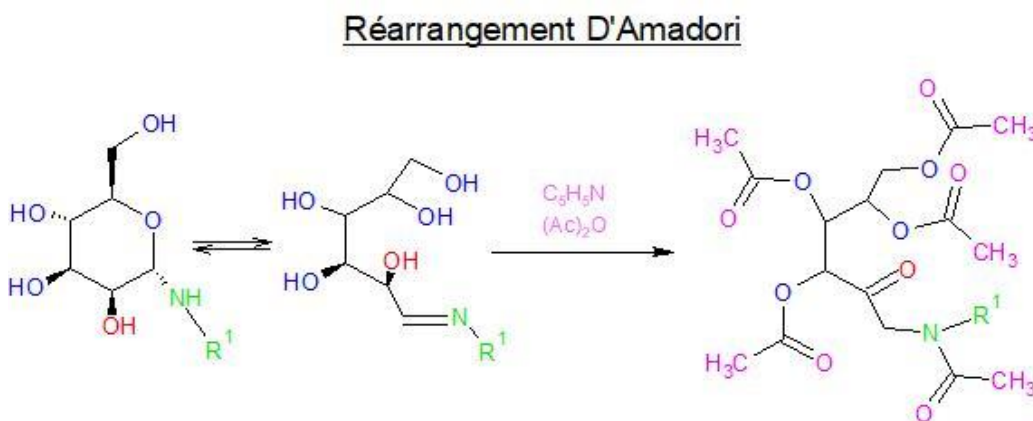


Figure 17 : Représentation du réarrangement d'Amadori

Une fois fixé sur l'HbA₁, le glucose change encore de conformation et subit le réarrangement d'Amadori qui rendra sa fixation définitive et entraîne une modification de conformation des feuillets β et par conséquent de l'hémoglobine entière. (36)

Maintenant que nous avons observé la glycation de cette Hb, nous allons nous appesantir sur les techniques utilisées pour en déterminer la concentration, à commencer par la chromatographie liquide.

a) Techniques utilisées pour la détermination des concentrations relatives d'HbA_{1c}

(1) Chromatographie liquide haute performance sur colonne d'échange cationique

Il s'agit de la méthode d'analyse la plus pratiquée en laboratoire (58%) mais elle nécessite des paramétrages précis des automates au niveau du pH, de la température, de la taille de la colonne etc. (37)

Dans cette technique on distingue l'HbA_{1c} des autres hémoglobines en raison d'une charge globale plus négative à pH neutre.

La technique utilise des résines chargées négativement, l'HbA_{1c} sera donc éluée plus rapidement que les autres variants de l'hémoglobine (car elle se lie moins souvent aux résines) (35)

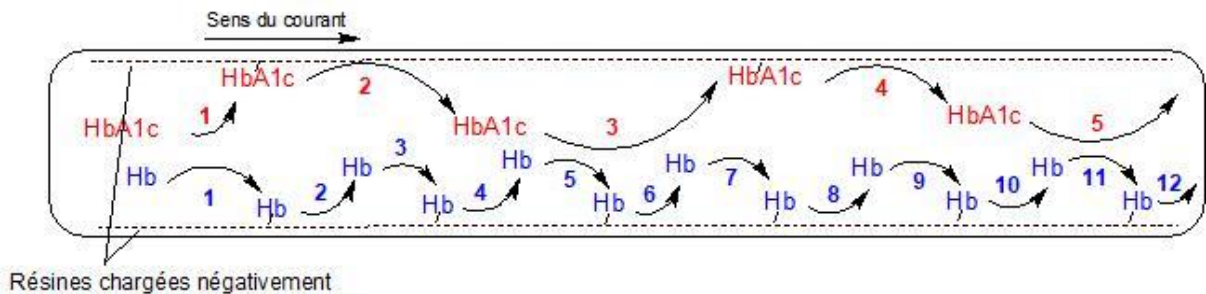


Figure 18 : Principe de la CLHP sur colonne d'échange cationique appliquée à l'HbA_{1c}

Cette chromatographie via une mesure de l'absorbance à 415 nm qui est la longueur d'onde d'absorbance spécifique de l'hémoglobine permettra de déterminer la proportion d'hémoglobine glyquée.

(2) Méthodes immunologiques

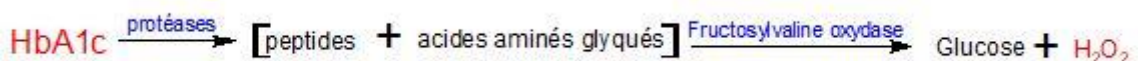
Elles sont utilisées par 42 % des laboratoires (35) et utilisent des anticorps. Ces méthodes se basent en général sur des automates de laboratoires et sont réalisées à base de kits préétablis et standardisés en jouant sur l'affinité anticorps-HbA_{1c}

(3) Techniques émergentes

Parmi ces méthodes, on peut évoquer l'électrophorèse capillaire qui se base sur la différence de charge entre les hémoglobines comme la CLHP mais n'est pas homologuée dans ce cadre. (35)

Une autre technique fait son arrivée, celle utilisant de la FVO ou fructosylvaline oxydase couplée à une réaction de Trinder :

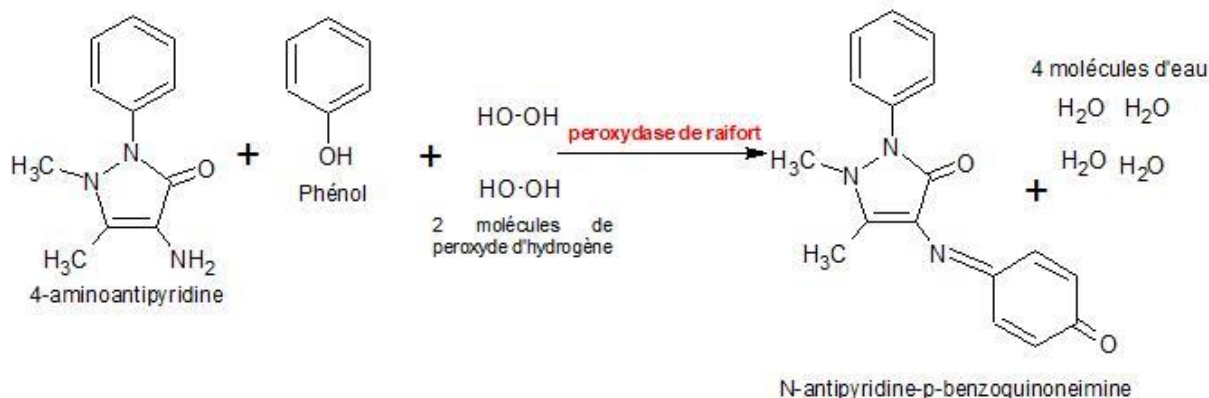
Équation 3 : 1ère étape de la réaction avec la FVO



Lors de cette étape on scinde l'hémoglobine glyquée à l'aide de protéases en peptides plus courts et en acides aminés glyqués.

Ce sont ces acides aminés glyqués qui nous intéressent pour l'utilisation de la FVO, une fois mis en contact avec celle-ci, on obtient du glucose et de l'eau oxygénée. L'eau oxygénée nous servira ensuite pour la réaction de Trinder.

Équation 4 : Réaction de Trinder, 2ème étape de la réaction FVO



La réaction de Trinder (38) a pour objectif de produire un chromophore à partir de 4-aminoantipyridine, de phénol et de 2 molécules de peroxyde d'hydrogène. La peroxydase de raifort permet d'obtenir à partir de ces réactifs, la N-antipyridine-p-benzoquinoneimine, chromophore, dont on déterminera l'absorbance à une longueur d'onde de 470 nm. À l'aide d'une gamme étalon ou de l'absorbance spécifique, on déterminera la concentration en HbA1c.

b) Intérêt pour le suivi

Ce marqueur est utilisé depuis les années 1970 (21) mais les résultats demeurent jusqu'en 1999 très laboratoire-dépendants, il était dès lors très compliqué d'interpréter les résultats pour les diabétologues. En 1999 (34), le groupe de travail « Standardisation des dosages d'hémoglobine glyquée » demande aux laboratoires de faire certifier leurs techniques selon les standards de la DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ou de ceux de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) pour que les résultats soient standardisés au niveau français et interprétables facilement (34). Cette standardisation des mesures passe par la détermination de la glycation à mesurer, les techniques recommandées recherchent cette modification sur « l'acide aminé valine N-terminal de l'une ou des deux chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine A (HbA) » (35). Les valeurs standards pour les patients sains seront donc comprises entre 4 et 6 % de l'hémoglobine totale, il s'agira là de l'objectif dont les diabétiques devront se rapprocher le plus possible.

La mesure du pourcentage d'HbA1c est recommandée aujourd'hui tous les trimestres chez un sujet diabétique peu équilibré et peut être espacée à tous les semestres dans les cas de diabète les mieux contrôlés.

La glycosylation de l'hémoglobine est un processus permanent et chez le sujet sain, la proportion normale d'HbA1c est comprise entre 4 et 6 %. Dans le cas des diabétiques, ce taux est relié à la glycémie moyenne observée durant les 2 mois précédents (durée de la demi-vie d'un érythrocyte). (34)

Dans les faits, le pourcentage d'HbA1c est en relation essentiellement avec les périodes d'hyperglycémies et la glycémie moyenne.

Les objectifs d'HbA1c sont à définir individuellement en fonction de chaque patient mais il faut retenir les objectifs standardisés suivants :

Tableau 4 : Recommandations d'objectifs glycémiques en fonction de la situation du patient (Darmon, 2017)

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : – avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ou avec des complications macro-vasculaires évoluées – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées ²	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 %
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et/ou glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 heures

Au-delà de 70 ans, le contrôle est souvent moins strict, ces données ont été analysées et un tableau estime la glycémie moyenne en fonction de l'HbA_{1c} :

Tableau 5 : Table d'équivalence entre HbA_{1c} et glycémie moyenne estimée (39)

HbA _{1c} (exprimée en %)	5	6	7	8	9	10	11	12
Glycémie moyenne estimée (en g/L)	1	1.26	1.55	1.84	2.13	2.41	2.68	2.97

Des études ont aussi montré qu'une augmentation de 1% de l'HbA_{1c} pouvait provoquer une augmentation de 10 % du risque de mort par maladie ou accident cardiovasculaire. Dans le même temps, une baisse de 1% de la valeur diminue aussi l'incidence des microangiopathies de 30%.

Traditionnellement, la mesure est réalisée en laboratoire, on peut cependant en estimer la valeur à partir des glycémies mesurées grâce à l'équation de Nathan (Equation 5). (40)

Équation 5: Equation de Nathan

$$AG \left(\frac{mg}{dl} \right) = 28.7 \times A1C - 46.7$$

Cette équation permet le calcul du pourcentage d'HbA_{1c} par rapport à l'Hémoglobine totale, elle se vérifie dans toutes les populations sans distinction d'ethnie et ce, que le patient soit diabétique ou non. (39)

Ainsi le premier lecteur à fournir une estimation était le *Mystar Extra*® développé par Sanofi en 2014, le système permettait une meilleure adhésion des patients à leur traitement en leur proposant une estimation de l'équilibre global. (41) Si cet outil a aidé les patients, il est de nos jours dépassé car il utilise des mesures ponctuelles, les systèmes actuels qui

proposent des estimations de l'HbA1c se basent sur des mesures continues (flash ou non), le calcul reflète alors nettement mieux la situation du patient.

2. Fructosamines

L'hémoglobine n'est pas la seule protéine subissant la fixation non enzymatique du glucose, les protéines sériques aussi, elles sont alors appelées fructosamines.

L'obtention de ces fructosamines suit les mêmes étapes que pour l'hémoglobine (condensation de Maillard et conversion d'Amadori) (35), la proportion de fructosamines est donc elle aussi logiquement corrélée aux pics glycémiques et plus globalement à la glycémie moyenne.

Si nous nous intéressons aux fructosamines c'est essentiellement pour une question d'inertie, lors d'une modification thérapeutique, on ne peut apprécier l'amélioration de l'HbA1c qu'au bout d'un mois (en raison de la demi-vie de l'hémoglobine qui est de 60 jours), pour ces protéines, on peut observer une amélioration au bout d'une semaine seulement (demi-vie de 21 jours). L'utilisation de ce marqueur permet une adaptation des outils thérapeutiques plus rapide.

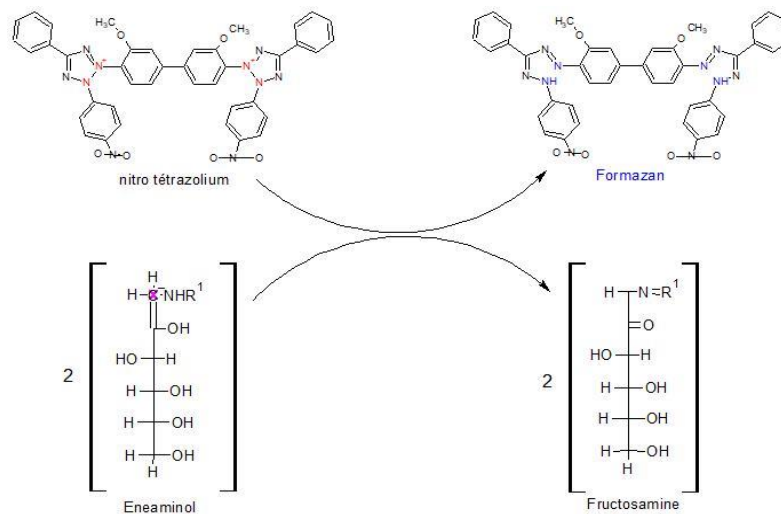
Dans le cadre des fructosamines on dosera essentiellement l'albumine, les lipoprotéines et le fibrinogène. Le prélèvement est fait sur sang veineux recueilli sur EDTA.

L'utilisation des fructosamines est aussi un marqueur de choix quand l'analyse des valeurs d'HbA1c n'est pas possible (42), à savoir, des malformations de l'hémoglobine ou son remplacement par la version fœtale (HbF), une insuffisance rénale ou une hémolyse. Ces cas vont entraîner des concentrations anormales de la forme A1 de l'hémoglobine et rendre les résultats ininterprétables.

a) Méthode de dosage

Les cétoamines des protéines glycosylées ont un pouvoir réducteur en milieu alcalin, elles réagiront dans ces conditions avec le nitrotétrazolium pour former du formazan, coloré, dont on mesurera la concentration par photométrie. (43)

Équation 6 : Principe de dosage des fructosamines



b) Résultat

Valeurs usuelles : 200 à 280 $\mu\text{mol/L}$ ou 2,4 à 3,9 $\mu\text{mol/g}$ de protéines (35) (42).

L'objectif chez le patient diabétique est d'obtenir une concentration inférieure à 350 $\mu\text{mol/L}$ mais ce sont surtout les variations qui permettront d'affiner les traitements. On commence à observer une modification des valeurs dès une semaine lors de changements thérapeutiques.

3. Albumine glyquée

L'albumine glyquée est le dernier marqueur à avoir été adopté dans l'étude de l'équilibre glycémique récent, il est cependant utilisé depuis plusieurs années dans d'autres pays où il complète voire remplace les fructosamines dans les cas d'insuffisance rénale chronique. (35) Là où les fructosamines se basent sur un ensemble de protéines sériques, l'examen s'appuie, comme son nom l'indique, sur l'albumine. Le résultat sera ici exprimé en pourcentage d'albumine glyquée / albumine totale.

Lors du dosage on déterminera si une glycation est présente sur un des 89 sites habituellement ciblés (59 lysines, 29 arginines et l'extrémité N-terminale de la protéine) au moyen d'une technique enzymatique couplée à de la spectrophotométrie. (35)

Ce marqueur reflète l'équilibre glycémique des 3 dernières semaines et n'est que rarement perturbé. Il n'est cependant utilisé que lorsque l'hémoglobine glyquée n'est pas utilisable ou que l'on vient de modifier le traitement du patient pour observer une tendance à l'amélioration ou à la dégradation de l'équilibre glycémique.

La glycation de l'albumine est environ 4 fois plus importante en pourcentage que celle de l'hémoglobine. On a en conséquence, un seuil de référence à ne pas dépasser situé à 15%. L'objectif à atteindre chez le patient diabétique est de rester en dessous des 20 % d'albumine glyquée / albumine totale (35).

Les avantages du choix de l'albumine se remarquent surtout chez le patient insuffisant rénal ou hémodialysé car contrairement à l'hémoglobine, sa concentration ne varie pas dans ces cas particuliers, de même les anomalies des érythrocytes ne la perturbe pas.

Autre avantage de ce test, on est ici exprimé en pourcentage et non en valeur absolue comme les fructosamines, une hémodilution ou hémococoncentration n'aura pas d'impact sur le résultat puisqu'on se base sur un rapport masse/masse et non masse/volume.

La surveillance de ce marqueur est d'autant plus importante que la glycation entraîne une modification de la conformation de la protéine qui devient moins affine avec certains médicaments (warfarine, AINS, valproate de sodium, diazépam ...) et active plus facilement les plaquettes induisant un risque de thrombose plus important chez les patients diabétiques. (35). De plus, la glycation de l'albumine entraîne bien souvent une diminution d'affinité de l'albumine pour le récepteur responsable de son élimination, la concentration d'albumine glyquée augmente alors encore et des études montrent que l'insulino-résistance est en partie liée à l'augmentation de ces concentrations.

On sait que le diabète est un facteur de risque pour de nombreuses autres maladies, il faut aussi prendre en compte l'interaction de ce déséquilibre glycémique avec les médicaments pris par le patient pour les soigner, qui dit albumine moins affine, dit concentrations sériques des principes actifs augmentés et majoration des effets indésirables, surtout avec les MMTE (médicaments à marge thérapeutique étroite).

4. Microalbuminurie, le marqueur de la néphropathie

Le dosage de la microalbuminurie permet le dépistage précoce de la néphropathie diabétique chez le diabétique de type 1 avant que les autres signes n'apparaissent (clairance de la créatinine diminuée et tension augmentée). (35)

Pour le reste de la population, la microalbuminurie est un marqueur de mortalité cardiovasculaire.

La néphropathie diabétique fait partie des complications liées aux microangiopathies, son apparition peut être ralentie par la mise en place d'un régime hypo protéiné.

La microalbuminurie se définit comme une augmentation de la concentration urinaire de l'albumine excrétée, non détectable par les bandelettes urinaires. (42)

Il y a deux causes possibles à cette microalbuminurie :

- Un facteur hémodynamique avec différence de pression entre artérioles afférente et efférente
- Un facteur membranaire avec des problèmes de taille de pores membranaires ou des restrictions de charge

Cette fuite d'albumine peut aussi être la résultante d'une combinaison des 2 facteurs.

Les échantillons d'urine à analyser seront prélevés soit sur les urines du matin soit sur un recueil des urines de 24h. Pour les techniques de dosage, plusieurs techniques sont possibles.

a) En premier lieu : enzymologie

Les techniques d'enzymologie regroupent toutes les bandelettes réactives qui vont permettre de mettre en évidence une protéinurie. Il s'agit de la technique la plus simple. Le réactif est placé sur un support carré fixé sur la bandelette, il contient aussi des tampons permettant que l'analyse se fasse au bon pH. (43)

Le réactif est un indicateur coloré (le bleu de tétrabromophénol) qui libère un ion H⁺ en présence de protéines ce qui va faire virer la couleur du jaune au bleu-vert d'où l'importance d'avoir tamponné le milieu avant pour éviter une réaction au pH non reliée à la concentration en protéine.

La limite de détection est de l'ordre de 15-30 mg/dl de protéines sans être spécifique de l'albumine mais on sait que 70 % des protéines retrouvées dans l'urine est de l'albumine. L'urine contient habituellement des protéines en faible concentration mais une albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/dl est appelée microalbuminurie et peut signer un début de néphropathie diabétique. (35)

Si cette technique est rapide et facile à utiliser, ce n'est pas celle qui est utilisée en routine de surveillance, on préférera dans ces cas utiliser une des techniques suivantes qui seront plus précises :

b) Radio-immunologie

La radio-immunologie est la méthode de référence même si elle est de nos jours beaucoup moins utilisée. La technique consiste en une fixation d'anticorps spécifiques de l'albumine sur des antigènes radiomarqués (ici de l'albumine). Le dosage se fera par compétition avec les antigènes de l'échantillon selon la loi d'action de masse. Moins la radioactivité finale mesurée sera élevée, plus l'échantillon contient d'albumine.

Si la radio-immunologie reste la technique de référence, elle est dans les faits, trop chère pour être appliquée en routine et est remplacée par des techniques applicables aux automates et beaucoup moins onéreuses.

c) Néphélémétrie

La néphélémétrie est une technique de mesure de concentration d'une protéine spécifique par mise en évidence d'une opacité relative dans l'échantillon (44; 45; 46). Pour obtenir cette opacité, on fait précipiter la protéine choisie en la liant à un anticorps spécifique. Cet ensemble protéine- anticorps est appelé complexe immunitaire (CI). Ces complexes immunitaires vont être percutés par un rayon laser qui va, de fait, diffuser, c'est en mesurant l'intensité résiduelle de ce rayon qu'on déterminera la concentration en complexes immunitaires, et donc en protéine choisie, de l'échantillon.

La technique est à la base prévue pour se réaliser sur un sérum dilué, dans le cas de la microalbuminurie, on opérera la technique sur un échantillon d'urine. L'utilisation d'une technique immunologique permet de déterminer spécifiquement la concentration de la protéine choisie.

d) Turbidimétrie

Le principe de base de la turbidimétrie consiste à mesurer la turbidité (ou opacité d'une solution) après une immunoprécipitation de la protéine à doser, dans les faits, la technique est très proche de la néphélémétrie à ceci près qu'on ne va pas mesurer ici une intensité lumineuse résiduelle mais une augmentation d'absorbance de la solution qui correspond proportionnellement à la concentration de complexes immunitaires formés et donc à la concentration en protéines (44; 45; 46).

Dans notre cas, la réaction s'effectue sur les urines du patient diluées et mises en contact avec un sérum immunisé contre l'albumine humaine, un tensioactif et un tampon pour reproduire des conditions identiques pour chaque patient.

Le plus souvent la technique est réalisée via un automate auquel on fait établir une courbe étalon valable toute la durée de vie des réactifs. La formation des complexes immunitaires va augmenter l'absorbance de la solution en fonction de la concentration en complexes lors de leur précipitation. C'est cette augmentation d'absorbance qu'on cherchera à mesurer.

e) Intérêt et résultat

L'intérêt premier de ce dosage est de déterminer bien en amont la survenue d'une atteinte rénale due au diabète et de corriger le cap si possible ou à défaut, soulager les reins. L'intervalle pour lequel on parle de microalbuminurie est situé entre 30 et 300 mg/24h, au-delà il s'agira d'une protéinurie.

C. Le développement de la mesure de routine.

1. La recherche d'une glycosurie

a) Techniques d'oxydoréduction

(1) Liqueur de Fehling

Ce test détaillé plus haut est applicable aux urines, il n'est cependant pas spécifique du glucose et relativement fastidieux à mettre en œuvre, le résultat n'est de plus que qualitatif. Elle est surtout utilisée avant les années 1910 où la liqueur sera remplacée par le test de Benedict. (21)

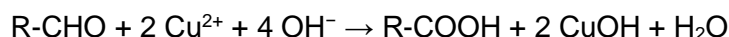
(2) Le test de Benedict

Ce test développé en 1908 par Stanley Rossiter Benedict remplace la liqueur de Fehling dans la détermination qualitative d'oses dans les urines.

Le chimiste remplace le NaOH par du carbonate de sodium et élimine le tartrate au profit du citrate. Ces modifications ont pour objectif de rendre le réactif plus stable et moins puissant. Ce test devient la référence dans la détermination de la présence de glucose après la découverte de l'insuline. (21)

L'équation de la réaction est la suivante :

Équation 7 : Réaction de Benedict

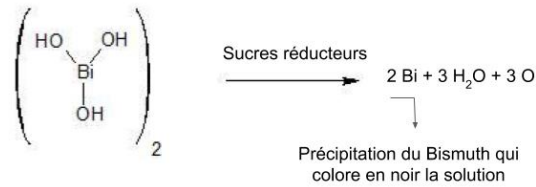
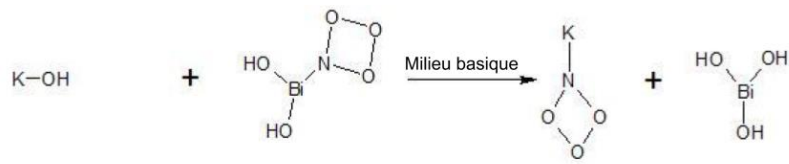


Cette réaction n'est cependant pas non plus spécifique du glucose et fonctionne entre autres avec tous les sucres réducteurs. L'hydroxyde cuivrique, s'il est formé, précipite et donne un dépôt rouge brique correspondant à une réaction positive. Dans les autres cas, la solution reste bleue. L'avantage de cette méthode par rapport à la liqueur de Fehling réside dans la stabilité du réactif qui permet de le conserver plus longtemps et d'économiser ainsi le temps de préparation. (6)

(3) Réaction de Nylander

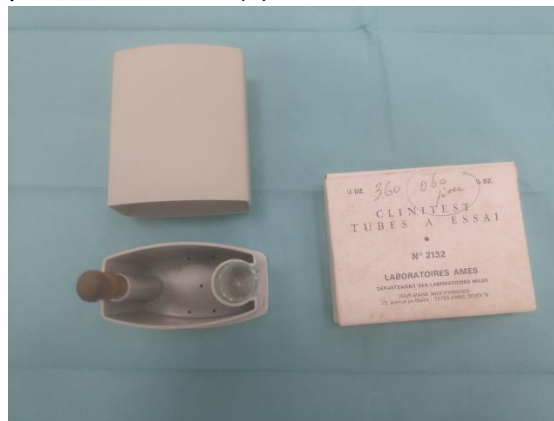
Cette réaction est basée sur la mise en évidence du pouvoir réducteur des sucres, a fortiori des oses, tout comme pour la liqueur de Fehling. On se place en milieu alcalin et on chauffe, on obtient ici une coloration noire si la réaction est positive. (21)

Équation 8 : Principe de la réaction de Nylander



(4) 1941 Clinitest®

Ce test développé par Compton est un comprimé permettant à la fois de chauffer l'échantillon et de le rendre basique pour que la réaction des ions cuivrques avec les substances réductrices puisse avoir lieu. (6)



Dans les faits, le comprimé contient du carbonate de sodium (soude) et de l'acide citrique qui vont, lorsqu'ils sont au contact de l'eau, réagir ensemble pour produire de la chaleur et du CO₂ (d'où l'effervescence). Le sulfate de cuivre alors en solution va réagir avec les substances réductrices et devenir un oxyde de cuivre. C'est la concentration de

cet oxyde de cuivre qui va donner sa couleur finale au test et permettre de faire une analyse semi quantitative de la concentration en glucose dans l'échantillon d'urine. (47)

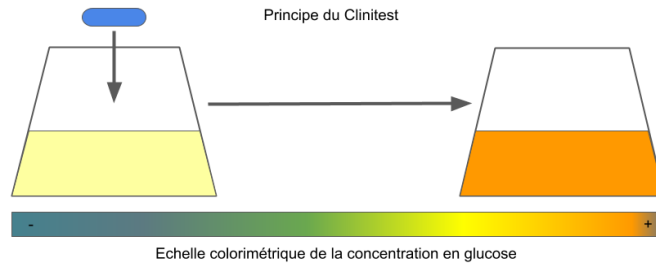


Figure 21 : Illustration de l'utilisation du Clinitest

Une échelle colorimétrique est fournie avec le test pour déterminer l'importance de la concentration de réducteurs dans l'urine. Le test n'étant pas spécifique du glucose, il faut le faire confirmer a posteriori.

b) Techniques enzymatiques

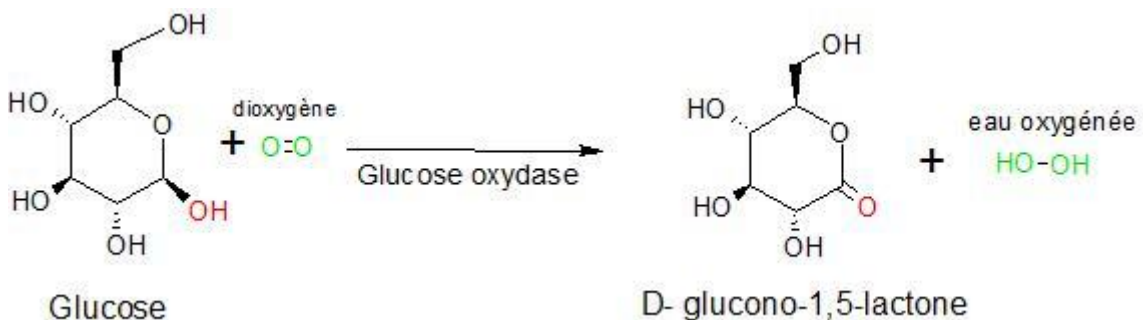
(1) Clinstix ®

Elle est la première bandelette réactive développée par Free à base de glucose-oxydase / peroxydase, technique utilisant une échelle colorimétrique avec des colorations correspondant à des valeurs de glycosurie précises. Contrairement au Clinitest, on donne ici des points de repères avec des valeurs chiffrées (Clinitest sera ensuite mis à jour pour faire de même). La Glucose oxydase utilisée fut mise en évidence par Müller en 1928 et redécouverte en 1948 par Hartree et Keilin.

Cette technique de détermination du glucose comprend 3 étapes et utilise un indicateur coloré pour la détermination de la concentration en glucose.

La première étape est celle catalysée par la glucose-oxydase, lors de cette réaction, le β -D-glucose est transformé en D-glucono-1,5-lactone en présence de dioxygène et d'eau. On obtient aussi de l'eau oxygénée ou H_2O_2 qui sera l'élément déterminant de la deuxième partie de la technique.

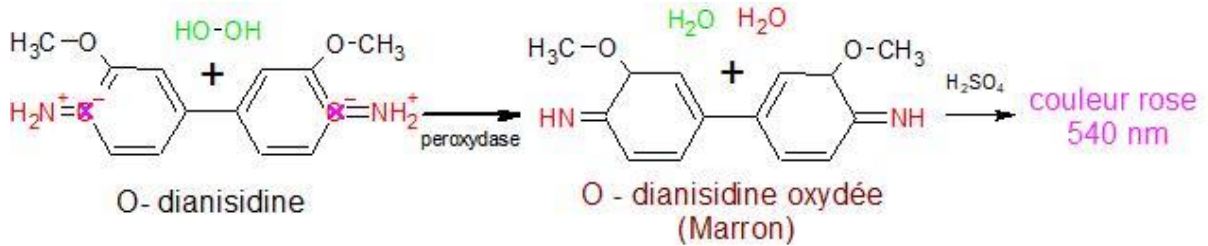
Équation 9 : Action de la Glucose-oxydase



Une fois la réaction via la glucose-oxydase terminée, on passe à l'étape de la peroxydase. En présence de peroxyde d'hydrogène (auss appelé eau oxygénée) et de O-Dianisidine (poudre blanche à l'état réduit), elle va catalyser l'oxydation de la O-Dianisidine qui prendra alors un aspect marron en solution.

La troisième étape de la réaction consiste à mettre l'O-Dianisidine oxydé en présence d' H_2SO_4 ce qui révélera une coloration rosée.

Équation 10 : Action de la peroxydase utilisée dans Clintix® sur la O-dianisidine



C'est à partir de l'absorption à 540 nm que l'on détermine indirectement la concentration en glucose dans l'échantillon par colorimétrie.

Pour effectuer le test il faut plonger la bandelette dans les urines à tester puis patienter 10 secondes avant lecture du test. Il faut noter que le test est, ici, spécifique du glucose et que l'on s'attend donc à des valeurs de concentrations moins importantes qu'avec le Clinitest ® qui restait aspécifique. L'utilisation d'une enzyme, la Glucose-oxydase permet de rendre la réaction semi-quantitative et non plus qualitative.

2. La mesure de l'acétonurie et acétonémie au XXème siècle

La formation de corps cétoniques résulte d'une impossibilité de dégradation de l'acétyl-CoA issu du catabolisme des acides gras par le cycle de Krebs. (48)

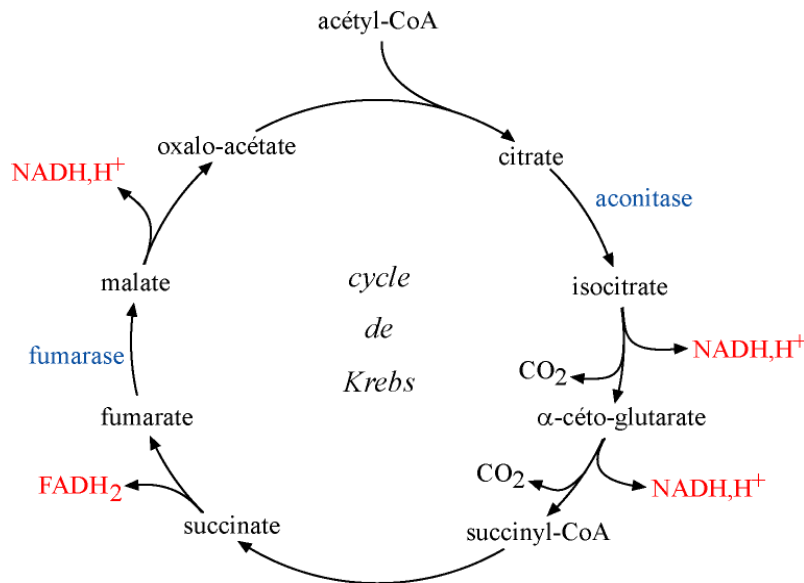


Figure 22 : Représentation schématique du cycle de Krebs (49)

Comme on peut le voir sur ce schéma, pour entrer dans le cycle de Krebs, l'acétyl-CoA a besoin d'oxaloacétate. Les corps cétoniques vont donc se former dans le cadre d'une grande consommation d'oxalo-acétate par une autre voie métabolique. Dans notre cas la voie métabolique en jeu est la néoglucogenèse. Elle est employée lors d'un déficit en glucose intracellulaire qui peut être lié soit à une insulinopénie (qui ne permet donc pas de faire rentrer le glucose dans les cellules) ou à une insulino-résistance. La néoglucogenèse utilise l'oxaloacétate pour produire du glucose en le métabolisant en phosphoénolpyruvate. La recherche d'acétonurie permet dans les faits de détecter une insuffisance d'action ou une absence d'insuline dans le cadre d'une hyperglycémie. (50) Le patient est alors souvent

orienté vers un hôpital pour recevoir de l'insuline et palier le problème. De nos jours ces tests sont aussi très intéressants chez les porteurs de pompe à insuline car ils permettent (entre autres) de déterminer si un cathéter est bouché.

La détermination de ces valeurs donne aussi le degré d'urgence car si les corps cétoniques sont naturellement produits dans le corps humain, leur présence en excès dans le corps signe souvent l'acidocétose diabétique (présence de lactates dans le même temps qui vont acidifier le sang). Cette acidocétose va provoquer dans un premier temps des dommages cérébraux puis un coma diabétique.

Les recommandations actuelles situent la nécessité de recherche de corps cétoniques dans les urines ou le sang à 1 fois par jour pour les diabétiques porteurs de pompes et à 2 fois par semaine pour les enfants et les femmes enceintes.

La première utilisation du nitroprussiate de sodium date de 1882 où la technique concurrençait celle utilisant le chlorure ferrique, exploitée dès 1865. (21)

a) Acetest® (51)

Free et Murray développent un comprimé réactif permettant de détecter les corps cétoniques dans les urines ou le sang. La coloration obtenue donne une échelle de colorations violettes. (50)

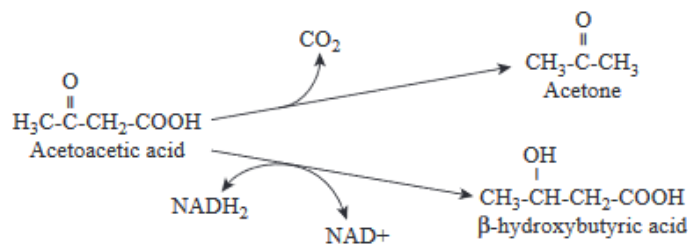
*Acide acétoacétique + Nitroprussiate de sodium + Glycine + pH alcalin
→ coloration violette*

Dans ce test comme dans de nombreux autres tests d'acétonurie, on ne recherche pas directement l'acide β -hydroxybutyrique mais l'acétone et son précurseur, l'acide acétoacétique qui selon la voie de dégradation qu'il suivra, se transformera potentiellement en acétone ou en acide β -hydroxybutyrique qui sont eux, des corps cétoniques.

Quasiment l'ensemble des tests de détermination de l'acétonurie utilisent le même réactif, on peut citer d'autres marques que Acetest, à savoir : AimStick, Chemstrip, Combi-Screen PLUS, DiaScreen, Dirui H-Series, Mission, Multistix, URISCAN, Uritest 13G, Uro-dip 10C, URS.

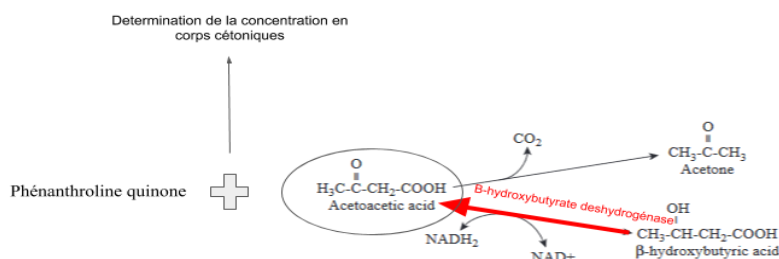
b) Freestyle B-cétone

Équation 11 : Représentation de la synthèse des corps cétoniques (50)



Le principe est ici de mettre en présence du sang, de la B-hydroxybutyrate déshydrogénase, du NAD sous forme d'acide libre et de la Phénanthroline quinone. On cherche alors à obtenir de l'acide acétoacétique dont on déterminera la concentration. (52) (50)

Équation 12 : description du fonctionnement de la bandelette B-cétone (Abbott)



Les tests urinaires sont souvent mal perçus par les patients et jugés comme sales et peu pratiques à mettre en place, Freestyle a donc décidé de proposer un test sanguin de recherche des cétones qui permet une meilleure adhésion au test et un résultat plus rapide (10 secondes contre 30 pour un test urinaire). Autre avantage, le résultat est chiffré (on passe du semi quantitatif au quantitatif), on peut ainsi déterminer l'urgence de la situation.

3. La mesure de la glycémie au XXème siècle

a) Techniques oxydo-réductrices

Les techniques réductrices ne sont aujourd'hui quasiment plus utilisées car elles présentent le désavantage de n'être spécifiques ni au glucose ni même aux sucres réducteurs, un pré-traitement de l'échantillon est dès lors nécessaire pour éliminer les substances parasites. Ces méthodes nécessitent par ailleurs que l'échantillon soit en milieu alcalin pour que le pseudo aldéhyde du carbone 1 du glucose puisse jouer le rôle de réducteur facilement.

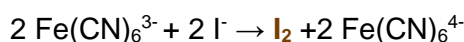
(1) Les méthodes au Ferricyanure

Pour la Méthode Hagedorn Jensen (1923), On place l'échantillon préparé dans une solution de ferricyanure en excès qui joue le rôle d'oxydant.

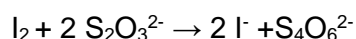


La concentration de glucose (oxydé par le ferricyanure) est déterminée par la différence des concentrations initiales et finales de ferricyanure.

Le dosage du ferricyanure ($\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) est lui réalisé par une technique d'iodométrie dont le principe est le suivant : (53) (54)



Une fois l'iode oxydé par le ferricyanure restant, on titre le diiode (brun) formé par du thiosulfate de sodium selon l'équation suivante :



Pour que le dosage soit complet, il faut rajouter au moment où la solution passe en jaune, de l'empois d'amidon qui servira d'indicateur coloré de la présence de diiode. Lorsque la réaction est terminée, la solution doit être transparente.

La manipulation est très longue et non automatisable en plus de ne pas être spécifique du glucose. Ces défauts ont entraîné son abandon assez rapide.

Concernant la Méthode de Folin (1867-1934) mise au point en 1928, la réaction de départ est la même :



Il transforme ensuite le ferrocyanure (Fe(CN)_6^{4-}) en Bleu de Prusse ($\text{Fe}_4[\text{Fe(CN)}_6]_3$) et en détermine la concentration par spectrométrie. Il pourra donc en déduire la concentration de réducteur initiale. La méthode sera modifiée plus tard et on retiendra le nom de Lowry pour la détermination des concentrations en protéines.

Concernant la technique de Hoffman (1937) La disparition du ferricyanure est déterminée par colorimétrie via un automate. (21) Si la technique de mesure est relativement simple, elle présente les mêmes biais, la réaction est aspécifique et nécessite une étape de dialyse pour obtenir des résultats assez peu précis en faible concentration.

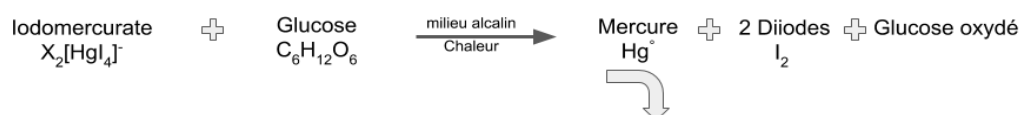
Le gros avantage de cette technique est l'emploi possible de l'auto-analyseur qui permet de standardiser les mesures.

(2) Méthode à l'iodomercurate Baudoin et Lewin (1927)

Longtemps considérée comme la méthode de référence, cette technique n'est plus utilisée. (21)

Si la méthode utilise l'iodométrie, elle sera améliorée plus tard par d'autres chercheurs, la mesure est accélérée par l'ajout de BaSO_4 dans la solution qui va stabiliser le mercure métal. On place de l'iodomercurate en solution en concentration suffisante pour que le glucose soit le réactif limitant.

Équation 13 : Principe du dosage par iodométrie pour le glucose

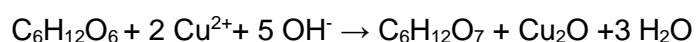


Par iodométrie, on déterminera la concentration de I_2 produite, on en déduit ensuite la concentration de glucose oxydé.

Si la technique est simple, elle reste très chronophage car il fallait réaliser au minimum 2 dosages pour déterminer la concentration en glucose.

(3) Méthode aux ions cuivriques

Les chercheurs Wu et Folin, en 1920 procèdent en 2 étapes, en premier lieu, ils mettent en évidence des sucres réducteurs via des sels de cuivre selon le même principe que la réaction de Fehling.



Jusqu'ici la réaction n'est que qualitative, on a mis en évidence un sucre réducteur ou du moins, un aldéhyde. La deuxième partie de la réaction est celle qui va permettre de passer du qualitatif au quantitatif.

Ils placent l'oxyde de cuivre obtenu en contact avec de l'acide phosphomolybdique et obtiennent ainsi du bleu de méthylène. Ce produit de réaction est coloré, ils peuvent donc déterminer par colorimétrie la quantité de produit formé et donc de glucose initial.

Wu et Folin ont ainsi réussi à rendre une mesure qualitative de la présence de sucres réducteurs en mesure quantitative, beaucoup plus intéressante pour les cliniciens maintenant qu'on ne doute plus de la présence de sucre dans le sang et les urines mais que l'on veut en mesurer la concentration.

La réaction n'étant cependant pas spécifique du glucose, il faudra au choix purifier les échantillons ou prendre en compte cette aspécificité. La technique n'est de plus, pas automatisable car le bleu de méthylène est instable en solution.

Nelson et Somogyi (1944) réussissent à diminuer le biais d'aspécificité de la technique au cuivre en préparant l'échantillon avec du sulfate de zinc hydroxyde de baryum. Cet ajout permet de déprotéiniser l'échantillon et de réduire le nombre de molécules non glucidiques susceptibles de réagir avec les ions cuivriques. Ils obtiennent donc des résultats plus corrects quant à la concentration en sucres réducteurs dans les échantillons.

Dans la technique de Brown (1961), la première partie de l'expérience reste identique à celle de Wu et Folin. Il décide de doser les oxydes de cuivres par de la nécuproïne qui est un produit stable permettant ainsi une automatisation de la mesure.

La coloration obtenue par la réaction est jaune-orangée.

La technique de Brown a été automatisée sur la machine SMA 12/60 de la société Technicon en 1971.

b) Techniques furfuraliques

Ces méthodes tirent leur nom du furfural dont la structure est la suivante :

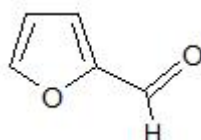
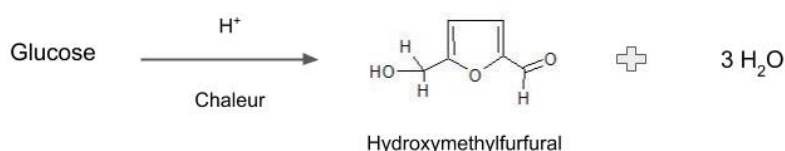


Figure 23 : Structure du furfural

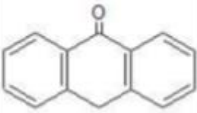
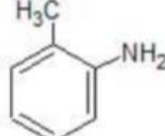
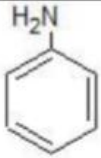
Le glucose quand il est chauffé puis déshydraté donne un dérivé du furfural selon la réaction suivante :

Équation 14 : Réaction de formation de l'hydroxyméthylfurfurate



Ce dérivé, comme le furfural lui-même réagit particulièrement bien avec les phénols pour former des produits de réaction colorés.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des réactions furfuraliques

Auteur de la technique	Réactif utilisé	structure du réactif	Coloration obtenue		Notes sur les techniques
			Avec glucose	autres réactifs	
Dreywood 1946	Anthrone en solution sulfurique		Bleu- Vert : hexoses	Rouge : pentoses et acide ascorbique	Cette technique, permet de distinguer facilement les hexoses des pentoses et permet une estimation plus facile de la concentration des hexoses en général, elle présente aussi l'avantage de donner un résultat différent pour les pentoses et l'acide ascorbique. Cet avantage devient vite un inconvénient si l'échantillon n'est pas fixé car on obtient une coloration globalement marron difficile à interpréter Spécificité : ++ Sensibilité : ++++ Facilité d'interprétation : +
Hultmann 1959	ortho-toluidine en milieu acétique		Vert pour les aldo-hexoses (glucose, mannose, galactose)		nécessite une teneur en eau maximum sur la solution finale à 10 % du volume sinon la teinte est altérée. Le mannose et le galactose n'interfèrent que très peu dans la réaction car sont très peu présents dans le sang. Il est recommandé de faire réagir sur un échantillon dont on a au préalable retiré les protéines Spécificité +++ Sensibilité : +++ selon opérateur (dilution de l'échantillon) Facilité de lecture : +++
Lorentz 1963	aniline en milieu acétique			Rouge brique Hexoses, pentoses et acide glucuronique	La technique est simple et permet de mettre en évidence des sucres rapidement mais elle n'est pas du tout spécifique. On peut en utilisant cette méthode avoir une idée rapide de la concentration en oses dans le sang mais il faut extrapoler ou estimer la concentration du glucose spécifiquement. Spécificité : + Sensibilité : ++++ Facilité de lecture: ++ mais simplement pour estimation grossière

c) Techniques enzymatiques

(1) La glucose oxydase :

Nous avons déjà évoqué ce type d'analyse pour la recherche de glycosurie mais l'enzyme est aussi utilisable sur les échantillons sanguins.

En 1956 sort Glukotest[®], développé par Boehringer-Mannheim, il est nécessaire d'appliquer le sang sur la bandelette puis de l'essuyer, cette étape est facilitée par la présence d'un papier absorbant fourni avec le test. (55)

Glukotest propose 2 échelles colorimétriques de lectures selon la glycémie : coloration bleue ou beige, le résultat est stable dans le temps. L'échelle de glycémie mesurée se situe entre 0.2 et 8 g/L de sang.

L'année suivante, le Technicon Autoanalyzer (21), automate de laboratoire permet de réaliser des centaines de tests par jour en utilisant la glucose oxydase, le bémol, l'échantillon doit être apporté au laboratoire et le résultat est donné au médecin ce qui implique de consulter pour obtenir la valeur mesurée. Non utilisable dans la pratique quotidienne, l'automate sert surtout à contrôler la glycémie des diabétiques « matures » ou à mettre en évidence une hyperglycémie soupçonnée.

En 1964, Dextrostix[®] développée par Ames (6) (21) (56) vient concurrencer le Glukotest avec une utilisation du couple glucose oxydase - peroxydase et de l'échelle colorimétrique sur une bandelette pour le sang capillaire.



Figure 24: Photographies du conditionnement des bandelettes Dextrostix® et de l'échelle colorimétrique proposée

La technique reste simple : application du sang, rinçage à l'eau une minute après puis essuyer. Une échelle colorimétrique est fournie pour obtenir une estimation de la glycémie en fonction d'une coloration bleue plus ou moins profonde.

En 1970 (56), ARM® développé par Ames (55), devient le premier vrai lecteur de glycémie. Il utilise une bandelette Dextrostix® et indique la glycémie sur une échelle numérique via une aiguille en fonction de la coloration obtenue par le test. La mesure de la coloration réfléchi par la Dextrostix® se fait via des cellules photoélectriques. Modèle de 1.2 kg et coûtant au moment de sa sortie 650 \$ pièce, il est réservé aux hôpitaux et aux médecins et fonctionne sur batterie.

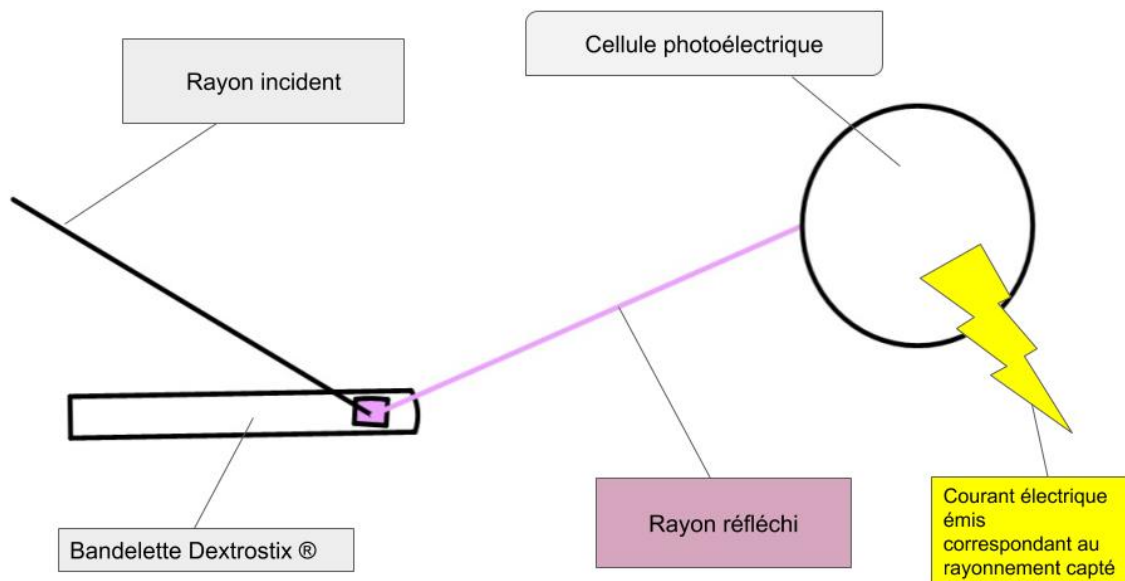


Figure 25 : Représentation schématique du fonctionnement de l'ARM®

L'échelle colorimétrique des Dextrostix® est déterminée précisément, de fait, une couleur de lumière réfléchi correspond à une valeur de glycémie. L'intensité lumineuse captée est transformée en signal électrique plus ou moins fort donnant la valeur de glycémie correspondante. L'industriel se refuse à vendre l'appareil aux patients. (21)

L'année 1972 voit la sortie d'Eyetone[®], développé par Kioto Daishi, qui a été racheté par Ames (56), il est identique à l'ARM à ceci près qu'il est muni d'une alimentation électrique externe, il s'agit d'une sorte de version 2.0 sur câble de l'ARM

Reflomat[®] sorti en 1974 (6) (56) est la réponse de Boehringer à Ames, ce réflectomètre fonctionne avec 2 types de bandelettes distinctes :

- Reflotest glucose[®] qui opère sur une plage de glycémies allant de 0.75 à 3.5 g/L de sang capillaire
- Reflotest hypo[®] : plage de 0.1-1.5 g/L de sang capillaire

Les deux types de bandelettes fonctionnent en système glucose-oxydase /peroxydase mais n'ont pas la même sensibilité. Si le titre de premier lecteur revient à Ames, le Reflomat[®] est considéré comme le premier lecteur de glycémie portable malgré son poids d'1.1kg, il reste cependant surtout utilisé en cabinets médicaux ou en hôpitaux en raison de son prix élevé.

Que ce soient l'Eyetone[®], le Reflomat[®] ou l'ARM[®], les lecteurs coûtent cher, sont souvent réservés aux médecins ou aux hôpitaux et nécessitent une calibration très précise rendant leur utilisation difficile par le patient seul. (21)

Il faut attendre 1975 et un cas de diabète chez une femme enceinte qui insista pour louer l'appareil et continuer les mesures à la maison pour que le St Thomas Hospital à Nottingham lance une étude achevée en 1978 montrant les bénéfices de l'automesure glycémique et l'amélioration de la qualité de vie et de contrôle du diabète par ces patients. (21) En remplaçant les bandelettes urinaires par un test sanguin, on peut placer des objectifs plus ambitieux puisqu'on ne se limite pas à rester juste en dessous du seuil de recapture du glucose au niveau rénal soit environ 1,8 g/L là où les objectifs préconisent de rester entre 0,8 et 1,4 g/L. L'autre avantage de l'automesure était de pouvoir détecter et objectiver les hypoglycémies dues au traitement insulinique.

L'année suivante, Boehringer lance Haemoglukotest[®], le lecteur utilise les bandelettes Glukotest[®], permettant ainsi de n'utiliser qu'un type de bandelettes et simplifiant ainsi la vie des médecins qui ne doivent plus gérer 2 stocks selon les glycémies supposées des patients.

En 1980, Ames réagit en lançant Dextrometer[®] qui est plus une révolution technologique que technique, la glycémie n'est plus indiquée par une aiguille mais par des chiffres sur un écran numérique et propose 2 types d'alimentation : batterie ou sur secteur. Une seconde version sort la même année : Glucometer I[®], il est le premier lecteur de glycémie portable et utilisable par les patients en tout lieu. (56)



Figure 26 : Photographies du Glucometer[®]

La glycémie est affichée après un compte à rebours, et un signal sonore est émis au moment de la lecture, si le lecteur observe une dysglycémie ou si la batterie est faible. (56) Le lecteur utilise les bandelettes Dextrostix® mais est calibré par des bandelettes imbibées de sang synthétique de concentration en glucose connue pour avoir une plus grande précision lors de la mesure.

Cette même année 1980 marque l'entrée dans l'arène d'un nouveau concurrent, Lifescan qui lance Glucocheck® il n'introduit cependant pas vraiment de nouveautés et exploite les brevets arrivés à expiration de autres laboratoires sur le marché, il est cependant équivalent au Glucometer I® (56).

Avec les progrès industriels apparaissent en 1983 Accucheck® (US) et Reflolux® (UE) de chez Boehringer les 2 appareils présentent les mêmes avantages techniques mais un nom de marque différent selon le lieu de commercialisation. Les nouveautés sont une réduction de taille, un gain de praticité, un allègement des appareils ainsi qu'un allongement de la durée de vie des batteries. Aucun changement au niveau de la technique de mesure, ils fonctionnent toujours sur bandelettes.



Figure 27: Photographies de Reflolux®

L'ouverture du marché à la concurrence depuis 1980 permet cependant de démocratiser les lecteurs et que tout le monde puisse en posséder un ce qui facilite grandement le suivi des traitements et l'équilibre glycémique. Pour ce qui est de la prise en charge, les premiers antidiabétiques oraux sont déjà démocratisés et la possibilité d'avoir un lecteur de glycémie à domicile sécurise grandement les traitements par insuline des patients diabétiques. (21)

d) Technique électrochimique

Medisense introduit le premier biocapteur dans les lecteurs de glycémie en se basant sur les travaux de Clarke et Lyon de 1962, ainsi naît en 1987 Exatech®. (57)

Le biocapteur est un transducteur qui reconnaît une molécule et émet un signal électrique en réponse. L'Exatech® utilise un ion ferricyanure comme biocapteur (56) et le signal est émis en réaction à l'action de la glucose-oxydase :

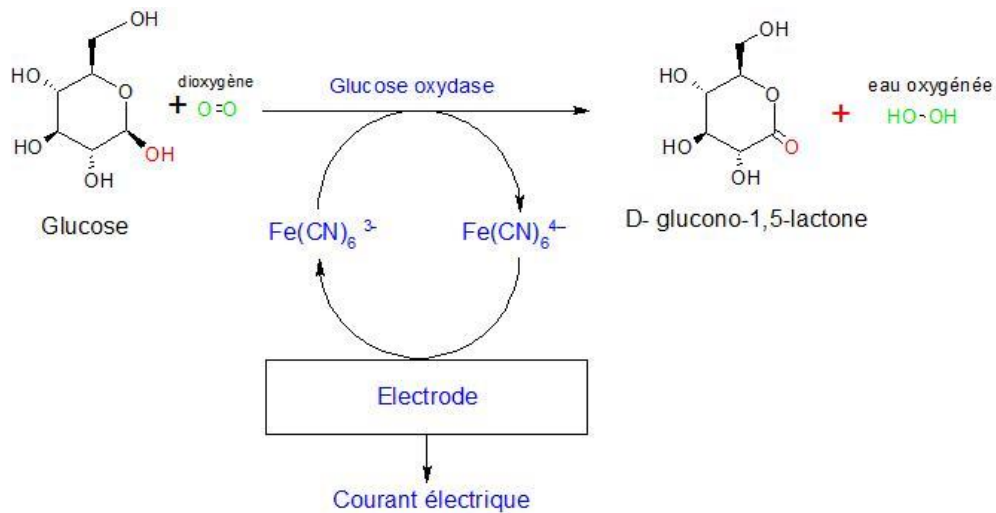


Figure 28 : Principe de la mesure via glucose oxydase sur électrode

Le gros avantage des biocapteurs est de permettre de miniaturiser les lecteurs, on ne nécessite en effet plus de réfractométrie, on peut donc diminuer la taille du boîtier qui n'abrite plus qu'un circuit imprimé. Le transport des lecteurs étant plus aisé, la surveillance glycémique se trouve grandement facilitée.

L'*Esprit Glucomatic 2*[®] développé par Bayer, est le premier lecteur à incorporer le biocapteur sur un disque de 10 électrodes plutôt que sur des bandelettes. 10 tests peuvent donc être réalisés sans changement du disque ce qui permet l'économie de transport des bandelettes en plus du lecteur.



Figure 29 : Photographie de 2 modèles d'Esprit Glucomatic 2[®] la forme ronde s'explique par le chargeur à l'arrière qui contient un disque de 10 électrodes

Lifescan mise sur la sécurité et la fiabilité de la mesure avec *One touch Ultra* il est le premier lecteur incorporant un double contrôle : 2 biocapteurs qui doivent donner le même résultat sous peine de message d'erreur, on renforce ainsi la fiabilité des lecteurs et l'exactitude des mesures. (56) (21)

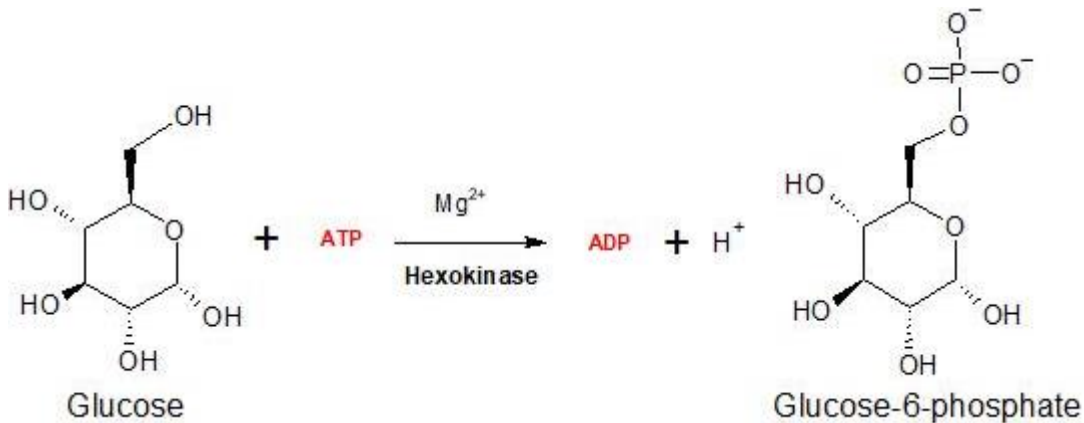
Chez MediSense, on présente *Optium plus*[®], la firme place 2 électrodes sur les bandelettes dont une destinée à détecter des interférences médicamenteuses dans la mesure, notamment avec le paracétamol à hautes doses. (56) (58)

Ils changent en même temps d'enzyme pour la seconde électrode, on utilise désormais la glucose déshydrogénase, il y aura donc 2 mesures avec 2 enzymes différentes permettant de s'assurer de la cohérence des résultats et de leur adéquation avec la réalité glycémique. (58)

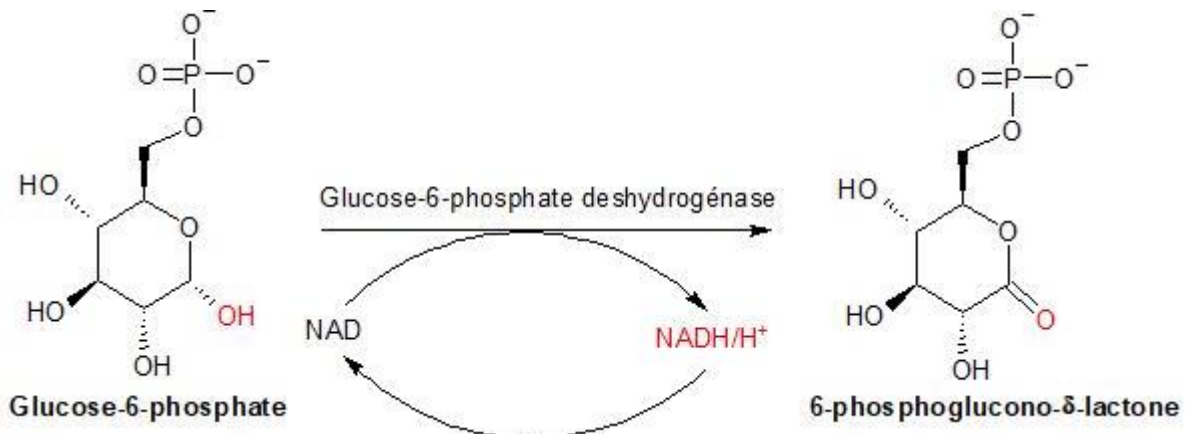
Cette méthode fait appel au couple NAD - NADH/H⁺, on déterminera l'absorbance de l'échantillon testé à une longueur d'onde de 340 nm après la seconde réaction.

Concernant la première des 2 étapes, on met en présence du glucose, de l'ATP, des ions Mg²⁺, qui serviront de cofacteur, et de l'hexokinase qui catalyse la réaction.

Équation 15 : 1ère étape de réaction à l'hexokinase



Équation 16 : 2nde étape de la mesure par Hexokinase



Pour déterminer la concentration en glucose qui sera proportionnelle à la formation de NADH/H⁺, il faudra mesurer l'absorbance à 340 nm (longueur d'onde où le NAD n'absorbe pas). Encore une fois il s'agit d'une mesure qui nécessitera un étalonnage comme la méthode à la glucose oxydase.

Le fait d'utiliser 2 électrodes permet de contrer les biais de mesures liés à des interactions médicamenteuses avec la glucose-oxydase, la glucose déshydrogénase est en effet plus spécifique du substrat. Une corrélation entre les 2 techniques sur le même appareil permet d'augmenter grandement la fiabilité de la mesure. (56)

Dans les années 90, les lecteurs à technologie électrochimique sont beaucoup plus présents chez les patients en raison de leur faible poids et de leur petite taille, 2 facteurs qui permettent de les emmener partout et de rester relativement discret quant à la maladie, que les patients ne voudront pas forcément exposer au grand jour.

Les années 1900 ont marqué le plus grand tournant de l'histoire du diabète, la découverte de l'insuline et avec elle, la recherche de sécurité par l'autosurveillance glycémique qui devient vraiment possible à partir des années 1980 en autonomie à domicile. Cette entrée des lecteurs dans les foyers permet d'augmenter drastiquement le nombre de mesures de glycémie par patient et donc d'affiner les traitements en parallèle au développement des biotechnologies qui permettent de sécuriser et de produire à grande échelle l'insuline (notamment via synthèse bactérienne). (21)

Cet engouement pour l'automesure fait suite comme évoqué plus tôt à l'étude de 1975 mais aussi à celle de 1985 qui durera près de 7 ans en comparant des diabétiques en automesure et traitement intensif (avec objectifs précis à atteindre au niveau de la glycémie, de l'HbA1c etc.) contre la prise en charge classique de l'époque (suppression de la glycosurie et 3 à 4 visites par an sans contrôle glycémique). (21)

Si les études montrent un réel bénéfice de l'automesure dans le diabète de type 1, ce n'est pas le cas pour les diabétiques de type 2 pour qui ils n'améliorent que peu la situation par rapport aux tests urinaires, les hypoglycémies étant moins fréquentes depuis le passage aux antidiabétiques oraux (hors sulfamides). Les risques de complications sur le long terme étaient divisés par 2 chez les diabétiques de type 1 au minimum, toutes complications confondues pouvant aller jusqu'à une réduction de 90-95 % selon la complication.

D. Les techniques conservées actuellement

1. Rappel des techniques utilisées (35)

- La technique à la glucose oxydase - peroxydase

Pour ces réactions impliquant la colorimétrie on doit calibrer les appareils en fonction des lots et il fallait calibrer le lecteur en fonction des bandelettes en rentrant un numéro.

- La technique à l'hexokinase - Glucose-6-phosphate déshydrogénase

Pour rappel, dans cette technique, on mesure l'absorbance à 340 nm pour observer le delta de concentration en NADH/H⁺ qui sera corrélée à la concentration en glucose.

- Les techniques électrochimiques

Elles sont basées sur des électrodes enzymatiques et non sur des bandelettes. Ici on ne mesure pas la concentration de glucose par spectrophotométrie mais par l'intensité d'un courant électrique.

Dans les derniers appareils sortis, la glucose oxydase a été remplacée par la glucose-déhydrogénase-flavin-adenine-dinucleotide qui est plus spécifique du glucose et permet une plus grande précision et justesse des mesures, le principe de la réaction reste, lui, inchangé.

2. Les mesures en laboratoire

a) L'ortho toluidine (37)

La méthode manuelle de référence est celle à l'ortho toluidine, méthode enzymatique avec obtention d'un indicateur coloré dont le principe est le suivant :

Tableau 7 : principe de la technique à l'ortho-toluidine

Échantillons utilisables	Réactifs	Réactif donnant la coloration
Sérum, Urines, LCR	Thio-urée, Acide acétique, Ortho toluidine	Complexe glucose-Ortho toluidine (verte, 630 nm)

Le glucose mis en présence de réactif à l'o-toluidine (ortho toluidine) présente une absorbance à 630 nm (couleur verte) proportionnelle à la concentration en glucose (37). La coloration de l'échantillon est alors comparée à une gamme étalon réalisée en amont.

Pour les échantillons dont la concentration est supérieure à 4g/L, il faut diluer l'échantillon au quart et se servir de la courbe pour déterminer l'absorbance de la dilution.

Outre que le fait que cette technique est chronophage et du fait de l'intervention d'un opérateur, aléatoirement précise, la toluidine coûte cher. Le réactif une fois préparé ne se conserve que 20 jours. Même s'il s'agit de la technique de référence, elle est peu utilisée pour ces raisons. (21)

Dans ce contexte et pour automatiser les mesures, de nombreux laboratoires utilisent plus volontiers des kits standardisés produits par des firmes pharmaceutiques, utilisant la technique de la glucose oxydase. (35)

b) Les kits prêts à l'emploi pour automate

Ces kits standardisés permettent de faire des mesures en série sans avoir à manipuler, ils se présentent au choix sous forme de liquides embouteillés ou de cartouches. Ils utilisent principalement deux techniques, celle de la glucose oxydase et celle de l'hexokinase.

Les avantages à l'utilisation des automates sont, en premier lieu une reproductibilité exemplaire des manipulations, une répétabilité aisée de l'expérience ainsi qu'un gain de temps. Les automates peuvent réaliser plusieurs tests en même temps en séparant les échantillons là où l'homme se limite à un test à la fois. (35)

Ces appareils sont en revanche onéreux et nécessitent un technicien pour les faire travailler.

Les laboratoires utilisent ces deux techniques en routine car elles sont bien connues et maîtrisées, le premier automate permettant une mesure de la glycémie est sorti en 1971.

c) Triméthylsilation

En 1974, une technique de chromatographie gaz-liquide (GLC) est développée et permet via l'utilisation de la triméthylsilation (TMS) par le triméthylsilylimidazole (TSIM) d'obtenir des dérivés sucrés stables, une seconde mesure le lendemain est donc possible. Pour réaliser la TMS, l'échantillon de plasma est purifié par déprotéinisation et on obtient selon la méthode de Somogyi un produit non acide. La présence d'un acide dans l'échantillon parasiterait la réaction TSIM – glucose et donnerait des résultats anormalement élevés. (37)

La technique en chromatographie gaz-liquide a été comparée aux standards à base d'ortho-toluidine ou de glucose oxydase, les résultats sont significativement semblables mais nécessitent moins de temps pour la réalisation de l'examen et permet un rendu de résultat en 4 à 5 heures avec des résultats plus précis que les 2 autres techniques et la possibilité de confirmer le dosage a posteriori car la technique n'est pas destructrice.

Les concentrations de glucose sont obtenues à partir des deux pics de glucose sur le chromatogramme en comparaison avec l'étalon interne. (37)

3. Les glucomètres capillaires portables

Ces appareils de mesure de glycémie capillaire portables aussi appelés glucomètres fonctionnent selon une des 3 techniques citées précédemment :

- Glucose-oxydase / peroxydase
- Hexokinase-G6PD
- Méthodes électrochimiques

Dans le cas des deux premières techniques on parlera de bandelettes test ou de cassette multi-tests (Accu-check Mobile), dans le cas des méthodes électrochimiques, on parlera d'électrodes enzymatiques.

Il est à noter que les lecteurs actuels privilégient les électrodes enzymatiques aux bandelettes en raison d'une plus grande précision de la mesure et d'une absence de nécessité de calibration de l'appareil. L'utilisation de ces appareils a permis un suivi de la glycémie à domicile et grandement facilité les adaptations de traitement des diabétiques, réduisant par la même l'apparition des complications secondaires aux déséquilibres glycémiques. Cette évolution des lecteurs se traduit aussi par une évolution de leur mémoire, en 1999, on annonçait comme révolutionnaire un lecteur permettant de conserver 10 mesures alors qu'aujourd'hui, on stocke au minimum les mesures des 3 derniers mois. (57)

Tableau 8 : récapitulatif des caractéristiques des principaux lecteurs de glycémie actuels (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67)

Marque	Bandelettes	Type	Sang Utilisable	Particularité	Volume Sanguin Nécessaire	Lecteurs Compatibles	Conservation
MENARINI FRANCE	GLUCOFIX B-KETONE SENSOR	Mesure de la cétonémie	Sang capillaire	Mesure en 10 secondes	NC	Glucifix Premium	3 mois après ouverture
MENARINI FRANCE	Glucifix iD Sensor	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	Mesure en 7 secondes	0,7 µL	Glucifix iD	6 mois après ouverture
MENARINI FRANCE	Glucifix Tech Sensor	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	Mesure en 5 secondes,	0,5µL	Glucifix Tech	9 mois après ouverture
Roche	ACCU CHEK PERFORMA	Mesure de la glycémie	Sang capillaire; veineux; néonatal; artériel	réaction indépendante de l'oxygène, Pas d'interférence au maltose réaction Enzyme Mut Q-GDH --> génération de courant électrique	0,6µL	Accu-Check Performa	18 mois post sortie usine
Roche	Accu chek Mobile	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	Cassette de 50 tests, Pas d'interférence au maltose.	0,3µL	Accu-Check Mobile	3 mois après ouverture
Roche	ACCU CHEK GUIDE	Mesure de la glycémie	Sang capillaire; veineux; néonatal; artériel	norme ISO 15197:2013 et flacon anti renversement	0,6µL	ACCU CHEK GUIDE	indiquée sur la boite
YPSOMED SAS	MYLIFE PURA	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	Insertion latérale	NC	MYLIFE PURA	Date péremption
YPSOMED SAS	MYLIFE UNIO	Mesure de la glycémie	Sang capillaire; veineux; néonatal; artériel	Utilisation de la glucose-deshydrogénase et du FAD au lieu de la glucose oxydase	NC	MYLIFE UNIO	Date péremption
sanofi-aventis	MYSTAR BGSTAR	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	électrochimie dynamique Biocapteur de glucose-oxydase	NC	BGStar, iBGStar et ceux de la gamme MyStar.	Date péremption
Lifescan	OneTouch Select Plus	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	Technique à la glucose oxydase d'aspergillus Niger, ne pas utiliser si prise de pralidoxime	1µL	OneTouch Select Plus	date inscrite sur boite

Marque	Bandelettes	Type	Sang Utilisable	Particularité	Volume Sanguin Nécessaire	Lecteurs Compatibles	Conservation
Lifescan	ONE TOUCH VERIO	Mesure de la glycémie	Sang capillaire	Interférence avec le D-xylose et pralidoxime FAD-GDH (flavine adénine dinucléotide glucose déshydrogénase)	0,4µL	OneTouch Verio, OneTouch Verio IQ et OneTouch Verio Flex	6 mois après ouverture
PIKDARE	PIC GLUCOTEST	Mesure de la glycémie	Sang capillaire		0,3µL		2 ans sortie d'usine
O.S.I SAS	VOX	Mesure de la glycémie	Sang capillaire		0,5 µl	lecteur de glycémie parlant Vox	Date péremption
Lifescan	contour next	Mesure de la glycémie	Sang capillaire; veineux; néonatal; artériel	FAD-glucose déshydrogénase (FAD-GDH)	NC		

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des lecteurs actuels (58) (68) (69) (59) (52) (61)

Marque	Electrode	Technique	Sang utilisable	particularité	Volume sanguin nécessaire	Lecteurs compatibles
Abbot	FREESTYLE OPTIUM BETA-CETONES électrode	Mesure du principal corps cétonique, le β-hydroxybutyrate (β-FOHB).	Sang capillaire	fonctionne entre 4 et 30°C	1,5 µL	Optium Xceed, FreeStyle Optium et FreeStyle Optium Neo
Abbot	FREESTYLE OPTIUM	Mesure du glucose sanguin	Sang capillaire	Glucose oxydase et biocapteur	0,6 µl	FreeStyle Libre, Optium Xceed, FreeStyle Optium et FreeStyle Optium Neo
Abbot	FREESTYLE PAPILLON EASY	Mesure du glucose sanguin	Sang capillaire	Utilisation de 4 à 40 °C	0,3 µL	FreeStyle Navigator II, FreeStyle PAPILLON Mini, FreeStyle PAPILLON Vision, FreeStyle PAPILLON Lite et FreeStyle PAPILLON InsuLinX
MENARINI FRANCE	GLUCOFIX SENSOR	Mesure du glucose sanguin	sang capillaire	Conservation 9 mois après ouverture	0.3µL	Glucofix Premium

4. Les appareils de mesure du glucose en continu

Ils se distinguent en 2 principaux groupes, les appareils de mesure en continu stricto sensu et les appareils flash de mesure du glucose en continu. La limite tend cependant à s'effacer à l'aide de petits dispositifs électroniques.

a) Les appareils de mesure en continu du glucose au sens strict (CGM)

Ces appareils ne mesurent pas la glycémie mais la concentration en glucose du liquide interstitiel. Les expériences ont montré que la concentration en glucose dans ce milieu présente un retard d'environ 15 minutes par rapport à la glycémie capillaire. (70)

On note cependant d'énormes avantages à l'utilisation de ces appareils par rapports aux glucomètres classiques :

- La pose d'un capteur ne se fait qu'au minimum tous les 5 jours là où le diabétique disposant d'un appareil classique doit se piquer au moins 6 fois par jour.
- La mesure en continu permet de savoir comment évolue la glycémie au cours de la journée et de mieux adapter le traitement surtout si le patient est équipé d'une pompe à insuline.

- La mesure en continu permet de déterminer des tendances dans la glycémie et de prévenir le diabétique si elle augmente rapidement ou si elle est trop basse.

Dans les faits, ces capteurs mesurent à intervalles réguliers de quelques minutes la concentration en glucose dans le milieu interstitiel et transmettent les données à un récepteur qui les enregistre en continu.

Si ce type de dispositif a connu un accueil très favorable de la part des patients, il est à noter qu'il ne reflète pas exactement la glycémie lors de variations rapides de celle-ci. (71) Du fait de la transmission des données en continu et des alertes glycémiques, les batteries de ces capteurs ne durent que 5 à 7 jours, il faut ensuite changer le capteur. C'est d'ailleurs ici que le bât blesse, seulement certains de ces capteurs sont remboursés par la sécurité sociale, les autres restent donc entièrement à la charge du patient, changer le capteur tous les 5 à 7 jours représente une facture comprise entre 2200 et 5600 euros annuels limitant leur utilisation aux personnes aisées ou aux modèles remboursés. (72) (73)

Il est aussi important de rappeler que ces dispositifs ne dispensent pas totalement de l'ASG (autosurveillance glycémique) classique puisqu'ils doivent pour la plupart être calibrés quotidiennement ou du moins régulièrement.

Voici les principaux capteurs proposés sur le marché depuis 2010 :

(1) Gamme Dexcom

(a) Dexcom G4 : le capteur remboursé par la sécurité sociale

Il est le seul capteur de glucose de la marque à être remboursé. (74) (75)

Le capteur se présente en un ensemble de 3 dispositifs : un capteur, un émetteur et un récepteur.

En premier lieu nous parlerons du capteur. Il est placé au niveau du ventre et capte le glucose du liquide interstitiel en continu, si ce type de mesure est avantageux il n'est pas aussi précis et les variations de glycémie se répercutent plus lentement sur ce liquide, on estime un retard de 15 minutes dans les variations du GI par rapport à la glycémie. Le capteur va prendre des mesures environ toutes les 5 minutes pendant une période de 7 jours consécutifs. Il est donc nécessaire de prévoir 4 capteurs par mois. (75)



Figure 30: photographie d'un émetteur Dexcom G4®

L'émetteur est le lien entre le capteur et le récepteur via une connexion sécurisée d'une portée de 6 mètres sans obstacles et sans eau. Si le capteur a une durée de vie de 7 jours, l'émetteur est, lui, réutilisable pour une durée d'environ 6 mois en raison de la batterie non rechargeable. (75) La connexion entre émetteur et capteur est étanche et permet donc de prendre des douches avec.

Le récepteur quant à lui ressemble fortement à un lecteur mp3 et affiche sur l'écran, la courbe des 3 dernières heures de mesure, la dernière valeur obtenue et la flèche de tendance. Deux lignes présentes sur l'écran symbolisent les valeurs d'alerte hyper et hypoglycémiques. Il présente par ailleurs une batterie rechargeable.

Ce capteur nécessite un étalonnage régulier pour coller au mieux aux valeurs de glycémies capillaires à raison d'un étalonnage toutes les 12 heures après un premier étalonnage à H2. (75)

Il est à noter que la prise d'acétaminophène (paracétamol) à haute dose (> 3 g/j) peut entraîner une augmentation erronée des valeurs recueillies. La molécule étant régulièrement utilisée cela reste un biais important dans le moyen de mesure. (71)

(b) Dexcom G5 : le dernier disponible en France

Le Dexcom G5 est le dernier né de la marque à être commercialisé en France, la version G6 est cependant disponible aux USA. (73)

Le capteur est composé de plusieurs éléments :

- Le capteur lui-même utilisant la glucose oxydase sur le liquide interstitiel
- Le transmetteur (qui se fixe directement sur le capteur)
- Le récepteur (soit celui disponible à l'achat soit un téléphone portable avec une application dédiée)

Le capteur peut rester en place et mesurer la glycémie durant 7 jours, une seule calibration est nécessaire le jour de la pose du capteur. (73)

Le filament du capteur est composé d'argent, de platine et de membranes en polymères recouvertes par la glucose-oxydase permettant le dosage du glucose.

Le transmetteur se place directement sur le capteur et a une durée de vie d'environ 3 mois, il permet d'envoyer les données par Bluetooth soit au récepteur spécifique du système soit à un smartphone équipé de Bluetooth. Il a comme le transmetteur du G4 une portée de 6 m sans obstacles mais peut transmettre au choix vers le récepteur, un smartphone ou une tablette (non échangeables au cours d'une session d'utilisation).

Le récepteur spécifique est environ aussi grand qu'un lecteur mp3 et permet d'accéder aux courbes, aux tendances et à la glycémie en temps réel.

Si on utilise en revanche l'application dédiée, on peut partager les données avec un maximum de 5 personnes assurant une meilleure prise en charge du patient et une plus grande sécurité pour les patients car les personnes choisies reçoivent aussi les alarmes en temps réel pour les événements hypo ou hyperglycémiques.

Le système nécessite 2 heures d'initialisation durant lesquelles aucune donnée ne s'affiche un étalonnage au bout de 2h est nécessaire puis toutes les 12 heures durant la durée de la session de mesure. (73)

Les dispositifs présentés ici sont donc une aide à la surveillance et en aucun cas ne remplacent totalement l'ASG, 2 calibrations par jour au minimum restent nécessaires.

b) Gamme de Medtronic

(1) Guardian Connect®

Le système se compose de 3 éléments distincts : (76)

- Le capteur de glucose Enlite
- Le transmetteur Guardian Connect®
- L'application Guardian Connect® pour Iphone ou Ipod touch plus un logiciel carelink permettant d'extraire les données sous forme de graphique sur ordinateur.

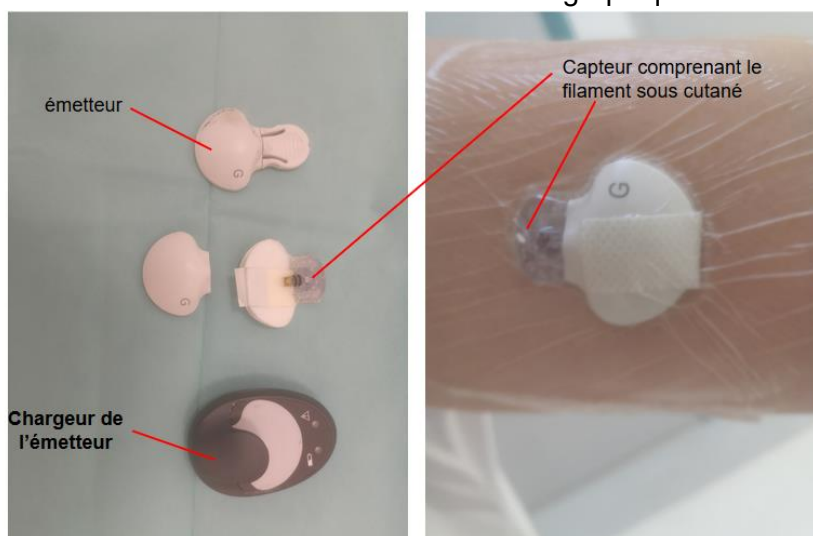


Figure 31 : Photographie des éléments du Guardian Connect®

Le transmetteur a ici aussi une portée de 6 mètres sans obstacles mais il garde jusqu'à 10 heures de mesure en mémoire au cas où le dispositif de réception n'est pas disponible. Les alertes de glycémies génèrent des notifications sur le téléphone permettant ainsi d'informer le patient sans avoir à ouvrir l'application. (77)

Le laboratoire a aussi développé une application nommée Sugar IQ permettant à partir des données du capteur et des informations de type activité physique ou glucides ingérées + dose d'insuline utilisée d'aider à gérer les bolus et les basales en proposant des modifications thérapeutiques.

(2) iPro 2

L'iPro 2 est le modèle de CGM prévue pour les professionnels de santé dans le cadre d'une utilisation temporaire (78) pour un patient donné. Il est composé uniquement d'un capteur et d'un récepteur qui vient se fixer sur le capteur. (78)

Son utilisation est prévue pour une durée de 6 jours et ne permet pas la lecture de la glycémie par le patient pour qu'il ne change pas ses habitudes en fonction des résultats. L'objectif premier du capteur est d'adapter les traitements en cours et il n'est pas destiné à rester en possession du patient.

L'application CareLink iPro permet d'établir des rapports en fonction du profil de patient (sédentaire ou actif, surpoids ou maigre, répartition des repas erratiques, etc.)

Cet outil est donc vraiment destiné aux médecins souhaitant observer plus en détail les profils glycémiques de patient peu ou pas équilibrés avec leur traitement et de les traiter

ainsi au mieux par rapport aux conditions réelles puisque le patient n'a pas accès aux données.

Le récepteur est ensuite ramené au service, les données analysées via CareLink iPro, puis, servira à un autre patient (le récepteur est rechargeable et on pourra le configurer pour un autre profil patient à la prochaine lecture des données) (78)

(3) Minimed 640G

Ce système est composé d'un capteur de glucose interstitiel de type Enlite, du transmetteur Guardian Link 2, du lecteur de glycémie Contour next Link 2.4, le tout relié à la pompe Minimed 640G qui donne son nom au système. (79)

Si cet ensemble de dispositifs comprend un lecteur, un capteur, et une pompe, il ne peut être considéré comme système en boucle fermée totalement. Le système est autonome quant à la diminution, voire l'arrêt de l'administration des doses d'insuline lors d'un risque hypoglycémique, il ne pilote pas l'administration d'insuline dans les prévisions d'hyperglycémie. La technologie SmartGuard développée par Medtronic ne prévoit en effet que des adaptations à la baisse ou des arrêts d'injection d'insuline. (80)

L'ensemble Minimed 640G est remboursé par la sécurité sociale depuis le 1^{er} mars 2018 en raison de son avantage dans la prise en charge et la prévention des hypoglycémies. Il reste cependant à développer la gestion sûre des hyperglycémies pour que le système ne soit complet. (79)

La prise en charge du dispositif ne se limite cependant qu'aux patients de type 1 qui sont traités par pompe depuis au moins 6 mois et présentant malgré une surveillance pluriquotidienne, au choix, une HbA1c \geq 8% ou, une ou plusieurs hypoglycémies sévères ayant nécessité une intervention médicale dans les douze derniers mois. (79)

c) Les appareils flash de mesure en continu (FGM) : les Freestyle libre

Le principe de mesure de la concentration du glucose est le même que celui des CGM cependant la transmission des données ne se fait que par apposition d'un dispositif fonctionnant avec une technologie NFC (téléphone + application compatible ou lecteur compatible avec le capteur). La sauvegarde manuelle des données implique plusieurs conséquences : (81) (56)

- Le risque de perte de données lorsque le dispositif n'est pas scanné avant que la mémoire flash ne soit pleine,
- L'absence d'avertissement lors des dysglycémies
- Une augmentation de la durée de vie du capteur à 14 jours.

(1) Freestyle Libre version 1

Le chef de file de ce type de lecteur est le système freestyle libre. Il est aujourd'hui remboursé par la sécurité sociale sous certaines conditions. L'inscription du dispositif au remboursement a été permis par une mobilisation des associations de diabétiques et en raison du prix relativement faible du dispositif, à savoir 1080 euros annuels pour les capteurs auxquels il faut rajouter le prix du lecteur si besoin (environ 70 euros une fois tous les 4 ans). (43) (81)



Figure 32:

photographie d'un système freestyle Libre 1

Les conditions d'accès au remboursement du Freestyle libre sont les suivantes : (82) (56)

- Diabète de type 1 ou de type 2 ayant au moins 3 injections d'insuline quotidiennes ou une pompe à insuline.
- Prescription initiale par un diabétologue ou un pédiatre expérimenté en diabétologie
- Formation initiale obligatoire concernant l'utilisation du système mais aussi l'interprétation de ses résultats.
- Prescription initiale sur une ordonnance à double volets dans le cadre d'une ALD de 2 capteurs pour 28 jours pour une durée de 1 à 3 mois maximum. Le dispositif sera délivré en officine.
- Evaluation à 3 mois de la tolérance, de la capacité du patient à utiliser les capteurs et des premiers résultats obtenus, par le prescripteur initial avec renouvellement de la prescription pour une durée maximale d'un an avec un maximum de 26 capteurs dans l'année. Les renouvellements ultérieurs pourront être assurés par un médecin généraliste.

Il est à noter que le Freestyle Libre a connu un grand succès commercial en raison de l'information large du public et de son faible coût qui ont permis un remboursement rapide après une pression des associations de diabétiques. (56)

Si l'appareil n'est pas idéal car il oblige à scanner le dispositif au minimum 3 fois par jour, ce point peut maintenant être corrigé par des dispositifs de lecture automatique du capteur qui vont remplacer les scans et permettre d'avoir une mesure en temps réel sur une application mobile. De nombreuses firmes se sont lancées dans le projet, on peut notamment citer Miao Miao (1 et 2) (83) ou BluCon (84). Le dispositif se place alors directement sur le freestyle libre et scanne le capteur d'Abbott toutes les 5 minutes avant de transmettre via Bluetooth les informations à une application mobile sur le téléphone (Tomato). Ces dispositifs ne sont pas et ne seront sûrement pas remboursés par la sécurité sociale en raison de la venue du Freestyle libre 2 qui émettra des alertes hypo ou hyper si besoin en automatique au téléphone toutes les 5 minutes et pourra prévenir l'utilisateur des situations à corriger. Le fonctionnement de ces appareils ainsi que de leur concurrent GNSentry consiste en une conversion du signal NFC en BLE (Bluetooth low Energy). Les systèmes sont réutilisables et rechargeables sur secteur ou par pile. (85)

Une autre nouveauté est celle qui permet de relier le freestyle libre à la pompe Omnipod, le système Loop, qui reprend l'algorithme de Neith Radcliffe via l'intermédiaire d'une des deux solutions Miao Miao ou BluCon. Une fois les données du Freestyle envoyées vers une application mobile (Spike), les données et commandes de l'Omnipod® sont, elles recueillies via le RileyLink® (86) (87) qui permet de traduire les ondes radio en Bluetooth et les transmet à l'application Loop qui contient l'algorithme. Spike et Loop étant connectables, le système en boucle fermée à partir du freestyle libre est maintenant possible. Les dispositifs et applications ne sont cependant aujourd'hui pas validés par les corps médicaux faute de données.

(2) Freestyle libre 2.

Cette version incorpore une fonction Bluetooth qui permet de signaler via le lecteur les événements hypo ou hyperglycémiques ainsi que les pertes de signal entre le capteur et le lecteur. La commercialisation est lancée en Allemagne, on ne dispose cependant pas encore d'une date de sortie en France, encore moins d'un remboursement, elle dispose du marquage CE depuis octobre 2018. (88)

Le capteur de nouvelle génération envoie des données toutes les minutes au lecteur mais ces données déterminent uniquement si une alarme hypo/hyper ou perte de connexion doivent être émises, il est à noter que ces fonctions sont facultatives et peuvent être désactivées. L'alarme de perte de signal, elle, ne se déclenche qu'au bout de 20 minutes, ce qui permet de pouvoir passer d'une pièce à l'autre sans emporter en permanence le lecteur. Pour obtenir une glycémie, le capteur doit toujours être balayé par le lecteur, une mise à jour de l'application LibreLink est prévue pour permettre aux utilisateurs de se servir de leur smartphone. (89)

Le système a été annoncé au même prix que la version 1 ce qui promet un éventuel accord pour un remboursement si le système est performant.

La durée de vie du dispositif est annoncée comme étant égale à celle de la première version et la mémoire ne change pas, un scan toutes les 8 heures est toujours nécessaire. Il faut cependant noter que ni les capteurs ni les lecteurs ne sont rétro compatibles.

Cette version 2.0 vient combler l'espace laissé par les concurrents car il reste beaucoup moins cher qu'un capteur de glucose en continu et avertit tout de même des événements hypo/ hyper. Il est pour le moment un très bon compromis niveau qualité/prix dans une démarche de prise en charge par la sécurité sociale. (89)

La nécessité de scanner le capteur et de n'avoir que les alertes en Bluetooth ne dispensent donc pas des dispositifs de scan automatique si l'on veut inclure ce système dans une boucle fermée. Abbott a cependant annoncé une sortie française du dispositif fin 2020 et une communication possible avec le système Omnipod (pompe patch pour la délivrance d'insuline).

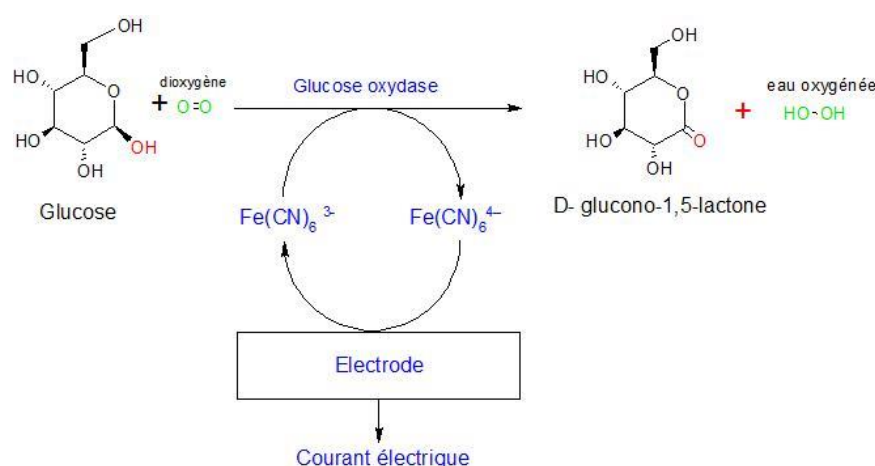
IV. Nouveaux dispositifs innovants et pistes de recherches

A. Roche® : le capteur implanté (Eversense®)

Eversense est un capteur implantable mesurant le glucose dans le liquide interstitiel. Il se compose de 3 éléments :

L'implant lui-même qui produit une lumière grâce au courant émis par la réaction avec la glucose-oxydase sur le même principe que la réaction suivante :

Équation 17 : Principe utilisé pour la détermination de la concentration en glucose dans le liquide interstitiel par Eversense ®



Un transmetteur placé sur le bras en miroir de l'implant via un patch adhésif. Le transmetteur active l'implant permettant la réaction dans celui-ci, il capte aussi la lumière émise par l'implant. En fonction de l'intensité de la lumière émise, il déduit la concentration en glucose du LI (Liquide interstitiel). Cette information est ensuite envoyée en continu vers l'application permettant le suivi de la concentration. En cas d'évènements hypo/hyperglycémiques, le transmetteur peut au choix de l'utilisateur émettre une alarme sonore, vibratoire ou lumineuse. (90)

L'application *Eversense Connect*, installée sur un smartphone compatible reçoit toutes les 5 minutes une mesure de concentration de glucose dans le liquide interstitiel. Étant donnée la fréquence des mesures, le dispositif est aussi capable de donner les tendances glycémiques. L'utilisateur peut aussi bien entendu renseigner les repas, les doses d'insuline et les évènements sportifs. Les évènements hypo/hyperglycémiques déclenchent des notifications ou des alertes dans les 15 minutes suivant le début de l'évènement. Une application secondaire pour la famille est aussi disponible : *Eversense Now* qui permet de transmettre la glycémie aux proches et des alertes lors d'évènements hypo ou hyperglycémiques (90)

B. Les moyens de mesure non invasifs

1. Une montre pour la glycémie ?

Depuis 1999 la Gluowatch est commercialisée aux Etats-Unis, elle est autorisée depuis 2001 pour les adultes et depuis 2002 pour les enfants par la FDA. (56)

Le principe de la mesure est celui de l'iontophorèse inverse⁵.

Dans le cas de la Gluowatch, on utilise l'iontophorèse pour attirer les molécules de glucose. Si les mesures se sont révélées relativement correctes, la technique a provoqué certains effets indésirables (brûlures légères, œdèmes localisés) faussant les mesures ou nécessitant un temps de repos. (91)

Les recommandations de la FDA sont de ne pas porter la Gluowatch plus de 12 à 16h par jour et elle nécessite des calibrations via une technique de glycémie capillaire.

a) La Gluowatch a inspiré dans la forme : K'Watch glucose

Le dispositif a été conçu par l'entreprise PIKVitality dans le but d'aider à la mesure de la glycémie chez les patients ayant du mal à s'y contraindre, il se présente sous la forme d'une montre qui combine le rôle de traqueur d'activité et celui de mesure de la concentration du glucose au niveau interstitiel. (92)

Initialement prévu comme un traqueur d'activité et une aide pour les diabétiques, le dispositif a été présenté au CES 2017 en tant que "lecteur facilité". À la suite des retours des clients potentiels et des patients qui avaient testé le dispositif, PIKVitality a pris le parti de transformer le tracker en MGC (moniteur de glucose en continu). L'initiative a été saluée par les patients et les industriels mais elle repousse la date de commercialisation du produit à 2021 si tout se passe bien. (93)

(1) Principe de la mesure :

Contrairement aux autres FGM ou CGM, le parti est pris de mesurer la concentration dans le glucose interstitiel très en surface de la peau.

Le consommable nommé K'apsule initialement prévu pour durer un mois complet, ne restera actif que 7 jours, la bonne nouvelle est cependant que la firme a annoncé ne pas augmenter le prix du traitement mensuel (soit un prix unitaire du dispositif divisé par 4 !) (93)

La K'apsule se place à l'arrière de la K'Watch glucose, elle se compose de micro pointes de 0,5 mm de longueur associées à un biocapteur à la glucose oxydase. La longueur des pointes permet de ne pas toucher les nerfs ou les vaisseaux et ainsi éviter toute douleur lors de la mesure qui restait pour les lecteurs de glycémie classique un frein en plus de celui de l'encombrement.

Un Lecteur de glucose en continu, sous forme de montre, qui reste attaché au corps et n'attire pas l'attention tout en permettant une surveillance accrue est une vraie avancée !

⁵ Iontophorèse inverse : aussi appelée ionophorèse inverse, il s'agit d'un examen médical au cours duquel on utilise un faible courant électrique pour faire passer certaines molécules à travers la peau à but diagnostique.



Figure 33 : Représentation de la face inférieure de K'watch



Figure 34 : Représentation d'une vue de la face supérieure de K'watch (1)

2. La lentille pour diabétique ?

Deux entreprises évoquent ce projet dont l'une n'est autre que Google (en collaboration avec Novartis (via Alcon)) et l'autre, Freedom Meditech. Le principe de la mesure serait de déterminer la concentration en glucose dans le liquide lacrymal et de transmettre cette mesure à un dispositif tierce tel un téléphone. (94) (95)

Les résultats de l'étude clinique sur I-sugarX ont montré qu'il y avait bien une corrélation entre la concentration de glucose dans le liquide lacrymal et celle du sang au moins chez l'animal.

Face aux capteurs de glucose et à l'avènement des systèmes en boucle fermée, les projets de mesure du glucose oculaire semblent toutefois avoir cessés.

La société Freedom Meditech a cependant su tirer quelque chose de ces recherches et a développé le système Clearpath qui peut être utilisé pour détecter en amont les complications oculaires des patients diabétiques et ce jusqu'à 7 ans en avance concernant l'opacification du cristallin. (96)

C. Les systèmes complets : Les boucles Fermées

Le terme "Boucle fermée" employé dans le cadre d'un système de gestion du diabète correspond à un ensemble de dispositifs médicaux capables s'ils agissent ensemble d'équilibrer un diabète insulino-dépendant sans intervention de l'homme autre que le paramétrage initial. (86) (97)

Cette boucle fermée se compose en général de 3 éléments :

- Un capteur de glucose interstitiel
- Une pompe à insuline
- Un dispositif propre à la marque comprenant un algorithme permettant d'intégrer les données du capteur et d'adapter l'administration d'insuline à ces données via la pompe.

L'algorithme est la clé permettant au système d'être complet, les pompes à insuline et les capteurs de glucose sont disponibles depuis longtemps mais ne se parlaient pas ou du moins n'étaient pas autonomes.

Le but de ces systèmes en boucle fermée est de jouer le rôle de pancréas artificiel, ce terme a cependant été abandonné car le système nécessite plusieurs dispositifs et n'est pas implantable. Pour ne pas créer de confusion aux yeux du public le terme choisi fut celui de système de gestion du diabète en boucle fermée. (21)

1. Diabeloop

L'idée de Diabeloop est née en 2011 mais il faut attendre 2015 pour que la société en tant que telle soit créée. Si on appelle le système de boucle fermée Diabeloop il s'agit bien d'un abus de langage, le système s'appelle en réalité **DBLG1**. (97)

Le nom de la société vient de Diabetes Loop (ou boucle du diabète). L'entreprise est française et le DBLG1 se compose de trois éléments formant un tout :

- La pompe à insuline Cell Novo
- Le capteur de glycémie Dexcom G5
- Le dispositif tierce assimilable à un smartphone

Les données du capteur sont envoyées au smartphone qui les traite et envoie ses conclusions à la pompe qui va soit adapter soit couper l'administration d'insuline, il lui est par ailleurs possible d'injecter des petits bolus. (98)

(1) Pompe à insuline Cell Novo

La pompe Cell Novo Gen 3 contient un réservoir de 150 unités à utiliser sur 3 jours, elle se compose d'un cathéter et d'un boîtier qui se fixe sur le bras qui contient une batterie rechargeable. Le dispositif de contrôle est composé d'une tablette tactile permettant de recueillir les données d'un lecteur de glycémie (Capillaire (Accu-check Guide ou Performa)) ou d'un capteur de glucose en continu.

Le dispositif est aussi équipé d'un capteur d'activité physique permettant de tracer les pics d'activité du patient.

Contrairement à de nombreuses autres pompes, son utilisation est possible jusqu'à 11 mètres de profondeur pendant une heure. (98)



Figure 35 : Photographie des éléments de la pompe Cellnovo Gen 3®

(2) Le dispositif Diabeloop

Dans le cadre du DBLG1, le dispositif tierce est une sorte de smartphone équipé de Bluetooth qui permet la réception des données du capteur, leur traitement et la transmission des instructions à la pompe à insuline. C'est dans cet appareil qu'est stocké l'algorithme permettant que le système œuvre en boucle fermée, sans lui, pas de boucle.

Ce pseudo smartphone n'a pas d'option de réseau autre que le Bluetooth pour éviter les piratages. L'usage de l'algorithme nécessite par ailleurs beaucoup de batterie ce qui forcerait le patient à recharger plusieurs fois par jour son smartphone s'il était installé sur celui-ci en plus du risque de prise de contrôle de la pompe par un virus. (97)

La Version 1 du DBLG1 se composait donc au niveau équipement d'un capteur, d'une pompe et d'un support pour le logarithme dont chacun avait un support différent (récepteur pour le capteur, tablette tactile pour la pompe et "smartphone" pour l'algorithme) cette accumulation d'objets rendait le système contraignant au niveau de la quantité de produits à transporter en permanence.

Lors des essais cliniques de 2017 un incident est survenu et des problèmes de sécurité informatique avec la pompe Cellnovo et ont poussé Diabeloop à choisir de remplacer celle-ci en plein milieu de l'essai par la pompe Kaleido.

(3) La nouvelle pompe : Kaleido

La pompe Kaleido actuellement indisponible en France a été sélectionnée pour remplacer la Cellnovo dans Diabeloop, elle se compose des éléments suivants : (99)

- Des cathéters à usage unique à changer tous les 3 jours
- 2 pods rechargeables
- 1 télécommande rechargeable pour piloter les pods

(a) Le cathéter :

Il peut être équipé d'une tubulure de 5 ou de 30 cm permettant différents lieux d'insertions. Il est relié à un réservoir de 150 unités internationales soit en moyenne 50 unités par jour.

(b) Les pods rechargeables

Contrairement au concurrent direct Omnipod®, les pods sont ici rechargeables ce qui évite de jeter des batteries tous les 3 jours et simplifie le tri des déchets de soins pour les patients, on recharge les pods comme si on rechargeait son téléphone et la batterie dure 78 h à charge pleine. (99)

Autre élément qui surprend sur ces pods, ils deviennent quasiment un accessoire de mode, les couleurs attirent l'œil, on ne cherche plus à cacher le dispositif mais à le montrer.

Le pod relié au cathéter peut être fixé directement sur la peau au moyen d'un adhésif ou pour plus de discrétion, rangé dans une poche en utilisant la tubulure plus longue. (99)



Figure 36 : photographie de 2 pods de la pompe Kaleido

(c) La télécommande

Ici aussi le look surprend et la télécommande ressemble à s'y méprendre à un lecteur MP3, les couleurs de la télécommande peuvent être assorties à celles des pods. La télécommande est elle aussi rechargeable sur secteur, on ne jette ainsi plus de piles.



Figure 37 : photographie de la télécommande de la pompe Kaleido, aspect de lecteur MP3

(d) En résumé

La pompe Kaleido a pris le parti d'avoir un look non médical et de s'orienter vers une solution écologique en proposant des batteries rechargeables. Les pods restent très fins.

Cette pompe n'est pas remboursée ni même disponible en France en dehors des essais cliniques de Diabeloop. (99)

(4) Le nouveau capteur : Dexcom G6

Dans le cadre du changement de pompe, Diabeloop change aussi le capteur en passant à la version supérieure, ici aussi le dispositif n'est pas encore commercialisé en France, il offre cependant de nombreux avantages par rapport à la version précédente : (100)

- Utilisable aux USA dès 2 ans
- Medtronic annonce une durée de vie de 10 jours pour le capteur contre 7 pour les précédents
- Le paracétamol ne perturberait plus les mesures de glucose interstitiel
- Il ne nécessitera pas de calibrations (contre 1 à 2 par jour pour les autres capteurs)
- Les données peuvent être transmises sur divers dispositifs.

Dans le cadre de Diabeloop, les données seront transmises par exemple sur le "smartphone pilote" qui contient le logiciel, on a donc au moins un dispositif de moins à transporter. Dans d'autres cadres, les données pourraient être transmises sur des smartphones ou des montres connectées compatibles. (97)

(5) Le dispositif tierce

Il est le seul à ne pas avoir changé dans la mutation du DBLG1, il est le cœur du dispositif.

(6) Date de sortie prévue :

Le DBLG1 a été annoncé en novembre pour le premier semestre 2019 mais aucune date de sortie n'est aujourd'hui annoncée. Au mois de novembre 2019, l'entreprise s'oriente plus vers une sortie du dispositif dans le courant de l'année 2020. (97)

2. Freelifx kid AP

Ce système en boucle fermée développé par l'université de Virginie (USA) est actuellement en essai clinique en conditions de vie et sur une durée de 9 mois en France. Le système a déjà été testé chez l'adulte, l'essai concerne donc uniquement des enfants et a commencé en novembre 2018. (101)

Le projet est d'arriver à sortir le dispositif d'ici 5 ans soit aux environs de 2024.

Les 2 groupes sont :

- Groupe 1 : système en marche en continu
- Groupe 2 : système en marche uniquement dîner et nuit

Les groupes inversent les rôles au milieu de l'essai pour déterminer l'utilisation ayant le plus grand impact sur le contrôle du diabète.

Le système est composé de 3 éléments dont un intangible :

- La pompe à insuline Tandem t-slim X2
- Le capteur Dexcom G6
- L'application Contrôle IQ (chargée directement sur la pompe)

(1) La pompe désignée : Tandem t-slim X2

Développée par le laboratoire Tandem, la T-slim X2 est innovante dans le sens où elle est surtout un support contrôlé par un logiciel qui peut être mis à jour ou complété. (102)

Concernant le design, la pompe est contenue dans un dispositif relativement classique mais plus petit que les autres pompes filaires. Le réservoir s'insère dans ce dispositif et est relié au cathéter par une tubulure au choix, de 50 cm ou d'1m de longueur. On n'utilise pas ici de technologie sans fil entre un pod et une télécommande.

Ce choix a sans doute été motivé par le fait que la pompe puisse être mise à jour et une communication sans fil aurait pu poser des problèmes de sécurité.

La pompe présente une interface intuitive et un écran relativement grand.

Tandem a développé ses propres connecteurs sur la base du Luer-lock qui permettent un remplissage 30 secondes plus rapide et une économie de 4,4 unités d'insuline selon le laboratoire. (102)

La version actuelle, hors essai clinique intègre déjà une technologie appelée Basal-IQ qui va d'elle-même réduire ou suspendre les injections d'insuline si elle prédit que la décroissance de la glycémie est à-même de finir en hypoglycémie.

(2) Le capteur : Dexcom G6 (voir plus haut)

(3) Contrôle IQ

Dans le Cadre de l'essai, la pompe contient le programme Contrôle IQ qui corrigera à la fois les baisses et les hausses de glycémies. Si le système reste une boucle fermée, il faut encore lui indiquer l'activité physique et les repas avec la teneur estimée en glucides pour qu'il remplisse sa fonction au mieux. (103) (104)

Pour ce qui est des corrections, le système corrigera une hyperglycémie en utilisant en premier lieu une augmentation de l'insuline basale, si cela n'est pas suffisant, elle utilisera des micro-bolus allant jusqu'à 0.3 unités d'insuline qui pourront être répétés (103). Si malgré ces micro-bolus, l'hyperglycémie ne se corrige pas, la pompe émettra une alerte pour proposer un bolus adapté. (104)

Dans le cadre des hypoglycémies, la pompe va diminuer l'insuline basale en fonction de la baisse de la glycémie et peut spontanément décider de suspendre l'injection momentanément si besoin. De même que pour l'hyper, si les actions de la pompe ne suffisent pas, une alarme se déclenche et demande à l'utilisateur un resucrage en indiquant la quantité de sucre à apporter estimée. (103)

Pour ce qui est des repas, l'utilisateur indique à la pompe une quantité de glucides pour le repas et la pompe va calculer un bolus approprié en fonction de la glycémie et de la tendance actuelle, ce sera ensuite à l'utilisateur de valider le bolus. (104)

Lors d'une activité physique renseignée par l'utilisateur, Contrôle IQ va diminuer l'insuline basale une heure avant et 2 heures après l'activité pour avoir un objectif glycémique à 1.60 mg/dl.

Avec les avancées technologiques et techniques successives, les patients diabétiques de type 1 sont passés d'un destin rapidement funeste à l'état de patients souvent experts pour leur maladie. L'impact des techniques est moindre sur les patients des autres types de diabète mais la surveillance et l'amélioration des traitements ont permis d'améliorer grandement la qualité de vie et la facilité de suivi du traitement.

V. Discussion

L'évolution au cours de l'histoire de la compréhension des diabètes a permis d'en distinguer de nombreux types d'origine et aux conséquences variables. S'il est défini par un état d'hyperglycémie chronique, on lui connaît de nombreuses origines et certaines restent encore à découvrir.

Une fois le diabète défini, le pas suivant était celui de son traitement, la plus grosse étape fut réalisée en 1921 avec la découverte et la production de l'insuline. Les nouveaux traitements s'accumulent et on ne compte aujourd'hui pas moins de 6 grandes familles de traitement contre le diabète.

En raison de la marge thérapeutique étroite de l'insuline, avoir un traitement n'est pas suffisant, il faut pouvoir contrôler son efficacité et l'adapter au mieux. C'est là qu'intervient la mesure des concentrations de glucose dans les divers liquides biologiques (sang, liquide interstitiel, urine, liquide lacrymal). Avoir une parfaite connaissance des concentrations de glucose est la clé de l'adaptation parfaite d'un traitement antidiabétique. Dans cette optique, de nombreuses techniques ont été développées de la liqueur de Fehling aux techniques électrochimiques pour un monitoring de plus en plus précis et des adaptations de plus en plus fines. Si l'insuline a réglé bien des problèmes, elle en a aussi créé de nouveaux. Avant son isolement et sa synthèse en laboratoire, il ne fallait surveiller que les hyperglycémies. Après son arrivée, de nouveaux problèmes surgissent comme les hypoglycémies médicamenteuses qu'il faut éviter car on sait que si l'hyperglycémie complique la vie sur le long terme, l'hypoglycémie peut en priver rapidement le patient. Avec le développement de ces traitements l'importance de contrôler la glucosurie puis la glycémie s'est fait sentir.

Nous tournons aujourd'hui une nouvelle page de cette histoire, les diabétiques, s'ils sont compliants meurent beaucoup moins du diabète que de ses complications, le but est aujourd'hui d'obtenir un contrôle glycémique le plus poussé possible pour retarder l'apparition de ces complications.

Dans cette optique, les laboratoires travaillent maintenant sur des capteurs de glucose interstitiels pour que les mesures n'engendrent que peu de risques de contamination (par rapport à un capteur de glucose sur sang veineux qui implique une voie d'entrée des pathogènes directement vers le sang augmentant grandement les risques de bactériémie ou virémie) et ne soient pas contraignantes (l'utilisation d'une mesure sous-cutanée relativement superficielle permet de ne pas ou peu stimuler les nocirécepteurs superficiels là où une solution intraveineuse est beaucoup plus contraignante du fait de la profondeur de l'insertion). Les travaux de Neith Radcliffe entre autres permettent à présent de relier ces capteurs aux dispositifs d'administration d'insuline et d'en adapter le fonctionnement, on parle alors de boucle fermée à défaut d'avoir un pancréas artificiel, ce terme a été écarté par les industriels car il sous-entend un dispositif interne qui reste contraignant et augmente les risques de septicémies. Des projets aboutis voient déjà le jour et ces dispositifs sont sur le point de changer totalement la prise en charge des patients diabétiques.

Si l'option idéale est d'arriver à recréer des pancréas naturels qui ne seraient pas rejetés par les hôtes (dans le cadre du diabète de type 1) ou d'arriver à réduire ou annuler les résistances à l'insuline dans les autres types de diabètes, ces systèmes en boucle fermée sont ceux qui cristallisent aujourd'hui l'espoir de nombreux diabétiques. Les

recherches sur la production d'organes in vitro via une culture de cellules souches propres au patient se poursuivent mais progressent lentement car dans le cas du diabète de type 1, il faut arriver à identifier la protéine reconnue comme antigène et à produire des cellules fonctionnelles sans cette cible de l'auto-immunité.

Des nouvelles classes médicamenteuses se développent pour les autres types de diabète mais dans le DT2, l'insulinorésistance reste très souvent multifactorielle et ne peut être réglée par une seule molécule miracle.

L'avenir rationnel des moyens de mesure du glucose réside dans les capteurs qui se perfectionnent de plus en plus et dans les algorithmes permettant d'équilibrer au mieux l'administration d'insuline en fonction des données en temps réel. Dans cette optique et dans un monde où le digital prend une place de plus en plus grandissante, les questions de cybersécurité se posent car la machine peut devenir une arme et le patient peut être pris en otage si une brèche se présente. Les dispositifs non connectés à internet sont donc pour le moment à privilégier mais une connexion Bluetooth sécurisée est-elle suffisante pour garantir la sécurité du patient ?

VI. Conclusion

Au cours de l'histoire, les médecins sont passés de l'observation du comportement des animaux en réaction aux urines de patients dont ils ne comprenaient pas la maladie à diverses théories de plus en plus précises quant à l'origine du diabète.

Les Egyptiens furent les premiers à décrire les symptômes du diabète et on note une forte prévalence de la maladie dans leur pays dans l'antiquité liée à la grande consommation de féculents. Ils soignent symptôme par symptôme et suivent leur expression pour déterminer si les traitements sont les bons.

Les Indiens quant à eux identifiaient les diabétiques via la polyphagie, la polydipsie et le goût sucré de leurs urines recherchées par les fourmis. Les traitements sont alors composés de prières et de remèdes à base de plantes. Le diabète est alors appelé Madu mehe.

Chez les Grecs, on posera une théorie dite des humeurs et on commence à connaître le corps, si on situe le problème comme étant d'origine digestive, on n'identifie pas clairement l'organe. Les médecins identifient les malades par les traces d'urines sur lesquelles viennent se poser les mouches. Que ce soit chez les Grecs ou les Indiens, on identifie les malades comme faisant partie des castes supérieures. Les idées des médecins grecs seront déterminantes jusqu'à l'époque des Lumières où elles seront enfin remises en question.

Avec l'avènement de la rigueur scientifique, les progrès sont nombreux, on redécouvre le sucre dans les urines puis dans le sang et chacun va de son grain de sel quant aux traitements qui seront plus ou moins destructeurs. Au XIX^{ème} siècle, tous s'accordent sur le fait qu'un régime est nécessaire. On identifie 2 principaux types de diabètes dont un que l'on n'arrive pas à améliorer.

Les progrès de la chimie vont faciliter la recherche des sucres et donc le suivi des traitements, d'abord en faisant évaporer les urines pour déterminer la masse de sucre puis en le mettant en évidence (liqueur de Fehling). L'évolution des connaissances permettra enfin d'identifier le pancréas comme responsable de la maladie, de synthétiser de l'insuline mais aussi de mieux surveiller les concentrations de glucose dans les urines puis le sang.

Il faut attendre la fin des années 1800 pour avoir des moyens de mesure des concentrations de sucre dans les urines efficaces en laboratoire et la fin des années 1900 pour que les malades puissent surveiller ces concentrations à domicile sans peine.

En découvrant l'insuline, on sauve de nombreux diabétiques de type 1 que l'on ne pouvait aider jusque-là mais l'hormone ayant une marge thérapeutique étroite, on doit monitorer la glycémie encore plus finement. Bientôt 100 ans après la découverte de l'insuline, les objectifs sont maintenant de mettre en lien la mesure de la glycémie et l'injection d'insuline sans intervention de l'homme.

Les pistes d'avenir consistent en des systèmes autogérés appelés boucles fermées mais aussi en la synthèse de pancréas naturels qui ne seraient pas détruits par les hôtes. En attendant d'y arriver, la mesure des concentrations de glucose dans les liquides biologiques permet chaque jour l'adaptation plus fine des traitements, un meilleur équilibre glycémique global et donc la réduction des comorbidités liées aux diabètes. L'objectif est aujourd'hui d'obtenir des mesures hyper précises pour que les systèmes intelligents puissent se développer et soutenir les patients diabétiques.

L'observation des symptômes puis la mesure des concentrations de glucose ont permis de sauver des millions de vie en permettant un meilleur équilibre glycémique et

réduisant drastiquement la fréquence des complications classiques du passé telles que les gangrènes, les infections à répétitions et la cécité chez les patients diabétiques peu importe leur type.

L'évolution de ces techniques s'oriente vers des moyens de mesure de moins en moins invasifs et de plus en plus connectés, il faudra cependant se pencher vers la sécurité du patient et la question de l'utilisation des données qui ne doivent pas pouvoir être récupérées par des tiers (assureurs, banques, etc.) mais disponibles uniquement pour le patient et les professionnels de santé concernés.

VII. Bibliographie

1. WHO. WHO | Diabetes programme. [En ligne] [Citation : 29 03 2019.] <http://www.who.int/diabetes/en/>.
2. Ameli. Diagnostic du diabète. [En ligne] Ameli. [Citation : 19 09 2019.] <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diagnostic/diagnostic-diabete>.
3. International diabetes Federation. IDF. [En ligne] International diabetes Federation. [Citation : 29 09 2019.] <https://idf.org/>.
4. *Assurance-maladie : le coût du diabète risque de s'envoler*. Godeluck, Solveig. 2016, Les Echos, p. 08.
5. Ruffin, Jean christophe. *Globalia*. s.l. : folio, 2004.
6. Jean-Jacques, Peumery. *Histoire illustrée du diabète: de l'antiquité à nos jours*. Paris : R. Dacosta, 1987.
7. Medarus. MEDECINE PHARAONIQUE. [En ligne] Medarus. [Citation : 04 08 2019.] <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/medphar.html>.
8. Guillon-Metz Françoise, Marre Michel , Raymond Gérard. *Les grands diabétiques de l'histoire: essai*. s.l. : Open WorldCat, 2017.
9. legeneraliste.fr. 10 000 ans de médecine (5) - Aux sources de la médecine ayurvédique. [En ligne] legeneraliste.fr, 09 08 2015. [Citation : 04 08 2019.] https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2015/08/09/aux-sources-de-la-medecine-ayurvedique_274626.
10. Temple, Robert K. G. *Le génie de la Chine: 3000 ans de découvertes et d'inventions*. Arles : Ph. Picquier, 2007.
11. Medarus. HIPPOCRATE le Grand. [En ligne] [Citation : 10 11 2019.] <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/hippocrate.html>.
12. Benmakhlof, Ali. Avicenne, Galien, Académie du Royaume du Maroc/Académie française de Pharmacie. 2015.
13. Androustos. Théophile Protospatharios: un précurseur byzantin de l'urologie. *Andrologie*. 09 2005, pp. 316-323.
14. Medarus. Arrêtée de Cappadoce. [En ligne] [Citation : 19 08 2019.] http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/aretee_cappadoce.htm.
15. *Le rôle de la médecine byzantine dans l'histoire de la médecine*. Ioanna, Savvinidou. https://www.researchgate.net/publication/301843020_Le_role_de_la_medecine_byzantine_dans_l'histoire_de_la_medecine, 2014, Mars, Desmos.
16. M., Ahmed Awad. History of diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*. 04 2002, pp. 373-378.
17. Rivat, Isabelle ROUGERIE. *La médecine au Moyen-âge, entre croyance et science*. Paris : s.n., 2017.
18. medarus.org. La médecine de la Renaissance du XVe et du XVIe siècles . [En ligne] medarus.org. [Citation : 08 01 2019.] http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/divers_institutions/medecine_3_renaissance.html.
19. Medarus. Ambroise PARÉ. [En ligne] [Citation : 15 01 2019.] <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pare.html>.

20. —. PARACELSE alias Philippus Auréolus Théophrastus Bombast von Hohenheim. [En ligne] [Citation : 18 06 2019.] <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/paracelse.html>.
21. Tattersall, Robert. *Diabetes: The Biography (Biographies of Disease)*. Oxford : Oxford University Press, 2009.
22. Paulier, Armand B. et Hétet, Frédéric. *Traité élémentaire de médecine légale, de jurisprudence médicale, et de ...* 1881.
23. Rigaud, Pr Daniel. *100 idées pour accompagner votre enfant diabétique*. 2016.
24. Medarus. François BOISSIER de SAUVAGES de LACROIX. [En ligne] [Citation : 15 04 2019.] http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/Medecins_Montpellier/boissier-de_sauvages.htm.
25. Medarus . William CULLEN. [En ligne] Medarus . [Citation : 19 08 2019.] http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/cullen_w.htm.
26. Medarus. Famille Frank. [En ligne] [Citation : 05 04 2019.] <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/frank.htm>.
27. Blanchet, J. *Diabète sucré, de son traitement et de sa guérison*. s.l. : Hachette BnF, 1877.
28. bouchardat, Apollinaire. *De la Glycosurie ou diabète sucré, son traitement hygiénique, avec notes et documents: sur la nature et le traitement de la goutte*. s.l. : Hachette livre BnF, 1883.
29. PEUMERY**, Dr Jean-Jacques. *Charles-Louis-Arthur Barreswil (1817-1870) et les sciences médicales*. 2010.
30. wikimonde. Réaction de Fehling - Wikimonde. [En ligne] [Citation : 14 04 2019.] https://wikimonde.com/article/R%C3%A9action_de_Fehling.
31. Wikipédia. Claude Bernard. [En ligne] Wikipédia, 05 04 2019. [Citation : 14 04 2019.] https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Claude_Bernard&oldid=158167808.
32. Minkowski. *Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation*. 1990.
33. Hirsch, Irl B. INTENSIVE TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES. *Medical Clinics of North America*. 07 1998, pp. 689-719.
34. Christian Perier a, Guy Hue b, Jean-Paul Chapelle c, M ichele Bordas-Fonfrede d, Philippe Gillery e,* Groupe de travail „Standardisation des dosages d'hémoglobine glyquée,, Section „Assurance de qualité,, de la Société française de biologie clinique. *HbA1c : VERS ANALYTIQUE ET UN CONSENSUS ET SEMEIOLOGIQUE* . Mai 1999.
35. Anne Hay-Lombardie, Edith Bigot-Corbel. Biomarqueurs permettant le suivi de l'équilibre glycémique du patient diabétique. [éd.] Elsevier. *Revue francophone des laboratoires*. Mai 2018.
36. Wikipédia. Réarrangement d'Amadori. [En ligne] Wikipédia. [Citation : 03 10 2019.] https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9arrangement_d%27Amadori&oldid=150371957.
37. A., Cahour. *METHODE DE REFERENCE PAR CHROMATOGRAPHIE GAZ-LIQUIDE POUR LE DOSAGE DE LA GLYCEMIE*. s.l. : Elsevier, 1974.
38. FAURE, Professeur Patrice. Chapitre 2 : Méthodes d'étude du glucose en biologie. [En ligne] 2011. [Citation : 19 08 2019.] http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/faure_patrice/faure_patrice_p02/faure_patrice_p02.pdf.
39. Nathan D. M., Kuenen J. , Borg R. etc. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. Aout 2008, pp. 1473-1478.

40. *Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study.* Borg R1, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, Nerup J, Borch-Johnsen K, Witte DR et Group., ADAG Study. 27 04 2010, Diabetes.
41. Un lecteur de glycémie et d'HbA1c. *Revue Francophone des laboratoires* . septembre 2014.
42. Leninger-Muller, Brigitte. *Cours sur les marqueurs biologiques du suivi du diabète.* Vandoeuvre-les-Nancy : s.n., 2019.
43. Magazine Science. Diagnostic et surveillance biologique du diabète » Magazine Science. [En ligne] Magazine Science, 01 12 2018. [Citation : 10 03 2019.] <https://www.magazinescience.com/biologie/diagnostic-surveillance-biologique-diabete/>.
44. *Néphélométrie-turbidimétrie.* Borderie, Didier. 16 05 2007, EMC Biologie médicale.
45. Chu rouen. Néphélométrie et turbidimétrie. [En ligne] [Citation : 27 05 2019.] <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/nephelometrie-et-turbidimetrie>.
46. Méthode OIV-MA-BS-28. RECUEIL DES METHODES INTERNATIONALES D'ANALYSE DES BOISSONS SPIRITUEUSES D'ORIGINE VITIVINICOLE. [En ligne] 2009. [Citation : 26 05 2019.] <http://www.oiv.int/public/medias/2654/oiv-ma-bs-28.pdf>.
47. Ackerman, Edward, Williams. Comparison of Benedict's Solution, Clinitest, Tes-Tape and Clinistix. [En ligne] 07 09 1958. [Citation : 18 09 2019.] <https://doi.org/10.2337/diab.7.5.398>.
48. Graff's Textbook of Routine Urinalysis and Body Fluids. Chemical Analysis of Urine. *Graff's Textbook of Routine Urinalysis and Body Fluids.*
49. ResearchGate. Figure 3 : Le cycle de Krebs. Le cycle tricarboxylique ou cycle de... [En ligne] ResearchGate. [Citation : 09 08 2019.] https://www.researchgate.net/figure/Le-cycle-de-Krebs-Le-cycle-tricarboxylique-ou-cycle-de-Krebs-est-un-carrefour_fig2_30518993.
50. scholar, semantic. *Graff's Textbook of Routine Urinalysis and Body Fluids.* 27 11 2009.
51. Acetest. [En ligne] [Citation : 19 04 2019.] <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Acetest>.
52. Vidal. VIDAL - GLUCOFIX B-KETONE SENSOR bdlette. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/148584/glucofix_b_ketone_sensor_bdlette_mauve_2fl_5/.
53. Académie montpellier. RAPPELS D'IODOMETRIE. [En ligne] [Citation : 09 07 2019.] <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/Tp/IODOMETRIERAPPELS.html>.
54. lachimie.fr. iodométrie. [En ligne] [Citation : 09 07 2019.] <https://www.lachimie.fr/solutions/oxydoreduction/iodometrie.php>.
55. Vivre Avec Un Diabete. Musée du diabète, pour découvrir l'évolution du matériel de traitement du diabète. Aiguilles, autopiqueurs, lecteurs de glycémie et bien plus ! [En ligne] Vivre Avec Un Diabete. [Citation : 23 04 2019.] <http://www.vivreavecundiabete.com/blog/album-photos-musee-du-diabete/>.
56. Lahaye, Pierre. *Evaluation du dispositif Freestyle libre® en vie réelle, après prescription hospitalière initiale au Centre Hospitalier Régional de Thionville* . Thionville : s.n., 2018.
57. RFL. Autoglycémie: la technique biocapteur. [éd.] ScienceDirect Journals (Elsevier). *Revue Francophone des laboratoires*. Mai 1999, Vol. 313, p. 60.

58. Vidal. VIDAL - FREESTYLE OPTIUM électrode. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/109456/freestyle_optium_electrode_b_100/.
59. Vidal . VIDAL - FREESTYLE OPTIUM BETA-CETONES électrode. [En ligne] Vidal . [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/109457/freestyle_optium_beta_cetones_electrode_b_10/.
60. Vidal. VIDAL - GLUCOFIX ID bdlette pour lecteur de glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/99184/glucofix_id_bdlette_pour_lecteur_de_glycemie_b_50/.
61. —. VIDAL - GLUCOFIX PREMIUM lecteur glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/121041/glucofix_premium_lecteur_glycemie/.
62. —. VIDAL - ACCU CHEK PERFORMA bdlette. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/82753/accu_chek_performa_bdlette_2fl_50/.
63. —. VIDAL - ACCU CHEK GUIDE lecteur glycémie mg/dl. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/194700/accu_chek_guide_lecteur_glycemie_mg_dl_b_1/.
64. —. VIDAL - ACCU CHEK MOBILE lecteur glycémie tout en un. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/116506/accu_chek_mobile_lecteur_glycemie_tout_en_un/.
65. —. VIDAL - BGSTAR lecteur glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/109046/bgstar_lecteur_glycemie/.
66. —. VIDAL - ONE TOUCH SELECT PLUS bdlette réactive autosurveillance glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/175484/one_touch_select_plus_bdlette_reactive_auto_surveillance_glycemie_2fl_50/.
67. —. VIDAL - PIC GLUCOTEST bdlette réactive. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/183036/pic_glucofest_bdlette_reactive_b_50/.
68. —. VIDAL - FREESTYLE PAPILLON EASY électrode. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/85694/freestyle_papillon_easy_electrode_2fl_50/.
69. —. VIDAL - FREESTYLE PAPILLON VISION lecteur glycémie sans calibration. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/105654/freestyle_papillon_vision_lecteur_glycemie_sans_calibration/.
70. Diabète Infos. Diabète et mesure du glucose en continu (CGM / MGC) Diabete-Infos.fr. [En ligne] Diabète Infos. [Citation : 10 Mars 2019.] <https://diabete-infos.fr/mesure-du-glucose-en-continu/>.
71. *Le glucose dans le liquide interstitiel*. Guerci, Pr Bruno. 57, Mars 2012, Diabète & obésité, Vol. 7.
72. Diabète Infos. Dexcom G4® Platinum, combien ça coûte ? Quel Prix ? - Diabete-Infos.fr. [En ligne] Diabète Infos, 16 Mars 2017. [Citation : 10 Mars 2019.] <https://diabete-infos.fr/prix-dexcom-g4-platinum-combien-ca-coute/>.
73. —. Dexcom G5® Mobile, combien ça coûte ? Quel prix ? - Diabete-Infos.fr. [En ligne] Diabète Infos, 26 février 2017. [Citation : 10 Mars 2019.] <https://diabete-infos.fr/prix-dexcom-g5-mobile-combien-ca-coute/>.

74. DEXCOM. Dexcom G4 guide d'utilisation. [En ligne] 2018. [Citation : 05 03 2019.] https://www.dexcom.com/sites/dexcom.com/files/international/user_guides/LBL-011881_Rev04-UG-G4-PLATINUM-MMOL_FRCA.pdf.
75. dinno Santé. Dexcom G4® PLATINUM, système de mesure continue du glucose (MCG). [En ligne] 2017. [Citation : 08 mai 2019.] <https://www.dinnosante.fr/fre/97/dexcom>.
76. Diabète Infos. Guardian Connect de Medtronic : Combien ça coûte ? - Diabete-Infos.fr. [En ligne] Diabète Infos, 17 07 2017. [Citation : 10 03 2019.] <https://diabete-infos.fr/cout-guardian-connect-medtronic/>.
77. Medtronic. Guide de démarrage Guardian Connect. [En ligne] decembre 2016. [Citation : 01 12 2019.] <https://guardianconnect.medtronic-diabete.com/files/gb/2017/03/medtronic-guardian-connect-quick-start-guidewe.pdf>.
78. josereyes. iPro2 Professional CGM. [En ligne] 18 12 2012. [Citation : 09 05 2019.] <http://www.professional.medtronicdiabetes.com/ipro2-professional-cgm>.
79. Diabétiques, La Fédération Française des. Le Système MINIMED 640 G sera remboursé à partir du 1er mars 2018. [En ligne] 16 02 2018. [Citation : 11 11 2019.] <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/le-systeme-minimed-640-g-sera-rembourse-a-partir-du-1er-mars-2018>.
80. Medtronic. Systeme Minimed 640 G. [En ligne] 2019. [Citation : 25 11 2019.] <https://www.medtronic-diabetes.be/fr/therapie-par-pompe-a-insuline/systeme-minimed-640g>.
81. Vidal. VIDAL - FREESTYLE LIBRE lecteur glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/181279/freestyle_libre_lecteur_glycemie/.
82. Société Francophone du Diabète. FreeStyle Libre : modalités de prescription | Société Francophone du Diabète. [En ligne] Société Francophone du Diabète, 18 05 2017. [Citation : 15 03 2019.] <https://www.sfdiabete.org/actualites/medical/freestyle-libre-modalites-de-prescription>.
83. MiaoMiao. MiaoMiao. [En ligne] 2018. [Citation : 10 11 2019.] <https://miaomiao.cool/?lang=fr>.
84. Ambrosia Systems Inc. Waterproof Nightrider BluCon. [En ligne] 2018. [Citation : 10 12 2019.] <https://www.ambrosiasys.com/product/waterproof-nightrider-blucon/>.
85. Diab'Aide. *Miao Miao*  *GNSentry*  *Blucon*. 2019.
86. Diab'aide. Closed-LOOP | Omnipod x Freestyle Libre. [En ligne] 10 07 2019. [Citation : 10 09 2019.] <https://www.youtube.com/watch?v=Wp2oXVDIzbg>.
87. Riley Link. Get riley link. [En ligne] 2018. [Citation : 11 11 2019.] <https://getrileylink.org/product/rileylink433>.
88. Thelliez, Benoît. FreeStyle Libre 2 en approche. [En ligne] Le pharmacien de France, 4 10 2018. [Citation : 10 04 2019.] <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/freestyle-libre-2-en-approche>.
89. Gauthier, Yolande. FreeStyle Libre : mise à jour prévue avant l'été. *FreeStyle Libre : mise à jour prévue avant l'été*. [En ligne] 03 04 2019. [Citation : 11 07 2019.] <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/190403-freestyle-libre-mise-a-jour-prevue-avant-l-ete.html>.
90. Diabète Infos. Le premier capteur implantable de mesure du glucose en continu arrive en France - Diabete-Infos.fr. [En ligne] Diabète Infos, 10 04 2017. [Citation : 10 03 2019.] <https://diabete-infos.fr/eversense-premier-capteur-implantable-de-mesure-glucose-continu/>.

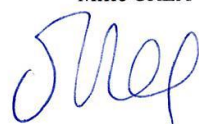

91. FDA. Glucowatch G2 biographer. [En ligne] 2002. [Citation : 11 12 2019.] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P990026S008b.pdf.
92. Journal du Geek. [CES 2017] K'Track Glucose : un tracker connecté pour prendre sa glycémie sans se piquer. [En ligne] Journal du Geek, 07 01 2017. [Citation : 05 05 2019.] <https://www.journaldugeek.com/2017/01/07/ces-2017-ktrack-glucose-un-tracker-connecte-pour-prendre-sa-glycemie-sans-se-piquer/>.
93. Diabetes-info. Montre K'Watch Glucose et mesure du glucose en continu. [En ligne] 18 12 2019. [Citation : 11 06 2019.] <https://diabete-infos.fr/kwatch-glucose-montre-mgc/>.
94. FFD. UN PROJET GOOGLE DE LENTILLES DE CONTACT POUR MESURER LE DIABÈTE. [En ligne] Fédération Française des diabétiques, 19 02 2014. [Citation : 05 06 2019.] <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/un-projet-google-de-lentilles-de-contact-pour-mesurer-le-diabete>.
95. Perrin, Emmanuel. Diabète : un appareil de mesure du glucose par les larmes. [En ligne] 24 03 2011. [Citation : 07 05 2019.] https://www.maxisciences.com/diabete/diabete-un-appareil-de-mesure-du-glucose-par-les-larmes_art13426.html.
96. Meditech. ClearPath DS-120® for the detection. [En ligne] 09 2014. [Citation : 11 02 2019.] <http://www.io.nih.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2658.3f42b0af.ClearPathFINAL.pdf>.
97. Diabeloop. Entreprise. [En ligne] Diabeloop. [Citation : 05 05 2019.] <https://www.diabeloop.fr/entreprise>.
98. —. Foire aux questions. [En ligne] Diabeloop. [Citation : 05 05 2019.] <https://www.diabeloop.fr/faq>.
99. Kaleido. Kaleido. [En ligne] Kaleido, 01 01 2018. [Citation : 05 05 2019.] <https://www.hellokaleido.com/en>.
100. T1Dlife. Dexcom G6 Review. [En ligne] 06 11 2018. [Citation : 12 05 2019.] <https://typeonediabetic-life.com/2018/11/06/dexcom-g6-review/>.
101. Diabète Infos. Freelifx Kid AP : Mon enfant teste un pancréas artificiel - Diabète Infos. [En ligne] Diabète Infos, 02 12 2018. [Citation : 05 05 2019.] <https://diabete-infos.fr/freelifx-kid-ap/>.
102. Diabetesnet.com. Tandem t:slim X2. [En ligne] Diabetesnet.com. [Citation : 05 05 2019.] <https://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/insulin-pumps/current-pumps/tandem-tslimx2>.
103. Diab'aide. Un pancréas artificiel pour les enfants ! [En ligne] 19 02 2019. [Citation : 06 07 2019.] <https://www.youtube.com/watch?v=KyyRfrJpTX8>.
104. Gopisetty, Ruiyan Wang and Divya. Tandem's Control-IQ Hybrid Closed Loop Algorithm Submitted to FDA. [En ligne] 8 12 2019. [Citation : 20 12 2019.] <https://diatribe.org/tandem-s-control-iq-hybrid-closed-loop-algorithm-submitted-fda>.
105. Réseau Diabète Midi Pyrénées, DIAMIP sur les 3 derniers mois. *Correspondance entre HbA1c (%) et moyenne des glycémies (g/l)*. Mai 2016.
106. info.fr, Diabetes. Coût du système Medtronic MiniMed® 640G. [En ligne] Diabetes info.fr, 6 Mars 2017. [Citation : 3 Mars 2019.] <https://diabete-infos.fr/cout-medtronic-minimed-640g/>.
107. *Apollinaire Bouchardat et le diabète*. François CHAST, Gérard SLAMA. N° 3, 2007, HISTOIRE DES SCIENCES MÉDICALES, Vol. TOME XLI, p. 287.
108. Wikipédia. Ferricyanure. [En ligne] Wikipédia, 17 05 2018. [Citation : 10 03 2019.] <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ferricyanure&oldid=148550430>.
109. —. Frederick Sanger. [En ligne] Wikipédia, 23 11 2018. [Citation : 14 04 2019.] https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Frederick_Sanger&oldid=154191025.

110. Dexcom. Dexcom G6 User's guide. San Diego : Dexcom, 2019.
111. Wikipédia. Glucomètre. [En ligne] Wikipédia, 24 02 2019. [Citation : 10 03 2019.] <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glucom%C3%A8tre&oldid=157024059>.
112. Wikipedia. John Rollo. [En ligne] Wikipedia, 01 09 2018. [Citation : 05 04 2019.] https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Rollo&oldid=857586635.
113. Diabète Infos. K'Watch Glucose : La montre qui mesure la glycémie. [En ligne] Diabète Infos, 06 07 2017. [Citation : 29 04 2019.] <https://diabete-infos.fr/ktrack-glucose-montre-qui-mesure-la-glycemie/>.
114. Superprof Ressources. L'Oxyde de Cuivre II. [En ligne] Superprof Ressources, 02 03 2018. [Citation : 14 04 2019.] <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/tout-niveau/dictionnaire/tout-savoir-sur-compose-cuivre-oxygene.html>.
115. Commission européenne. La directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants. Luxembourg : Commission européenne, 1995.
116. Dexcom. Dexcom G5 guide d'utilisation. [En ligne] 2018. [Citation : 06 03 2019.] https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/OUS+Specific+PDFs/2018+Q1+IFU+Updates/LBL013308+Rev+004+UG%2C+G5+Mobile+System+OUS+mngdl_FR+Web.pdf?_ga=2.199657774.1428899856.1557321184-1912348715.1557321184.
117. cliniqu, Author links open overlay panelChristianPérierGuyHuebJean-PaulChapelleMichèleBordas-FonfrèdedPhilippeGilleryeGroupe de travail «Standardisation des dosages d'hémoglobine glyquée» Section «Assurance de qualité» de la Société française de biologie. HbA1C: Vers un consensus analytique et sémiologique. *Revue Française des Laboratoires*. 5 1999, pp. 55-56.
118. Vitros. Réactif VITROS Chemistry Products mALB. Buckinghamshire : Vitros, 2009.
119. RCSB: PDB-101. PDB101: Molecule of the Month: Insulin. [En ligne] RCSB: PDB-101. [Citation : 07 09 2019.] <http://pdb101.rcsb.org/motm/14>.
120. Science amusante. Réactif de Fehling - scienceamusante.net. [En ligne] [Citation : 04 04 2019.] http://wiki.scienceamusante.net/index.php?title=R%C3%A9actif_de_Fehling.
121. Wikipédia. Réfractométrie. [En ligne] Wikipédia. [Citation : 14 04 2019.] <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9fractom%C3%A9trie&oldid=156495596>.
122. SENSITIVE SCREENING METHOD FOR NEONATAL HYPOGLYCAEMIA. Loke et Lun. 4, 1986, SINGAPORE MEDICAL JOURNAL, Vol. 27, p. 5.
123. Nemauro medical. SugarBEAT®. [En ligne] Nemauro medical . [Citation : 09 09 2019.] <https://nemauromedical.com/sugarbeat/>.
124. Dufaitre-Patouraux, Vague et Lassmann-Vague. Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique : historique et état actuel. *Diabetes & Metabolism*. 04 2003, pp. 2S7-2S14.
125. Vidal. VIDAL - ACCU CHEK GUIDE CONTROL sol contrôle pour lecteur de glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/194702/accu_chek_guide_control_sol_contrôle_pour_lecteur_de_glycemie_2fl_2_5ml/.
126. —. VIDAL - ACCU CHEK MOBILE cassette. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/116507/accu_chek_mobile_cassette_b_2x50/.
127. —. VIDAL - ACCU CHEK PERFORMA lecteur glycémie mg/dl. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.]

- https://www.vidal.fr/parapharmacie/82750/accu_chek_performa_lecteur_glycemie_mg_dl_b_1/.
128. —. VIDAL - ACCU CHEK PERFORMA NANO lecteur glycémie mg/dl. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.]
https://www.vidal.fr/parapharmacie/110647/accu_chek_performa_nano_lecteur_glycemie_mg_dl/.
129. —. VIDAL - DINNO PREMIER lecteur de glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/171435/dinno_premier_lecteur_de_glycemie/.
130. —. VIDAL - FREESTYLE OPTIUM NEO lecteur glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.]
https://www.vidal.fr/parapharmacie/132095/freestyle_optium_neo_lecteur_glycemie/.
131. —. VIDAL - GLUCOFIX B-KETONE SENSOR bdlette. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.]
https://www.vidal.fr/parapharmacie/148584/glucofix_b_ketone_sensor_bdlette_mauve_2fl_5/.
132. —. VIDAL - GLUCOFIX ID kit pour lecteur de glycémie. [En ligne] Vidal. [Citation : 28 04 2019.] https://www.vidal.fr/parapharmacie/99180/glucofix_id_kit_lecteur_de_glycemie/.
133. Tandem diabetes. tslim X2 Insulin Pump with Dexcom G6 CGM Get Started. [En ligne] Tandem diabetes. [Citation : 05 05 2019.]
<https://www.tandemdiabetes.com/products/t-slim-x2-insulin-pump>,
<https://www.tandemdiabetes.com/products/t-slim-x2-landing-page-G6>.
134. Wikipedia. Matthew Dobson (physician). [En ligne] Wikipedia. [Citation : 05 04 2019.]
[https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Matthew_Dobson_\(physician\)&oldid=862649077](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Matthew_Dobson_(physician)&oldid=862649077).
135. Vaubourdolle et Porquet. *Biochimie, hématologie*. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2013.
136. jacques, Pneumery Jean. *Histoire illustrée du diabète*. s.l. : Da costa, 1987.
137. Medarus. Langerhans. [En ligne] [Citation : 17 05 2019.]
<http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/langerhans.htm>.
138. Joubert, Docteur Michael. LE FREESTYLE LIBRE (SYSTÈME FLASH GLUCOSE MONITORING) UNE INNOVATION POUR L'AUTO-SURVEILLANCE DU DIABÈTE. [En ligne] CEED, octobre 2014. [Citation : 12 10 2019.] <http://www.ceed-diabete.org/blog/le-freestyle-libre-systeme-flash-glucose-monitoring-une-innovation-pour-lauto-surveillance-du-diabete/>.
139. federation des diabétiques. LE FREESTYLE LIBRE SERA REMBOURSÉ À PARTIR DU 1ER JUIN 2017. [En ligne] 05 2017. [Citation : 05 06 2019.]
<https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/le-freestyle-libre-sera-rembourse-a-partir-du-1er-juin-2017>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12 / 02 / 2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par : PERELLO Adrien</p> <p>Sujet : Histoire des méthodes de mesure et de suivi du diabète, de l'antiquité aux stratégies innovantes de nos jours</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mme LENINGER-MULLER BRIGITTE, Professeur des Universités Directeur : Dr TERESA CREA, Médecin endocrinologue Juges : Mr JACQUOT PIERRE-OLIVIER, Pharmacien Mr GRAVOULET JULIEN, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>Mme LENINGER-MULLER Mme CREA</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 10.01.2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 16.01.2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11046</p>

N° d'identification : 11046

TITRE

**HISTOIRE DES MÉTHODES DE MESURE ET DE SUIVI DU DIABÈTE, DE
L'ANTIQUITÉ AUX STRATÉGIES INNOVANTES DE NOS JOURS**

Thèse soutenue le 12/02/2020

Par PERELLO ADRIEN

RESUME :

Depuis les premières évocations du diabète en passant par l'utilisation des fourmis, mouches et des chiens, les techniques de surveillance des symptômes puis des concentrations en glucose des différents liquides biologiques n'ont cessé d'évoluer. Dans cette thèse, je cherche à montrer cette évolution et à décrire les techniques utilisées pour obtenir un monitoring poussé des concentrations de glucose qui permettra de simplifier et d'adapter au mieux la mise en place, le suivi et l'adoption des mesures thérapeutiques prises par les médecins tout au long de l'histoire pour aboutir aux solutions futures permettant de gérer la régulation du diabète via un algorithme dont les décisions devront uniquement être validées ou non par les patients.

MOTS CLES : Diabète, Insuline, Glycémie, Capteur de glucose, Histoire, Suivi, Glucose interstitiel

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Teresa CREA		Expérimentale <input type="checkbox"/>
Brigitte LENINGER-MULLER (Co-directrice)		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle