

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Kenza BENMANSOUR

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2003

DIABETE DE TYPE 1
TRAITEMENTS ACTUELS ET
DEVELOPPEMENTS FUTURS

Président du Jury: Monsieur Jean Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres : Madame Edith BIGOT-CORBEL Maitre de Conférences de Biochimie
Madame Nicole GRIMAUD, Maitres de Conférences de Pharmacologie
Madame Catherine BOURLAND, Pharmacien

Remerciements

A Monsieur Bard,
Qui m'a fait l'honneur d'assurer la présidence de mon jury.

A Madame Edith Bigot-Corbel,
Pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son soutien tout au long de la rédaction de ce travail.

A Madame Grimaud et Madame Catherine Bourland, qui en acceptant d'être membres du jury, me permettent de finaliser mes études de pharmacie.

A mes parents

Pour la grande affection et la confiance que vous m'avez toujours témoignées

Vous qui m'avez montré le chemin, vous qui m'avez tout donné,

Je ne vous dirais jamais assez merci

A mes sœurs Mouna, Halima, et Yasmina sans qui la vie n'aurait pas été aussi joyeuse. Mon départ pour la France m'a fait comprendre à quel point je vous aime. Merci d'avoir été là, à m'écouter, à me soutenir.

A mes beaux frères pour leur soutien et leur attachement à cette famille formidable

A ma tante Latifa et ma cousine Siham, "témoins" de tous les événements importants de ma vie.

A Thierry, Claire, Anne- Sophie, Jean, et Bertrand qui ont rendu ces années étudiantes inoubliables.

Je voudrais remercier particulièrement Géraldine et toute sa petite famille qui m'ont fait retrouver, ici à Nantes, une famille sur qui je peux compter. Trouvez ici mon affection la plus chaleureuse et mon amitié la plus sincère.

A Sanaa et Ilham qui m'ont soutenu dans l'élaboration de cette thèse, fous rires, questions métaphysiques, soirées inoubliables.... merci encore une fois pour votre amitié.

Sommaire

Remerciements	2
Sommaire	4
INTRODUCTION	7
I. GENERALITES	8
A. Définition du diabète	8
B. Classification des diabètes	8
C. Prévalence	9
1. Dans le monde	9
2. En France	10
D. Facteurs de risque du diabète de type 1	11
1. L'hérédité	11
2. Rôle de l'albumine bovine	11
3. Rôle de l'alimentation	11
4. Rôle de certains virus	11
E. Physiopathologie du diabète de type 1	12
1. Régulation du glucose	12
1.1. Régulation de la production et de l'utilisation du glucose	12
1.2. Les hormones et les substrats intervenants dans cette régulation	14
1.3. Les voies supplémentaires	17
1.4. Les aspects pratiques de la régulation du glucose	18
2. Origine auto-immune du diabète de type 1	19
2.1. L'insulite	20
2.2. L'association à d'autres maladies auto-immunes	20
2.3. L'association avec le système HLA	21
2.4. Les auto anticorps	21
3. Histoire naturelle du diabète	23
F. Diagnostic du diabète de type 1	24
1. Circonstances de survenue	25
2. Diagnostic clinique	25
3. Diagnostic Biologique	26
4. Examens complémentaires	27
4.1. HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale	27
4.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée et de la fructosamine	27
4.3. Le dosage de fructosamines	28
4.4. Le dosage de l'insulinémie	28
4.5. Le dosage de peptide C	29
G. Les complications liées au diabète	29
1. Les complications aiguës	29
1.1. L'hypoglycémie	29
1.2. L'hyperglycémie	30
2. Les complications chroniques	31
2.1. La micro-angiopathie diabétique	32
2.2. La macro-angiopathie diabétique	33
2.3. Cas particulier: la lésion du pied	33
2.4. Les complications infectieuses	34
H. Les examens conseillés pour le dépistage précoce des complications	34

<u>II. LE TRAITEMENT CLASSIQUE DU DIABETE DE TYPE 1</u>	35
<u>A. Mesures hygiéno-diététiques</u>	36
<u>1. Alimentation</u>	36
<u>1.1. Glucides</u>	37
<u>1.2. Lipides</u>	39
<u>1.3. Protides</u>	39
<u>2. L'exercice physique</u>	40
<u>2.1. Bénéfices de l'exercice physique</u>	40
<u>2.2. Risques potentiels de l'exercice physique</u>	40
<u>2.3. Conseils pratiques</u>	41
<u>3. Divers</u>	42
<u>3.1. Le tabagisme</u>	42
<u>3.2. L'hygiène bucco-dentaire</u>	42
<u>3.4. Vaccinations</u>	42
<u>B. L'insulinothérapie</u>	43
<u>1. L'insuline native</u>	43
<u>2. Origine</u>	44
<u>2.1. Animale</u>	44
<u>2.2. Humaine</u>	44
<u>3. Pharmacocinétique</u>	45
<u>3.1. Résorption</u>	45
<u>3.2. Absorption sous-cutanée de l'insuline</u>	45
<u>4. Classification des insulines</u>	48
<u>4.1. Insulines rapides ou ultrarapides</u>	48
<u>4.2. Insulines retard</u>	49
<u>4.3. Analogues d'insuline</u>	52
<u>4.4. Mélanges d'insuline</u>	58
<u>5. Schémas d'insulinothérapie</u>	60
<u>5.1. Insulinothérapie conventionnelle</u>	60
<u>5.2. L'insulinothérapie intensifiée</u>	62
<u>5.3. Adaptation posologique</u>	65
<u>6. Modes et lieux d'injections</u>	66
<u>6.1. Les systèmes injecteurs</u>	66
<u>6.2. Les sites d'injection</u>	67
<u>7. Effets indésirables</u>	67
<u>7.1. L'hypoglycémie</u>	67
<u>7.2. Insulinorésistance</u>	68
<u>7.3. Allergies</u>	68
<u>7.4. Lipodystrophies</u>	69
<u>C. Contrôle métabolique</u>	69
<u>1. Auto-surveillance glycémique et urinaire</u>	69
<u>2. Contrôle au laboratoire</u>	70
<u>D. Education</u>	70
<u>1. Les objectifs de l'éducation du patient</u>	71
<u>2. Aspects psychologiques</u>	71
<u>E. Surveillance médicale</u>	72
<u>1. Bilan annuel</u>	72
<u>2. Consultations régulières</u>	73
<u>3. Consultations non programmées et contact téléphonique</u>	73

<u>III.</u>	<u>EVOLUTION THERAPEUTIQUE</u>	74
<u>A.</u>	<u>Les nouveautés dans l'insulinothérapie</u>	74
1.	<u>Les nouveaux modes d'administration d'insuline</u>	74
1.1.	<u>Nouveaux systèmes d'injections</u>	75
1.2.	<u>Les autres voies d'administration</u>	75
2.	<u>Les schémas: L'insulinothérapie fonctionnelle</u>	77
2.1.	<u>Les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle</u>	78
2.2.	<u>Sélection des patients</u>	79
<u>B.</u>	<u>Les pompes à insuline</u>	80
1.	<u>Le traitement du diabète de type 1 par pompe à insuline portable</u>	80
1.1.	<u>Le matériel</u>	81
1.2.	<u>Indications</u>	82
1.3.	<u>Les contre-indications</u>	83
1.4.	<u>La tolérance de la pompe</u>	84
1.5.	<u>Les conditions de prise en charge</u>	84
1.6.	<u>Avantages et inconvénients</u>	86
1.7.	<u>Insuline utilisée</u>	87
2.	<u>Le traitement du diabète de type 1 par pompes implantables</u>	90
2.1.	<u>Mise en place d'un traitement par pompe implantable</u>	90
2.2.	<u>Avantages et inconvénients</u>	92
2.3.	<u>Coût du traitement</u>	94
2.4.	<u>Evolution des pompes implantables en France</u>	94
2.5.	<u>Les types d'insuline utilisés avec les pompes</u>	95
3.	<u>Le pancréas artificiel</u>	95
3.1.	<u>Le matériel</u>	95
3.2.	<u>Avantages</u>	100
3.3.	<u>Inconvénients</u>	101
3.4.	<u>Evolution et nouveauté</u>	101
<u>C.</u>	<u>Les transplantations pancréatiques</u>	103
1.	<u>La greffe de pancréas</u>	103
1.1.	<u>Introduction</u>	103
1.2.	<u>Techniques chirurgicales</u>	104
1.3.	<u>Immunosuppression</u>	105
1.4.	<u>Effets sur les complications</u>	106
1.5.	<u>Résultats</u>	107
2.	<u>La greffe d'îlots de Langerhans</u>	108
2.1.	<u>Objectifs de la greffe d'îlots</u>	109
2.2.	<u>Indications d'une allotransplantation</u>	109
2.3.	<u>Les techniques</u>	110
2.4.	<u>Les résultats</u>	113
2.5.	<u>Effets indésirables</u>	115
2.6.	<u>A l'heure actuelle</u>	116
	<u>CONCLUSION</u>	119
	<u>TABLEAUX ET FIGURES</u>	120
	<u>ABREVIATIONS</u>	121
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	122

INTRODUCTION

Avec plus de 135 millions de cas dans le monde, le diabète est en train de devenir un fléau mondial. 200 000 à 400 000 nouveaux cas de diabète sont chaque année diagnostiqués en France. La croissance du diabète dans le monde apparaît très préoccupante, du fait des graves complications qu'il peut entraîner, sources d'une morbi-mortalité importante et de lourdes dépenses de santé. Face à ce constat accablant et à la mise en place par Bernard Kouchner d'un plan de prévention du diabète en novembre 2001, une nouvelle guerre contre le diabète est déclarée notamment en ce qui concerne les traitements.

Le diabète défini par la présence d'une hyperglycémie chronique, recouvre en réalité deux maladies: le diabète de type 1 qui représente 10 à 15% des cas et le diabète de type 2 qui concerne 85 à 90% des patients.

Le diabète de type 1 anciennement appelé insulino-dépendant est causé par une destruction des cellules β du pancréas dont le rôle est de produire l'insuline, hormone clé du métabolisme du glucose. Cette destruction entraîne une carence en insuline et la nécessité absolue de traiter le patient par des injections pluriquotidiennes d'insuline.

Le traitement du diabète de type 1 est donc depuis 1922, toujours dominé par l'insulinothérapie. Cependant ce traitement par multi injections reste très imparfait. En effet, cette insulinothérapie contraignante ne peut prévenir la survenue et l'évolution des complications chez de nombreux diabétiques. Son intensification, nécessitant quotidiennement de multiples contrôles glycémiques et trois ou quatre injections sous-cutanées, représente une contrainte importante et induit un risque élevé d'hypoglycémies parfois sévères.

Ces constatations montrent que l'insulinothérapie conventionnelle n'est pas satisfaisante pour de nombreux diabétiques qui aspirent à une meilleure qualité de vie grâce à une suppléance insulinique plus performante et moins contraignante. Les nouvelles thérapeutiques tentent de répondre à ces différents besoins.

Après un certain nombre de rappels sur le diabète, nous dresserons un état des lieux des traitements classiques du diabète de type 1 avant de nous intéresser aux nouvelles thérapeutiques.

I. GENERALITES

A. Définition du diabète

L'organisation mondiale de la santé définit le diabète sucré par la "présence d'une hyperglycémie chronique de degré variable, due à une insuffisance de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline, et pouvant entraîner à long terme des complications atteignant les petits et les gros vaisseaux".

Selon les critères diagnostiques retenus par les différentes sociétés savantes depuis 1997, le diabète est défini par :

- une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L à 2 reprises et à 3 mois d'intervalle,
- ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L

En effet, la valeur seuil du diagnostic est choisie en fonction de l'existence de données épidémiologiques attestant de l'apparition de complications à partir de 1,26 g/L.

B. Classification des diabètes

Deux grands types de diabètes sucrés existent:

- *Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant*, dans lequel la sécrétion d'insuline, hormone polypeptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, est abolie.
- *Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant*. Il associe une insulino-résistance et une insulino-pénie. La glycémie reste normale tant que les cellules β des îlots de Langerhans sont capables de faire face aux besoins accrus

d'insuline. Mais après plusieurs années d'hyperinsulinisme, les cellules β défontent, une insulino-pénie apparaît et la glycémie augmente.

A coté de ces deux formes majeures, existent des types moins courants:

- *Le diabète gestationnel*, qui apparaît pendant la grossesse
- *Les diabètes secondaires à certaines affections*: maladies pancréatiques ou dépendant d'hormones autres que l'insuline
- *Les diabètes iatrogènes*, causés par une thérapeutique: corticoïdes, β bloquants non cardio-sélectifs, diurétiques hypokaliémants, ...
- *Les diabètes liés à la malnutrition*, observés dans les pays en voie de développement.

Il existe aussi des états de tolérance imparfaite au glucose et des sujets à risque d'intolérance au glucose (dépendant de facteurs familiaux ou personnels) qui peuvent être considérés comme des états pré-diabétiques.

C. Prévalence

Le diabète de type 1 représente 10 à 15 % des cas alors que le diabète de type 2 représente 85 à 90% des diabètes.

Si l'on s'appuie sur les données de l'OMS, la prévalence du diabète dans le monde varie de 1,1% en Afrique subsaharienne, à 3,3% dans les pays en voie de développement et à 5,6% dans les pays développés.

1. Dans le monde: plus de 155 millions de diabétiques

De très récentes projections de l'OMS sur la prévalence du diabète, fondées sur l'évolution démographique et l'urbanisation croissante, nous montrent que, dans le monde, on peut s'attendre en 2025 à une augmentation de 35% des diabétiques, soit plus d'un doublement en nombre (augmentation de l'incidence du diabète de type 1 d'environ 3% par an), le plus lourd tribut revenant aux pays en développement [16].

La prévalence est plus élevée actuellement dans les pays industrialisés, et elle le restera. Cependant, l'accroissement du nombre des diabétiques proviendra surtout des pays en développement où une augmentation de 71% est prévue, faisant passer le nombre de sujets atteints de 84 à 228 millions, alors que les pays industrialisés doivent connaître une augmentation de 41% seulement, faisant passer le nombre de sujets atteints de 51 à 72 millions.

En 2025, plus de 75% des diabétiques de la planète résideront dans les pays en développement contre 62% en 1995.

Les pays ayant le plus de diabétiques sont déjà aujourd'hui et seront encore en 2025 dans le même ordre: l'Inde, la Chine et les USA.

Le diabète est en train de devenir un fléau mondial.

2. En France, on compte 3 millions de diabétiques

L'âge moyen des diabétiques est de 63,1 ans avec un sex. ratio H/F de 1,04.

200 000 à 400 000 nouveaux cas de diabète sont chaque année diagnostiqués en France dont 4 000 nouveaux cas de diabète de type 1 (ANAES) [46].

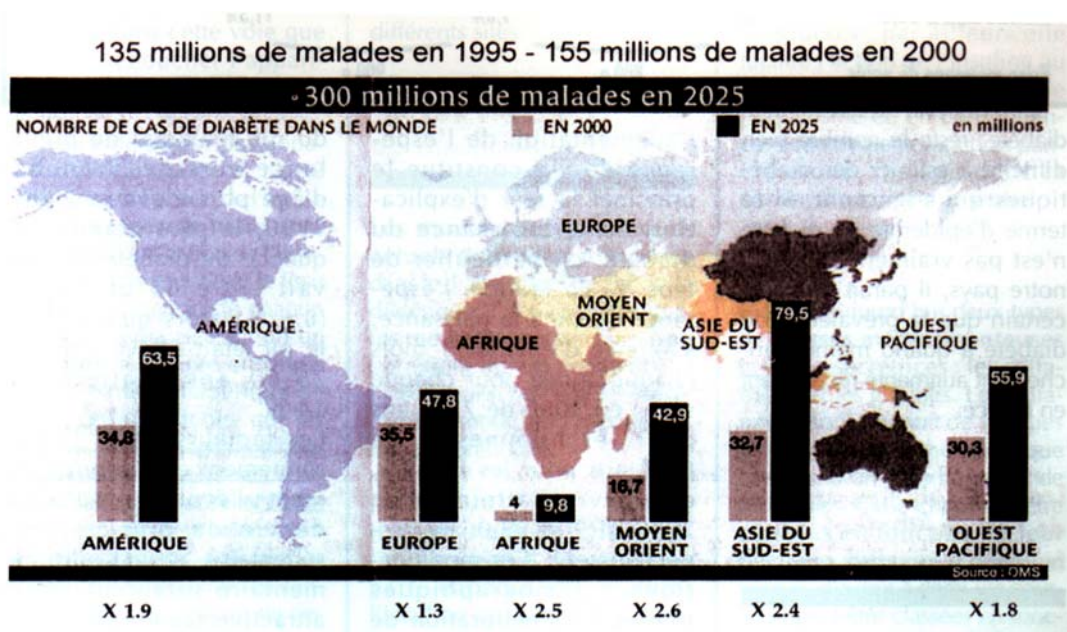


Figure 1: le nombre de diabétiques (90% de type 2) dans le monde. Accroissement entre 2000 et 2025 (D'après le monde, 12-13 août 2001)

D. Facteurs de risque du diabète de type 1

1. L'hérédité

Le risque de transmettre le diabète à ses enfants quand on est porteur d'un diabète de type 1 est très faible (5 à 6%). Il augmente cependant, si le conjoint est aussi porteur d'un diabète de type 1. Le dépistage des futurs patients de type 1, chez les sujets issus de parents diabétiques est presque impossible à l'heure actuelle [28].

2. Rôle de l'albumine bovine

Il existe une corrélation entre l'augmentation de l'incidence du diabète et la diminution de l'allaitement. L'exposition à certaines protéines du lait de vache serait responsable du déclenchement de l'auto-immunité. Une supplémentation vitaminique pendant la première année de vie serait au contraire protectrice du développement de l'auto-immunité.

3. Rôle de l'alimentation

Certains facteurs toxiques pourraient intervenir pour déclencher le diabète sucré chez des sujets prédisposés. Il existe une corrélation entre la consommation de poissons fumés et le diabète de type 1. L'analyse des conserves de ce poisson a mis en évidence la présence de nitrosamines, produit déclenchant un diabète insulino-dépendant chez la souris prédisposée génétiquement.

4. Rôle de certains virus

L'implication d'agents infectieux dans l'initiation de l'auto-immunité est fortement soupçonnée. Les entérovirus comme le Coxsachie A et B, les echovirus ainsi que les poliovirus sont des candidats potentiels. L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron, favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

E. Physiopathologie du diabète de type 1

1. Régulation du glucose

1.1. Régulation de la production et de l'utilisation du glucose

Toutes les cellules animales utilisent préférentiellement les hydrates de carbone et surtout le glucose, comme fournisseur d'énergie, permettant non seulement la vie cellulaire, mais aussi les réactions particulières de synthèse.

Le glucose, provient lui des aliments que nous digérons: après un repas, les sucres sont transformés en glucose, qui passe alors dans le sang. Ce glucose présent dans le sang peut alors circuler dans l'organisme et être, en partie, utilisé par les cellules qui en ont besoin, et pour une autre partie, stocké notamment dans le foie et les muscles, en prévision des besoins futurs.

La clé qui permet aux cellules de capter le glucose soit pour le stocker soit pour l'utiliser est une hormone que l'on appelle "insuline". Sans insuline, le glucose ne peut ni être stocké, ni pénétrer dans les cellules pour apporter l'énergie nécessaire à leur fonctionnement. Le glucose s'accumule dans le sang entraînant une hyperglycémie tandis que les cellules "meurent de faim"[48].

▪ Comment l'énergie est-elle stockée et redistribuée?

Le cerveau est le premier consommateur de glucose de l'organisme, il a besoin d'un apport constant pour assurer son propre fonctionnement. Une fois les besoins en glucose du cerveau satisfaits, le glucose est véhiculé à travers l'organisme pour servir de source d'énergie. Si l'apport en glucose dépasse les besoins énergétiques immédiats du cerveau et de l'organisme en général, l'excès de glucose peut être stocké et utilisé plus tard.

Les centres de stockage du glucose sont essentiellement le foie et le muscle, où le glucose est stocké sous forme de glycogène. Le glycogène est formé à partir de glucose par un processus appelé **glycogénèse**. Le stockage par le foie de l'excès de glucose représente un moyen très

important de réguler la concentration du glucose sanguin (**glycémie**) qui est élevée après un repas.

En cas de besoin, le glucose peut être régénéré dans le foie, à partir du glycogène sous l'effet de certains enzymes (**glycogénolyse**), puis libéré dans la circulation sanguine pour diffuser à travers tout l'organisme. Le stockage du glucose dans le foie sous forme de glycogène est de courte durée et réversible.

Lorsque les stocks de glucose sont complets, le foie convertit l'excès de glucose en acide gras, qui sont ensuite transportés vers le tissu adipeux ou ils sont transformés (**lipogenèse**) en triglycérides et graisses, leur forme de stockage à long terme.

La glycogénolyse permet d'élever la concentration de glucose sanguin en quelques minutes.

Si la concentration de glucose sanguin reste basse après retransformation en glucose de la totalité des réserves de glycogène, alors l'organisme se tourne vers les graisses stockées dans le foie et le tissu adipeux et les protéines stockées dans le tissu musculaire, qu'il transforme en glucose afin d'assurer un apport constant d'énergie au cerveau.

Les graisses et les protéines sont d'abord dégradées en leurs composants structurels de base, les graisses en acides gras et glycérol par la **lipolyse** et les protéines en acides aminés par la **protéolyse**. Puis le glycérol ou les acides aminés peuvent être transformés en glucose par la **néoglucogenèse**.

- **Il existe deux principales voies d'utilisation du glucose**

- ***La glycolyse aérobie***

C'est une voie métabolique qui conduit soit à une oxydation totale du glucose avec dégagement d'énergie (ATP), soit à la synthèse de lipides.

- ***La glycogénosynthèse***

Le glucose subit l'action de la glycogène synthétase active, conduisant ainsi, à la formation de glycogène qui est la forme de réserve de glucose.

Tous ces mécanismes sont sous la dépendance de messagers qui les induisent ou les inhibent, ces messagers sont des substrats (glucose) et des hormones (insuline...)

1.2. Les hormones et les substrats intervenants dans cette régulation

Nous avons résumé les actions de ces substrats et de ces hormones dans le tableau 1.

	Glycolyse	Glycogénosynthèse	Néoglucogénèse	Glycogénolyse	Lipolyse
Hypoglycémiant					
Insuline	+	+	-	-	-
Glucose	+	+	-	-	Ø
Hyperglycémiant					
Glucagon	-	-	+	+	+
Agent β adrénergique	-	-	+	+	Ø
Cortisol	Ø	+	+	-	Ø
ACTH		cortisol	cortisol	cortisol	+
Angiotensine II	+	-	+	+	Ø
Vasopressine	+	-	+	+	+
Agent α adrénergique	+	-	+	+	+
Ocytocine	Ø	-	Ø	+	Ø

Tableau 1: Action des substrats et des hormones sur la régulation du glucose

Légende:

+ : voie stimulée par l'hormone

- : voie inhibée par l'hormone

Ø : pas d'effet

L'insuline étant l'hormone impliquée dans le diabète, nous allons détailler ses effets.

L'insuline est une hormone de régulation fondamentale, qui est sécrétée par le pancréas, et agit sur les cellules à travers tout l'organisme. La libération d'insuline est déclenchée par un excès de glucose dans le sang, qui survient lors d'un repas, chez le sujet normal.

VOIES STIMULEES ET INHIBEES PAR L'INSULINE

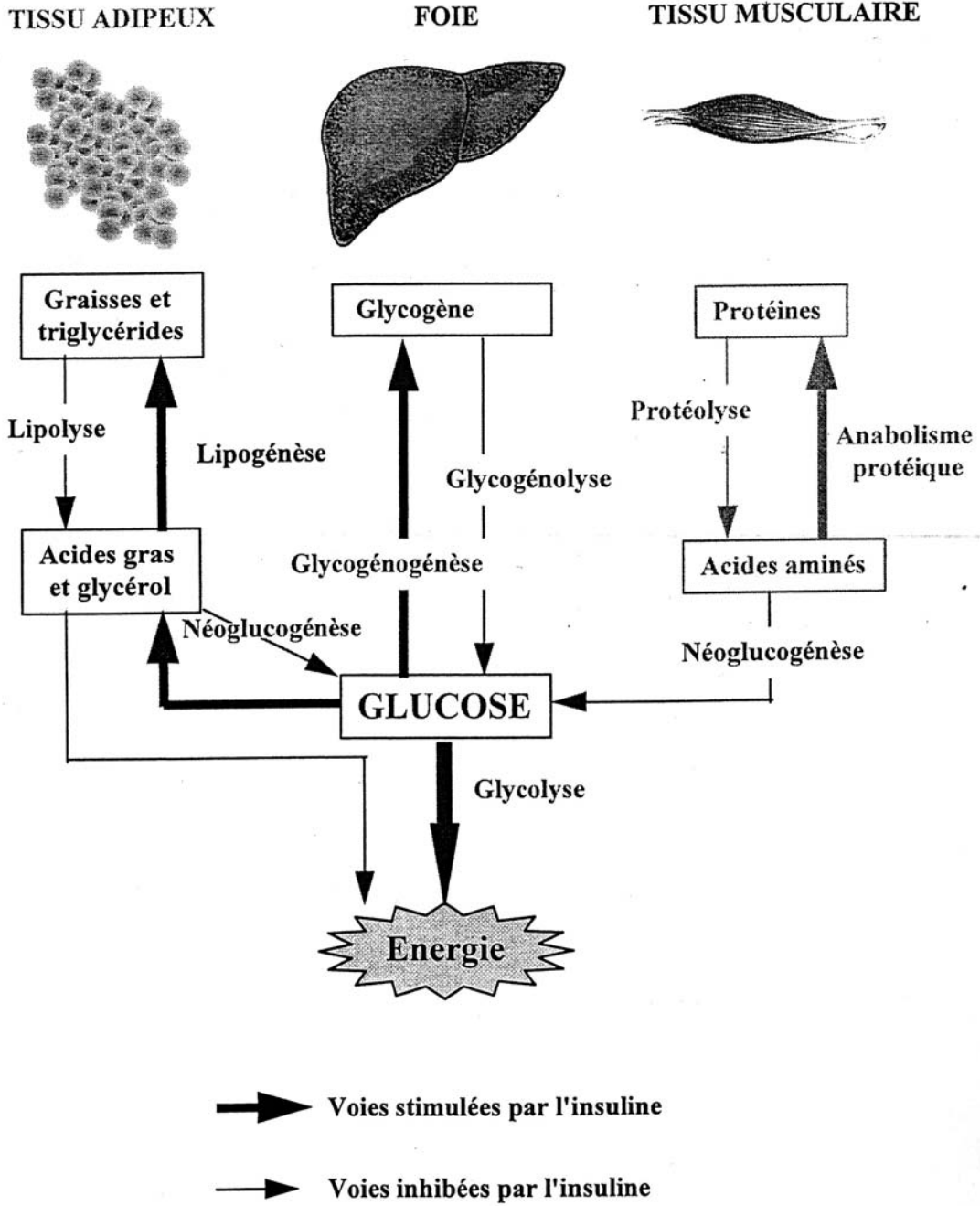


Figure 2: Voies stimulées et inhibées par l'insuline

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

▪ **Action hypoglycémiant**

L'action hypoglycémiant résulte de deux effets principaux :

- L'augmentation de la captation du glucose par certains tissus, en particulier le muscle squelettique et le tissu adipeux qui le métabolisent. La pénétration du glucose y est insulino-dépendante. L'insuline fait migrer les transporteurs de glucose, intracytoplasmiques et donc inactifs, vers la membrane plasmique dans laquelle ils s'incorporent pour assurer la pénétration du glucose. Elle pourrait de plus activer les transporteurs déjà insérés dans la membrane. Ces transporteurs sont des canaux qui, ouverts, assurent une entrée passive de glucose dans les cellules en fonction d'un gradient de concentration.
- La diminution de la libération du glucose par le foie. L'insuline ne modifie pas la pénétration du glucose dans les hépatocytes qui lui sont normalement perméables, mais elle diminue sa libération. Par ses effets enzymatiques, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et inhibe la transformation du glycogène en glucose. Elle augmente la transformation du glucose en glycogène en augmentant l'activité des enzymes glucokinase et glycogène-synthase.

▪ **Action sur les protides**

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

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

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

▪ **Métabolisme lipidique**

L'insuline favorise **la lipogénèse et inhibe la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés**. En absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par β -oxydation est

très augmenté, avec production excessive d'acétyl-CoA à l'origine de la céto-genèse, c'est-à-dire de la production d'acétone et de β -hydroxybutyrate.

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

- **Transport de potassium**

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

- **Effets centraux**

En agissant sur des récepteurs cérébraux, l'insuline pourrait moduler le comportement alimentaire. Une déficience en insuline provoquerait une libération de neuropeptide Y, responsable de l'augmentation de l'appétit et une diminution de la libération par les adipocytes de leptine.

1.3. Les voies supplémentaires

- **Voie des lactates: glycolyse anaérobie**

Elle se produit s'il y a une activité musculaire intense ou un apport en oxygène insuffisant. En pathologie, la glycolyse est bloquée au stade de pyruvate, l'accumulation de lactates provoque une acidose lactique.

- **La voie des polyols**

Les polyols sont des alcools produits par la réduction de certains sucres (aldoses et céto-ses). En cas d'hyperglycémie, l'aldose réductase réduit l'excès de glucose en sorbitol qui est ensuite réduit en fructose par la sorbitol-déshydrogénase.

Le sorbitol reste intracellulaire ainsi que le fructose dont l'extrusion est difficile. Il s'ensuit une augmentation de l'osmolarité cellulaire par rétention d'eau parallèle aux polyols. Ce mécanisme est présent au niveau de la rétine, du cristallin et du tissu nerveux périphérique. Le rôle de la voie des polyols dans les complications du diabète est discuté.

▪ La glycosylation non enzymatique

Il s'agit d'une réaction de la fonction aldéhyde du glucose avec la fonction amine d'une protéine. Le résultat en est une aldimine ou base de Schiff. Cette base est instable et subit un réarrangement (Amadori) qui donne une cétoamine stable.

La glycosylation non enzymatique ou glycation a un grand intérêt pour le suivi du diabète. En effet, la vitesse de cette réaction est fonction :

- de la concentration en ose libre réducteur du milieu (glucose mais aussi galactose)
- du temps d'exposition à l'ose

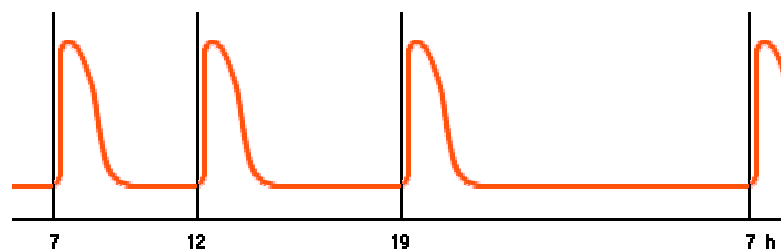
L'importance de la glycation d'une protéine plasmatique est fonction de l'intégrale des glycémies instantanées pendant toute la durée de vie de la protéine. Elle est faible à l'état normal, elle devient plus importante en cas d'hyperglycémie prolongée.

En pratique, on dose l'hémoglobine glyquée (en particulier HbA1C) et les fructosamines (demi vie plasmatique plus courte).

1.4. Les aspects pratiques de la régulation du glucose

L'insulinosécrétion physiologique comporte une insulinosécrétion de base continue persistante, y compris après plusieurs jours de jeûne, à laquelle viennent s'ajouter des pics insulinosécrétoires post-prandiaux adaptés à la quantité de glucides ingérés lors des repas.

Avec trois repas par jour, l'évolution de la libération de l'insuline par le pancréas est la suivante :



L'augmentation de la glycémie après un repas stimule la libération d'insuline pancréatique, ce qui va ensuite activer les voies métaboliques aboutissant à la diminution du glucose du sang :

- Synthèse du glycogène
- Pénétration cellulaire du glucose
- Lipogenèse

Ainsi, l'insuline abaisse la glycémie. Tout trouble qui inhibe la libération de l'insuline ou ses effets, entraînera une augmentation anormale de la glycémie, c'est l'hyperglycémie.

La baisse de la glycémie, entre les repas, ou au cours d'un jeûne entraîne un ralentissement de la libération de l'insuline. En l'absence d'effet inhibiteur de l'insuline, l'hormone glucagon est libérée. Les voies stimulées par le glucagon permettent à l'organisme de récupérer le glucose à partir des stocks, grâce à la glycogénolyse, et de synthétiser du glucose grâce à la néoglucogenèse, afin de répondre aux besoins du cerveau et des autres organes. Ces processus augmentent la glycémie, le glucagon est donc hyperglycémiant. Le glucagon est une hormone de contre régulation ou de stress.

2. Origine auto-immune du diabète de type 1

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 correspond à la destruction des cellules β aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Les cellules n'ont plus accès au glucose qui reste dans le sang et s'accumule. C'est l'hyperglycémie chronique.

Nombreux éléments ont suggéré le rôle du système immunitaire dans l'histoire de la maladie [15, 54]:

- Les lésions histologiques observées (insulite).
- L'association à d'autres affections auto-immunes.
- La présence chez les diabétiques et les pré-diabétiques de marqueurs de l'auto-immunité spécifique.
- L'association de la maladie à des gènes de susceptibilité appartenant au système HLA.
- L'influence des immunorégulateurs sur la maladie.

Le diabète de type 1 apparaît lorsque 80 à 90% [18] des cellules sont détruites par les lymphocytes T. Cette infiltration lymphocytaire (insulite) est présente de nombreux mois avant le diagnostic.

L'existence de modèles animaux a participé également à la compréhension des phénomènes conduisant au diabète.

2.1. L'insulite

Dans les modèles animaux, l'insulite précède l'apparition de la phase clinique du diabète. L'insulite est un état inflammatoire composé de cellules monoclues qui entourent les îlots (péri-insulite) et les pénètrent (insulite destructrice). Elle est définie par une diminution des cellules β des îlots de langerhans (70 à 90%) et par une infiltration d'îlots contenant encore des cellules β .

Les premières cellules infiltrantes sont les macrophages, puis surviennent les lymphocytes T CD4 puis les CD8. Il semble donc que la composition de l'infiltrat varie au cours du temps. Mais d'une manière générale, le pourcentage des lymphocytes T CD8 au sein des îlots est plus important que celui des CD4. La présence des macrophages au stade le plus précoce de l'insulite, montre bien leur rôle dans l'initiation de la réponse cellulaire dirigé contre les îlots.

La possibilité de transférer le diabète par l'unique intermédiaire des lymphocytes T démontre leur rôle prépondérant. Ce transfert est efficace chez les animaux dépourvus de lymphocytes B, ceci souligne le rôle secondaire de la sécrétion d'auto-anticorps. La spécificité de ce processus est attestée par le fait que l'insulite touche uniquement les îlots contenant encore, des cellules β .

Des éléments d'âges différents (îlots sains, îlots infiltrés, îlots cicatriciels) coexistent dans le même pancréas, ce qui suggère que la maladie évolue par poussées.

2.2. L'association à d'autres maladies auto-immunes

Le diabète insulino-dépendant est fréquemment associé à d'autres maladies auto-immunes:

- Maladies thyroïdiennes (maladie de Basedow, thyroïdite d'Hashimoto, hypothyroïdie primitive)
- Insuffisance corticosurrénale
- Anémie de Biermer
- Maladie coeliaque...

Ces maladies auto-immunes d'organes partagent avec le diabète insulino-dépendant un terrain génétique défini par le locus HLA DR 3. On retrouve également au cours du diabète de type 1 une fréquence accrue (de l'ordre de 15%) d'anticorps spécifiques d'organes (anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline, anti-cellules pariétales gastriques....).

Par contre les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé...) ne semblent pas plus fréquentes au cours du diabète de type 1.

2.3. L'association avec le système HLA

Du point de vue génétique, le risque est particulièrement accru si l'individu est porteur d'allèle HLA-DR3 ou DR4 des antigènes de Classe II [20]. Les allèles DR3 et DR4 sont présents dans 90% des diabètes insulino-dépendants alors qu'ils n'existent que dans 50% dans la population générale.

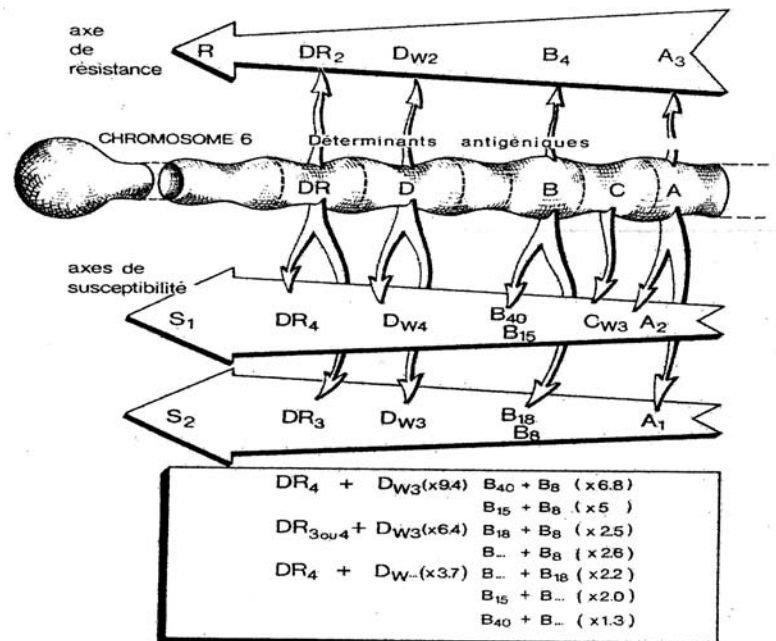


Figure 3: Risques relatifs de diabète insulino-dépendant en fonction du phénotype HLA sur le chromosome 6 [10]

2.4. Les auto anticorps

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

- **Les anticorps anti-cellules d'îlots (ICA)**

C'est en 1972 que pour la première fois ont été mis en évidence les anticorps anti-îlots chez 80% des diabétiques insulino-dépendants récemment diagnostiqués. On les recherche par immunofluorescence indirecte sur des pancréas humains congelés. Ce test est sensible et spécifique du diabète insulino-dépendant.

Ces anticorps anti-îlots ne sont pas dirigés contre des antigènes membranaires mais contre des antigènes cytoplasmiques.

Ces ICA représentent le marqueur le plus sensible de l'insulite pancréatique.

Ces anticorps peuvent être dépistés avant l'apparition du diabète. La découverte d'ICA à un taux élevé (> 40 unités JDF: juvenil diabetes foundation) chez le frère ou la sœur d'un diabétique insulino-dépendant, induit un risque d'apparition d'un diabète d'environ 75% dans les 8 ans suivants.

Quoiqu'il en soit, ces anticorps précédant l'apparition du diabète sont retrouvés dans 50 à 80% des cas au début du diabète et disparaissent progressivement parallèlement à l'extinction de l'agression immunitaire; après 10 ans de diabète, moins de 20 % des diabétiques ont encore des anticorps anti-îlots.

- **Les auto-anticorps anti-insuline IAA**

Ils apparaissent avant toute injection d'insuline, et sont retrouvés chez environ 45% des nouveaux diabétiques.

Ils sont présents avant le début clinique de la maladie.

Leurs taux seraient plus élevés et leur signification pronostique plus grande chez l'enfant où ils semblent surtout être des marqueurs de l'agressivité du processus auto-immun. Ils seraient associés à l'antigène HLA DR 4.

- **Les auto-anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase)**

La GAD est un des rares antigènes de la cellule β bien identifié mais il n'est pas spécifique de celle-ci. Les auto-anticorps anti GAD font parti des ICA et ont donc leur spécificité,

sensibilité et valeur prédictive, mais la présence seule d'anticorps anti-GAD semble être associée à une évolution plus lente vers l'insulinodépendance.

▪ **Les autres auto-anticorps (anti 37 kD, anti 40 kD,...)**

Ils ont une forte valeur prédictive et peuvent aider à la compréhension du mécanisme physiopathologique en déterminant quelle est leur cible. Par exemple, on a mis en évidence chez tous les diabétiques l'existence d'anticorps de réactivité croisée vis-à-vis d'un fragment de l'albumine bovine (ABBOS) et d'une protéine d'îlot, ceci a fait évoquer l'hypothèse d'un lien entre un facteur externe (l'allaitement artificiel) et le déclenchement d'une réponse immunitaire conduisant, par réaction croisée à la destruction des cellules β .

3. Histoire naturelle du diabète

Il est possible d'établir un modèle étiopathogénique.

Un phénomène déclenchant aspécifique (viral, chimique, alimentaire ou toxique) va provoquer une activation de la réponse immunitaire classique avec une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis du soi. On a une activation initiale qui met en jeu une interaction moléculaire entre la cellule présentatrice d'antigène (macrophage par exemple) et le lymphocyte T CD4, puis survient une phase d'amplification et de diversification de la réponse immunitaire. Parallèlement, des mécanismes de suppression, dépendant aussi des lymphocytes T, visent à limiter la réponse. Le développement de la réaction immunitaire s'accompagne de la production d'anticorps et l'activation de mécanismes effecteurs. Celui de la destruction intime des îlots est mal connu. Il est lié à la cytotoxicité spécifique des lymphocytes CD8 et à la production de cytokines par les lymphocytes. Ces cytokines agissent par un effet cytotoxique sur les cellules β et en activant les cellules macrophagiques/monocytaires qui produisent elles mêmes des cytokines. L'effet toxique des interleukines 1 et du TNF (tumor necrosis factor) serait du à la production de radicaux libres et/ou d'oxyde nitrique.

Ce phénomène peut survenir chez tout à chacun mais s'autolimité en temps normal par la disparition du facteur déclenchant et la destruction des cellules devenues anormales. C'est à ce niveau qu'interviendraient les facteurs de prédispositions génétiques et immunitaires. Il

pourrait aussi se produire un échappement cellulaire avec autonomisation des phénomènes immunitaires.

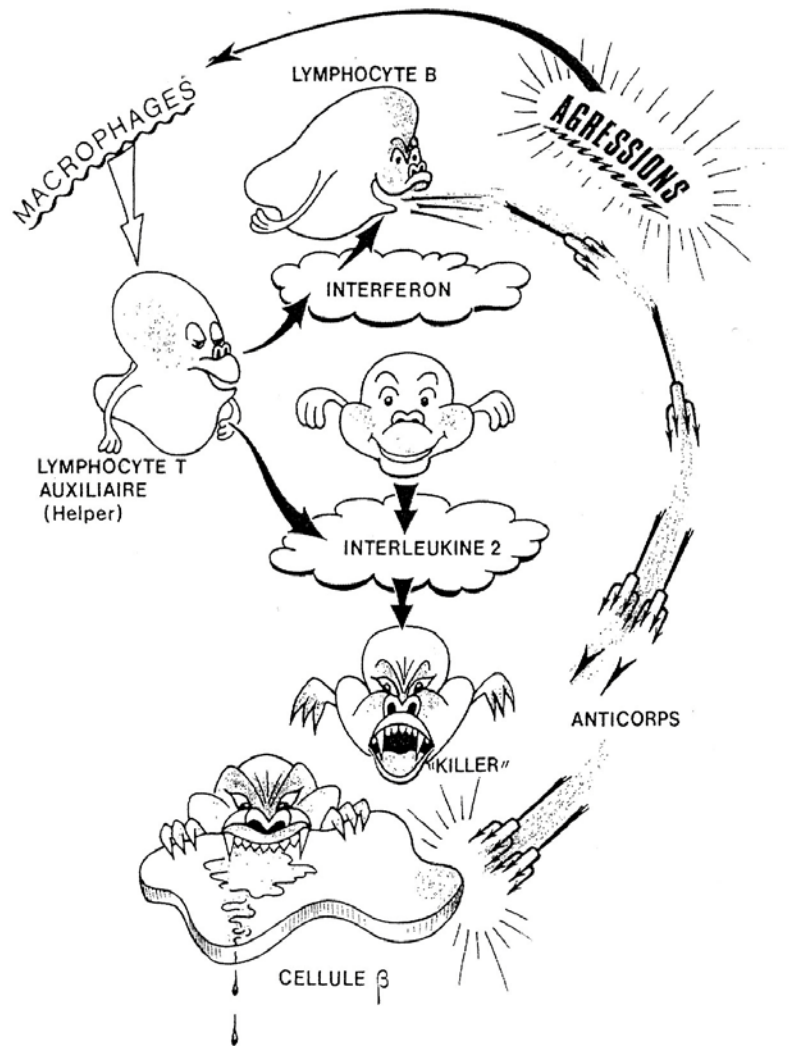


Figure 4: Mécanismes immunologiques possibles du déclenchement du diabète insulino-dépendant

F. Diagnostic du diabète de type 1

1. Circonstances de survenue

Dans 80% des cas, le diabète insulino-dépendant survient en général chez un adulte jeune, entre 20 et 40 ans de façon relativement rapide voire brutale.

Souvent l'interrogatoire permet de retrouver une prédisposition génétique dans la famille et un élément déclenchant: infection, traumatisme, stress.

Dans 15 % des cas, le diabète de type 1 correspond à une évolution du diabète non insulino-dépendant.

Enfin, dans 5% des cas, le diabète de type 1 est découvert à l'occasion d'un examen systématique.

2. Diagnostic clinique

Le début clinique du diabète de type 1 est le plus souvent rapide, marqué par l'apparition soudaine d'un syndrome cardinal associant :

- **Polyurie** qui atteint 3 à 4 litres par jour.
- **Polydipsie** qui est en rapport avec une soif vive et qui témoigne de la fuite hydrique.
- **L'amaigrissement** lié à la fonte adipeuse et à la diminution de la masse musculaire. Il est constant, atteignant plusieurs kilos par mois.
- **La polyphagie** qui n'est pas constante. Elle contraste avec l'amaigrissement et oriente vers le diagnostic de maladie métabolique.

En effet:

- Afin de se débarrasser de l'excès de glucose dans le sang, l'organisme décharge une partie de ce glucose dans les urines et accélère la formation de celles-ci. Or du fait du pouvoir osmotique important, le glucose doit être accompagné d'une quantité proportionnelle d'eau.
- Cette perte d'eau entraîne une déshydratation de l'organisme et donc une soif intense.

- Malgré la concentration élevée de glucose dans le sang, les cellules qui ne peuvent pas l'utiliser, en réclament. Cela stimule l'appétit et entraîne une sensation de faim insatiable. La consommation alimentaire augmente encore la glycémie. L'organisme étant incapable de stocker ou d'utiliser ces aliments, ce mécanisme entraîne en général une perte de poids et un amaigrissement par utilisation des protéines et des graisses (on parle de diabète maigre).
- Pour trouver de l'énergie, les cellules utilisent alors les graisses. La transformation des graisses en énergie libère des substances toxiques, les "corps cétoniques" (substances produites par l'organisme lorsque celui-ci utilise des graisses comme sources d'énergie, à la place du glucose). La présence d'une grande quantité de corps cétoniques dans l'organisme est toxique et peut donc provoquer des douleurs abdominales, nausées, fatigues, malaises, et même aller jusqu'au coma. L'acétone est un corps cétonique qui acidifie le sang. Outre l'excès de glucose, l'organisme essaie alors d'évacuer ces substances dans les urines, qui sont de plus en plus abondantes et fréquentes.
- Si à ce stade, aucune mesure est prise, l'accumulation d'acétone entraîne une acidification croissante du sang ce qui risque de provoquer un coma dit "coma acido-cétonique" [1].

Dans nombreux cas, ce syndrome cardinal s'enrichit d'une grande fatigue, de douleurs musculaires et de troubles de la vue à type d'hypermétropie secondaire aux perturbations osmotiques du cristallin.

3. Diagnostic Biologique

Le diagnostic est confirmé par un simple dosage de la **glycémie**:

- glycémie ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée
- glycémie à jeun (8 heures de jeûne ou plus) $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L). Cette mesure est à confirmer par une 2^{ème} mesure un autre jour

La recherche d'une **glycosurie** est associée le plus souvent à la recherche d'une cétonurie, avec des bandelettes réactives. Positives, elles confirment l'hyperglycémie et attestent de la profondeur de la carence en insuline. Négatives, elles n'excluent en rien un diabète sucré. Les analyses d'urine sont devenues des outils de dépistage obsolètes dans nos pays.

4. Examens complémentaires

4.1. HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale.

Elle consiste, chez un adulte, à faire absorber 75 g de glucose dans 250 à 300 mL en moins de 10 minutes, après 12 h de jeûne, chez un sujet au repos pendant le test, non stressé, loin de toute maladie intercurrente, n'ayant pas fumé depuis la veille au soir et durant le test, et dont l'alimentation contenait au moins 250 à 300 g de glucides dans les 3 jours qui précèdent l'examen. Des prélèvements veineux au pli du coude sont faits habituellement à 0, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes sur lesquels on dose la glycémie et l'insuline.

Ce test se pratique uniquement dans les cas limites où l'hyperglycémie n'a pu être mise clairement en évidence.

4.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée et de la fructosamine

La glycation est une modification post-traductionnelle qui s'applique à l'ensemble des protéines et dépend en grande partie de la concentration en glucose du milieu dans lequel baignent les protéines. Le dosage des protéines glyquées reflète donc le taux moyen de la glycémie pendant la demi-vie de la protéine concernée, respectivement 10 à 12 semaines pour l'hémoglobine et 2 à 3 semaines pour l'albumine.

L'hémoglobine glyquée (ou HbA1C) est une fraction de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges; elle peut fixer du glucose. Le pourcentage de l'hémoglobine liée chimiquement au glucose dépend de la valeur glycémique moyenne et de la durée de contact. Comme la durée de vie des globules rouges est de trois mois, la valeur de l'hémoglobine glyquée nous renseigne sur la glycémie moyenne d'une période de trois mois. L'HbA1C est

donc le moyen de surveillance de l'équilibre glycémique à réaliser tous les 3 ou 4 mois, si possible dans le même laboratoire pour comparer les résultats successifs. Les objectifs d'HbA1C sont individuels et dépendent de l'âge, de la co-morbidité associée et du contexte psychosocial, ainsi que du type de diabète. En général, l'objectif est une HbA1C < 6,5%.

4.3. Le dosage de fructosamines

Le dosage de fructosamines, mesurant les protéines glyquées, dépend évidemment du taux de protéines, appréciée grossièrement par l'albuminémie. Il est artificiellement abaissé par une hypoalbuminémie et augmenté en cas d'hyperalbuminémie. Le dosage de fructosamine est réservé aux situations où on a besoin d'évaluer l'équilibre glycémique à court terme, par exemple entre deux consultations à 15 jours d'intervalle pour des grossesses diabétiques ou lors d'une hospitalisation pour changement de thérapeutique hypoglycémiante ou de posologie.

Les valeurs usuelles sont:

- Sujet non diabétique: 200 à 265 $\mu\text{mol/L}$.
- Sujet diabétique équilibré < 350 $\mu\text{mol/L}$.

4.4. Le dosage de l'insulinémie

Pour doser l'insulinémie, on utilise la méthode radio-immunologique par compétition. Ce dosage est basé sur l'existence d'une compétition entre l'insuline marquée et l'insuline non marquée pour les anticorps anti-insuline.

La pro-insuline qui comporte le site antigénique, reconnu par l'anticorps, est incluse dans le dosage, mais ne représente que 10 à 15% de l'activité antigénique insulinique lors de l'insulinosécrétion physiologique.

Chez le sujet normal à jeun, l'insulinémie est comprise entre 5 et 15 $\mu\text{UI/mL}$.

En cas de diabète insulino-dépendant, on a une diminution de l'insulinémie voire une disparition complète.

Ce dosage n'est pas utilisé de façon courante. Il est utilisé lors de recherche, de situation clinique particulière.

De plus, ce dosage est peu adapté à des prélèvements provenant de sujets diabétiques traités par insuline, chez qui l'apparition d'anticorps circulants anti-insuline est fréquente.

4.5. Le dosage de peptide C

Le peptide C relie, dans la molécule de pro-insuline, les chaînes A et B d'insuline. Il est sécrété de façon équimolaire avec l'insuline. Contrairement à l'insuline, le peptide C n'est pas métabolisé par le foie et n'ayant pas d'activité biologique, il ne semble pas avoir de liaison cellulaire. Son taux périphérique reflète donc fidèlement l'insulinosécrétion pancréatique à condition que la fonction rénale soit normale. En effet, le peptide C est pour 85% détruit par le rein et pour 15% éliminé par les urines. Le taux de peptide C urinaire des 24 heures reflète fidèlement l'insulinosécrétion, sous réserve d'un recueil urinaire correct.

Les dosages du peptide C n'ont d'intérêt que pour affirmer qu'un diabète est totalement insulino-dépendant: dans ces cas, le peptide C est inférieur à 0,5 ng/mL.

G. Les complications liées au diabète

Tous les diabètes sont menacés à plus ou moins long terme de complications dégénératives chroniques pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital.

1. Les complications aiguës

1.1. L'hypoglycémie

On parle d'hypoglycémie quand la glycémie est trop faible par rapport aux besoins de l'organisme c'est-à-dire en général quand la glycémie est en dessous de 0,8 g/L (4,4 mmol/L).

Au cours du diabète, les causes de l'hypoglycémie peuvent être multiples:

- Absence de repas.

- Excès d'insuline.
- Exercice physique non prévu.
- Excès d'alcool.
- La prise de certains médicaments: aspirine, β -bloquants...

L'éducation du patient constitue la principale mesure de prévention.

▪ **Les symptômes**

Ils peuvent être différents d'une personne à l'autre, c'est pourquoi il est important de connaître ses propres signaux d'hypoglycémie, ainsi que leurs causes habituelles [34]. Cela permet en effet de s'organiser au mieux pour les éviter, de les reconnaître tôt et d'agir vite quand ils se produisent.

Il existe deux types de symptômes

- Symptômes neurovégétatifs: il s'agit de palpitations, de tremblements, de sueurs palmaires, de sueurs diffuses, d'une pilo-érection, de pâleur et de fringales
- Signes de neuroglycopénie: il s'agit d'un ralentissement intellectuel, de troubles de la vue, de la parole, de l'équilibre, de convulsions, de crises d'épilepsie, de troubles du comportement, d'une confusion ou d'un coma.

▪ **Le danger des hypoglycémies**

Les hypoglycémies sont surtout dangereuses quand elles surviennent dans des situations où la précision des gestes et du raisonnement sont nécessaires (conduite de véhicule...). En effet, l'hypoglycémie entraîne souvent des troubles des facultés intellectuelles tels que perte de mémoire, lenteur des gestes et des capacités de réaction.

▪ **Le traitement**

Injection de glucagon ou consommation de sucre.

1.2. L'hyperglycémie

On parle d'hyperglycémie quand la glycémie est trop élevée par rapport aux besoins de l'organisme, en général quand elle dépasse 1,26 g/L à jeun.

Au début du diabète, avant que celui-ci ne soit diagnostiqué et traité, le manque d'insuline (total ou partiel) perturbe l'utilisation du glucose par l'organisme. Le glucose s'accumule ainsi dans le sang c'est l'hyperglycémie. Le but du traitement est alors de faire baisser la glycémie à un niveau "équilibré" (entre 0,8 et 1,26 g/L ou 4,4 et 6,9 mmol/L).

▪ **Les causes**

Au cours d'un diabète globalement bien équilibré, les causes d'hyperglycémies peuvent être multiples:

- stress
- maladie
- repas trop copieux
- injection insuffisante d'insuline
- activité plus faible que d'habitude

▪ **Les symptômes**

Les débuts d'une hyperglycémie sont en général sans symptômes, il est donc important de surveiller régulièrement sa glycémie. Si l'hyperglycémie se prolonge, des signes risquent d'apparaître:

- Polyurie.
- Soif intense.
- Nausée, mal au ventre.
- Fatigue, essoufflement.
- Haleine avec odeur de pomme de reinette.
- Troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

2. Les complications chroniques

Les complications dégénératives du diabète permettent de distinguer la micro-angiopathie d'une part et la macro-angiopathie [6].

La meilleure façon d'éviter les complications est d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible.

2.1. La micro-angiopathie diabétique

L'hyperglycémie est le seul facteur causal de la micro-angiopathie. On appelle micro-angiopathie, les lésions de la paroi des capillaires artériolaires et veineux (épaississement de leur membrane basale) qui ont alors tendance à s'obstruer. Tous les capillaires de l'organisme sont atteints (peau, muscles, foie...).

La micro-angiopathie diabétique est ubiquitaire mais n'a de traduction que dans 3 territoires particuliers: la rétine, le glomérule rénal et le système nerveux.

- **La rétinopathie**

Dans l'œil, la rétine a un double système d'échange métabolique: sur sa face externe court le système vasculaire rétinien nourrissant 50 à 75 % de la face externe de la rétine. Le deuxième système d'échange se fait au niveau de la choroïde, tissu spongieux richement vascularisé et sur lequel repose la rétine qui assure les échanges pour le tiers interne. En conséquence, l'ischémie capillaire rétinienne peut être sévère, confluyente sans entraîner de nécrose; au contraire cette rétine qui souffre sécrète des facteurs de croissance vasculaires qui vont entraîner une néo vascularisation inefficace à remplacer les vaisseaux obstrués et qui a vocation de saigner sur la rétine ou dans l'humeur vitrée.

Cette pathologie passe souvent inaperçue au début car elle n'est pas douloureuse. Mais si on la laisse évoluer sans agir, elle risque d'entraîner des problèmes de vue pouvant aller jusqu'à la cécité.

- **La neuropathie**

L'électromyogramme de la neuropathie diabétique relève un ralentissement de vitesses de conduction nerveuse ainsi qu'une diminution de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs puis moteurs. Elle se traduit souvent au niveau des mains et des pieds par des sensations de froid, de fourmillement ou de brûlure, et surtout d'une perte de la sensation douloureuse. Elle favorise l'apparition de blessures, qui si elles passent inaperçues peuvent se transformer en lésions graves.

▪ **La néphropathie**

L'obstruction des capillaires glomérulaires rénaux entraîne, à long terme, la mort des segments vasculaires obstrués, voir la mort du glomérule atteint: il s'en suit une perte progressive de la masse néphronique et une insuffisance rénale progressive.

Elle est souvent associée à l'hypertension artérielle, et au début, à de fréquentes hyperglycémies. Elle peut être à l'origine d'une insuffisance rénale chronique terminale, dont les seuls traitements actuels sont la dialyse ou la greffe de rein.

2.2. La macro-angiopathie diabétique

Chez le diabétique, l'hyperglycémie est associée au développement de l'athérosclérose, avec comme conséquences: infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs. Les maladies cardiovasculaires constituent la 1^{ère} cause de mortalité chez les diabétiques.

2.3. Cas particulier: la lésion du pied

C'est une complication à part du fait de la multiplicité des facteurs et d'un pronostic tout à fait différent. En effet, elle résulte de:

- La neuropathie, marquée par une perte de la sensibilité et du signal d'alerte, entraîne des lésions indolores négligées. Elle est par ailleurs responsable de l'apparition de zones d'hyperpression secondaires aux déformations acquises, et susceptibles d'entraîner une hyperkératose et une ulcération sous-jacente.
- L'atteinte macro et micro circulatoire favorise l'apparition d'une ischémie tissulaire limitant le processus de cicatrisation lors de plaies le plus souvent minimales.
- L'infection est un facteur aggravant, qui modifie le pronostic de la plaie.

La déformation du pied diabétique est à l'origine de maux performants ou d'ulcères diabétiques. Le diabète constitue la cause la plus fréquente d'amputation des membres inférieurs.

Il n'existe pas de fatalité: ces complications ne sont pas inéluctables. Conséquences directes d'un diabète mal contrôlé ou négligé, elles sont aussi fonction de la durée d'exposition des tissus à l'hyperglycémie. Elles peuvent être prévenues, retardées ou minimisées par une observance globale: traitement bien suivi, surveillance régulière, hygiène de vie satisfaisante.

2.4. Les complications infectieuses: diminution des propriétés des polynucléaires neutrophiles.

Les infections bactériennes pulmonaires, ORL, stomato, cutanéomuqueuses et génitales doivent être dépistées en cas de déséquilibre inexpliqué.

Les infections mycosiques par pied d'athlète ou infection génitale sont fréquentes.

Les infections urinaires représentent un problème particulier. Ce peut être une cystite ou une pyélonéphrite aigue, mais le tableau de nécrose papillaire avec septicémie, hématurie macroscopique, insuffisance rénale aigue est possible.

H. Les examens conseillés pour le dépistage précoce des complications liées au diabète

EXAMENS	FREQUENCE	OBJECTIFS
HbA1C (hémoglobine glyquée)	Tous les 3 à 4 mois	Surveiller la glycémie: les dosages de HbA1C évaluent la moyenne des glycémies des 3 mois précédant la prise de sang
Fonds d'œil (Angiographie rétinienne)	1 fois par an	Dépister une éventuelle rétinopathie
Microalbuminurie / créatinine (ECBU)	1 fois par an	Prévenir ou détecter une insuffisance rénale
Tension artérielle	A chaque consultation	Prévenir, détecter et traiter une maladie cardiovasculaire et une néphropathie
Examen du pied	A chaque consultation	Prévenir les lésions du pied
Cholestérol total: - HDL - LDL - Triglycérides	1 fois par an	Prévenir, détecter et traiter une maladie cardiovasculaire
Electrocardiogramme de repos	1 fois par an	Prévenir une maladie cardiovasculaire

Tableau 2: Examens (fréquences et objectifs) conseillés pour le dépistage des complications

II. LE TRAITEMENT CLASSIQUE DU DIABETE DE TYPE 1

Le traitement du diabète sucré impose le maniement simultané, coordonné et réfléchi d'armes thérapeutiques ou de stratégies de surveillance relativement complexes.

Le traitement du diabète repose sur une prescription vitale, l'insuline, associée à quatre principes permettant d'en garantir l'efficacité:

- Mesures hygiéno-diététiques.
- Auto surveillance.
- Éducation.
- Suivi médical régulier.

L'objectif prioritaire du traitement consiste à maintenir la glycémie autour de sa valeur normale.

La thérapeutique vise à prévenir l'hyperglycémie symptomatique et les complications métaboliques tout en limitant les risques d'hypoglycémie. Le traitement est personnalisé selon chaque patient, néanmoins l'objectif est commun, et consiste à obtenir un équilibre glycémique correct défini par:

- Hémoglobine glyquée: $HbA1C \leq 7\%$
- Glycémie comprise entre 0,7 et 2 g/L avec une moyenne glycémique $\leq 1,4$ g/L

A. Mesures hygiéno-diététiques

1. Alimentation

L'alimentation du diabète de type 1 a pour objectif majeur de supprimer, ou tout au moins de limiter, un des facteurs importants de variation de la glycémie puisque l'adaptation de l'insulinémie n'est plus automatique. Il faut donc éviter deux écueils: les trous glucidiques au cours de la journée qui sont source d'hypoglycémie, et les pics hyperglycémiques. Le point essentiel est donc que l'alimentation puisse être régulière et répartie dans la journée.

Le régime alimentaire constitue un élément essentiel du traitement du diabète. Pour certains patients, une alimentation parfaitement adaptée est la seule condition d'un bon fonctionnement de leur métabolisme alimentaire.

L'alimentation du diabétique doit répondre à deux exigences :

- **La qualité des nutriments**, quelle que soit la forme de diabète.

Ces objectifs visent à :

- limiter l'hyperglycémie post-prandiale
- limiter le risque hypoglycémique
- réduire les facteurs alimentaires qui favorisent l'athérome
- conseiller une alimentation globalement équilibrée
- respecter la dimension psychosociale de l'alimentation, habitudes, goûts, mode de vie

- **La quantité des nutriments** concerne les patients devant perdre du poids parmi lesquels surtout les diabétiques de type 2 et quelques diabétiques de type 1 en particulier de jeunes femmes.

Chaque cas devra être traité spécifiquement s'appuyant sur :

- L'enquête alimentaire.
- Le poids du sujet.
- La prise en compte de l'ensemble des troubles métaboliques existants.
- Le risque cardio-vasculaire.
- Le contexte personnel du sujet.

1.1. Glucides

▪ Teneur en glucides

Il est recommandé d'assurer une large part aux glucides dans la ration calorique quotidienne (45 à 55 %). Certains médecins vont même jusqu'à proposer 60 % de glucides mais insistent alors sur l'importance d'un apport riche en fibres. En effet, une alimentation riche en fibre diminue le nombre d'hypoglycémies chez le diabétique de type 1 [19]. Ce phénomène peut se comprendre dans la mesure où un repas riche en fibres à index faible engendrera toujours une excursion glycémique probablement moins importante et conduira le patient à utiliser moins d'insuline rapide.

▪ Qualité des glucides : "Index glycémique"

Il faut abandonner la distinction fautive, entre sucres simples ou sucres « rapides » (sucre, fruits, laitages) et sucres complexes ou lents contenant des amidons (riz, pâtes, semoules, pain, féculents, légumes secs).

En effet, il faut savoir que tous les glucides font augmenter la glycémie à quelques nuances près, à la même vitesse et dans les mêmes délais, et que chaque glucide a un pouvoir hyperglycémiant qui lui est propre (notion d'index glycémique).

Ainsi les sucres simples diffèrent entre eux, le glucose très hyperglycémiant sert d'indice de référence ou de 100 %, le fructose ou le sorbitol le sont beaucoup moins (environ 30%). De même tous les amidons ne possèdent pas le même index glycémique : pomme de terre et pain (70 à 85 % selon les préparations), pâtes (50 à 60 %), lentilles (environ 30 %). Selon le mode de préparation, le moment de l'ingestion, l'aliment pris seul ou durant un repas mixte, ces glucides seront diversement hyperglycémiant.(ainsi un sorbet, selon qu'il est pris en fin de repas ou en milieu d'après-midi n'aura pas le même effet sur la glycémie). C'est pourquoi les listes d'interdits alimentaires ne sont plus de mises dans le traitement au long cours des diabétiques. La teneur en glucides des aliments doit être connue puisqu'elle permet de favoriser la consommation d'aliments contenant peu de glucides (moins de 15 %) et de continger ceux en contenant plus (20 à 90 %). Parmi ces derniers on favorisera les aliments glucidiques dont l'index glycémique est le plus faible et le contenu en fibres le plus élevé.

- **Place des sucres simples et des édulcorants**

- ***Le saccharose***

C'est le sucre de table. Il a un index glycémique de l'ordre de 65 % à 75% (référence 100 % pour le glucose pur) et ne présente en réalité aucun inconvénient théorique prouvé sur l'équilibre métabolique aigu ou à long terme des diabétiques des deux types (s'il est apporté en quantités raisonnables et en fin de repas). Cependant, il faut surveiller que celui ci n'entraîne pas un mode alimentaire "indiscipliné" potentiellement néfaste à long terme. On recommande donc volontiers la réduction des apports de saccharose tout en maintenant des apports occasionnels assurant un mode alimentaire compatible avec une vie sociale satisfaisante. De plus c'est le sucre de choix dans le traitement des hypoglycémies.

- ***Le sorbitol***

Il est aujourd'hui abandonné comme édulcorant exclusif.

- ***Le fructose***

Son index glycémique est intéressant (35 %) et son pouvoir sucrant très puissant. Il représente une excellente alternative au saccharose. Néanmoins son prix représente un obstacle à sa large utilisation.

- ***Les édulcorants non-caloriques***

Parmi ces édulcorants l'aspartam représente aujourd'hui l'essentiel du marché. Son innocuité semble acquise mais son bénéfice sur l'équilibre glycémique n'est pas démontré. Son utilisation peut être utile pour le sucrage du café, du thé et de certaines boissons industrielles (light) permettant d'apporter plaisir et maintien d'une vie sociale. Son usage pour la confection de pâtisseries et d'entremets nécessitant une cuisson (< à 100°C) reste très délicate et donc parfois décevante.

- ***Les aliments dits "de régime"***

Hormis les boissons et les produits laitiers dits "light" sucrés à l'aspartam et allégés en graisses, les autres produits dits de régime sont peu intéressants. Le chocolat peu sucré donc plus gras, les confitures et autres produits jouent un rôle de leurre et de permissivité.

1.2. Lipides

Les apports en lipides devraient se situer entre 30 et 35 % des apports caloriques.

Outre la quantité, on insistera sur :

- la réduction des apports de graisses animales (acides gras saturés): viandes rouges, charcuteries, fromages secs, saindoux, produits laitiers non allégés, lait entier.
- leur remplacement par des viandes blanches plus maigres (volailles), le poisson, les produits laitiers allégés.
- l'utilisation des huiles végétales crues. On tentera ainsi d'obtenir un équilibre entre les différents types d'acides gras de composition et d'assaisonnement: 50% de mono insaturés (huile d'olive), 25% de poly-saturés (beurre) et 25% de poly-insaturés (tournesol, soja).

1.3. Protides

Par définition les protéines représentent les 15 % des apports caloriques restant.

Le maintien d'une ration protidique autour ou au dessous de 1 g/kg de poids corporel et par jour pourrait ralentir ou prévenir l'évolution de la glomérulopathie diabétique.

L'essentiel de la diététique est la synchronisation entre les pics d'activité des insulines injectées (en général une à deux heures après l'injection d'insuline) et le pic attendu (heure et intensité) de l'hyperglycémie postprandiale (en général 1 h 30 à 2 h après le début du repas glucidique). D'une façon générale, les trois principes de base de l'alimentation du diabétique insulinotraité sont:

- Régularité d'un jour à l'autre.
- Répartition harmonieuse des hydrates de carbone dans le nyctémère.
- Impossibilité de sauter un repas.

2. L'exercice physique

2.1. Bénéfices de l'exercice physique

Il est indéniable que l'entraînement physique régulier peut avoir des effets bénéfiques notamment sur :

- La glycémie en améliorant la sensibilité à l'insuline. Ce bénéfice a pu être démontré chez les diabétiques de type 1 en réduisant les besoins en insuline et chez les diabétiques de type 2 en réduisant l'insulinorésistance.
- Le profil lipidique à condition que l'exercice soit régulier. L'activité physique régulière augmente le HDL cholestérol. Ce bénéfice disparaît environ 3 semaines après l'interruption de l'exercice physique.
- L'adaptation cardiovasculaire à l'effort.
- La perte de poids ou le maintien d'une masse maigre stable (muscle squelettique et myocarde).
- L'effet psychologique et social positif inscrivant la démarche thérapeutique dans une perspective plus globale d'hygiène de vie.

Pour les diabétiques de type 1, le bénéfice de l'activité physique est surtout psychologique. Il s'agit en effet souvent de sujets jeunes, aimant les jeux et les performances sportives.

2.2. Risques potentiels de l'exercice physique

Cependant la pratique inconsidérée d'un sport peut avoir des effets néfastes. C'est le cas si :

- Le diabète est très déséquilibré.
- L'état coronaire est précaire et méconnu.
- Le sujet présente une rétinopathie proliférative.
- Le sujet présente des "pieds menacés".

Les risques potentiels de l'exercice physique sont:

- Risques cardiovasculaires: troubles du rythme cardiaque ou une nécrose myocardique liée à une insuffisance coronaire jusqu'alors silencieuse.

- Risques micro-vasculaires: une hémorragie rétinienne peut survenir en cas de rétinopathie proliférante et d'efforts particuliers.
- Risques musculaires et traumatiques: la diminution de la sensibilité tactile et thermoalgique secondaire à la neuropathie périphérique, expose le diabétique à des blessures des pieds insidieuses car indolores.
- Risques métaboliques:
 - le risque principal est la survenue d'un accident hypoglycémique.
 - l'exercice physique peut également avoir un effet hyperglycémiant paradoxal dans deux circonstances:

En cas d'hyperglycémie initiale importante avec cétonurie, la carence insulinaire conjuguée à l'hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes entraîne une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, une lipolyse et une cétogenèse accrue, d'où une aggravation de l'hyperglycémie et de la cétose avec risque d'acidocétose.

En cas d'exercice physique très intense, l'élévation glycémique provoquée par la sécrétion accrue des hormones de stress sera d'autant plus marquée que la glycémie initiale est haute, avec par ailleurs une persistance de l'hyperglycémie dans les deux heures qui suivent l'exercice.

2.3. Conseils pratiques

La pratique d'un sport doit être adapté à chaque patient selon son âge, son traitement, son niveau d'entraînement et son statut cardiovasculaire.

En somme si le jeune diabétique insulino-dépendant a tout intérêt à maintenir une activité physique régulière celle-ci nécessite une éducation théorique et pratique très spécifique. Les exercices physiques en période d'instabilité glycémique sont déconseillés, en particulier en présence d'une cétose même modérée.

On recommande de :

- Ne pas réaliser l'injection d'insuline dans un territoire concerné par l'exercice musculaire lorsque celui-ci est programmé (cuisse avant un jogging ou bras avant un tennis).
- Utiliser l'autocontrôle glycémique avant et après l'effort.
- Consommer régulièrement des glucides durant l'exercice.

On déconseille formellement la pratique de l'exercice physique à jeun ainsi que toutes les activités sportives solitaires ou à haut risque.

3. Divers

3.1. Le tabagisme

Ses effets sont extrêmement néfastes, il doit être totalement proscrit chez le jeune diabétique.

Il est démontré que le tabac :

- Aggrave le risque de macro-angiopathie et néphropathie diabétiques
- Représente une source d'instabilité glycémique : effets vaso-actifs modifiant la résorption de l'insuline dans le tissu sous-cutané.

3.2. L'hygiène bucco-dentaire

Toute infection peut entretenir l'hyperglycémie, le brossage dentaire au moins biquotidien et la consultation chez un dentiste deux fois par an sont des mesures minimum.

3.4. Vaccinations

Elles sont fortement conseillées chez le diabétique.

Chez l'enfant DTCoqPolio, Rougeole, Oreillons, Rubéole.

Chez l'adulte revaccination régulière contre le tétanos surtout chez les personnes âgées (femmes mal ou non vaccinées) ainsi que contre la grippe. Enfin les vaccinations requises pour les pays tropicaux sont autorisées et conseillées.

B. L'insulinothérapie

L'insuline est le traitement classique du diabète de type 1.

1. L'insuline native

La structure primaire de l'insuline est constituée de 2 chaînes d'acides aminés, appelées, chaîne A (21 acides aminés) et chaîne B (30 acides aminés). Trois ponts dissulfures assurent la stabilité de cette structure primaire.

L'insuline monomère a un poids moléculaire de 5734 et expose en surface des résidus polaires et apolaires. Six résidus d'acides aminés sont capables de lui conférer une charge positive et dix autres une charge négative. Le point isoélectrique de l'hormone est situé à pH 5,5.

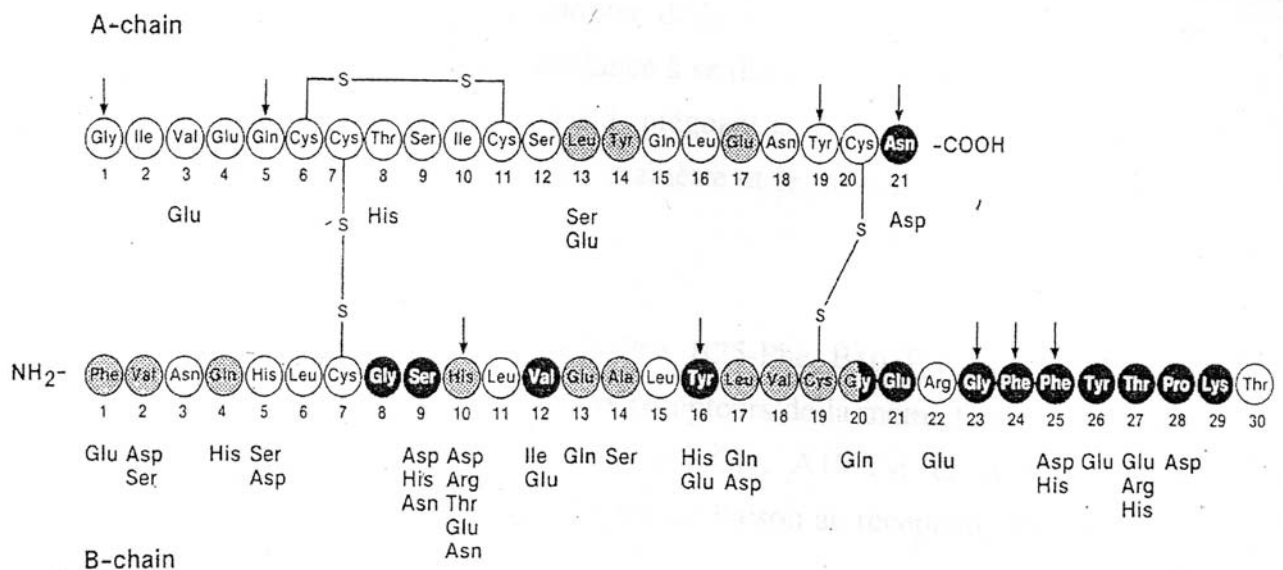


Figure 5: Structure primaire de l'insuline humaine

Les acides aminés impliqués dans l'association de deux molécules d'insuline en dimère sont indiqués en noir. Les acides aminés impliqués dans l'association de trois dimères en hexamère sont indiqués en gris. Les sites potentiels d'interaction avec le récepteur sont mentionnés par des flèches. Enfin, les sites et les types de mutations possibles pour la synthèse d'analogues de l'insuline y sont inscrits [10].

La caractérisation de l'arrangement tridimensionnel des atomes dans la molécule d'insuline a nécessité 20 années d'études. Nombreux travaux [2, 7] ont révélé les structures tertiaires et

quaternaires de la molécule dans ses états monomère, dimère et hexamère. En effet, l'insuline a une solubilité limitée en solution aqueuse à pH neutre et à tendance à s'agréger. L'association des monomères d'insuline en dimères puis en hexamères repose sur un équilibre complexe dépendant de la nature du solvant, du pH, de la concentration en ions métalliques divalents et de la concentration en insuline. L'insuline hexamère consiste en 3 dimères associés autour de 2 ions Zinc.

2. Origine

2.1. Animale

L'insuline utilisée en thérapeutique a d'abord été extraite du pancréas, soit de porc, soit de boeuf. L'insuline de porc ne diffère de l'insuline humaine que par l'acide aminé carboxyterminal de la chaîne B (la thréonine chez l'homme est remplacée par l'alanine chez le porc). L'insuline bovine diffère par trois acides aminés et la disparition d'un pont dissulfure.

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

Mais, depuis le 31 décembre 1999, la commercialisation de préparations injectables d'insulines animales est arrêtée en France.

2.2. Humaine

- **Biogénétique**

L'insuline humaine biogénétique est obtenue par génie génétique, au moyen de la technique de l'ADN recombinant en insérant au niveau de l'ADN de Colibacilles (en particulier Escherichia Coli K 12), des plasmides recombinés contenant les gènes codant pour l'insuline humaine.

Une autre technique fait appel au clonage du gène de la pro-insuline. Après isolement et purification, l'insuline humaine est obtenue par un traitement enzymatique qui clive la pro-insuline en insuline.

▪ Analogue de l'insuline

Insuline (obtenue par biogénétique) qui a été modifiée par rapport à l'insuline humaine pour transformer ses propriétés.

Il existe deux types d'analogue:

- Analogues d'action rapide: Insuline Lyspro et Aspart
- Analogues d'action lente: Insuline Glargine

3. Pharmacocinétique

3.1. Résorption

L'insuline étant détruite par les enzymes protéolytiques des sucs digestifs, elle doit être administrée par voie parentérale.

La voie IV est réservée aux traitements des acidocétoses, l'action hypoglycémiant débute en 5 minutes environ et dure moins d'une heure.

Par voie sous-cutanée, les délais et les durées d'action sont fonction des préparations galéniques mais également de facteurs comme :

- l'épaisseur du tissu sous-cutané
- le lieu d'injection...

3.2. Absorption sous-cutanée de l'insuline

L'absorption de l'insuline se fait, à partir du site d'injection, par voie sanguine et non lymphatique. Les mécanismes sont mal connus. Cependant, il semble que l'absorption de l'insuline se déroule à partir du dépôt sous-cutané qui se constitue après administration de l'insuline [52].

Après l'injection d'insuline rapide ou lente, le taux d'absorption relatif augmente au départ, avant d'atteindre un plateau, sans doute le temps que se stabilise la surface de contact entre le dépôt d'insuline et le réseau capillaire. Cette surface de contact avec les capillaires conditionne le taux d'absorption, dont elle est sans doute le facteur limitant.

Il est frappant de voir l'extrême variabilité de ce taux d'absorption pour une insuline donnée:

- D'un individu à l'autre (50%).
- D'un jour à l'autre pour un même individu (25%).

Les modifications du flux sanguin au niveau du site d'injection rendraient compte partiellement de cette variabilité. Ainsi, la quantité d'insuline absorbée par heure peut varier du simple au double d'un jour à l'autre chez un même patient en dehors de facteurs connus pour l'influencer, ce qui relativise d'autant plus ces facteurs. Certains auteurs considèrent que cette variabilité intrinsèque du taux d'absorption de l'insuline rendrait compte de 80% des fluctuations glycémiques observées chez les patients.

Il apparaît d'autre part que le délai de constitution du dépôt est lié pour une large part à la nécessité pour l'insuline hexamérique (diamètre 5 nm) d'être dissociée en dimères et monomères (diamètre 2,5 nm) pour passer le lit capillaire [52].

L'insuline commercialement disponible correspond à l'auto-association de deux atomes de zinc et de 6 monomères d'insuline. La dilution progressive de ces hexamères par diffusion dans le tissu sous-cutané après l'injection entraîne leur dissociation mais cette dilution prend un certain temps. Le délai de dissociation, et donc le délai nécessaire pour que l'absorption soit maximale, à un débit sanguin donné, est raccourci par un petit volume injecté, par une faible concentration de l'insuline injectée, par le massage du site, par la chaleur....

Les recherches pour préparer une insuline dimérique ou monomérique afin de raccourcir sa résorption et de réaliser un profil proche du profil physiologique sont en cours.

Parmi les 51 AA qui constituent la molécule d'insuline, les séquences impliquées dans l'auto association et celles impliquées dans la liaison au récepteur insulinique sont connues.

Par biologie moléculaire, il est alors possible de fabriquer des insulines dites analogues restant sous forme monomérique et qui ont une action biologique comparable à la molécule entière. C'est ainsi qu'on a obtenu le Lys B28 Pro B29 Insuline, l'insuline Lyspro, par inversion de la proline entre les AA 28 et 29 de la chaîne B.

On constate que la résorption est d'autant plus lente que l'insuline est polymérique. De même, l'insuline hexamérique et dimérique possèdent un délai de latence inexistant pour l'analogue monomérique.

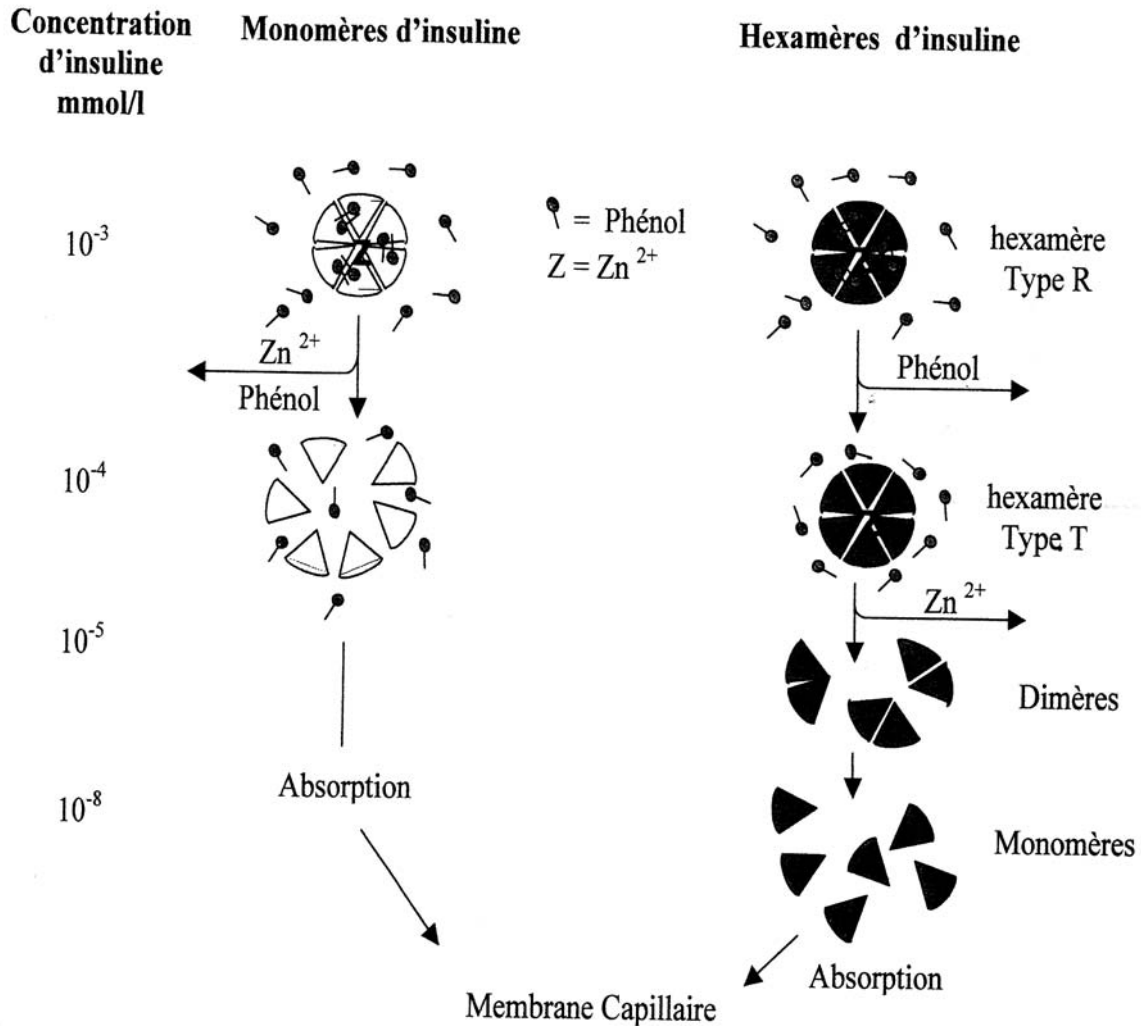
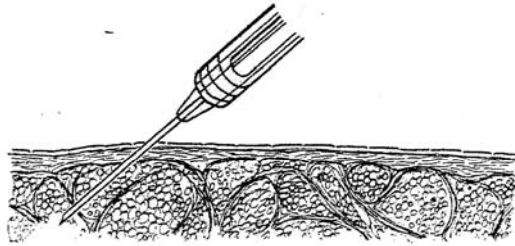


Figure 6: comparaison schématique de la dissociation d'une insuline sous forme monomère et d'une insuline sous forme hexamère après injection dans les tissus sous-cutanés

L'étape initiale consiste en la dissociation du phénol des complexes, présent en tant que conservateur, et sa diffusion dans les tissus environnants. En conséquence, les hexamères changent de conformation puis se dissocient en dimères seulement, après une dilution au 1/100 et en monomères après une dilution supplémentaire au 1/1000. Quant aux complexes de monomères instables, ils se dissocient rapidement en monomères d'insuline

4. Classification des insulines

Plusieurs paramètres caractérisent une insuline:

- *Sa concentration*: il n'existe plus en France qu'un seul dosage de l'insuline indiqué par le nombre d'unités par millilitre de solution 100 UI/mL.
- *Sa durée d'action* correspondant à son taux d'absorption dans la circulation sanguine après injection. La durée d'action comporte trois composantes mesurées à partir de l'injection: le début (l'insuline commence à agir), le pic (l'effet de l'insuline est maximal), la durée (l'action de l'insuline décroît).

La différence entre les profils d'action est due à l'adjonction de substances à effet retard au cours de la fabrication. Ces substances retardent l'absorption via le tissu sous-cutané et ainsi, le début, le pic et la durée d'action de l'insuline.

4.1. Insulines rapides ou ultrarapides

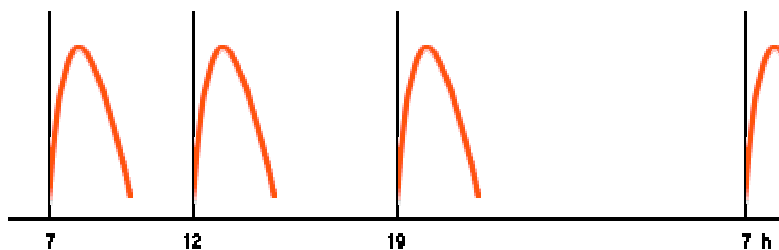
Elles proviennent de la dissolution d'une poudre pure d'insuline, dans une solution contenant des substances chimiques susceptibles de garantir la conservation et l'absence de contamination septique.

Ces insulines ont comme caractéristiques communes :

- Leur limpidité.
- Leur analogie structurale totale avec l'insuline humaine.
- Leur extrême pureté.
- Leur faible antigénicité.
- Leur cinétique: ce sont toutes des solutions à début d'action rapide, avec une durée d'action courte dans le temps et dose dépendante (c'est-à-dire que la durée d'action augmente avec la quantité injectée).

Profil d'activité		
Début d'action	Pic d'action	Fin d'action
15 à 30 minutes	2 à 4 heures	4 à 8 heures

La libération est rapide mais de courte durée.



Elles ne contiennent qu'une très faible quantité de zinc (0,01 à 0,04 mg pour 100 U).

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

4.2. Insulines retard

La nécessité d'obtenir des insulines d'action plus lente est double:

- augmenter le confort du patient en diminuant le nombre d'injections
- se rapprocher des modalités de sécrétion physiologique du pancréas

Leur début d'action est plus tardif et leur effet plus prolongé. Ce sont des suspensions avec un aspect laiteux uniforme en raison de la présence des substances destinées à retarder la diffusion sous la peau. Lorsqu'on laisse ces flacons au repos pendant quelques heures, il est normal qu'il se produise un dépôt blanchâtre au fond du flacon. Ce dépôt correspond à des cristaux d'insuline ou aux substances à effet retard qui se trouvent dans le flacon. Avant de prélever l'insuline, il faut toujours retourner plusieurs fois le flacon pour remettre en suspension le «produit retard» qui s'est déposé au fond du flacon depuis la dernière injection.

Les substances destinées à retarder la diffusion sous la peau sont le zinc et la protamine.

Les insulines à effet retardé, obtenues par l'adjonction de Zinc en excès, sont de moins en moins utilisées, du fait de leur résorption très variable d'un individu à l'autre et même chez le même individu d'un jour à l'autre. Elles ne sont, de plus pas miscibles ni lors du conditionnement ni de manière extemporanée, avec les insulines rapides.

Les insulines contenant de la protamine sont les formes retard d'insuline les plus utilisées. Elles sont miscibles aux insulines rapides. Elles souffrent également d'une grande variabilité de résorption, sous-cutanée, inter et intra individuelle.

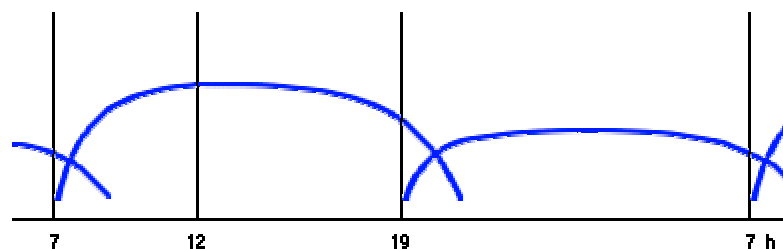
▪ **les insulines d'action intermédiaire**

Profil d'activité		
Début d'action	Pic d'action	Fin d'action
1 heure	3 heures	10 à 20 heures

On distingue :

➤ *L'insuline – Zinc amorphe*

Ces insulines à durée intermédiaire ont une action progressive et équilibrée pendant une douzaine d'heures :



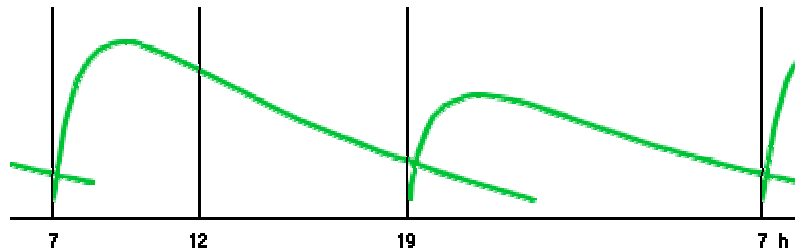
Ces insulines contiennent du zinc dont le rôle est de maintenir l'insuline sous forme de cristaux. Le but étant d'obtenir un effet retardé lié à la dissolution progressive des cristaux d'insuline lorsqu'ils se trouvent sous la peau. Selon le volume des cristaux, la libération est plus ou moins prolongée, et on peut fabriquer des insulines au zinc qui libèrent l'insuline pendant 10 à 36 heures.

Les insulines Monotard® et Umuline Zinc Composé® sont des insulines de ce type.

➤ **L'insuline NPH**

NPH: Neutral Protamine Hagedorn: nom du chercheur danois à qui l'on doit de nombreuses contributions en ce domaine.

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



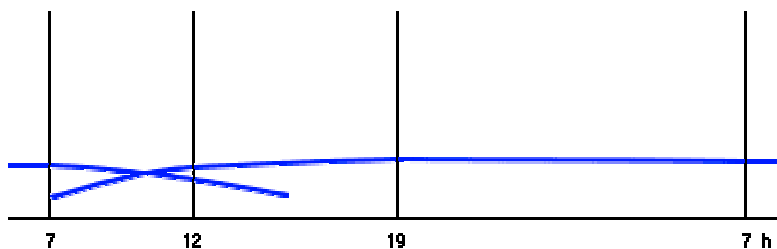
La substance à effet retard est une protéine, appelée «protamine», qui a la propriété de fixer une quantité précise d'insuline. L'adjonction de protamine, protéine extraite de laitance de poisson, à l'insuline en réduit la solubilité et s'accompagne d'une précipitation des complexes insuline-protamine. Injectée en sous-cutanée (exclusivement) le complexe subit une protéolyse qui libère progressivement l'insuline.

Lorsque la protamine et l'insuline sont en quantités égales, l'insuline est dite isophane.

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

▪ **Les insulines d'action prolongée**

Profil d'activité		
Début d'action	Pic d'action	Fin d'action
2 à 4 heures	8 heures	24 à 28 heures



Ces insulines sont toutes de type zinc car la protamine ne permet pas d'obtenir une libération qui soit supérieure à une douzaine heures.

On distingue :

➤ *insuline – zinc sous forme cristallisée*

L'ajout de Zinc à l'insuline forme des précipités dits cristallisés (soit amorphes), on obtient alors une préparation insuline - zinc sous forme cristallisée.

Ex : insuline Ultratard® et Umuline Zinc® sont des insulines de ce type.

➤ *insuline + zinc + protamine*

Cette combinaison permet l'élaboration de formes retard (insulines lentes).

4.3. Analogues d'insuline

La synthèse de dérivés de l'insuline a été initiée par une difficulté majeure liée à l'utilisation de l'insuline par voie sous-cutanée: la pharmacocinétique des préparations traditionnelles d'insuline (à action rapide, intermédiaire et prolongée) ne reproduit pas les profils de sécrétion de l'insuline endogène, entraînant des hypoglycémies tardives et ne permettant pas d'éviter des hyperglycémies postprandiales [14].

Les analogues de l'insuline s'inscrivent dans une perspective à court et moyen terme d'amélioration de la thérapeutique en diabétologie.

Ce sont des insulines légèrement modifiées dans leur structure chimique qui permettent soit un effet «encore plus rapide que l'insuline rapide», soit une libération plus stable des insulines retard injectées sous la peau.

▪ **Les analogues rapides**

Ces analogues ont vu le jour avec l'idée qu'une insuline qui a moins tendance à s'agréger serait absorbée plus rapidement dans la circulation.

Les analogues d'action rapides sont des préparations dans lesquelles la forme monomère prédomine. L'ensemble des formes monomères repose sur un échange ou une modification

d'acides aminés spécifiques impliqués dans la dimérisation et/ou l'hexamérisation de l'insuline.

C'est ainsi qu'en 1996 fut commercialisé la première insuline monomère, l'Humalog, insuline qui contient une inversion entre la lysine située en B28 et la proline située en B29 (analogue LISPRO). La B29-Pro est impliquée dans des interactions hydrophobes stabilisant les sous-unités dimères dans l'héxamère.

Il existe un autre analogue d'action rapide : l'analogue ASPART[®] (Novorapid).

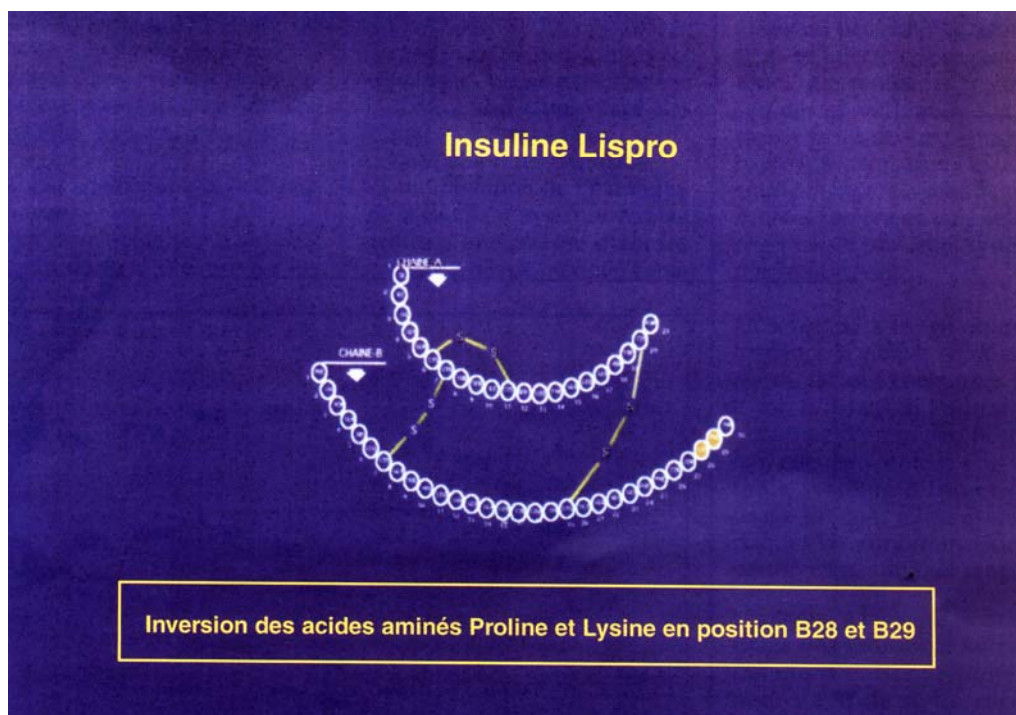


Figure 7: Structure de l'analogue rapide Lyspro (Humalog)

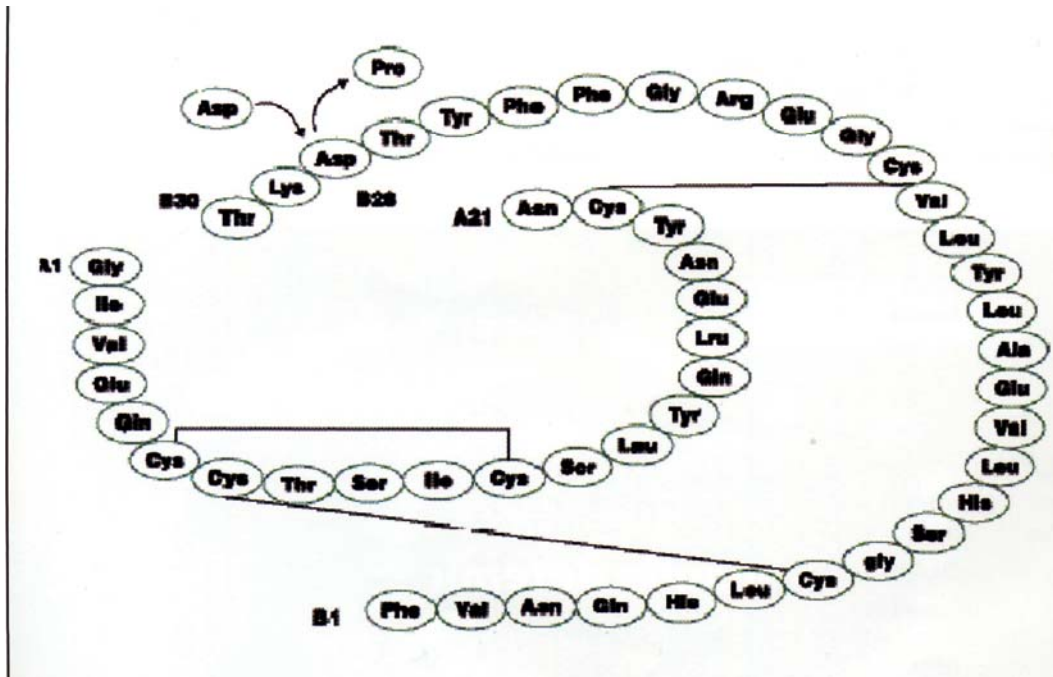


Figure 8: Structure de l'analogue rapide ASPART (Novorapid)

Un troisième analogue (insuline Glulisine) est actuellement en cours d'étude.

Ces 2 analogues se distinguent des insulines conventionnelles rapides par

- Une cinétique de résorption très rapide: début d'action quasi-immédiat et fin d'action entre la 2^{ème} et 3^{ème} heure, et assez peu «dose dépendante» (la durée d'action varie beaucoup moins avec la quantité injectée que dans le cas de l'insuline rapide).
- Une résorption beaucoup plus régulière et donc un effet plus constant et mieux prédictible.
- Une meilleure stabilité physico-chimique.

Les avantages des analogues rapides sont:

- La solution la plus efficace pour prévenir l'hyperglycémie post prandiale: une administration juste avant le repas (différent des insulines précédentes qui étaient administrées au minimum 30 minutes avant le repas).

- Une réduction des hypoglycémies à distance étant donné leur durée d'action inférieure.
- Un meilleur équilibre glycémique (surtout dans la matinée).

Les inconvénients des analogues rapides:

La brièveté de leur effet ne leur permet pas, de couvrir toute la période inter prandiale (ce qui est possible avec les insulines conventionnelles rapides), d'où la nécessité de toujours les associer avec de l'insuline d'action retardée (analogue enrichi en protamine, ou analogue d'action longue). Aujourd'hui ce sont les analogues contenant de la protamine qui représentent la forme la plus accessible de débit de base.

▪ **Les analogues lents**

Ces analogues ont été conçus pour supplémenter le taux basal d'insuline, résultante d'une sécrétion lente et constante, qui assure le contrôle glycémique entre les repas et pendant la nuit. En effet, même les insulines dites ultra lentes produisent un pic plasmatique entre 12 et 16 heures et ne procurent pas un supplément basal adéquat avec une injection par jour. Ainsi l'injection intraveineuse de la mono hexadécényl insuline, insuline modifiée par la fixation d'un lipide par alkylation, induit une diminution progressive et plus prolongée de la glycémie par rapport à l'insuline native (300 minutes/60 minutes). La modification de l'insuline par fixation d'un acide gras est un nouveau concept très prometteur. Cette démarche a pour but de promouvoir la fixation de l'insuline sur l'albumine dans les tissus sous-cutanés et dans le plasma pour réduire son absorption et donc sa clairance. Sa demi-vie plasmatique serait ainsi augmentée.

Leur développement a été plus tardif dans la mesure où les modifications à apporter à l'insuline pour lui assurer un effet prolongé stable sont plus importantes.

Aujourd'hui deux analogues à action prolongée, existent:

➤ ***L'analogue GLARGINE***

L'analogue GLARGINE (Lantus) a pu être développé grâce à la substitution d'un acide aminé terminal à la chaîne A et l'extension de la chaîne B, entraînant un abaissement du point isoélectrique. Solution limpide lors de sa conservation à pH acide, la glargine s'agrège et trouve son effet retard dès l'injection dans le tissu sous-cutané à pH neutre.

Structure

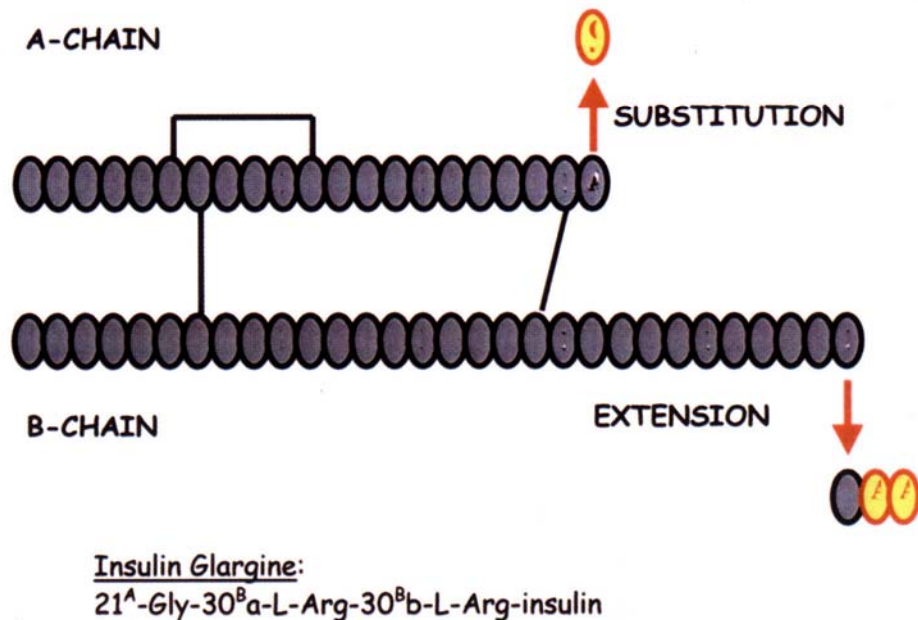


Figure 9: Structure de l'analogue d'action lente GLARGINE® (Lantus)

Son action débute deux à trois heures après l'injection et dure environ 24 heures avec un profil en plateau. Son profil d'action est donc schématiquement celui des insulines à durée prolongée classiques mais le produit a de nombreuses particularités intéressantes :

- La concentration en insuline dans le sang est beaucoup plus stable que celle des insulines retard classiques. Il n'y a pas de pic d'insuline dans le sang dans les heures qui suivent l'injection comme c'est le cas avec les insulines intermédiaires de type NPH, et il y a une moindre variation de la concentration d'insuline dans le sang pendant toute sa durée d'action, ce qui induit un moindre risque d'hypoglycémie même la nuit lorsque l'injection est faite en soirée, ainsi qu'une meilleure reproductibilité de ses effets notamment sur la glycémie à jeun.
- Comme il s'agit d'une solution (molécules dissoutes) et non d'une suspension (molécules non dissoutes comme c'est le cas de toutes les autres insulines retard classiques), le produit est limpide (comme les insulines rapides), il n'est pas nécessaire

de remuer le flacon pour «mélanger» l'insuline avant injection, et cette composition chimique permet un conditionnement en stylo (la Lantus est la première insuline agissant plus de 12 heures qui est commercialisée en stylo).

Son profil d'action la destine aux diabétiques de type 1 dans le cadre d'un schéma «basal-bolus» et aux diabétiques de type 2 dans le cadre d'un traitement mixte (une insulinothérapie est nécessaire dans la moitié des cas après une quinzaine d'année de diabète de type 2).

➤ ***L'analogue DETEMIR***

L'analogue DETEMIR correspond à la modification de l'extrémité de la chaîne B, avec notamment greffe d'une chaîne d'acides gras. Du fait de ces modifications structurales, cet analogue présente une affinité accrue pour l'albumine plasmatique. La liaison ainsi facilitée permet de retarder l'effet biologique. Cet analogue lent est en phase avancée de développement.

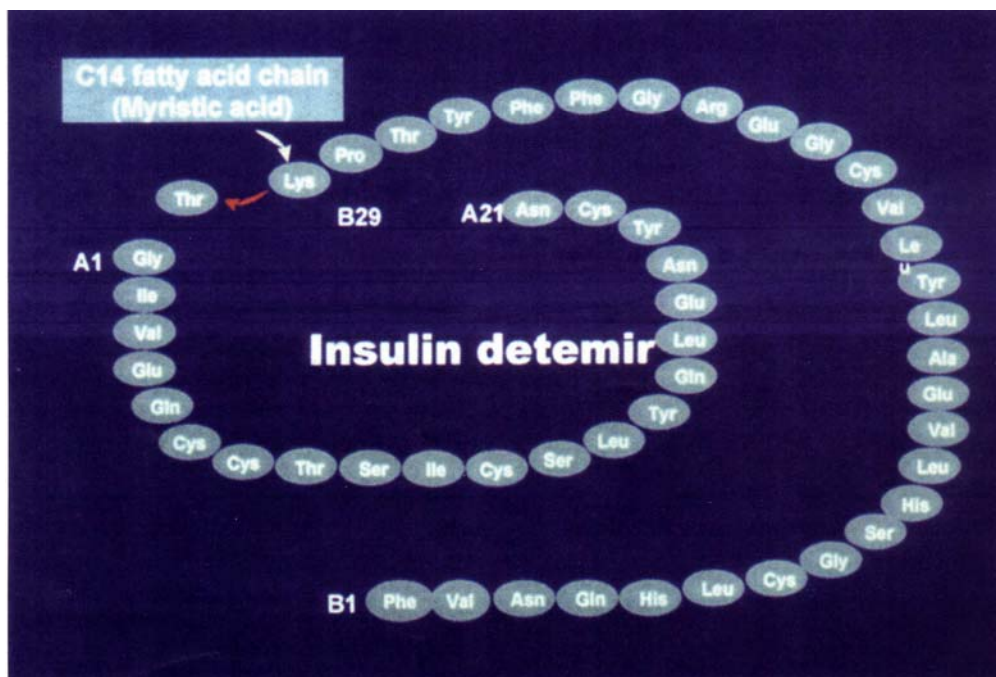


Figure 10: Structure de l'analogue d'action lente DETEMIR

Ce sont des molécules d'insuline qui ont été modifiées de façon à obtenir une libération prolongée de meilleure qualité que celle des insulines retard classiques. Les flacons d'analogues lents ne contiennent pas de l'insuline et une substance destinée à ralentir la libération de l'insuline lorsqu'elle a été placée sous la peau, mais des molécules d'insuline modifiées pour que la libération soit progressive lorsque l'analogue a été placé sous la peau.

4.4. Mélanges d'insuline

Les préparations commerciales d'insuline comportent des conservateurs antimicrobiens, des agents isotoniques et des substances tampon. Il faut tenir compte de la compatibilité de ces agents additifs lorsqu'on mélange les insulines.

On mélange les insulines pour obtenir un mélange d'action rapide et une durée d'action prolongée.

Le plus souvent, pour atteindre cet objectif, on mélange une insuline rapide en solution avec une insuline d'action intermédiaire en suspension.

Profil d'activité		
Début d'action	Pic d'action	Fin d'action
15 à 30 minutes	2 à 12 heures	Jusqu' à 24 heures

On distingue:

- **Les mélanges « prêt à l'emploi ».**

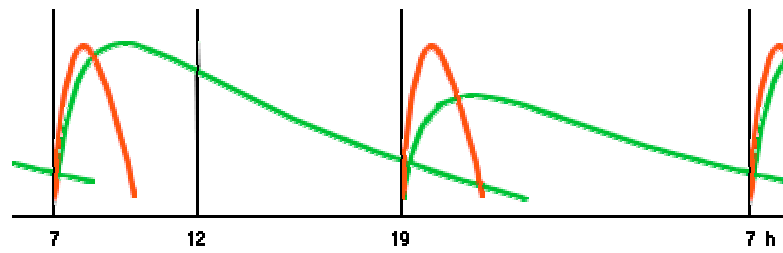
Ces mélanges sont constitués :

➤ ***insuline NPH + insuline rapide***

La protamine a la propriété de fixer une quantité précise d'insuline: ses sites de liaison étant saturables. Ainsi, elle ne peut plus fixer l'excès d'insuline rapide, une fois ses sites saturés.

Les insulines Insuman Comb 15, Mixtard 10, Umuline Profil 10, Umuline Profil 20, Umuline Profil 30 sont des mélanges d'insuline rapide et d'insuline NPH.

➤ *l'insuline Lispro et de l'insuline NPL*



Les intérêts de ces mélanges sont :

- qu'il n'est plus obligatoire d'attendre entre l'injection et le repas
- un meilleur contrôle glycémique postprandial
- un moindre risque d'hypoglycémie postprandiale tardive.

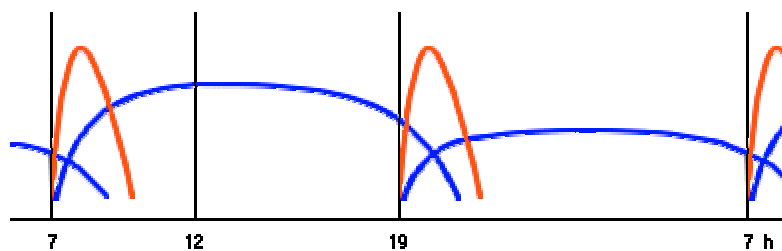
Les insulines Humalog Mix25 et Humalog Mix50 sont des mélanges d'insuline Lispro et d'insuline NPL.

▪ **Les mélanges que l'on fait soi-même.**

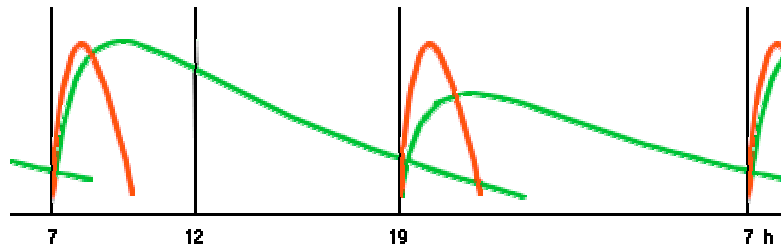
C'est un mélange d'insuline rapide et d'insuline retard.

Ces mélanges peuvent être faits avec :

➤ *une insuline de type zinc dont la durée d'action est de 12 ou 24 heures:*



➤ *Une insuline de type NPH dont la durée d'action est d'une douzaine d'heures*



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

Par exemple : si on a une activité physique tous les matins, un mélange «déjà prêt» le matin risque fort d'entraîner soit des glycémies élevées l'après-midi si on utilise une dose évitant l'hypoglycémie dans la matinée, soit des glycémies correctes l'après-midi mais au prix d'un risque accru d'hypoglycémie le matin.

5. Schémas d'insulinothérapie

Le traitement du diabète insulino-dépendant repose sur l'insulinothérapie. Il vise à reproduire le mieux possible l'insulinosécrétion physiologique grâce aux injections sous-cutanées d'insuline ou à l'aide d'une perfusion continue sous-cutanée par pompe.

5.1. Insulinothérapie conventionnelle

Son objectif est limité. Il ne s'agit pas de vouloir prévenir les complications par l'obtention d'une quasi-normoglycémie. Il s'agit simplement de maintenir la glycémie dans une fourchette acceptable avec les buts suivants :

- Eviter les hypoglycémies et les complications métaboliques aiguës
- Supprimer les symptômes de l'hyperglycémie chronique

- Assurer le confort d'un bon état général

La surveillance est allégée. Une autosurveillance urinaire est possible ou un autocontrôle glycémique avec une ou deux mesures quotidiennes. Ce type de traitement concerne les patients dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ou 15 ans et/ou ceux dont la motivation ou la compréhension sont incompatibles avec une insulinothérapie intensifiée.

- **le schéma à une injection**

Ils permettent une insulinothérapie dite de survie. Le but est de limiter les fluctuations glycémiques entre 8,3 et 16,7 mmol/L.

Il est réservé aux sujets âgés, handicapés ou refusant le diabète (adolescents en révolte ou marginaux).

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

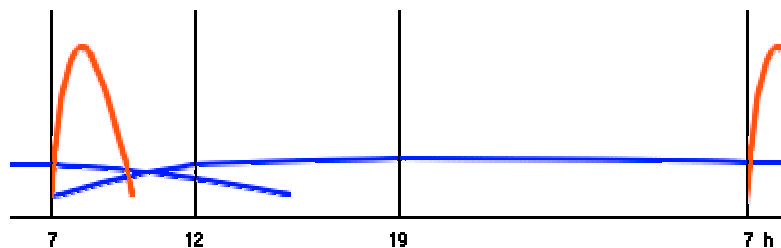


Schéma à une injection. L'injection étant faite avec un mélange d'insuline

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

Il existe également des schémas avec une injection au coucher.

- **Un schéma à deux injections**

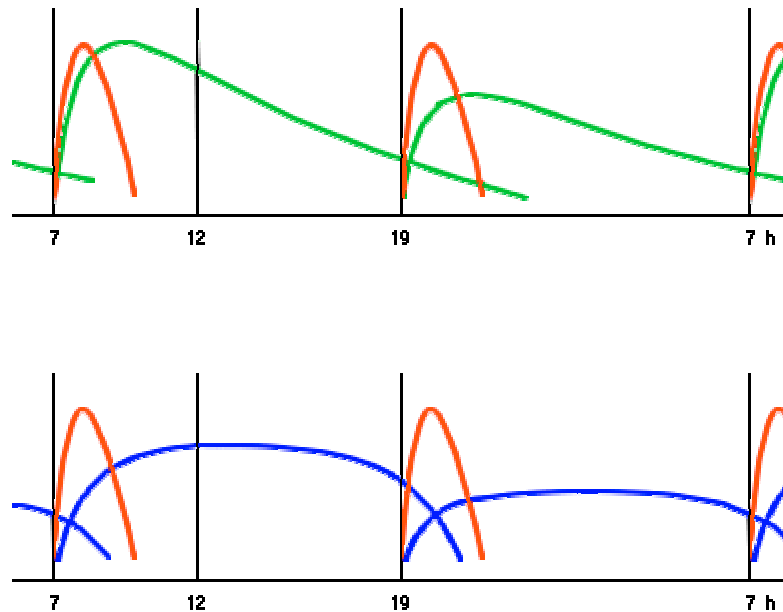
Ils ont pour but d'obtenir une glycémie moyenne comprise entre 8,3 et 11,1 mmol/L.

Il concerne des patients peu compliants où chez lesquels l'objectif glycémique est peu ambitieux comme dans le schéma précédent mais il offre la possibilité d'ajuster les doses

d'insuline diurne et nocturne et de permettre l'évolution vers des schémas plus perfectionnistes.

Une injection le matin et le soir avant les repas d'une

- insuline à durée intermédiaire,
- ou d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline à durée intermédiaire :



Schémas à deux injections. Les injections étant faites avec des mélanges d'insuline

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

5.2. L'insulinothérapie intensifiée

Il s'agit d'optimiser l'insulinothérapie conventionnelle. L'étude américaine DCCT (Diabetes control complications trial) a confirmé l'influence bénéfique du strict contrôle glycémique sur l'apparition et l'évolution des complications tardives du diabète, en particulier micro-angiopathiques. Les risques d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie, mais aussi de la néphropathie et de la neuropathie diabétique, sont diminués d'environ 50% après 9 ans

d'insulinothérapie intensive, aboutissant à un contrôle glycémique quasi-normal. L'effet indésirable majeur est l'aggravation par un facteur 3 du risque d'hypoglycémie sévère.

Les indications de ce traitement intensifié doivent tenir compte des bénéfices, mais aussi des risques (hypoglycémie) et des inconvénients (sur la qualité de vie notamment). Elles doivent être abordées en prenant en compte les points suivants :

- Au delà d'un certain **âge**, il ne parait pas justifier de viser un objectif de normo glycémie stricte, la qualité de vie et la sécurité du traitement l'emportant à ce stade sur la prévention des complications micro-angiopathiques.
- Les **objectifs doivent être clairement intégrés et acceptés par le patient** : seuls les patients motivés, informés et ayant accepté les inconvénients du traitement intensif devraient être retenus.
- **Les rétinopathies proliférantes**, non stabilisées par une photo coagulation complète, peuvent être brutalement aggravées en cas de contrôle glycémique trop rapide et/ou d'hypoglycémies trop fréquentes souvent associées.
- **Le risque d'hypoglycémie** est sévère. Il apparaît raisonnable de contre-indiquer l'insulinothérapie intensive, lorsque le niveau d'éducation est insuffisant, que les hypoglycémies sont mal ressenties, que la fréquence des hypoglycémies sévères est déjà grande sous insulinothérapie non intensifiée,....

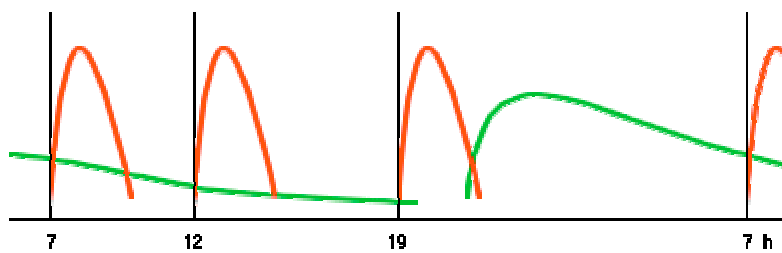
▪ **Schéma à trois injections**

Ces schémas sont de plus en plus utilisés. Ils reposent sur **le principe du "basal-bolus"**:

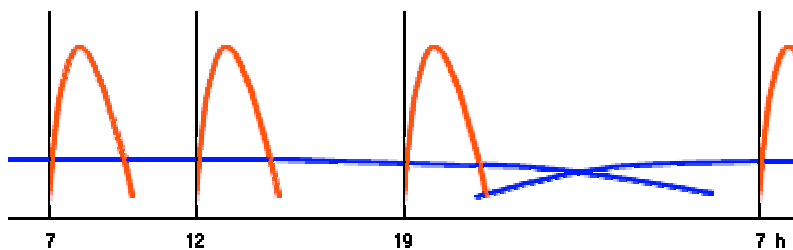
La composante basale du traitement, assurant le besoin de base dans l'intervalle des repas est assurée par :

- Deux injections quotidiennes d'insuline intermédiaire.
- Ou par une injection d'insuline lente, faite le matin ou le soir.
- Ou encore deux injections quotidiennes d'insuline lente, à dose plus faible.

La composante "bolus" du traitement, vient, elle, de trois injections quotidiennes d'insuline rapide, faites avant chaque repas.



Composante basale assurée par deux injections quotidiennes d'insuline intermédiaire



Composante basale assurée par deux injections quotidiennes d'insuline lente

Ce schéma présente nombreux avantages:

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

Il est indispensable de garder à l'esprit que c'est le résultat qui compte, c'est-à-dire l'obtention d'une valeur correcte d'hémoglobine glyquée quelles que soient les fréquences des injections ou de l'autosurveillance glycémique et/ou urinaire pour y arriver.

5.3. Adaptation posologique

▪ Mise en route d'un traitement et adaptation des doses

La mise en route d'un traitement par insuline se fait souvent de façon empirique en commençant par des doses modestes (par exemple, 5 à 15 unités d'insuline rapide avant les repas) et en augmentant de 2 unités en 2 unités les injections pour obtenir un équilibre glycémique sur 24 heures le plus proche possible de la normale.

Les besoins journaliers en insuline sont en moyenne de 0,7 à 0,8 unités par kg. Ils sont répartis entre 40% pour le débit basal et 60% pour l'insuline prandiale. Cependant, les besoins en insuline varient avec chaque diabétique et pour un même sujet selon différents paramètres : heure, activité, état de santé, repas. Le diabétique bien équilibré et se surveillant bien, va adapter ses doses d'insuline de deux manières :

- De façon **compensatoire** lorsqu'il constate un déséquilibre : après détermination de sa glycémie capillaire, glycosurie, cétonurie.
- De façon **anticipatoire** lorsqu'il prévoit un facteur de déséquilibre (activité sportive, écart alimentaire, modification du rythme de vie).

▪ Interactions médicamenteuses et adaptation posologique

L'association d'insuline et de certains médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β -bloquants, salicylés à fortes doses) peut majorer le risque d'hypoglycémie. Les β -bloquants présentent également la particularité de masquer certains signes d'hypoglycémie.

A l'inverse, certains médicaments entraînent une élévation de la glycémie (progestatifs macrodosés, neuroleptiques à fortes doses, corticoïdes...).

Il convient de prévenir le patient de telles interactions afin qu'il renforce l'autosurveillance glycémique pendant la durée de l'association. Une adaptation posologique peut être effectuée en cas de déséquilibre glycémique.

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

6. Modes et lieux d'injections

L'insuline est injectée par voie sous cutanée.

Remarque:

- La voie intramusculaire est déconseillée.
- La voie intraveineuse est contre-indiquée (sauf traitement médical d'urgence en milieu hospitalier pour l'insuline rapide).
- La longueur des aiguilles et la technique d'injection doivent être adaptées au morphotype du patient.

6.1. Les systèmes injecteurs

L'injection de l'insuline se fait à l'aide de systèmes injecteurs. Les systèmes actuels en ambulatoire sont:

- Les seringues qui sont en voie de déclin, due à leur ancienneté et à leur caractère invasif.
- Les stylos réutilisables.
- Les stylos jetables à utilisation unique qui aujourd'hui représentent plus de 55% du marché et sont en constante progression (source: Gers mensuel Février 2002).
- Les pompes à insuline.

6.2. Les sites d'injection

L'administration sous cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, selon les indications du médecin, après antiseptie de la peau à l'alcool à 60°C.

L'épaisseur du tissu sous-cutané variant d'un individu à l'autre et d'une zone à l'autre, on choisira une technique d'injection:

- Avec ou sans pli cutané.
- Avec un angle de 90° ou 45°.
- Avec une longueur d'aiguille adaptée.

Cependant, d'une dose à l'autre, dans une même zone d'injection, on doit effectuer une rotation des sites d'injection (espacement d'environ 3 cm). Il faut toujours conserver la même zone d'injection (bras, cuisses, fesses ou abdomen) pour une heure donnée afin de diminuer les variations de l'absorption liées au lieu d'injection.

Il est nécessaire d'examiner régulièrement les sites d'injection afin de détecter toute modification de l'état de la peau.

7. Effets indésirables

L'insuline peut avoir les effets indésirables suivants:

7.1. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie représente la complication la plus fréquente de l'insulinothérapie. Ce risque est lié à un excès d'insuline par rapport à l'alimentation et à l'activité physique.

Les signes les plus fréquents de l'hypoglycémie sont :

- Les signes cérébraux dus à l'insuffisance en glucose : modification du comportement (agressivité ou apathie), comportement aberrant (incohérence), signes cérébraux (troubles visuels...)
- Des signes adernergiques : sueur, palpitations, tremblements
- Le coma

L'hypoglycémie peut être corrigée par la prise de sucre par voie buccale. Si le patient ne peut pas avaler, on administrera un hyperglycémiant (glucagon) par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse.

Pour prévenir ces hypoglycémies, il est nécessaire de maintenir une bonne surveillance de l'équilibre glycémique, de respecter des règles hygiéno-diététiques, d'informer le diabétique et son entourage des symptômes d'hypoglycémie, des facteurs favorisants et de la conduite à tenir devant un malaise hypoglycémique.

7.2. Insulinorésistance

Dans certains cas, l'existence d'anticorps à taux élevé explique une insulinorésistance, nécessitant des posologies élevées d'insuline pour arriver à contrôler les glycémies.

On parle d'insulinorésistance au-delà de besoins dépassant 200 U par 24 heures.

Dans d'autres cas exceptionnels, l'insulinorésistance est liée à une anomalie des récepteurs à l'insuline. Ces modifications du récepteur à l'insuline peuvent porter sur :

- Le nombre de récepteurs, qui diminue lors de la stimulation chronique par administration d'insuline (down régulation).
- L'affinité de l'insuline pour son récepteur.
- La transduction.

Il semble que la diminution de l'apport alimentaire d'acides gras saturés et l'augmentation de celui des acides gras mono insaturés puissent réduire la gravité de l'insulinorésistance.

7.3. Allergies

Des réactions allergiques sont observées. Il s'agit beaucoup plus fréquemment d'allergies locales : rougeur et douleur au point d'injection, prurit, que d'allergies générales : érythème urticarien...

Ces allergies peuvent être dues à un type d'insuline particulier : il suffit de changer d'insuline pour voir disparaître les troubles et les réactions indésirables. Souvent, les réactions allergiques sont liées au zinc ou à la protamine.

7.4. Lipodystrophies

Les lipodystrophies correspondent à des anomalies du tissu adipeux sous-cutané. Elles peuvent se manifester par une atrophie ou une hypertrophie des tissus graisseux. Elles sont favorisées par des injections répétées d'insuline en un même site. Il ne faut jamais injecter d'insuline dans une zone de lipodystrophie, celle-ci se résorbant à ce niveau de manière imprévisible.

C. Contrôle métabolique

L'auto-surveillance glycémique est un facteur essentiel dans le traitement du diabète de type insulino-dépendant. Le but essentiel est d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible et ainsi d'éviter l'apparition des complications liées au diabète.

1. Auto-surveillance glycémique et urinaire

Le patient contrôle son équilibre glycémique et adapte ses doses d'insuline par l'évaluation régulière des **glycémies capillaires**. La mesure de cette glycémie nécessite l'obtention d'une goutte de sang capillaire au bout du doigt en utilisant un appareil autopiqueur et des bandelettes ou électrodes réactives, que l'on peut lire de manière visuelle ou en utilisant un lecteur de glycémie électronique. La fréquence des contrôles est fonction des objectifs thérapeutiques et donc du type d'insulinothérapie. Les glycémies capillaires sont, en règle générale, répétées avant chaque repas et avant le coucher.

Les glycémies capillaires doivent être maintenues entre 0,8 et 1,2 g/L avant les repas et 1,2 à 1,8 g/L après les repas.

La recherche d'une **glycosurie** et d'une cétonurie à l'aide de bandelettes réactives doit être réalisée chaque matin, et dès que la glycémie dépasse 2,5 g/L.

La présence de **cétonurie** associée à une glycosurie peut traduire :

- Soit une carence insulinaire avec risque de décompensation (infection, omission de l'injection d'insuline).

- Soit un effet Somogyi, le patient présente des accidents hypoglycémiques le plus souvent nocturnes et passant inaperçus, avec phénomène de rebond.

Dans le premier cas, le patient éduqué fait des rajouts supplémentaires d'insuline ordinaire et consultera à l'hôpital en cas de persistance au terme de 2 injections; dans le second cas, c'est la réduction des doses d'insuline qui est nécessaire.

L'intérêt de l'auto surveillance glycémique dans le cadre de l'insulinothérapie est quadruple:

- Permettre une adaptation correcte des doses d'insuline en permettant d'apprécier le contrôle de la veille et la glycémie au moment de faire l'injection d'insuline.
- Eventuellement moduler le temps séparant les injections des repas.
- Permettre de détecter les épisodes hypoglycémiques ou hyperglycémiques asymptomatiques.
- Connaître les effets d'un exercice physique inhabituel ou d'un type d'aliment sur la glycémie.

2. Contrôle au laboratoire

Glycémies à jeun et post prandiale deux ou trois fois par an.

L'hémoglobine glyquée tous les 3 à 4 mois.

Le dosage des fructosamines peut être utile au cours de la grossesse.

D. Education

Le diabète sucré représente l'exemple type des pathologies chroniques dans lesquelles la responsabilisation du patient s'avère indispensable dans la prise en charge de sa maladie. L'éducation du patient fait donc partie intégrante de l'activité de soin. L'enseignement systématique au malade a pour résultat de faire passer le diabétique du statut de patient à celui de malade actif [8]. L'expérience décrite au Los Angeles Country Hospital par Miller et Gold Stein en 1972, reflète l'importance de l'éducation des patients. En effet, après une expérience de deux ans d'une approche pédagogique, l'incidence d'hospitalisation pour complications

aigues de la population diabétique a été divisé par cinq et l'incidence d'hospitalisation des diabétiques a rejoint celles des non diabétiques.

1. Les objectifs de l'éducation du patient

Les objectifs de l'éducation du patient sont:

- Permettre au patient d'acquérir les compétences nécessaires pour qu'il puisse adapter chaque jour son **traitement** aux variations de la vie quotidienne et qu'il ne soit pas démuni lorsqu'il se retrouve seul.
- Le patient doit **savoir ce qu'est le diabète**, quelles en sont les **conséquences** et leur **gravité**, il doit comprendre les bienfaits de son traitement (aussi bien le régime, que le sport, l'insuline, ou les antidiabétiques oraux).
- La prise en charge du diabète ne se limite pas à l'hyperglycémie, mais concerne aussi **les facteurs de risques associés** (HTA, dyslipidémie, obésité...).

Dans la mesure où cette auto-prise en charge passe seulement par une acquisition de connaissances, mais aussi par la mise en œuvre de comportements adaptés, le terme "éducation" doit inclure l'enseignement et le savoir faire. Elle implique la participation de l'ensemble de l'équipe soignante: médecins, infirmières, diététiciennes, et du personnel plus spécialement impliqué dans les divers problèmes qui peuvent affecter la santé et la vie du patient: podologue, psychologue, assistante sociale, ...

Les associations de patients tiennent une place essentielle dans l'éducation des patients diabétiques.

2. Aspects psychologiques

Le traitement du diabète passe par un changement de comportements qui nécessite, à l'évidence, une acceptation réelle de ce nouvel état que représente une maladie chronique et la perte de l'état de santé. Les travaux d'Assal et Gfeller ont montré que comme pour d'autres maladies chroniques, cette acceptation passe par différents stades, relevant du travail psychologique réalisé lors du deuil:

- Dénî: "ça n'est pas vrai", "impossible".
- Révolte: "pourquoi moi? Je refuse".
- Marchandage "d'accord, mais je commencerais l'insuline dans 3 mois", "d'accord pour le diabète, mais seulement aux comprimés, pas de piqûres".
- Dépression.
- Finalement, acceptation active.

Le médecin et l'ensemble de l'équipe soignante doivent prendre en compte cette nécessaire progression, qui seule peut conduire à l'état d'équilibre qui permettra au patient, en ayant accepté ce nouvel état, de vivre avec lui et d'accepter les contraintes inévitables du traitement.

E. Surveillance médicale

1. Bilan annuel

Outre l'examen clinique complet (évolution pondérale, examen cardiovasculaire, examen neurologique, examen des pieds, évaluation de l'état buccodentaire...), il comprend:

- Un dosage des triglycérides et du cholestérol.
- Une micro albuminurie et une protéinurie des 24 heures.
- Un examen cyto bactériologique des urines.
- Un ECG au repos.
- Un fond d'œil et une angiographie.
- Un échodoppler artériel des troncs supra aortiques et des membres inférieurs.

Après vingt ans d'évolution du diabète, ou s'il existe d'autres facteurs de risque, il est indispensable de programmer régulièrement une épreuve d'effort afin de dépister une coronaropathie silencieuse. Cet examen sera bien évidemment réalisé devant l'existence de signes cliniques évocateurs d'angor ou d'anomalies ECG.

2. Consultations régulières

Elles ont pour but d'adapter la thérapeutique, de reprendre l'éducation, d'insister sur certains points: soins du pied, contraception, vérification des vaccins, diététique, sport...

3. Consultations non programmées et contact téléphonique

Au moindre doute et en fonction de problèmes particuliers: complications infectieuses ou dégénératives évolutives, plaie du pied, problème d'adaptation des doses d'insuline.

III. EVOLUTION THERAPEUTIQUE

Le traitement actuel du diabète insulino-dépendant, bien que salvateur, est incomplètement efficace puisqu'il n'est pas capable d'assurer un contrôle métabolique suffisant pour mettre tous les patients à l'abri des complications dégénératives. En effet, le DCCT (Diabetes Control Complication Trial) [53] a démontré la difficulté d'obtenir avec l'insuline sous-cutanée un bon contrôle glycémique sans accroître le risque d'hypoglycémie. Il a également mis en évidence le lien entre l'équilibre glycémique et la survenue ou l'aggravation des complications. Les limites du traitement insulinique par voie sous cutanée sont en partie liées aux variations d'absorption de l'insuline.

Contrairement à l'insulinosécrétion normale d'un pancréas qui assure l'homéostasie glucidique, l'administration d'insuline exogène est le plus souvent assurée de manière discontinue et en périphérie, dans le tissu sous-cutané. Cela explique en grande partie l'existence d'une hyperinsulinémie et d'un hyperinsulinisme, deux lésions qui favorisent le développement des lésions athéromateuses chez le sujet diabétique.

Ces constatations montrent que l'insulinothérapie conventionnelle n'est pas satisfaisante pour de nombreux diabétiques qui aspirent à une meilleure qualité de vie grâce à une suppléance insulinique plus performante et moins contraignante. La difficulté de cette approche tient à l'impératif incontournable de mimer la sécrétion insulinique pancréatique en visant une extrême précision et une grande réactivité aux variations glycémiques. Les nouvelles thérapeutiques tentent de répondre à ces différents besoins.

A. Les nouveautés dans l'insulinothérapie

1. Les nouveaux modes d'administration d'insuline

L'insulinothérapie par multi-injections sous cutanées (SC) a évolué ces dernières années afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Cependant, cette évolution semble s'être faite au

prix d'une « mauvaise » acceptabilité du traitement (auto agression journalière). L'administration d'insuline sans aiguille, rêve constant depuis près d'un siècle, peut s'envisager soit en utilisant des nouveaux systèmes d'injections, soit en optant pour d'autres voies d'administration que la voie parentérale.

1.1. Nouveaux systèmes d'injections

▪ **Les injecteurs sans aiguilles**

Les injecteurs sans aiguilles n'ont pas, jusqu'à ce jour, fait preuve de leur intérêt. Bien que pris en charge par l'assurance maladie, les modèles anciens sont trop complexes d'utilisation et leur sécurité loin d'être optimale (notamment vis-à-vis de la contamination septique). De nouveaux modèles arrivent sur le marché, qui semblent beaucoup plus adaptés à une large utilisation, en particulier lors de l'initiation du traitement insulinique chez le diabétique de type 2 ou chez certains enfants diabétiques.

▪ **Les seringues sans douleurs**

Des chercheurs ont créé une aiguille de 1 mm de long, de 0,1 mm de diamètre et d'une épaisseur de 1,6 µm. Cette aiguille a pu être reliée à un réservoir de 5 mm³. La résistance de cette intervention a pu être testée sur une gomme de silicone, autour d'un mini vaisseau contenant un liquide rouge. La résistance étant équivalente à la peau, le mécanisme a pu faire la preuve de son efficacité.

Mais avant de pouvoir être utilisée chez l'homme, il reste nombreux problèmes à surmonter. Le plus important étant la fragilité de cette aiguille qui peut se casser.

1.2. Les autres voies d'administration

Au cours des recherches sur la mise au point d'un mode d'administration plus pratique, moins douloureux et plus adapté aux besoins physiologiques par rapport à la voie parentérale, toutes les voies d'administration ont été expérimentées, avec l'insuline:

- percutanée [51]
- Rectale [37]
- Buccale [38]

- Vaginale [45]
- Pulmonaire [40]
- Nasale [23]
- Orale

Le premier passage par le foie de l'insuline fraîchement sécrétée par le pancréas permet de retenir une partie de l'hormone et de ne délivrer aux tissus périphériques que la quantité nécessaire. Seule la voie orale, en raison du premier passage hépatique mime la sécrétion physiologique de l'insuline.

▪ **L'administration intra pulmonaire**

Cette voie présente l'avantage d'une excellente perméabilité de la barrière alvéolaire capillaire à l'insuline, et d'une très grande surface disponible pour la résorption. Les formulations actuellement développées à base d'insuline rapide conventionnelle, ont un effet biologique très proche de celui des analogues d'action rapide administrés par voie sous-cutanée, notamment quant à la rapidité du début d'action, le retour à la normale étant un peu plus lent. L'absence démontrée d'effets secondaires à court et à moyen terme, tout comme la préférence bien prononcée des patients pour cette forme d'insulinothérapie, par rapport aux injections traditionnelles, permettent un réel optimisme quant au développement de cette nouvelle forme insulinique dans un futur très proche.

▪ **L'administration nasale**

La voie nasale est très étudiée de nos jours, et permet tout comme la voie pulmonaire d'obtenir une cinétique de résorption rapide, se rapprochant de celle obtenue après un repas. Toutefois, le premier passage hépatique est évité et l'insuline atteint la circulation systémique avant d'arriver au foie.

Cette voie présente de nombreux obstacles [43]:

- Une biodisponibilité faible surtout diminuée en cas de rhume.
- Une durée d'action très courte ne permettant pas d'assurer une couverture d'insuline 24 h/24 chez les patients diabétiques de type 1.

▪ **L'administration orale**

La voie orale est la seule voie permettant le premier passage hépatique de l'insuline d'où l'importance de son étude. En effet, le contrôle par le foie de l'insuline libérée aux tissus périphériques est un élément essentiel.

Cette voie d'administration est longtemps restée le rêve de nombreux chercheurs mais elle pose cependant de nombreux problèmes. L'hormone est d'une part faiblement absorbée par le tube digestif et d'autre part détruite par les sucs digestifs. Pour pallier à cette difficulté, les chercheurs ont préparé des particules d'un polymère biodégradable appelé polyepsilon-caprolactone associé à un polymère non biodégradable l'Eudragit [26]. Ces particules très petites (diamètre d'environ 300 nm) ont été associées à l'insuline et le tout administré, à raison de 100 U/kg de poids, à des rats rendus diabétiques. Comparés à des rats ayant reçu les nanoparticules sans insuline, les rats traités par les nanoparticules contenant de l'insuline, ont vu leur glycémie diminuer:

- De 36%, 4 heures après l'administration.
- De 57%, 6 heures et 8 heures après l'administration.
- De 14%, 24 heures après l'administration.

Les résultats obtenus sont nets avec une action prolongée. De plus, les nanoparticules diminuent de façon importante l'hyperglycémie post prandiale.

Ces résultats sont encourageants et nous permettent de prévoir la possibilité dans l'avenir d'une insulinothérapie par voie orale.

▪ **L'insuline transdermique**

Un dispositif transdermique est développé par la société allemande IDEA de "Drug delivery". L'insuline contenue dans le dispositif est enveloppée dans de minuscules gouttelettes de graisses qui permettent le passage transcutané de l'hormone à travers la peau jusque dans la circulation générale. Selon une étude récemment publiée, menée par l'université Heinrich-Heine à Dusseldorf, l'insuline administrée par dispositif transdermique est tout aussi efficace que l'insuline injectée [11].

2. Les schémas: L'insulinothérapie fonctionnelle

RK Bernstein [4,5] est le père du concept de gestion fonctionnelle de l'insuline. Il a été suivi par W Waldhausl [56] puis K Howorka qui contribua de manière déterminante à la diffusion de l'insulinothérapie fonctionnelle par un programme d'enseignement structuré.

Le but de l'insulinothérapie fonctionnelle est double:

- Obtenir une HbA1C proche de la normale pour prévenir les complications du diabète et ceci sans hypoglycémies sévères.
- Permettre d'accéder à une flexibilité des repas tant sur les horaires que dans leur composition, en se rapprochant d'un style de vie voisin de celui des non diabétiques.

2.1. Les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle

Les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle sont [24]:

- La prise en compte séparée de l'insuline basale et de l'insuline prandiale.
- L'adaptation des doses de ces insulines aux différentes situations de la vie courante (activité physique, stress, maladie, repas exceptionnels...).
- Le recours à des injections d'insuline supplémentaires dites de "correction".

Ceci aboutit le plus souvent à un total de cinq à sept injections d'insuline et nécessite au moins quatre à cinq autocontrôles glycémiques par jour.

▪ La détermination des besoins en insuline basale

Elle se fait au cours d'un jeûne total ou simplement d'un jeûne glucidique. C'est l'insuline retard ou semi-retard qui est utilisée en une, deux, voire trois injections par jour. L'insuline basale est considérée comme correctement dosée lorsqu'elle assure une bonne stabilité glycémique, sans pour autant obtenir une normoglycémie. Le plus souvent, les besoins en insuline basale se situent entre 0,3 et 0,4 unités par kilo et par jour. Pour des raisons de confort et pour évaluer plus précisément les doses d'insuline basale, un correctif thérapeutique est réalisé le matin du jeûne avec de l'insuline rapide ou mieux de l'insuline "lispro" lorsque la glycémie du réveil est supérieure ou égale à 1,80 g/L.

▪ Les besoins prandiaux

Ils s'évaluent à partir d'algorithmes établis en fonction de la quantité de glucides contenue dans le repas.

Pour 10 g de glucides, on compte en moyenne 2 unités d'insuline rapide ou ultrarapide pour le petit déjeuner, 1 unité pour le déjeuner, 1,5 unités pour le dîner. Pour vérifier ces besoins, la glycémie est contrôlée toutes les 3 à 4 heures suivant le repas lorsqu'on utilise l'analogue

lispro en tenant compte d'un ajustement individuel évalué secondairement. L'ingestion de nutriments gras nécessite l'ajout de 1 à 4 unités d'insuline rapide à cause de l'insulinorésistance que cela induit. L'objectif glycémique :

- 2 heures après le repas est de 1,20 à 1,40 g/L.
- 3 à 4 heures après le repas, la glycémie doit être revenue entre 0,80 à 1,40 g/L.

Si la glycémie instantanée préprandiale est supérieure ou égale à 1,60 g/L, il y a lieu de faire un correctif thérapeutique avec de l'insuline lispro. La dose d'insuline sera calculée en tenant compte qu'une unité abaisse la glycémie d'environ 0,30 à 0,40 g/L.

2.2. Sélection des patients

Malgré les avantages certains de l'insulinothérapie fonctionnelle, il n'est pas possible ni souhaitable de la proposer systématiquement à tout diabétique sans avoir vérifié les préalables indispensables à sa mise en place. Les diabétiques doivent être prêts à consacrer du temps à leur traitement.

Ils doivent répondre aux critères suivants:

- avoir le désir de responsabilité et d'autonomie
- être intéressés par des expériences thérapeutiques à la recherche de règles individuelles de prescription lors de repas ou d'activité physique
- avoir des connaissances précises en diététique, notamment concernant l'index glycémiques des aliments.
- connaître les durées d'action des différentes insulines utilisables et utilisées.
- être prêt à tester l'efficacité d'une unité d'insuline sur leur glycémie.
- comprendre les relations entre glycémie, activité physique et insuline.
- être prêt à faire 4 à 8 autocontrôles quotidiens.

Ainsi, l'insulinothérapie ne doit pas être proposée à des diabétiques ayant une vie sédentaire régulière avec des apports glucidiques fixes d'un jour à l'autre. Ce schéma d'insulinothérapie peut se révéler dans ces cas là déstabiliser, risquant d'engendrer un sentiment d'incapacité à gérer des situations auparavant bien contrôlées grâce à une rigidité de traitement rassurante.

Les patients déprimés, incapables de prendre des décisions, anxieux, angoissés ou obsessionnels ne doivent pas être traités par une insulinothérapie fonctionnelle.

La population cible est celle des diabétiques en activité ayant des horaires variables de repas, de travail ou de loisir, des diabétiques sportifs, des diabétiques chez lesquels on recherche un excellent équilibre (programmation d'une grossesse...). Enfin, les diabétiques prêts à accepter des contraintes thérapeutiques pour obtenir une plus grande liberté de vie sont aussi concernés.

B. Les pompes à insuline

Les pompes à insuline représentent le traitement insulinique qui se rapproche le plus de l'insulino-sécrétion physiologique, puisqu'il s'agit d'une perfusion continue (24 h sur 24) d'insuline d'action rapide et offrant la possibilité d'administrer, à la demande, des unités d'insuline supplémentaires pour compenser l'hyperglycémie induite par le repas.

Pour cette raison l'administration intra péritonéale d'insuline a été développée par pompe externe d'abord puis par pompe implantée programmable.

Toutefois, la pompe portable est jugée encombrante et inesthétique. Cette remarque renforce l'intérêt des prescripteurs et des patients pour la pompe implantable.

De plus, la pompe implantable représente un progrès majeur selon certains auteurs par rapport à la pompe externe puisqu'elle élimine l'appendice externe visible et gênant (notamment le cathéter et l'aiguille piquée en permanence dans la peau) et rend alors accessible des activités jusqu'alors impossibles avec la pompe externe (baignade...) [32].

1. Le traitement du diabète de type 1 par pompe à insuline portable

Les pompes à insuline portables utilisant la voie sous-cutanée constituent une méthode permettant une insulinothérapie intensive visant la normoglycémie chez des sujets diabétiques de type 1. Par rapport aux injections discontinues multi-quotidiennes d'insuline, elles assurent une insulïnémie plus stable capable de réduire les fluctuations glycémiques.

1.1. Le matériel

- Qu'est ce qu'une pompe à insuline?

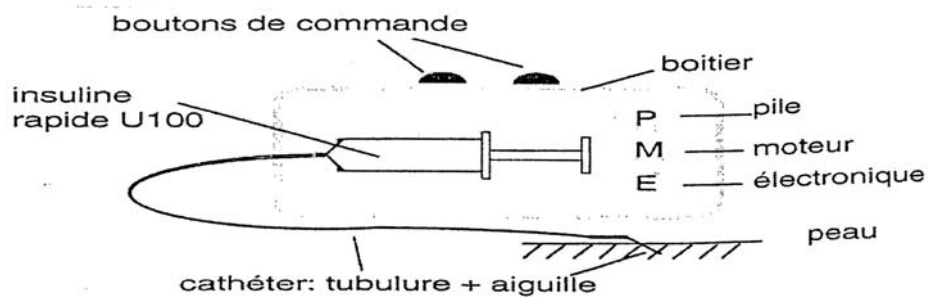


Figure 11: Pompe à insuline

Une pompe à insuline comprend un réservoir rempli d'insuline à action rapide et un microprocesseur, alimenté par des piles, qui permet à l'utilisateur de programmer exactement les doses d'insuline qu'il veut administrer. Le tout est contenu dans un boîtier en matière plastique très résistante.

Le réservoir de la pompe délivre l'insuline par une fine tubulure souple. C'est le dispositif d'infusion ou cathéter ou microperfuseur. Les dispositifs d'infusion sont munis d'une aiguille ou d'une canule souple qui est insérée dans le tissu sous cutané, en général au niveau de l'abdomen. Le microperfuseur doit être changé tous les 2 ou 3 jours.

La pompe est conçue pour un usage continu et administre de l'insuline 24 h/ 24 selon un programme adapté aux besoins personnels de chaque porteur de pompe. Une petite dose d'insuline (le débit de base) est délivrée en permanence. A chaque repas, le patient programme sa pompe pour qu'elle administre une dose d'insuline (ou bolus) adaptée à l'apport glucidique.

La pompe n'est pas automatique. L'utilisateur reste le seul responsable de la dose d'insuline à administrer.

- Types de pompes

Il existe deux fabricants de pompe à insuline (Medtronic/Minimed et Disetronic) permettant une infusion sous cutanée d'insuline. Chaque pompe apporte une fiabilité, une grande flexibilité mais aussi le confort de la prise en charge.

Leurs caractéristiques sont très proches:

- Le poids: environ 100 g.
- Les dimensions (environ 8,5 x 6 x 2 cm).
- Le volume du réservoir insulinique (environ 3 mL).
- Les concentrations insuliniques pouvant être utilisées.
- Le mécanisme d'entraînement (moteur pas à pas).
- Les alarmes (arrêt automatique, mémoire des débits, épuisement de la pile...).
- Les possibilités de réglage du rythme de base et des bolus sont très proches entre les deux modèles.

1.2. Indications

Les indications proposées sont des recommandations en harmonie avec :

- le décret inscrivant les pompes à insuline au TIPS (Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires)
- l'avis des leaders d'opinion, notamment avec les recommandations publiées de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques) [30].

Les indications concernent bien sûr en premier lieu les diabétiques de type 1 mais aussi dans certaines circonstances les diabétiques insulino-réquirants de type 2. Elles peuvent être transitoires (durée continue inférieure à un an, avec toutefois possibilité de reprise du traitement ultérieurement) ou à plus long terme (durée continue supérieure à un an, sans présomption de la durée totale de ce traitement) [31].

▪ **Les indications transitoires**

Il peut s'agir des situations suivantes:

- La prise en charge d'une plaie chronique sévère, notamment au niveau du pied.
- Le suivi d'un patient ayant présenté un infarctus myocardique récent.

- La préparation et le suivi immédiat de toute intervention chirurgicale, notamment ophtalmologique.
- La stabilisation et/ou la régression de lésions microangiopathiques, rénales, à un stade de réversibilité.
- La préparation et le suivi d'une grossesse.
- La préparation à la mise en place d'une pompe à insuline implantable pour l'administration intra péritonéale d'insuline.

- **Les indications à long terme**

Il peut s'agir des situations suivantes:

- Le diabète néonatal.
- L'enfant ayant de très faibles besoins insuliniques.
- L'adolescent en période de difficulté de compliance thérapeutique.
- Les diabétiques de type 1 en échec d'un traitement intensifié bien conduit. Le traitement intensifié correspond à trois injections par jour, pendant au moins 6 mois, chez un patient ayant eu un enseignement général sur le diabète, réalisant une auto surveillance glycémique d'au moins 4 contrôles par jour.

Le traitement intensifié est dit en échec quand l'HbA1C \geq 8% et/ou au moins une hypoglycémie sévère par an et/ou au moins 4 hypoglycémies gênantes ou mal ressenties par semaine.

- Les patients pour lesquels l'équilibre métabolique, difficile à obtenir avec un traitement intensifié, peut être amélioré sous pompe.

1.3. Les contre-indications

Les contre-indications sont constituées par celles actuellement admises par tous les spécialistes, et notamment clairement indiquées dans les recommandations ALFEDIAM.

- **Les contre-indications absolues**

- Existence de troubles comportementaux graves.
- Surveillance sanguine et urinaire insuffisante.
- Négligence de la part du patient.
- Mauvaise acceptation de la pompe.

- **Les contre-indications relatives**

- Cécité, surdité (empêchant la bonne perception des alarmes) contournables avec la formation de l'entourage.
- Patient vivant seul.

- **Les contre-indications transitoires**

- Rétinopathie proliférante justifiant une photo coagulation au laser.

1.4. La tolérance de la pompe

L'acceptation d'un traitement par pompe à insuline externe est diversement appréciée. Les taux d'abandon fluctuent entre 11% et 50%.

Le taux d'abandon et d'échec thérapeutique semblent d'autant plus élevé que la valeur de l'hémoglobine glyquée de départ est élevée. Probablement ces patients sont les moins compliants et considèrent peut être la pompe à insuline comme un remède miracle. Les abandons surviennent habituellement assez tôt, dans la première année de la mise en place.

1.5. Les conditions de prise en charge

- **La prise en charge depuis 2000**

Ce sont les conditions de prise en charge du traitement par pompe qui ont le plus évolué au cours des dernières années, permettant à cette technique d'être depuis 2000 une authentique modalité thérapeutique ambulatoire, alors qu'avant 2000, il s'agissait d'une possibilité thérapeutique réservée à certaines structures hospitalières [42].

Depuis la fin de l'année 2000, les pompes à insulines peuvent être prises en charge au titre du TIPS en cas de traitement ambulatoire. Le décret permettant l'inscription de ces pompes au TIPS définit également quelques règles susceptibles d'encadrer la prescription de ce traitement afin d'en garantir la sécurité et d'éviter une explosion en terme de coût de santé. Les éléments essentiels de cet encadrement concernent:

- Les indications du traitement.

- Les modalités de prescription.
- Le suivi.

Le critère principal retenu pour indiquer un traitement par pompe est l'impossibilité d'obtenir un équilibre métabolique sous multi injections sous cutanées d'insuline.

Les exigences sont plus évidentes au niveau des conditions de prescription, avec en particulier la nécessité d'une hospitalisation préalable à toute prescription. Il peut s'agir d'une hospitalisation à temps complet, ou seulement à temps partiel, dans un service de diabétologie ayant une réelle expérience dans le traitement par pompe à insuline. Il est admis que la qualité de l'initiation au traitement réalisé lors de la mise en place de la pompe est un élément majeur dans la qualité des résultats glycémiques au long cours et dans la fréquence des accidents métaboliques aigus.

Le libellé du décret demande également une évaluation, au moins annuelle, des bénéfices du traitement par pompe pour le patient. Bien que non précisés dans le texte, il est clair que ces bénéfices ne concernent pas forcément la diminution du taux d'hémoglobine glyquée mais peuvent aussi être représentés par une moindre fréquence d'accidents hypoglycémiques ou une amélioration des conditions de vie socio-professionnelle.

- **Les conséquences pratiques**

- *Un progrès pour le patient et le diabétologue*

La principale conséquence de l'inscription au TIPS des pompes à insuline est de faire de cette thérapeutique une authentique modalité de traitement ambulatoire de tout diabétique qui peut en avoir besoin. Ceci veut dire qu'aucun patient rentrant dans les critères définis par le TIPS ne doit pas se voir refuser la prescription. De même tout diabétologue doit pouvoir prescrire une pompe s'il le juge nécessaire.

- *Des conséquences économiques réelles*

Le nombre de patients traités devrait augmenter en France, avec bien sur des conséquences économiques à court terme, compte tenu du surcoût de ce traitement par rapport aux injections multiples. Actuellement il y a environ 3500 patients traités en ambulatoire par pompe en France. Les experts de l'ALFEDIAM ont évalué à 15 000 le nombre de patients justifiant de ce traitement. Si l'on considère que l'augmentation du nombre de patients traités devrait être

progressive au cours des 2 à 3 prochaines années, le surcoût annuel pour l'assurance maladie sur cette période devrait être de 80 à 120 millions d'euros.

1.6. Avantages et inconvénients

▪ Avantages

Une étude compare l'efficacité de l'insulinothérapie par pompe et les multi-injections utilisant l'analogue lispro, chez des sujets diabétiques de type 1 [22]. Quarante sujets ont été inclus dans cette étude en ouvert, randomisée et croisée comparant deux périodes de 4 mois d'insulinothérapie intensifiée avec lispro (une période sous pompe et une période sous multi-injections). La glycémie était contrôlée avant et après chacun des 3 repas.

On note que [12]:

- Sous multi-injections, la dose totale quotidienne d'insuline était significativement plus importante que sous pompe.
- La réponse globale en terme d'efficacité est favorable à la pompe avec une supériorité tant sur la glycémie moyenne et l'HbA1C que sur la stabilité glycémique.
- Malgré le gain en contrôle glycémique, les hypoglycémies ne sont pas accrues sous pompe (la résorption de l'insuline est plus régulière).

	Pompe à insuline SC	Multi-injections quotidiennes d'insuline	P
HbA1C (%)	7,89 ± 0,77	8,25 ± 0,77	< 0,001
Glycémie moyenne (mg/dL)	165 ± 27	175 ± 33	< 0,05
Ecart type des valeurs glycémiques (mg/dL)	73 ± 15	82 ± 18	< 0,01

Tableau 3: Comparaison de l'efficacité de l'insulinothérapie par pompes et multi-injections: HbA1C et Glycémies capillaires

Les données sont exprimées en moyennes ± écart type. L'HbA1C a été mesurée à la fin de chaque période de traitement.

De plus, le traitement par pompe portable apporte une plus grande flexibilité et moins de contraintes horaires puisque le débit continu d'insuline permet une plus grande liberté dans la programmation des activités et des horaires de repas. Il permet également une meilleure gestion des activités imprévues (modification du débit de base)...

▪ **Inconvénients**

Malgré ces résultats encourageants, l'efficacité et la sécurité du traitement par pompe portable dépendent en premier lieu de la capacité et de la motivation des patients à suivre une éducation. L'observance des règles d'adaptation constitue le pré-requis d'une modulation souple et réactive des débits insuliniques en fonction de l'autocontrôle glycémique.

D'autres inconvénients sont inhérents à l'utilisation des pompes externes à insuline.

En cas de défaut de perfusion dépassant deux heures, il y a un risque accru d'acidocétose. A la différence d'un traitement par injections, le patient sous pompe n'a aucune "réserve" sous-cutané d'insuline: pour cette raison, il est démontré qu'un arrêt de pompe s'accompagne dans les heures qui suivent d'une production d'acétone. Cette situation peut se rencontrer en cas de problèmes de dysfonctionnement du matériel tels que lors de déconnexion du cathéter, de l'arrachage de l'aiguille sous-cutanée, d'occlusion du cathéter, ou bien en cas de panne de pompe ou de batteries, ou de réservoir vide (si l'alarme ne fonctionne pas).

Des problèmes de tolérance cutanée peuvent survenir: des inflammations, des lipodystrophies, des abcès, des infections. Mais ces épisodes tendent à diminuer grâce à l'amélioration des nouveaux matériels. Quoiqu'il en soit, des infections aux points de ponction des cathéters peuvent se voir en cas d'hygiène déficiente ou surtout lors de maintien en place trop prolongé du cathéter.

Le port de la pompe peut être une contrainte, une gêne pour certains patients qui par exemple ne souhaitent pas porter leur maladie constamment sur eux. En fait, le problème principal de la pompe à insuline reste l'acceptabilité à long terme de ce traitement qui sera d'autant meilleur que le patient aura été bien sélectionné et surtout préparé.

1.7. Insuline utilisée

L'analogue de l'insuline Lispro a pour caractéristiques :

- Une résorption sous-cutanée rapide, avec un faible coefficient de variation.

- Un effet hypoglycémiant dès la 5^{ème} minute qui suit son injection sous-cutané et durant 3 à 4 heures.

La perfusion sous cutané de lispro permet une imprégnation insulinique mieux modulable, surtout lors des repas, avec une action anti-hyperglycémiant rapide et un moindre effet remanant à distance de la prise alimentaire réduisant le risque d'hypoglycémie post absorptive [17].

Une étude visant à comparer l'efficacité de l'analogue lispro à celle de l'insuline ordinaire chez des sujets diabétiques de type 1 traités par pompe externe a été réalisée [35]. Trente neuf patient ont été inclus dans une étude randomisée, ouverte, croisée et multicentrique comparant deux périodes de 3 mois de perfusion sous-cutanée de lispro (LP) ou d'actrapid (ACT). La glycémie a été contrôlée avant et après les repas.

	LP	ACT	P
Glycémie (mmol/L)			
<i>Glycémie moyenne</i>	7,93 ± 0,15	8,61 ± 0,18	< 0,001
<i>Glycémie préprandiale</i>	7,70 ± 0,17	7,75 ± 0,21	NS
<i>Glycémie postprandiale</i>	8,26 ± 0,19	9,90 ± 0,20	< 0,001
Doses quotidiennes d'insuline (UI/kg)			
<i>Totales</i>	0,52 ± 0,02	0,55 ± 0,02	NS
<i>Basales</i>	0,30 ± 0,01	0,30 ± 0,01	NS
<i>bolus</i>	0,22 ± 0,01	0,25 ± 0,01	<0,004

Tableau 4: Comparaison de l'efficacité de l'analogue lispro à celle de l'insuline ordinaire chez des sujets diabétiques traités par pompe externe: glycémies capillaires et doses quotidiennes d'insuline.

Les données sont exprimées en moyennes ± erreur standard.

Les bénéfices

- La baisse de l'HbA1c a été plus prononcée avec l'insuline lispro qu'avec l'actrapid.
- Les glycémies étaient plus basses avec l'insuline lispro, particulièrement en période post-prandiale.
- Le nombre d'hypoglycémies définies par une glycémie < 3 mmol/L n'était pas significativement différent entre les 2 types d'insuline.
- Le taux de survenue de glycémies très basses, définies < 2 mmol/L, était significativement réduit avec l'insuline lispro.

- Les bolus sont significativement plus faibles avec lispro traduisant l'efficacité d'une résorption rapide de l'insuline lispro en période prandiale.

Un intérêt complémentaire de lispro est la plus grande stabilité glycémique obtenue qui est un corollaire aux fluctuations moindres en post prandiale.

Seuls les taux d'anticorps dirigés contre les deux types d'insuline sont significativement accrus sous lispro, mais leur signification clinique n'apparaît pas pour l'instant.

De plus, d'autres essais ont mis en évidence le risque d'acidocétose accru en cas d'interruption accidentelle de la perfusion de lispro [21]. Sa résorption rapide laisse prévoir un dépôt sous cutanée moins durable, et donc un passage accéléré en cétose en cas d'arrêt de perfusion. Néanmoins, la correction de la cétose est aussi plus rapide lors de l'utilisation de lispro. Le point crucial est donc de renforcer l'éducation des malades candidats au recours à l'insuline lispro sous pompe pour qu'ils contrôlent plus systématiquement leur cétonurie en cas de dérive hyperglycémique, et toujours en fin de nuit.

Utilisée dans les pompes externes, l'insuline lispro apporte un meilleur contrôle et une meilleure stabilité glycémique que l'insuline ordinaire et n'augmente pas la fréquence des hypoglycémies. L'analogue lispro, représente aujourd'hui la préparation insulinique la mieux adaptée à l'administration sous-cutanée par pompe.

Le traitement par pompe à insuline externe est efficace pour le contrôle glycémique des diabétiques insulino-dépendants puisque les risques hypoglycémiques et acidocétosiques peuvent être réduits si les objectifs définis par le diabétologue sont raisonnables et si l'adhésion du patient au traitement est bonne.

L'inscription au TIPS des pompes à insuline permet aujourd'hui aux diabétologues de proposer aux patients qui en relèvent une réelle alternative aux multi injections sous-cutanées d'insuline. Elle représente une réelle chance de permettre une organisation coordonnée de l'offre de soins autour d'une technologie efficace, mais nécessitent un environnement sécurisant. De la capacité des professionnels de santé à s'organiser dépendra le succès à terme du traitement par pompe.

Les pompes externes à insuline ont permis d'améliorer le mime de l'insuline endogène. Mais depuis quelques années d'autres évolutions techniques ont été développées en France. Ce sont les pompes implantables et le pancréas artificiel.

2. Le traitement du diabète de type 1 par pompes implantables

Cette technique a connu un large essor en France sous le contrôle du groupe EVADIAC (Evaluation dans le diabète du traitement par un plan actif) [29]

Ce regroupement de tous les centres implantateurs Français a permis des études portant sur une large population, mais également un partage d'expérience et un suivi de matériovigilance. C'est sur cette base que peut être dressée aujourd'hui un bilan du traitement par pompe implantée.

2.1. Mise en place d'un traitement par pompe implantable

Les études pilotes entreprises au cours des années 1980 avaient évalué l'administration intra péritonéale d'insuline par pompes programmables, mais également la voie intraveineuse. Cette dernière a été abandonnée du fait d'un pourcentage élevé de complications, et seule est utilisée en routine la voie intrapéritonéale. Ce site d'infusion favorise l'absorption par le système veineux porte, en créant un gradient porto-systémique, source d'un meilleur contrôle de la production hépatique de glucose favorisé par des concentrations d'insuline plus élevées au niveau hépatique.

▪ Principe

Le principe est de placer sous anesthésie générale, au cours d'une intervention de 30 minutes environ, la pompe à insuline implantable entre la peau et les muscles de la paroi abdominale (dans la fosse iliaque) avec le cathéter implanté plus profondément en intra péritonéal. L'insuline est donc absorbée par le système porte pour arriver directement au foie.

▪ Matériel

Le matériel utilisé comporte en fait trois parties:

- La pompe: qui renferme la partie électronique, le système de pompage (aspiration – compression dans la chambre d'éjection) et le réservoir d'insuline.
- Le cathéter: comporte une double gaine et, depuis 1994, un port d'accès latéral permettant le flush du cathéter.
- Le communicateur externe permet la programmation et l'analyse des données du fonctionnement de la pompe.

▪ **Sélection des patients**

En raison du coût du traitement par pompe, et donc de la nécessité de sélectionner les patients qui en tirent le plus de bénéfice, un consensus a été élaboré par le groupe EVADIAC.

➤ *Les indications*

- Diabétique de type 1 en échec thérapeutique avec les autres traitements intensifiées, bien conduits pendant au moins 6 mois.
- Phénomène rare: la résistance du tissu sous-cutané à l'insuline qui représente la deuxième indication potentielle.

➤ *Les contre-indications*

- Patient à haut risque chirurgical.
- Une mauvaise cicatrisation, des troubles de la coagulation sanguine.
- Troubles psychiques sévères.
- La rétinopathie ischémique ou proliférative non contrôlée par le laser est une contre indication temporaire.
- Exposition aux traumatismes (pratique de sports de combat) ou aux radiations ionisantes (IRM).

▪ **Phase de pré implantation**

L'utilisation d'une pompe externe avant toute mise en place d'une pompe implantable peut être envisagée car elle permet d'éduquer le patient aux principes de fonctionnement et d'utilisation d'une pompe.

▪ **Implantation**

Une consultation approfondie, clinique et biologique en milieu hospitalier est nécessaire avant l'intervention. L'intervention est réalisée sous anesthésie générale.

L'emplacement de la pompe implantable se fera dans le quadrant inférieur gauche de l'abdomen. Une période post implantation de 1 à 3 jours est nécessaire pour contrôler la position intra péritonéale du cathéter et éduquer le patient.

L'activité physique est limitée au strict minimum dans les premiers jours (au début, le port d'une gaine abdominale de contention est aussi souhaitable)

▪ **Suivi médical post-implantation**

Le suivi est identique à celui d'une pompe portable externe: consultation tous les mois puis tous les 3 mois.

Le remplissage de la pompe se fait tous les 2 ou 3 mois, à l'hôpital. Ce dernier est fait dans des conditions aseptiques strictes. La localisation de la valve s'effectue par palpation.

Comme pour les patients sous pompe portable, le patient qui est implanté reste en contact téléphonique permanent avec l'équipe soignante.

2.2. Avantages et inconvénients

En France, depuis 1990, tous les centres implantateurs se sont regroupés en une association EVADIAC. L'expérience de ce groupe, réunissant actuellement 15 centres, est la plus large dans le monde. Cette étude a permis des études de cohorte concernant la faisabilité, et l'efficacité métabolique du traitement insulinique par pompe implantée.

▪ **Avantages:**

La pompe implantable apporte nombreux avantages [49]:

- Amélioration de l'efficacité métabolique: en fait, il n'existe pas de différences majeures entre la pompe implantable et la pompe portable quant au contrôle glycémique moyen, la stabilité glycémique et le risque d'hypoglycémie. Quelle que soit la technique, on note une amélioration de la moyenne glycémique et des concentrations d'hémoglobine glyquée.
- La cinétique d'administration d'insuline est plus rapide et plus reproductible sous pompe implantable que par multi injections sous cutanées.
- L'effet le plus marqué, toutefois, semble être la diminution nette du risque d'hypoglycémies sévères: Si cette tendance était confirmée par des études méthodologiquement correctes dans l'avenir et portant exclusivement sur des patients à haut risque hypoglycémique, cet avantage pourrait se révéler décisif car la pompe implantable serait le seul outil thérapeutique permettant d'intensifier le traitement insulinique (diminution des complications dégénératives) sans risquer des hypoglycémies sévères.
- insulinémie périphérique plus basse et efficace
- épisodes de céto-acidoses stables en fréquence

La pompe implantable améliore la qualité de vie du patient en diminuant les contraintes de traitement: la mise en place de l'aiguille, le remplacement fréquent, le port permanent de la pompe. Les bénéfices au niveau des facteurs de risques cardio-vasculaires sont non négligeables avec une réduction du risque hypoglycémique, d'hyperinsulinisme et une réduction modérée de l'hémoglobine glyquée. De plus, aucun cas d'emballement du débit n'a été rapporté ce qui confère à la pompe à insuline une bonne sécurité.

▪ **Inconvénients**

- La dépendance du patient vis-à-vis de l'équipe médicale, notamment du médecin est accrue, en particulier pour le remplissage de la pompe.
- Le résultat esthétique reste très variable d'un diabétique à l'autre. La cicatrice, au niveau para ombilicale est d'environ 10 cm et laisse une voussure de la paroi.
- Occlusions des cathéters: l'incidence des occlusions des cathéters est de 15/100 patients années (c'est-à-dire que pour 100 diabétiques suivis pendant 1 an, il y a eu 15 occlusions de cathéters). Dans la moitié des cas, l'obstruction peut être levée par un rinçage du cathéter à partir d'un accès latéral accessible par ponction transcutanée. L'encapsulation du cathéter ne permet pas d'appliquer avec succès cette technique de désobstruction et requiert généralement une intervention chirurgicale par laparoscopie afin de désobstruer ou de remplacer le cathéter.
- La pompe étant implantée dans une poche sous cutanée du cadran gauche de l'abdomen, les **complications locales** étaient fréquentes au début de la technique d'implantation, mais sont devenues plus rares avec les nouveaux modèles de pompes. Les complications locales semblent indépendantes de l'âge, du sexe, de la durée du diabète, du poids corporel et de la présence de neuropathie, rétinopathie

Les complications locales sont de type:

- infectieux avec une douleur locale, accompagnée de rougeur et parfois la présence de staphylocoques
 - érosion cutanée
-
- Contrairement à la pompe externe les efforts physiques doivent être limités. Lors du port d'une pompe implantable, tout effort intense et rigoureux doit être exclu afin de réduire le risque de complications au site d'implantation.
 - La pompe représente une gêne dans les mouvements de la vie quotidienne.

- **Augmentation du taux des anti-corps anti-insuline** lors du traitement par pompe implantée et infusion intra péritonéale de l'insuline. Cette augmentation affecte la moitié des patients, mais n'entraîne que peu de conséquences métaboliques.

2.3. Coût du traitement

La prise en charge du coût des pompes implantables est assurée par le budget global de l'Hôpital (comme les pompes externes avant leur remboursement).

Le coût de la pompe + cathéter + communicateur se chiffre à environ 20600 euros. L'implantation et le suivi doivent se faire dans un centre implanteur spécialisé disposant d'une équipe de médecins et d'infirmières joignables 24 h/24 pour répondre à tout incident

Le surcoût par rapport à insulinothérapie intensive sous cutanée est d'environ 2200€ /an essentiellement du à l'investissement et aux réinterventions fréquentes.

Pour rentabiliser ce traitement, les patients choisis doivent être des patients qui présentent des hypoglycémies sévères.

2.4. Evolution des pompes implantables en France

L'inscription au TIPS des pompes implantées dépend à fois d'un comité médico-technique et d'un comité économique. Les problèmes auxquelles on peu s'attendre dans le dossier pompes implantées sont de 3 ordres [44]:

- le coût élevé, mais le bénéfice est admis
- les indications très limitées, mais le "monitorage" continu des glycémies peut dévoiler des moments prolongés d'hypoglycémies sur le nyctémère ignorées par les contrôles capillaires
- la fragilité de la cohabitation pompe/insuline, car si la pompe a reçu l'AMM, ce n'est toujours pas le cas pour l'insuline concentrée à 400 unités.

2.5. Les types d'insuline utilisés avec les pompes

Les insulines couramment utilisées dans les pompes à insuline sont les insulines qui ont des profils d'action rapide. En effet, en utilisant une pompe, on cherche à mimer au mieux la physiologie de l'insuline endogène. Par conséquent, il est nécessaire d'avoir le délai d'action le plus rapide et l'action la plus courte possible afin de ne pas avoir des effets résiduels trop importants. Parmi les insulines actuelles, on utilise l'insuline lispro.

Le traitement par pompe implantée, infusant l'insuline par voie péritonéale, a prouvé ces dernières années sa faisabilité et son efficacité. Chez les diabétiques de type 1 difficiles à équilibrer, ce traitement apporte un contrôle métabolique légèrement supérieur à celui de tout traitement intensifié, tout en diminuant la fréquence des hypoglycémies.

Les pompes implantables permettent de se rapprocher des mécanismes physiologiques de régulation de la glycémie. Elles répondent aux impératifs de sécurité par la précision et le contrôle des débits. Les pompes implantables représentent une avancée par rapport aux injections pluriquotidiennes d'insuline et constituent un système bien adapté à la vie sociale.

3. Le pancréas artificiel

Le concept à la base du projet de développement d'une cellule β artificielle implantable est de procurer une adaptation permanente de l'insulinémie circulante en fonction de la glycémie, au moyen d'un système de délivrance d'insuline réglé en fonction de la glycémie de chaque instant [12].

3.1. Le matériel

Pour réaliser un système en boucle fermée, un pancréas artificiel implantable d'utilisation clinique doit être miniaturisé et comprendre trois composantes [39]:

- Un dispositif d'administration continue d'insuline (pompe implantée).
- Un analyseur mesurant de façon ininterrompue la glycémie.

- Un système de liaison entre ce dernier et la pompe capable de moduler son débit en fonction des variations du glucose sanguin: système d'asservissement.

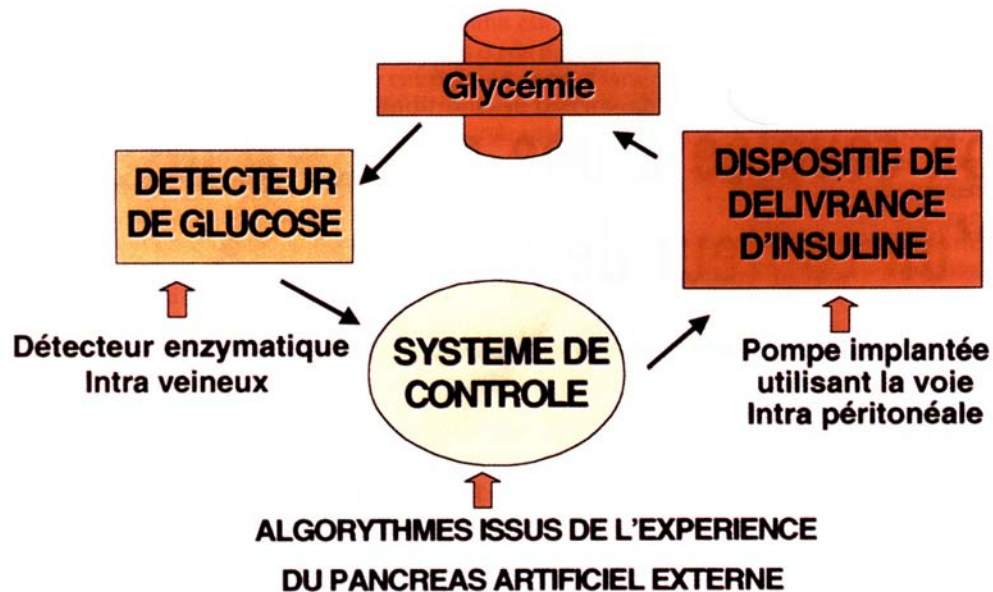


Figure 12: Composants nécessaires à la régulation glycémique en boucle fermée qui caractérise la cellule β artificielle implantable

- **le détecteur de glucose**

La difficulté de la mise au point d'un détecteur de glucose tient aux nombreuses conditions qu'il doit remplir pour une application clinique efficace. Sa fiabilité nécessite précision, sensibilité, spécificité pour le glucose et reproductibilité à long terme. De plus, l'évaluation doit être continue ou discontinue mais à intervalles très rapprochés, ne dépassant pas quelques minutes. La biocompatibilité est essentielle car les interactions entre le milieu plasmatique ou interstitiel environnant peut modifier l'accès des flux de glucose au détecteur et sa sensibilité. Enfin, son volume doit être suffisamment réduit pour être acceptable. Seul un petit nombre d'analyseurs de glucose répond aujourd'hui à des conditions aussi draconiennes.

Différentes technologies ont été développées [25], parmi elles:

- les détecteurs optiques
- l'ionophérèse inverse
- les dispositifs de microdialyse

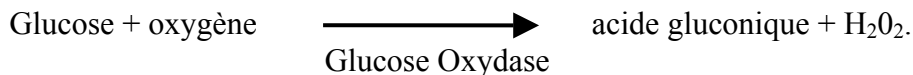
- les systèmes à électrodes qui utilisent la glucose oxydase, avec détection potentiométrique

➤ *Les détecteurs optiques*

Ils sont fondés sur une absorption de la lumière infrarouge dépendante du glucose au niveau d'un vaisseau sanguin ou d'un doigt. Ces détecteurs ont l'intérêt d'être non invasifs mais de nombreuses interférences physico-chimiques dues aux substances qui ont un spectre d'absorption similaire au glucose, gênent leur calibration et leur capacité de mesure spécifique du glucose.

➤ *Les détecteurs utilisant la glucose-oxydase :*

Ces détecteurs reposent sur le principe de l'oxydation du glucose induite par la glucose oxydase:



L'application d'un courant électrique sur le milieu de réaction permet de dissocier l' H_2O_2 à l'anode donnant 2H^+ et de l'oxygène, libérant ainsi deux électrons. Le signal électrique généré de la sorte est proportionnel à la quantité de glucose présente dans l'environnement du détecteur.

La fiabilité de la mesure doit comporter un certain nombre de pré requis:

- Absence d'interférence électrochimique.
- Stabilité de l'activité enzymatique dans le temps.
- Maintien de la disponibilité de l'oxygène par rapport au glucose.

Ces détecteurs enzymatiques souffrent de la dérive du signal due au développement d'une réaction inflammatoire au site d'insertion sous-cutané, qui rend nécessaire une recalibration très fréquente et entraîne une inopérabilité du détecteur après quelques jours.

Le couplage du détecteur à la mesure d'oxygène consommé par une électrode placée au sein de la réaction permet de fournir un résultat plus fiable. La différence entre la pression partielle d'oxygène du site de la réaction et celle environnante hors réaction, est proportionnelle au glucose oxydé. Ce système plus invasif, s'avère être le meilleur candidat actuel pour un enregistrement continu du glucose reproductible à long terme.

Bien qu'aucun détecteur n'apparaisse utilisable à long terme de façon fiable au niveau individuel, des solutions possibles d'amélioration sont l'implantation intra vasculaire des détecteurs enzymatiques ou la mise au point de filtres spécifiques limitant les interférences pour les détecteurs optiques.

➤ **Choix du site**

Le tissu sous-cutané ou le sang circulant sont les deux sites accessibles de mesure du glucose. La pose d'un détecteur de glucose miniaturisé sous la forme d'une aiguille transcutané est le moyen le plus simple et le moins invasif d'analyser la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. En fait, le tissu sous-cutané réagit rapidement à la présence de l'aiguille, altérant la libre diffusion du glucose et de l'oxygène et le signal qui en résulte. Ces difficultés expliquent les raisons de la mise au point de détecteurs intra vasculaires. Le choix de l'implantation dans un vaisseau de gros calibre est préférable en raison de son volume du au couplage de ce détecteur à une électrode mesurant la consommation d'oxygène qui garantit sa fiabilité. Le détecteur de glucose intra vasculaire implanté à long terme (LTGS: Long Term Glucose Sensor, MiniMed Medtronic) répond aux impératifs techniques du développement d'un système d'analyse continue de la glycémie, préalable incontournable à une insulinothérapie en boucle fermée.

L'expérimentation initiale chez le chien puis chez l'homme diabétique depuis plus de deux ans, montre l'exactitude prolongée des données d'analyse de la glycémie par ce système. L'expérience cumulée est aujourd'hui de 11,2 années-patient chez les 10 diabétiques implantés jusqu'ici. Les valeurs obtenues par l'analyse continue du glucose sont étroitement corrélées aux glycémies capillaires. La déviation moyenne absolue du signal du détecteur par rapport aux glycémies capillaires est de 16% [12].

▪ **Les pompes à insuline implantables**

Les pompes à insuline implantables constituent l'élément le plus avancé pour élaborer un pancréas artificiel implantable. Mises au point dans les années 1980 et étudiées en clinique au cours de la dernière décennie, elles se sont avérées capables, par une perfusion intra péritonéale, d'assurer un contrôle glycémique proche d'un traitement intensif par voie sous cutanée avec le bénéfice complémentaire d'une réduction des hypoglycémies

Il existe cependant quelques incidents techniques non négligeables :

- L'obstruction du cathéter péritonéal en rapport avec une stabilité insuffisante de l'insuline perfusée et une biocompatibilité du cathéter perfectible.
- Des complications de la poche d'implantation au niveau de la paroi abdominale entraînant l'explantation.
- Les défaillances mécaniques qui sont de plus en plus rares.

▪ Les systèmes d'asservissement

Le prototype de la cellule β artificielle (LTSS: Long Term Sensor System, MiniMed Medtronic Northridge, Ca USA) réalise le lien entre la pompe à insuline implantée et le détecteur de glucose (LTGS) par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané. Le chargement d'un logiciel d'algorithmes dans l'électronique de la pompe a été réalisé au moyen d'un communicateur permettant d'activer la délivrance d'insuline en boucle fermée. Ces algorithmes de modulation du débit insulinique en fonction de la glycémie sont issus des données expérimentales initiales du pancréas artificiel externe.

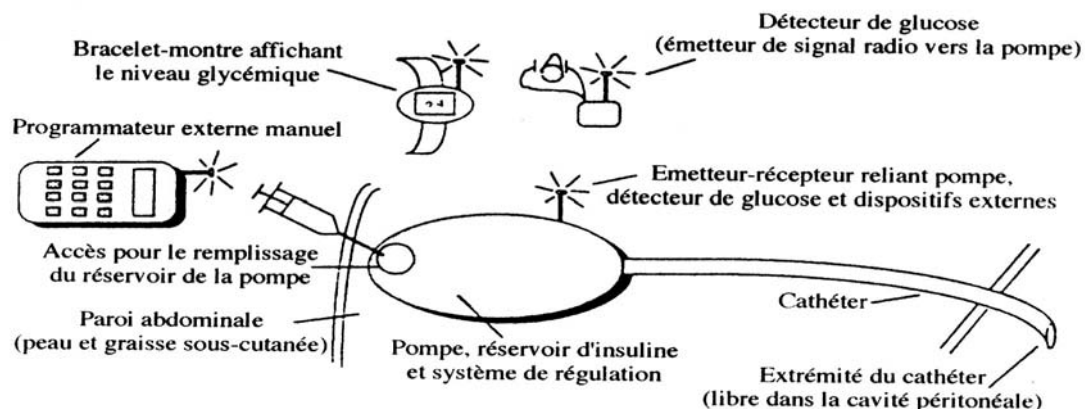


Figure 13: Préfiguration d'un pancréas artificiel implantable

La figure propose un assemblage des 3 éléments qui peut constituer une préfiguration d'un pancréas artificiel implantable. Bien que le coût d'un tel système risque d'être élevé et que l'environnement clinique et technique nécessaire promette de dépasser largement celui consacré à la gestion d'une insulinothérapie par multi injections ou par pompe portable, le bénéfice attendu sur la prévention ou le délai d'apparition des complications du diabète, ainsi

que sur le confort de vie des malades, libérés des injections d'insuline et de la pratique des glycémies capillaires peut l'emporter largement.

3.2. Avantages

Les objectifs d'un contrôle glycémique entièrement automatisé par un pancréas artificiel sont:

- La prévention ou ralentissement des complications chroniques du diabète
- la réduction du risque d'hypoglycémie
- l'amointrissement des contraintes et de l'inconfort pour le patient liés aux contrôles de glycémie capillaire multi quotidiens et aux injections d'insuline.

De nombreux avantages ont pu être mis en évidence lors d'essais effectués sur des périodes de 48 heures chez les malades implantés :

- un contrôle strict de la glycémie a été observé à distance des repas et au cours de la période nocturne.
- les prises alimentaires s'accompagnent encore d'une ascension glycémique excessive, même si leur ampleur est moindre que celle observée lorsque le malade règle le débit de perfusion intrapéritonéale de la pompe en fonction des glycémies capillaires réalisées 6 fois par jour.

Ainsi, la normalité glycémique (0,70 – 1,20 g/L) est retrouvée sur 42,3% des contrôles glycémiques en boucle fermée contre 21,6% en boucle ouverte.

Les niveaux glycémiques inférieures à 0,70 g/L étaient trois fois moins fréquents en fonctionnement automatique, alors que les valeurs supérieures à 2,40 g/L n'étaient retrouvées que dans 1,8% des contrôles glycémiques contre 15,9% de ceux effectués en situation de réglage manuel du débit insulinaire intrapéritonéal.

Ces résultats, bien que très encourageants, justifient d'établir des algorithmes plus fins et réactifs aux prises alimentaires afin d'étendre les périodes de normalité glycémique.

Une attention particulière doit être portée aux bolus d'insuline accompagnant le repas en raison de sa survenue tardive par comparaison à la phase précoce de l'insulinosécrétion physiologique.

Par ailleurs, une sécurité supplémentaire doit être apportée par des systèmes d'alarme informant le patient de la survenue d'une hyper ou d'une hypoglycémie.

3.3. Inconvénients

Les systèmes d'asservissement de la pompe à la mesure continue du glucose doivent faire face aux fluctuations de la détection de glucose par le détecteur, de la délivrance d'insuline par la pompe et à des facteurs individuels de sensibilité à l'insuline.

La calibration initiale du signal du détecteur doit être suivie de ré-étalonnage réguliers en réponse à la dérive avec le temps.

3.4. Evolution et nouveauté

Les développements récents des méthodes de détection optique du glucose

- Des systèmes de radio téléométrie pour relier la pompe au détecteur de glucose
- Miniaturisation et sophistication des pompes à insuline: étapes significatives vers la mise au point d'un pancréas artificiel utilisable en clinique.

Les avancées accomplies pas à pas pour rendre réalisable un pancréas artificiel implantable, ont été considérables. L'implantation récente chez l'homme d'un prototype couplant une pompe à insuline et un détecteur de glucose concrétise l'application de ces progrès vers l'objectif ultime. Les essais de fonctionnement en boucle fermée de ce dispositif vont toucher du doigt l'aboutissement d'un projet de 30 ans. L'expérimentation clinique des pompes implantables comme l'expérience de nombreux autres essais technologiques, rappelle humblement que les succès d'une avant-garde ne garantissent cependant pas la victoire finale d'une longue campagne.

La faisabilité démontrée d'une insulinothérapie administrée par voie intra péritonéale et modulée de façon automatique au niveau glycémique résulte du long cheminement de la mise au point des systèmes d'analyse continue et prolongée de la glycémie et des pompes implantées. Bien que perfectible, le pancréas artificiel représente l'une des voies majeures de

progrès du traitement du diabète visant à prévenir les complications et à améliorer la qualité de vie du diabétique en libérant des contraintes quotidiennes auxquelles il est assujéti.

	Pompes externes	Pompes implantables	Pancréas Bio artificiel
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Dose totale quotidienne d'insuline abaissée - amélioration de l'efficacité métabolique: glycémie, HbA1C, stabilité glycémique - les hypoglycémies ne sont pas accrues - grande flexibilité pour le patient (moins de contraintes horaires) 	<ul style="list-style-type: none"> - amélioration de l'efficacité métabolique: comme les pompes externes - diminution du risque d'hypoglycémies - insulinémie périphérique plus basse et plus efficace - épisodes de cétoacidoses plus stables en fréquence 	<ul style="list-style-type: none"> - prévention ou ralentissement des complications chroniques - réduction du risque d'hypoglycémie - amoindrissement des contraintes et de l'inconfort des patients - contrôle strict de la glycémie
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - éducation du patient primordial: motivation - risque d'acidocétose - intolérance cutanée - port de la pompe représente une gêne 	<ul style="list-style-type: none"> - dépendance du patient vis-à-vis de l'équipe médicale - occlusion des cathéters - complications locales - efforts physiques limités par rapport à la pompe externe - augmentation du taux d'Ac anti insuline 	<ul style="list-style-type: none"> - fluctuations de la détection de glucose - fluctuations dans la délivrance d'insuline par la pompe - réétalonnage régulier en rapport avec le temps
Coûts	Inscrits au TIPS	Assurée par le budget global de l'hôpital Surcoût par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle: 2200€/an	?

Tableau 5: Comparaison des pompes externes, pompes implantables et pancréas bioartificiel

C. Les transplantations pancréatiques

La transplantation du tissu pancréatique endocrine peut également se substituer à l'administration d'insuline exogène et se pose comme la seule thérapeutique palliative chez le diabétique de type 1. En dehors de ces avantages évidents sur les contraintes de traitement du diabète, son objectif reste de prévenir, freiner, voire inverser l'évolution des complications dégénératives.

Dans le cadre d'un diabète installé, l'ambition principale des recherches est de remplacer le tissu insulinosécréteur détruit par une greffe, soit de pancréas entier, soit d'îlots de Langerhans. La transplantation de tissus pancréatiques endocrines permet ainsi une normalisation glycémique : condition indispensable pour prévenir l'apparition des complications dégénératives des diabètes tels que la rétinopathie, la néphropathie ou la neuropathie.

Aujourd'hui, la seule méthode validée est la greffe du pancréas entier. Le dernier chiffre présenté au congrès de la société Internationale de transplantation (Rome, août 2000) [33] fait état de 13917 greffes dans le monde. Elle a contre elle d'une part de ne s'adresser qu'à un nombre restreint de malades : ceux présentant un diabète de type 1 sous traitement immunosuppresseur, pour une autre greffe présentant un caractère vital. D'autre part, elle représente une agression chirurgicale lourde nécessitant que l'état général du patient soit en mesure de supporter un tel geste.

A l'opposé, la greffe d'îlots pancréatiques, si elle représente un geste chirurgical beaucoup plus simple, a des résultats encore insuffisants et inconstants.

Nous proposons de dresser un état des lieux de ces deux types de transplantations.

1. La greffe de pancréas

1.1. Introduction

Le point qui différencie la transplantation du pancréas des autres greffes d'organes tient au fait que le tissu fonctionnellement nécessaire pour la glycorégulation ne représente que 1 %

de l'ensemble du pancréas. Le tissu exocrine, riche en enzymes protéolytiques, complique singulièrement la greffe de l'ensemble de l'organe.

Il s'agit de greffes du bloc duodéno-pancréatique avec le pancréas entier ou de greffes segmentaires (corps et queue du pancréas) [55].

Elles posent en premier lieu les mêmes problèmes que les autres greffes d'organes :

- Problème de disponibilité du greffon.
- Inconvénients d'un traitement immunosuppresseur.
- Difficultés du suivi de la viabilité de la greffe.

Ce qui explique que ces transplantations soit proposées presque exclusivement à des sujets arrivés au stade d'insuffisance rénale terminale, nécessitant une transplantation rénale associée.

1.2. Techniques chirurgicales

Le prélèvement se fait sur des sujets en coma dépassé, en règle générale lors de prélèvement multi-organes. Lors de prélèvement cœur-rein-pancréas, il n'y pas de problème particulier. Il n'en est pas de même en cas de prélèvement du foie, du fait de la vascularisation commune des deux organes, ce qui peut conduire au prélèvement segmentaire du pancréas.

Il existe plusieurs techniques chirurgicales

▪ **Grefe du pancréas entier**

Il s'agit de greffes du bloc duodéno-pancréatique. Les sécrétions exocrines peuvent être soit drainées par duodéno-jéjunostomie soit plus récemment par drainage dans la vessie. Le risque est principalement septique avec possibilité d'une pancréatite très grave, expliquant la mortalité supérieure de la technique de greffe du pancréas entier. L'avantage est une meilleure survie du greffon, en comparaison avec les résultats des greffes segmentaires. Il est également recommandé de surveiller l'état du greffon et les réactions de rejet par dosage de l'amylase.

▪ **Grefe segmentaire du pancréas**

Il s'agit d'une greffe corporeo-caudale des $\frac{3}{4}$ du pancréas. Elle a l'avantage de ne pas comporter de duodénum. La tranche pancréatique peut soit nécessiter le drainage des

sécrétions exocrines, soit ne pas être drainée, nécessitant alors la sclérose du tissu exocrine par ligature du canal de Wirsung ou plutôt par injection de néoprène ou de colle biopolymère dans le canal de Wirsung.

- **Greffes simples ou doubles greffes en un ou deux temps**

Les greffes du pancréas se font actuellement sur des sujets en insuffisance rénale, conduisant le plus souvent à une double transplantation rein-pancréas.

La question alors posée est de savoir si les greffes doivent être faites en un ou deux temps. En un temps, le geste chirurgical sera plus lourd, nécessitant une anesthésie de l'ordre de six heures, mais le geste en deux temps rallonge sensiblement la durée d'hospitalisation.

La greffe de pancréas isolée pose un problème supplémentaire. En effet, les marqueurs permettant un diagnostic précoce du rejet et conduisant à un traitement, sont beaucoup plus sensibles pour le rein que pour le pancréas. En cas de greffe de pancréas isolée, le retard au diagnostic du rejet pourrait expliquer les moins bons résultats dans ce cas, que lors des greffes doubles.

1.3. Immunosuppression

L'immunosuppression actuellement proposée associe de façon unanime :

- La cyclosporine : 6 mg/kg/jour.
- L'azathioprine : 1 à 3 mg/kg/jour.
- La prednisone : 0,15 à 0,20 mg/kg/jour.

Cette triple association a donné les meilleurs résultats quant à la survie du greffon et du patient.

- **Le dépistage du rejet**

Le rejet immunologique du greffon pancréatique représente 40% des causes d'échec de cette méthode, et son dépistage précoce est une préoccupation majeure.

Les symptômes (fièvres, arthralgies, douleurs abdominales, douleur du greffon, leucocytose) n'ont pas une spécificité suffisante. Les marqueurs endocrines (hyperglycémie, chute des concentrations du peptide C) n'apparaissent qu'à un stade très tardif de rejet chronique irréversible.

Pour dépister le rejet, il est possible de :

- Dosier l'amylyase dans le sérum, le suc pancréatique ou les urines. Cependant, elle reste un critère tardif et non spécifique
- Etudier les variations sériques de la trypsine anionique et de la PASP (pancreas specific protein) qui sont en cours d'investigation
- Dosier la neoptérine : marqueur de l'activation lymphocytaire
- S'appuyer sur la cytologie pancréatique : méthode qui donne les meilleurs résultats
- Rechercher un rejet rénal, qui reste le meilleur marqueur actuel, celui-ci précédant ou accompagnant le plus souvent mais non obligatoirement un rejet pancréatique.

- **Récurrence de l'auto-immunité**

La pathogénie du diabète de type 1 met en jeu une destruction auto-immune des cellules β chez un sujet génétiquement prédisposé. La récurrence d'un processus de destruction auto-immune du greffon pancréatique, qui suppose une preuve histologique (insulite avec destruction sélective des cellules β), est jusqu'à présent considérée comme un phénomène restreint au complexe majeur d'histocompatibilité, donc improbable en cas de donneur non apparenté.

1.4. Effets sur les complications

Le succès actuel des greffes de rein pancréas et la prolongation de la durée du suivi commencent à permettre de juger réellement du bénéfice de la greffe de pancréas sur les complications du diabète. Les données les plus récentes montrent qu'un très bon contrôle métabolique obtenu chez la grande majorité des patients ayant reçu une greffe de pancréas permet d'améliorer à long terme les complications du diabète. Il ne s'agit donc pas simplement d'une indication permettant d'améliorer le confort de vie des patients, mais aussi un réel traitement de ces complications.

- **Sur la rétinopathie**

On observe une stabilisation, voire une amélioration de la rétinopathie, sous réserve que celle-ci ne soit pas trop évoluée au moment de la greffe.

- **Sur la fonction rénale**

On remarque que les diabétiques ayant reçu une greffe de rein, associée ou non à une greffe de pancréas montrent que le bon contrôle métabolique améliore de façon très significative le pronostic rénal. Les études avec biopsies ont effectivement montré que les anomalies étaient bien moindres chez les patients qui avaient un très bon contrôle métabolique grâce à la greffe de pancréas. Cette dernière prévient donc à long terme le risque de récurrence de la néphropathie diabétique chez les patients ayant reçu une double greffe.

- **Sur la micro circulation**

L'amélioration du contrôle métabolique chez les patients recevant une double greffe entraîne une amélioration significative de la micro-circulation mesurée par la tension trans-cutanée en oxygène comparée à des patients ayant reçu une greffe de rein seul et traitée par insulinothérapie conventionnelle.

- **Sur la neuropathie**

Les résultats sont nuancés en fonction du type d'atteinte. Les neuropathies périphériques semblent tirer plus de bénéfices que les neuropathies autonomes.

- **Sur la macroangiopathie**

Outre le diabète, les études sur les autres facteurs de risques, en particulier sur les anomalies lipidiques montrent que la double greffe entraîne une modification significative du HDL-cholestérol, du cholestérol total et des triglycérides.

- **Sur la qualité de vie des patients ayant reçu une double greffe**

Effet le plus spectaculaire et le plus mesurable comparé aux patients traités pour insuffisance rénale terminale par dialyse et traitement insulinique conventionnel.

Les études prenant en compte les divers indicateurs de handicap (social, professionnel, vie relationnelle et familiale, loisirs, vécu subjectif) font état après double transplantation rein pancréas d'une qualité de vie meilleure qu'après une greffe rénale isolée.

1.5. Résultats

Statistiques relatives aux transplantations pancréatiques [33]

De 1978 à août 2000, près de 14 000 transplantations pancréatiques ont été enregistrées auprès du registre International des transplantations pancréatiques.

La majorité des transplantations effectuées ont été des transplantations Rein Pancréas simultanées (RPS). Le nombre de transplantations Pancréas après Rein (PAR) a augmenté au cours du temps pour atteindre plus de 10% par an. Les transplantations de pancréas seul (PS) représentent 4-5% des transplantations pancréatiques effectuées par an.

Le taux d'échec dus à des difficultés techniques (thromboses, infections, ou complications chirurgicales) est tombé de 16% à 8%.

Le taux de rejet s'est réduit :

- Dans le cas des RPS, passant de 6% à 2%.
- Pour les PAR, de 23% à 7%.
- Pour les PS, de 35% à 9%.

Les trente années d'expérience des greffes rein-pancréas ont permis de mieux déterminer les indications thérapeutiques et surtout les techniques chirurgicales et immunosuppressives dans les transplantations rein pancréas.

La greffe de pancréas est la seule méthode capable de normaliser complètement et à long terme l'hyperglycémie du diabète et de normaliser les dosages de l'HbA1C. La transplantation de rein pancréas est une alternative intéressante non seulement en terme de qualité de vie mais en terme de morbidité et de mortalité pour des malades arrivant à un stade terminal d'insuffisance rénale. Il est cependant souhaitable de greffer les patients suffisamment tôt pour éviter que des complications micro et macro-angiopathiques irréversibles n'alourdissent la morbidité et la mortalité post-opératoire de ces patients.

2. La greffe d'îlots de Langerhans

De nos jours, la greffe d'îlots de Langerhans est une alternative élégante à la greffe de pancréas. Cette dernière consiste à isoler et transplanter uniquement des cellules insulinosécrétrices représentant 1 à 2% du volume total du pancréas. La première allogreffe cellulaire fut réalisée en 1977 mais le réel essor de la transplantations d'îlots date de 1988 suite au développement, par Ricordi et al [47] d'une méthode capable d'obtenir une quantité

suffisante d'îlots de langerhans viables et fonctionnels. A l'heure actuelle, plus de 500 greffes d'îlots ont été réalisées dans le monde.

2.1. Objectifs de la greffe d'îlots

L'objectif principal d'une transplantation d'îlots est:

- D'obtenir une normoglycémie.
- D'améliorer la qualité de vie.
- De réduire les risques de rétinopathies, de néphropathies et de neuropathies.

Et ce en restaurant une sécrétion d'insuline même partielle, susceptible d'être éventuellement complétée par de faibles doses d'insuline.

Mais si on se fixe comme objectif d'une transplantation de tissu endocrine, l'insulino-indépendance du patient, c'est-à-dire le sevrage des injections d'insuline, la greffe d'îlots peut faire figure de parent pauvre à côté de la transplantation de pancréas organe entier ou segmentaire: 11% des patients sont insulino-indépendants 1 an après la greffe dans le premier cas contre plus de 70% dans le second cas.

2.2. Indications d'une allotransplantation

L'indication la plus consensuelle de greffe d'îlots est constituée par le patient déjà porteur d'un greffon rénal, dans la mesure où le recours à un traitement immunosuppresseur même allégé demeure indispensable [3]. Ce traitement comporte un certain nombre de risques que la greffe d'îlots seule ne justifierait pas, c'est pourquoi on envisage la transplantation d'îlots que lorsqu'une autre greffe à caractère plus vitale est devenue nécessaire (greffe de rein le plus souvent). La greffe simultanée rein îlots n'est actuellement proposée qu'en cas de contre-indication générale à une greffe pancréatique.

La seconde indication de greffe d'îlots a des frontières beaucoup plus floues et controversées : il s'agit du diabète dit instable, comportant soit des hypoglycémies sévères récurrentes soit des cétoacidoses récurrentes, à une fréquence jugée suffisamment importante par le diabétologue pour retentir sur le pronostic vital. Les patients atteints de diabète instable ont tendance à se

stabiliser avec le temps, mais se caractérisent par un pronostic considérablement plus péjoratif, avec une mortalité plus élevée, une plus grande fréquence de complications microangiopathiques ou gravidiques, et une qualité de vie plus médiocre [27].

Une indication voisine nous paraît être le patient incapable d'une prise en charge raisonnable de sa maladie, pour des raisons psychologiques de non acceptation du diabète, le contexte intellectuel ou social étant par ailleurs sans particularité. Ces patients jeunes, souvent de sexe féminin, exposés de longues années à des HbA1c supérieures à 12 %, sont à haut risque de microangiopathie dévastatrice. Sous réserve d'une expertise diabétologique et psychologique minutieuse, veillant au risque de non observance au traitement anti-rejet, une greffe d'îlots peut être discutée.

La troisième indication est la micro angiopathie rénale très évolutive.

2.3. Les techniques

Des techniques mises en œuvre actuellement, depuis le prélèvement pancréatique chez le donneur jusqu'à l'infusion d'îlots chez le receveur, il faut retenir l'absence de standardisation.

▪ Le prélèvement

Le pancréas, pour isolement d'îlots, est prélevé de la même manière qu'un pancréas entier prélevé pour une greffe vascularisée, réalisé dans le cadre d'un prélèvement multi-organes, effectué sans lésion de la capsule pancréatique.

Il faut limiter la durée d'ischémie chaude et acheminer l'organe dans les délais les plus brefs (moins de 8 heures) vers les laboratoires d'isolement dans un liquide de conservation réfrigéré (solution University of Wisconsin ou liquide Celsior). L'expérience acquise depuis 1990 a permis d'identifier certains critères chez le donneur (poids, âge, glycémie, hémodynamique) permettant de prédire la qualité et le rendement des îlots, mais la valeur prédictive de ces îlots demeure limitée. La coexistence fréquente de programmes de greffes de pancréas et de greffes d'îlots est un facteur limitant la disponibilité d'organes de qualité pour l'isolement d'îlots. Enfin, les données de l'établissement français des greffes montrent que près de 50% des patients en état de mort encéphalique (environ 900/1800 chaque année) ne sont pas prélevés dont 1/3 pour raisons médicales.

▪ **Digestion du pancréas**

Le pancréas est digéré grâce à une préparation enzymatique de collagénase, dont la variabilité d'activité d'un lot à l'autre représente un frein important à l'obtention d'îlots : la méthode de digestion elle-même n'est pas standardisée dans le monde, notamment pour ce qui concerne la température de digestion.

La glande pancréatique est digérée, de manière à dissocier les îlots enchâssés et dispersés au sein du pancréas, des autres tissus constitutifs du pancréas.

▪ **Purification du digestat**

Le digestat est purifié par centrifugation en gradient de densité continu ou discontinu. On obtient ainsi après une procédure de 4 à 8 heures une préparation composée à 90 % d'îlots pancréatiques.

Celle-ci peut être maintenue *en culture* pendant 8 à 15 jours. Cependant, cette manipulation expose généralement à des pertes, c'est pourquoi les îlots sont actuellement transplantés préférentiellement dans un délai de quelques heures suivant leur isolement.

La cryopréservation est une autre option, utilisée par un nombre restreint d'équipes car elle expose également à une perte de tissu.

L'alternative est de *congeler les îlots* : les meilleures méthodes permettent actuellement de récupérer après décongélation environ 80% des îlots, soit encore une perte non négligeable.

Ces méthodes permettent une greffe différée

- dans l'espace : car des îlots congelés peuvent voyager.
- dans le temps : en cas de rendement insuffisant à partir d'un pancréas, on peut envisager de combiner les îlots provenant de plusieurs donneurs jusqu'à ce qu'un nombre suffisant d'îlots autorisant une greffe soit atteint. Des banques d'îlots ont ainsi été constituées.

La masse de tissu greffé est un des principaux facteurs prédictifs de succès : alors que les données du registre international avaient suggéré un seuil critique de 6 000 îlots/kg de poids du receveur, les résultats rapportés plus récemment par le groupe d'Edmonton ont laissé entendre que 10 000 îlots/kg étaient nécessaires pour l'obtention de l'insulino-indépendance sur un terrain auto-immun [50]. Une telle quantité d'îlots est rarement obtenue à partir d'un seul pancréas, et nécessite le plus souvent de combiner les îlots de deux glandes, voire plus.

Dans ce cas, dans l'optique d'une greffe d'îlots fraîchement isolés, il faut envisager des transplantations d'îlots itératives jusqu'à ce que le seuil requis soit reçu par le patient.

▪ **La greffe est une procédure simple et réputée dénuée d'effets secondaires**

Elle s'effectue en collectant l'ensemble des îlots disponibles (soit un volume de 2 à 4 mL) et en les suspendant dans un milieu de survie.

Cette suspension est infusée chez le receveur, le plus souvent par voie portale. Les îlots (50 à 500 μm) sont alors stoppés par leur taille au niveau du parenchyme hépatique, une revascularisation propre se développant dans un délai de 20 jours.

La veine porte peut être abordée sous anesthésie locale par ponction transhépatique sous contrôle échographique, ou bien par un cathéter mis en place lors d'une greffe rénale lorsque celle-ci est réalisée dans le même temps.

La tolérance du geste est parfaite lorsque la préparation a été correctement purifiée, à l'exception de possibles incidents hémorragiques locaux ou bactériémiques, de résolution simple.

Cependant, *l'évaluation du site optimal de transplantation reste à faire*, le site hépatique ayant pour avantage de respecter la physiologie de circulation de l'insuline, mais pour inconvénient :

- d'être le site de premier passage pour les immunosuppresseurs donnés par voie orale, notamment les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) connus pour leur toxicité sur la cellule β .
- l'activation des voies de l'hémostase par les îlots allogéniques, phénomène bien documenté responsable de la perte d'une partie du greffon par thrombose. Des recherches visent à développer des solutions d'anticoagulation in situ. Par ailleurs, la libération de NO et de cytokines proinflammatoires par les cellules de Küpffer est probablement délétère pour les cellules β particulièrement dépourvues de systèmes de défense antioxydante [36].
- le dernier revers de la voie portale est sa faible oxygénation relative, la pression partielle d'oxygène exercée sur les îlots étant largement inférieure à celle régnant dans le pancréas natif [13]. Ces phénomènes hypoxiques et thrombotiques contribuent probablement à la perte précoce d'un nombre important d'îlots, expliquant les besoins considérables (10 000 îlots/kg) nécessaires au succès.

Enfin, le principal obstacle à la survie du greffon demeure l'agression alloimmune et la récurrence de l'autoimmunité, cette dernière pouvant concerner au moins 10 % des greffés de pancréas ou d'îlots [9] malgré des thérapies immunosuppressives ciblant de façon synergique l'activation des lymphocytes T.

2.4. Les résultats

Présenter les résultats actuels des greffes d'îlots doit distinguer l'avant et l'après mai 2000, date de publication des données du groupe Edmonton par James Shapiro [49].

Jusqu'à cette date, il existait nombreux problèmes:

- **La faible reproductibilité de la procédure**

En effet:

- le taux d'insulino-indépendance à 1 an sur une série de 425 allogreffes d'îlots adultes entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 1999, était alors globalement de 8%, certaines équipes affichant toutefois des taux de 15 à 29%, la plus longue durée de sevrage insulinique, rapporté étant de 70 mois.
- Quant à la fonctionnalité du greffon attestée par un taux de peptide C arbitrairement fixé à plus de 0,5 ng/mL, le taux global annoncé dans le registre International était de 35%, mais certaines équipes rapportaient des taux allant de 50 à 62% à un an, cette production d'insuline étant alors associée à une amélioration sensible de l'équilibre métabolique des patients.

- **Difficultés d'ordre stratégique**

L'immunosuppression nécessaire à l'acceptation de la greffe d'îlots faisait réserver ce traitement aux seuls diabétiques insulino-dépendants devant par ailleurs bénéficier d'une greffe à caractère jugé vital, le plus souvent rénale. Ce faisant, la greffe, d'îlots profitait en quelque sorte de l'immunosuppression de la greffe rénale, mais en était aussi prisonnière.

En mai 2000, la publication d'Edmonton a fait faire un bond qualitatif majeur à la greffe d'îlots en présentant une réponse à ces deux problèmes.

Cette équipe a en effet rapporté une série de 7 patients diabétiques de type 1 ayant obtenu, grâce à une transplantation d'îlots, un état d'insulino-indépendance totale avec restauration d'une tolérance quasi normale au glucose, prolongée au-delà de 1 an.

Les principales différences par rapport aux greffes jusqu'à présent réalisées dans le monde reposaient sur une réponse pragmatique à certains des principaux obstacles supposés au succès :

- Recours à une **immunosuppression moins diabétogène**, comportant :
 - Une induction par un anticorps monoclonal humanisé anti-récepteur de l'interleukine 2, le daclizumab
 - Une immunosuppression de maintenance associant la sirolimus et le tacrolimus à faible dose, sans aucun recours à une corticothérapie ;

L'absence de corticothérapie est certes un point capital, car les corticoïdes entraînent principalement une résistance périphérique à l'insuline et secondairement une hyperglycémie. Ils exercent également une action toxique in vitro sur les cellules β productrices d'insuline.

Cependant, le cocktail immunosuppresseur utilisé n'est pas encore évalué par les essais randomisés de phase III-IV. Nous savons cependant, qu'il existe une synergie entre le tacrolimes et le sirolimus d'une part, et entre le tacrolimus et le daziclumab d'autre part.

- Utilisation d'une **masse moyenne d'îlots plus importante de 11 500 îlots/kg** nécessitant de recourir à un minimum de 2 pancréas par receveur, les îlots étant greffés de façon itérative immédiatement après l'isolement avec induction par le daclizumab avant chaque infusion d'îlots
- Éviction lors de la procédure d'isolement d'îlots de toute protéine xénogénique et d'endotoxine susceptible d'activer le système immunitaire du receveur ;
- Enfin les indications étaient très différentes, le critère d'inclusion principal étant l'existence d'hypoglycémies récurrentes sévères avec coma ou instabilité métabolique : cas où le risque de la greffe et du traitement immunosuppresseur apparaît plus faible que celui du diabète lui-même et de ses complications

En effet, il est possible que l'implantation des îlots chez un patient n'ayant pas subi d'immunosuppression pharmacologique soit mieux supportée que le contraire. Les patients déjà greffés et placés sous traitement immunosuppresseur depuis des années (corticoïdes, ciclosporine, etc.) seraient dans un état d'insulinorésistance et d'hypercatabolisme plus marqué : la greffe des îlots dans ce « milieu toxique » serait donc appelée à échouer plus souvent que celle réalisée chez un patient non exposé à une immunosuppression.

Deux ans après cette publication retentissante, la même équipe a actualisé ses données. Entre mars 1999 et décembre 2001, 30 patients ont été transplantés à Edmonton dans l'indication de diabète instable. Parmi les 17 patients, ayant un recul d'au moins 1 an:

- 11 patients sont insulino-indépendants (dont 2 sous hypoglycémiants oraux)
- 3 concernent une insulinosécrétion mais ont du reprendre une insulinothérapie à une dose réduite d'environ 50%
- 3 ont perdu la fonction de leur greffon.

En conclusion, si l'on considère la greffe d'îlots chez le diabétique instable, lorsque la procédure de préparation d'îlots est maîtrisée, il est permis d'espérer une insulino-indépendance dans près de 80 % des cas.

2.5. Effets indésirables

En ce qui concerne les effets indésirables, il est intéressant de considérer les effets immédiats de l'injection d'îlots et les effets imputables au traitement immunosuppresseur.

A court terme, le patient est exposé à :

- un risque hémorragique lors de la ponction transhépatique
- un risque de thrombose portale.

A moyen terme:

- risque d'aphtose buccale constatée chez la majorité des patients, le plus souvent bénigne.
- Risque de détérioration d'une fonction rénale déjà préalablement altérée, attribué à la potentialisation de la néphrotoxicité du tacrolimus par la rapamycine

2.6. A l'heure actuelle

- Les résultats métaboliques sont en net progrès depuis 2 ans par rapport à la décennie précédente:
 - les chances d'insulino-indépendance sont passées de 10-20% à 40-80%
 - les chances d'avoir un greffon fonctionnel avec réduction des besoins insuliniques, amélioration de l'HbA1C, réduction du risque hypoglycémique sont passées de 50% à 80%

- Ce résultat s'obtient au prix d'une augmentation nette du nombre requis d'îlots pancréatiques: au moins 9000/kg, nécessitant le plus souvent 2 voir 3 pancréas.

- Le risque lié à la procédure est certes réduit par rapport à celui lié à une greffe de pancréas d'organe; cependant la possibilité d'accident hémorragique grave ou de thrombose portale lors de l'injection hépatique incite à rechercher un site alternatif.

- Les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs peuvent hypothéquer les résultats à moyen terme, les effets indésirables à long terme étant encore mal connus.

- L'auto-immunité et sa récurrence sont imparfaitement maîtrisées par les approches immunosuppressives actuelles.

De nombreux facteurs concourent à produire ces résultats relativement limités :

- Certains dépendent de la qualité du greffon (principalement du nombre d'îlots injectés),
- D'autres du diabète lui-même (insulinorésistance, auto-immunité), de facteurs immunologiques spécifiques et non spécifiques.

Si les études rétrospectives montrent bien que le seuil de 6 000 îlots équivalents (IEq, basé sur une taille de 150 μm) est le minimum requis pour espérer un résultat positif, il reste difficile d'évaluer la masse de greffon qui survit après l'implantation intra portale (en raison de

l'agression inflammatoire non spécifique (monoxyde d'azote, cytokines, stress oxydatif, etc.) d'une part, et des processus d'auto- et d'allo-immunité d'autre part, et finalement d'une possible activation de la coagulation). Un traitement adjuvant visant à protéger le greffon contre l'inflammation non spécifique (nicotinamide, pentoxifylline) est actuellement administré de façon systématique. Le statut diabétique du receveur confronte les îlots à une insulino-résistance importante qui peut, en théorie, empêcher la greffe de fonctionner. De plus, certains médicaments immunosuppresseurs utilisés contre le rejet de greffe sont potentiellement toxiques pour les îlots, et leur association est souvent hyperglycémiant.

L'enthousiasme soulevé par les résultats canadiens ne doit pas occulter les réalités sous-tendant la réussite d'un programme clinique de greffe d'îlots :

- Tous les succès cliniques ayant abouti à l'insulino-indépendance sont liés à un laboratoire d'isolement d'îlots expérimenté. Aucun succès n'a été rapporté avant deux ans d'activité. Les centres concernés manipulent au moins une cinquantaine de pancréas chaque année. Cette réalité sera incontournable en l'absence de progrès significatif dans la méthodologie d'isolement et en particulier en matière de collagénase.
- L'autre pilier fondateur d'un programme est une activité de prélèvement pancréatique soutenue et de qualité respectant des critères techniques très stricts. Cela passe par une valorisation et une motivation des équipes de prélèvement.
- La coordination interdisciplinaire (diabétologues, transplantateurs, radiologues, chirurgiens, biologistes) constitue un défi organisationnel de tous les instants.

La greffe de pancréas au cours des 20 dernières années s'est installée dans la panoplie thérapeutique du diabète sans jamais avoir été validée par des essais cliniques rigoureux. Dès l'instant où il aura été établi que la procédure décrite à Edmonton est exportable, la mise en place d'essais randomisés deviendra incontournable pour préciser la place de la greffe d'îlots chez le diabétique urémique, néphropathe ou instable.

Enfin, la prise de décision du clinicien serait grandement facilitée par la diffusion d'outils clinimétriques (scores de qualité de vie, index de variabilité glycémique, scores pronostiques) et par des données épidémiologiques françaises de morbidité et de mortalité du diabète de type 1.

2.7. Perspectives de la transplantation d'îlots de Langerhans

A l'heure actuelle, la transplantation d'îlots de Langerhans humains offre de belles perspectives au traitement du diabète de type 1 mais est malheureusement associée à différents problèmes tels que le manque de donneurs d'organe, le traitement immunosuppresseur et l'incapacité d'offrir un traitement à long terme.

Plusieurs alternatives sont possibles :

- La xéno greffe d'îlots de Langerhans porcins offre une belle alternative à moyen terme car l'insuline porcine, fort semblable à celle d'origine humaine, a été longtemps utilisée dans le traitement du diabète de type 1. La xéno greffe permet d'obtenir un grand nombre de donneur potentiel mais reste associée à des problèmes immunitaires et de zoonose.
- La greffe de cellules souches adultes présente au niveau des canaux pancréatiques offre également une belle alternative pour réduire le besoin de donneur humain mais reste associée au problème immunitaire et biotechnologique pour développer ces cellules souches en cellules insulino-sécrétrices.
- La greffe de cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique permettront, dans le futur, d'offrir une grande réserve en cellules insuliniques non-immunogènes (autogreffe) mais à l'heure actuelle, il faut encore comprendre des mécanismes de différenciation et de prolifération de ces cellules.

CONCLUSION

Plus de 80 ans après la découverte de l'insuline, le traitement du diabète par multi injections reste très imparfait. Même si des progrès considérables ont été obtenus dans le traitement du diabète de type 1, celui-ci reste cependant très imparfait et nécessite une très bonne adhésion des malades.

Les axes de recherches pour le traitement du diabète de type 1 sont nombreux.

L'utilisation d'autres voies d'administration que la voie parentérale nécessite encore des travaux de recherche pour mettre au point la forme galénique adaptée et garantir l'efficacité et la sécurité de son utilisation.

Les pompes à insuline ont été mises en place. L'administration intrapéritonéale d'insuline a été développée par pompe externe puis par pompe implantable. La dernière étape du développement des pompes a été le pancréas artificiel endocrine. En effet, cette cellule β artificielle implantable procure une adaptation permanente de l'insulinémie circulante en fonction de la glycémie.

D'autres approches ont pu être envisagées afin de restaurer une sécrétion interne d'insuline chez le patient. La greffe de pancréas ou la greffe d'îlots de Langerhans ont à ce titre connu un essor considérable.

Bien que perfectible, ces nouvelles thérapeutiques représentent des voies majeures de progrès du traitement du diabète, visant à prévenir les complications et à améliorer la qualité de vie du diabétique en le libérant des contraintes quotidiennes auxquelles il est assujéti.

TABLEAUX ET FIGURES

Figures

Figure 1: le nombre de diabétiques dans le monde. Accroissement entre 2000 et 2025	10
Figure 2: Voies stimulées et inhibées par l'insuline	15
Figure 3: Risques relatifs de diabète insulino-dépendant en fonction du phénotype HLA	21
Figure 4: Mécanismes immunologiques possibles du déclenchement du diabète insulino-dépendant	24
Figure 5: Structure primaire de l'insuline humaine	43
Figure 6: comparaison schématique de la dissociation d'une insuline sous forme monomère et d'une insuline sous forme hexamère après injection dans les tissus sous-cutanés	47
Figure 7: Structure de l'analogue rapide Lyspro (Humalog)	53
Figure 8: Structure de l'analogue rapide ASPART (Novorapid)	54
Figure 9: Structure de l'analogue d'action lente GLARGINE® (Lantus)	56
Figure 10: Structure de l'analogue d'action lente DETEMIR	57
Figure 11: Pompe à insuline	81
Figure 12: Composants nécessaires à la régulation glycémique en boucle fermée qui caractérise la cellule β artificielle implantable	96
Figure 13: Préfiguration d'un pancréas artificiel implantable	99

Tableaux

Tableau 1: Action des substrats et des hormones sur la régulation du glucose	14
Tableau 2: Examens conseillés pour le dépistage des complications	34
Tableau 3: Comparaison de l'efficacité de l'insulinothérapie par pompes et multi-injections	86
Tableau 4: Comparaison de l'efficacité de l'analogue lispro à celle de l'insuline ordinaire chez des sujets diabétiques traités par pompe externe	88
Tableau 5: Comparaison pompes externes, pompes implantables et pancréas bioartificiel ...	102

ABREVIATIONS

ALFEDIAM: Agence de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques

ANAES: Agence Française d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

DCCT: Diabetes Control Complication Trial

EVADIAC : Evaluation dans le diabète du traitement par un plan actif

GAD: Glutamate acide décarboxylase

HbA1C: Hémoglobine A1 glyquée

IAA: Anticorps anti-insuline

ICA: Anticorps anti-cellules d'îlots

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

JDF: Juvenil Diabetes Foundation

LTGS: Long Term Glucose Sensor

LTSS: Long Term Sensor System

NPH: Neutral Protamine Hagerdorn

PAPS: Pancreas Specific Protein

PAR: Transplantation Pancreas après Rein

PS: Transplantation de Pancreas Seul

RPS: Transplantation Rein Pancreas Simultanées

TIPS: Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires

BIBLIOGRAPHIE

1. **ATKINSON M., EISENBARTH G.** Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The lancet*, 2001; 358: 221-29.
2. **BAKER E.N., BLUNDELL T.L., CUTFIELD J.F., CUTFIELD S.M., DODSON E.J., DODSON G.G., HODGKIN D.M., HUBBORD R.E., ISSACS N.W., REYNOLDS C.D.**, The structure of 2 Zn pig insulin crystals at 1,5 Å resolution. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1988; 319 (1195): 369-456.
3. **BENHAMOU P.Y.** Place de la transplantation d'îlots pancréatiques dans le traitement du diabète de type 1 en 2003, *Officiel santé*, Juin/Juillet 2003.
4. **BERNSTEIN R.K.** *The Glucograf method for normalizing blood sugar*, Los angeles. Diabetes, 1981; 294 pages.
5. **BERNSTEIN R.K.** Virtually continuous euglycemia for 5 years in a labile juvenile-onset diabetic patient under noninvasive closed-loop control. *Diabetes care*, 1980; 3: 140-143.
6. **BIDART J.** Complications, détecter les facteurs de risque. *Professions santé Infirmières*, 2001; 22: 19-20.
7. **BLUNDELL T.L., CUTFIELD J.F., CUTFIELD S.M., DODSON E.J., DODSON G.G., HODGKIN D.C., MERCOLA D.A.** Three dimensional atomic structure of insulin and its relationship to activity. *Diabetes*, 1972; 21 (2 suppl) : 492-505.
8. **BOITEUX A.** Les grands principes de l'éducation du patient diabétique. *Soins*, hors série, avril 2001; 3-4.
9. **BRAGHI S., BONIFACIO E., SECCHI A., DI CARLO V., POZZA G., BOSI E.** Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2000; 49: 218-224.
10. **BRANGE J, OWENS D.R., KANG S., VOLUND A.** Monomeric insulins and their experimental and clinical implications, *Diabetes Care*, 1990; Sep 13 (9): 923-54.
11. **BRAUCHBAR L., PARTNER A.G., BRAUCHBAR M.** Dossier Gesundheit, dossier santé, dec 1999; n°4.
12. **BRINGER J., Renard E.** Pancréas artificiel endocrine, *officiel santé*, juin-juillet 2003, 51-53.
13. **CARLSSON P.O., PALM F., ANDERSSON A., LISS P.** Markedly decreased oxygen tension in transplanted rat pancreatic islets irrespective of the implantation site. *Diabetes*, 2001; 50: 489-495.
14. **CHARBONNEL B., BLANCHARD P.** Les analogues de l'insuline. *Diabète et Métabolisme*, 1994; 20: 194- 205.

15. **CORBI C., VIMONT S., BENOIT A., LEGRAND A., LEMONIER A.** Bases éthiopathogéniques de diabète insulino-dépendant. *Ann. Biol. Clin.*, 1994; 52: 499-504.
16. **ESCHWEGE E., ISNARD F.** Un enjeu de santé publique, le diabète de type 2: l'explosion, données épidémiologiques. *Diabétologie, nutrition et facteurs de risque*, 2001; 7-59, 137-140.
17. **GARG S.K., CARMAIN J.A., BRADY K.C.** Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*, 1996; 13: 47-52.
18. **GEPTS W.** Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 1965; 14: 619-633.
19. **GIACCO R., PARILLO M., RIVELLESE A., LASORELLA G., GIACCO A., D'EPISCOPO L., RICCARDI G.** Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycaemic event in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*, 2000; 23: 1461-1466.
20. **GRAVES P., EISENBARTH G.** Pathogenesis, prediction and trials for the prevention of insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Adv. Drug. Del. Rev.*, 1999; 35: 143- 156.
21. **GUERCI B., MEYER L., SALLE A.** Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*.
22. **HANAIRE BROUTIN H., MELKI S., BESSIERES LACOMBES S.** Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment. *Diabetes Care*, 2000; 23: 1232-35.
23. **HINCHCLIFFE M., ILLUM L.** Intranasal insulin delivery and therapy. *Adv. Drug Del.Rev.*, 1999; 35: 199-234.
24. **HOWORKA K.** *Fonctionnel insulin treatment*, Berlin, Heidelberg, Springer, 1996; 218 pages.
25. **JAREMKO J., RORSTAD O.** Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes care*, 1998; 21: 444-50.
26. **JONQUEZ C., HANICOTTE B.** *Maison du diabète de Marcq en Baroeul*, 2002.
27. **KENT L.A., GILL G.V., WILLIAMS G.** Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet*, 1994; 344: 778-781.
28. **LARGER E., DUBOIS-LAFORGUE D., TIMSIT J.** Diabète de type 1. *La presse médicale*, 2000; 28-34.
29. **LASSMAN VAGUE V., SCHAEPELYNCK-BELICAR P., ALESSIS C., VAGUE P.,** Etat actuel du traitement du diabète par pompe implantée, en France, la revue française d'endocrinologie clinique, *Nutrition et métabolisme*, 1999; 40 supplément 1.

30. **LASSMANN-VAGUE V., GUERCI B., HANAIRE-BROUTIN H., LEBLANC H., RENARD E., THERVET F.** Recommandations de l'ALFEDIAM: pompe à insuline pompe portable à perfusion sous cutanée d'insuline. *Diabète Métab*, 1995; 21: 372-377.
31. **LEBLANC H.** Le traitement du diabétique insulino-dépendant par pompe à insuline portable. *Revue française d'endocrinologie clinique, Nutrition et Métabolisme*, 1998; 39: 123 -127.
32. Les pompes implantables à insuline ont-elles un intérêt autre qu'expérimental. *Ann. Med. Interne*, 1992; 143, n°1 pp 22.
33. Lettre d'information du registre International des transplantations pancréatiques, volume 12, N°1, 31 août 2000.
34. **LIDOUREN-MERLE G.M., GALINAT S., GUARD P., RATSIMBAZAFY V.** Diabète de type 1, les aspects pratiques de son traitement. *Impact médecin*, 2001; 384: 27-39.
35. **MELKI V., RENARD E., LASSMAN VAGUE V.** Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care*, 1998; 21: 977-82.
36. **MORISCOT C., PATTOU F., KERR -CONTE J., RICHARD M.J., LEMARCHAND P., BENHAMOU P.Y.** Contribution of adenoviral-mediated superoxide dismutase gene transfer to the reduction in nitric oxide-induced cytotoxicity on human islets and INS-1 insulin-secreting cells. *Diabetologia*, 2000; 43: 625-631.
37. **NISHIHATA T., KAMADA A., SAKAI K., YAGI T., KAWAMORI R., SHICHIRI M.** Effectiveness of insulin suppositories in diabetic patients. *J.Pharm.Pharmacol*, 1989; 41(11): 799-801.
38. **OH C.K., RITSCHER W.A.** Absorption characteristics of insulin through the buccal mucosa. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1990; 12: 275-279.
39. Pancréas artificiels à l'essai. *Panorama du médecin*. 15 novembre 2001- n°4824.
40. **PATTON J.S., BUKAR J., NAGARAJAN S.** Inhaled Insulin. *Adv. Drug Del.Rev.*, 1999; 35: 235-247.
41. **PERLEMUTER L, COLLIN DE L'HORTET G, SELAM J.L.** Diabète et Maladies Métaboliques, 1995.
42. **PINGET M.** Journées de diabétologie 2002, la mise sous pompe à insuline portable d'un diabétique en 2002; 143-157.
43. **RACCAH D.** Les victoires des médicaments nouveaux? *Equilibre Hors Série*, 1999; 9-30.
44. **RENARD E., BRINGER J.** Insulinothérapie par pompe implantable: une technique innovante. *STV n°4. vol. 113. avril 2001.*

45. **RICHARDSON J.L., ILLUM L., THOMAS N.W.** Vaginal absorption of insulin in the rat: effect of penetration enhancers on insulin uptake and mucosal histology. *Pharm. Res.*, 1992; 9 (7): 878-843.
46. **RICORDEAU P., WEILL A., VALLIER N., BOURREL R., FENDER P., ALLEMENT H.** L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes et metabolism*, 2000; 26: 11-24.
47. **RICORDO C., LACY P.E., FINK E.H., OLACK B.J., SCHARP D.W.** Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes*, 1988; 37: 413-20.
48. **RIVELINE J.P.** Quel traitement pour quel diabète? 1000 et 1 questions, 2001; 1, 1-10.
49. **SELAM J.L.** MT endocrinologie vol.2 n°6, nov-dec 2000.
50. **SHAPIRO A.M.J.** Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000; 343: 230-238.
51. **STEPHEN R.L., PETELENG T.J., JACOBSON S.C.** Potential novel methods for insulin administration: Iontophoresis. *Biomed. Biochim. Acta.*, 1984; 43: 553-558.
52. **TCHOBROUTSKY G., SLAMA G., ASSAN R., FREYCHET P.** Traité de diabétologie. Ed Pradel, 1990.
53. The diabetes control and complications trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-986.
54. **TIMSIT J.** Ethiopathogénie du diabète de type 1. *La rev. du prat.*, 1996; 46: 560-564.
55. **VEXIAU P., FORNAIRON S., DESGRANCHAMPS F., CATTAN P., CATHELINÉAU G.** Transplantation de pancréas: expérience de l'hôpital saint Louis, *Revue française d'endocrinologie clinique*, Mars avril 1998; 39: 129-135.
56. **WALDHAUSL W.** The physiologic basis of insulin treatment. *Clinical aspects. Diabetologia*, 1986; 29: 837-849.

Nom - Prénom: BENMANSOUR Kenza

Titre de la thèse: Le diabète de type 1: Traitements actuels et développements futurs

Résumé de la Thèse:

Malgré les progrès considérables, le traitement du diabète de type 1 par multi-injections d'insuline reste très imparfait et nécessite une très bonne adhésion des malades. Les axes de recherches pour le traitement du diabète de type 1 sont nombreux. L'utilisation d'autres voies d'administration que la voie parentérale nécessite encore des travaux de recherche pour mettre au point la forme galénique adaptée et garantir l'efficacité et la sécurité de son utilisation. Les pompes à insuline ont été mises en place. L'administration intrapéritonéale d'insuline a été développée par pompe externe puis par pompe implantable. La dernière étape du développement des pompes a été le pancréas artificiel endocrine. En effet, cette cellule β artificielle implantable procure une adaptation permanente de l'insulinémie circulante en fonction de la glycémie. D'autres approches ont pu être envisagées afin de restaurer une sécrétion interne d'insuline chez le patient. La greffe de pancréas ou la greffe d'îlots de Langerhans ont à ce titre connu un essor considérable.

Bien que perfectible, ces nouvelles thérapeutiques représentent des voies majeures de progrès du traitement du diabète, visant à prévenir les complications et à améliorer la qualité de vie du diabétique en le libérant des contraintes quotidiennes auxquelles il est assujéti.

MOTS CLES: Diabète, Insuline, Transplantations, Pompes, Pancréas bioartificiel

JURY:

PRESIDENT: M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie, Faculté Pharmacie Nantes

ASSESEURS : Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de Biochimie,
Faculté Pharmacie Nantes

Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie,
Faculté Pharmacie Nantes

Mme Catherine BOURLAND, Pharmacien, OCP Répartition, 93 587
Saint-Ouen

Adresse de l'auteur: 8, rue Mohamed Ghazi, Souissi Rabat, MAROC