

# Diabète sucré de type 1 – nouveaux développements dans l'insulinothérapie intensifiée

Philipp A. Gerber<sup>a</sup>, Daniel Zimmermann<sup>b</sup>, Giatgen A. Spinass<sup>a</sup>

<sup>a</sup> UniversitätsSpital Zürich, Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Zürich

<sup>b</sup> Endokrinologisch/Diabetologische Praxis, Affoltern am Albis

## Quintessence

- L'insulinothérapie intensifiée a été complétée par la mesure continue du glucose, qui est utile dans de nombreuses situations.
- La combinaison de la pompe à insuline et de la mesure continue du glucose améliore le contrôle de la glycémie, mais nécessite toujours l'intervention des patients.
- Une vaste palette de calculateurs de bolus est disponible pour calculer les bolus d'insuline nécessaires.
- L'insuline degludec constituera la première insuline basale d'action ultra-longue.
- La transplantation du pancréas ou des îlots de Langerhans reste toujours réservée à quelques rares patients avec transplantation rénale concomitante ou hypoglycémies sévères récidivantes.

Environ 40 000 patients en Suisse souffrent de diabète de type 1. Alors que l'incidence de la maladie n'a que légèrement augmenté au cours des dernières décennies par rapport à l'augmentation fulgurante du diabète de type 2, sa prévalence a affiché une hausse considérable. Ce constat s'explique probablement en premier lieu par la réduction constante de la mortalité, qui reste toutefois nettement plus élevée que dans la population générale [1]. Il y a 20 ans, les résultats de l'étude *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ont été publiés; ces données ont montré que l'insulinothérapie intensifiée, avec plusieurs injections quotidiennes d'insuline ou l'utilisation d'une pompe à insuline, apportait des bénéfices clairs en termes de réduction des complications du diabète [2]. Depuis lors, la qualité de vie et l'espérance de vie des personnes souffrant de diabète de type 1 n'ont cessé de s'améliorer grâce à des développements dans le domaine de la mesure glycémique et de l'insulinothérapie, ainsi qu'à une amélioration du dépistage précoce et du traitement des complications tardives de la maladie.

Cet article aborde de nouveaux aspects de l'insulinothérapie chez les patients atteints de diabète de type 1, en particulier les possibilités offertes par la mesure continue du glucose, ainsi que différents moyens visant à optimiser l'insulinothérapie.

## Optimisation du contrôle glycémique par mesure continue du glucose

Tout comme dans le diabète de type 2, où la détermination d'un objectif thérapeutique individuel a remplacé une valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> stricte au cours de ces dernières années, il faut également définir une valeur cible individuelle basée sur différents facteurs chez les patients atteints de diabète de type 1. Cette valeur cible peut aussi changer chez un même patient au cours du traitement. En général, une valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> <7% peut être considérée comme raisonnable [3]. L'expérience dans notre clinique a montré que, dans une grande cohorte de patients atteints de diabète de type 1 non sélectionnés (763 patients âgés de plus de 10 ans), une valeur moyenne d'HbA<sub>1c</sub> de 7,4% était atteignable [4].

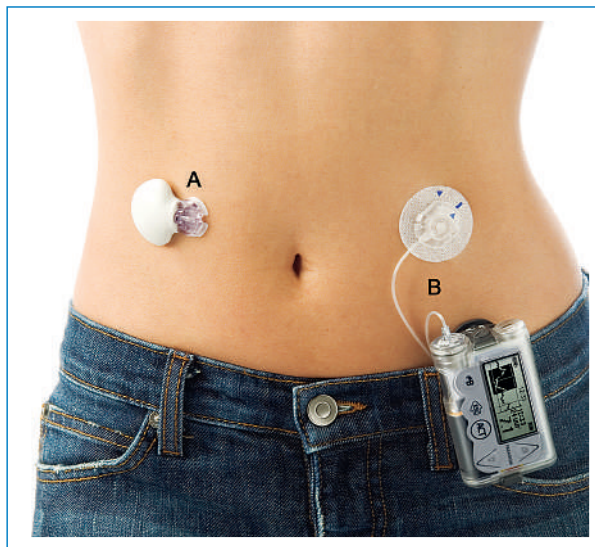
Les hypoglycémies survenant sous insulinothérapie constituent le principal facteur déterminant pour définir ou atteindre la valeur cible. Les comprendre et les éviter représente un défi pour le médecin et pour le patient. Au cabinet du médecin de famille, il n'est pas rare qu'une évaluation minutieuse laisse entrevoir des hypoglycémies fréquentes et parfois sévères chez des patients diabétiques de type 1, qui se dispensent de contrôles réguliers au motif d'un traitement soi-disant non problématique. Ces états peuvent être soupçonnés lorsque les proches du patient signalent des hypoglycémies symptomatiques dont le patient n'a pas conscience ou lorsque la valeur d'HbA<sub>1c</sub> est inexplicablement basse alors que les valeurs de glycémie auto-mesurées sont relativement élevées. La perception de l'hypoglycémie est avant tout réduite durant la nuit. Des études montrent que jusqu'à 30% des valeurs nocturnes de glycémie sont inférieures à 3,9 mmol/l chez les diabétiques de type 1 traités de manière agressive [5]. Des hypoglycémies nocturnes (avec contre-régulation consécutive) doivent tout particulièrement être soupçonnées lorsque les valeurs de glycémie sont inexplicablement élevées le matin.

Au cours des dernières années, la mesure continue du glucose par voie sous-cutanée (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS) s'est avérée être une aide diagnostique et thérapeutique potentielle pour détecter les hypoglycémies nocturnes. Cette méthode consiste à mesurer le taux de glucose dans le liquide interstitiel sous-cutané par le biais d'un capteur (dissimulé dans une aiguille), qui est posé durant plusieurs jours (changement nécessaire tous les 6 jours au maximum). Pour la majorité des dispositifs, l'intervalle de mesure s'élève à quelques secondes, avec affichage d'une valeur (moyenne) de glycémie environ toutes les 5 minutes. Le petit capteur, qui est appliqué sur la peau, peut alors



Philipp A. Gerber

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.



**Figure 1**  
Capteur de glucose fixé au corps (A), qui transmet automatiquement les valeurs de glucose mesurées à la pompe à insuline (B).

transmettre (technologie sans fil) les valeurs mesurées à un système d'affichage, par ex. à une pompe à insuline (fig. 1 [📺](#)).

Au moins toutes les 12 heures, le capteur doit être calibré au moyen de la mesure de la glycémie sanguine. Par rapport à l'automesure dans le sang, la mesure du capteur est retardée, car la compensation du taux de glucose entre le sang et le liquide interstitiel dure env. 10–20 minutes. Les concentrations de glucose mesurées par le capteur sont aussi légèrement moins précises; en effet, il faut compter sur une différence de l'ordre de 10–20% par rapport à la concentration de glucose effective, alors que l'écart ne dépasse normalement pas 10% avec les lecteurs de glycémie traditionnels [6].

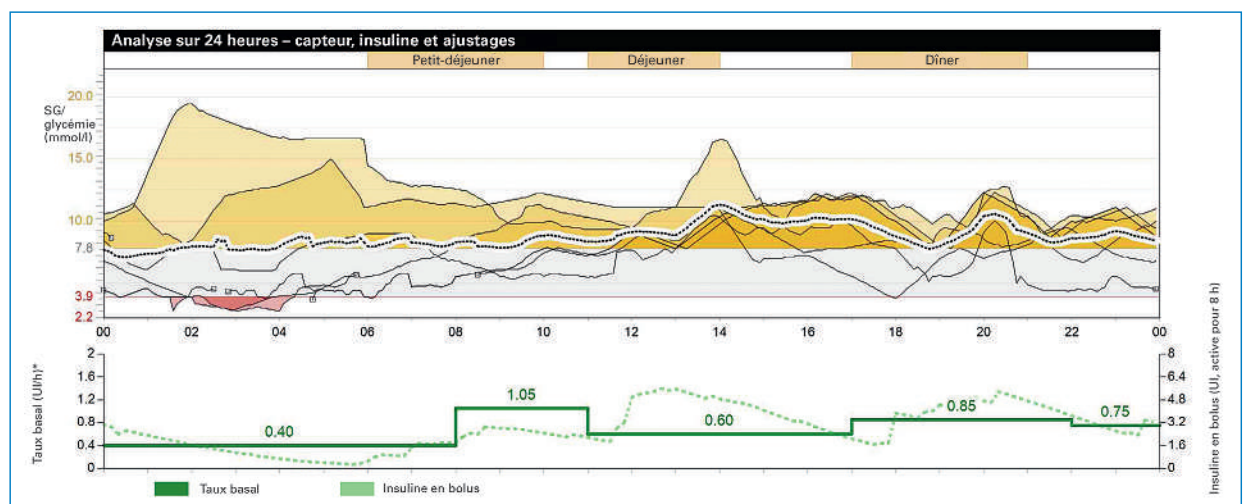
Le grand avantage de la mesure continue du glucose est qu'elle permet de détecter les changements rapides de la glycémie en dehors des mesures réalisées dans le sang par le patient. On distingue deux principaux usages:

- Pose à court terme du capteur pour mettre en évidence des fluctuations soupçonnées de la glycémie (avant tout des hypoglycémies non reconnues) et pour ajuster le schéma thérapeutique.
- Pose à long terme du capteur chez les patients souffrant d'hypoglycémies sévères récidivantes; chez ces patients, la peur des hypoglycémies empêche souvent un traitement optimal.

Un système d'alarme informe le porteur lorsque les valeurs limites sont dépassées et lorsque les taux de glucose fluctuent très rapidement. Il est plus important que le patient réagisse à ces tendances (aussi en raison de la précision moindre et des mesures retardées du glucose citées ci-dessus) qu'aux valeurs absolues (fig. 2 [📺](#)). En Suisse, la mesure continue du glucose est remboursée par les caisses-maladies chez les patients qui sont traités avec une pompe à insuline, qui souffrent d'hypoglycémies sévères récidivantes (aide extérieure nécessaire) et qui présentent une valeur d'HbA<sub>1c</sub> supérieure à 8%. L'indication pour l'utilisation du capteur doit être posée par le spécialiste en endocrinologie/diabétologie et elle doit être réévaluée après 6 mois (tab. 1 [🔍](#)). Les bénéfices apportés par la mesure continue du glucose en termes de réduction des fluctuations glycémiques et d'amélioration du contrôle métabolique ont pu être démontrés de façon saisissante dans plusieurs études [7, 8].

### Combinaison avec la pompe à insuline

En théorie, la mesure continue du glucose sur le long terme peut à la fois être combinée à de multiples injections quotidiennes d'insuline et à l'utilisation d'une pompe à insuline; toutefois, dans les faits, la combinaison avec la pompe à insuline est privilégiée et il s'agit dès lors de la seule combinaison remboursée par les caisses-maladies. L'avantage de cette combinaison est que les valeurs de glucose s'affichent directement sur l'écran de la pompe à insuline (fig. 3 [📺](#)), ce qui permet



**Figure 2**  
Exemple d'une courbe de glycémie basée sur les valeurs mesurées par un capteur de glucose durant plusieurs jours (partie supérieure de la figure) et représentation des quantités d'insuline délivrées par la pompe (partie inférieure de la figure). Il en ressort clairement une tendance à des hypoglycémies nocturnes entre 2 et 4 heures (rouge).

**Tableau 1**

Limitation de la prise en charge des coûts d'un système de mesure du glucose en continu (CGM) d'après [23].

**Uniquement chez les patients avec une pompe à insuline, aux conditions suivantes:**

En cas d'hypoglycémie sévère de degré II ou III ou en cas de formes sévères de diabète instable ayant déjà nécessité une consultation d'urgence et/ou une hospitalisation.

Valeur d'HbA<sub>1c</sub> égale ou supérieure à 8%.

Prescription uniquement par un endocrinologue/diabétologue formé à l'utilisation de la technologie CGM. Après les 6 premiers mois, une réévaluation par le médecin traitant est nécessaire.

En cas de durée d'utilisation supérieure à 6 mois, une demande de remboursement préalable auprès de l'assurance-maladie, fondée médicalement, est nécessaire.

**Figure 3**

Pompe à insuline avec représentation directe à l'écran d'une courbe basée sur les valeurs mesurées par un capteur de glucose.

(toutes les figures sont publiées avec l'aimable autorisation de Medtronic SA)

de réagir immédiatement à des fluctuations de la glycémie et, dans certains cas, contrôle directement l'administration d'insuline. La plupart des données qui démontrent l'efficacité de la mesure continue du glucose portent sur l'utilisation combinée avec une pompe à insuline; tel est également le cas pour l'étude STAR-3, dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* [9, 10]. Cette étude a randomisé des patients qui étaient initialement traités par de multiples injections quotidiennes d'insuline: soit ce traitement était maintenu soit il était délaissé au profit de la combinaison pompe à insuline/capteur de glucose. Après 1 an, ce changement a conduit à une amélioration de la valeur d'HbA<sub>1c</sub> de 8,3% à 7,5%, alors que dans le groupe contrôle, la valeur d'HbA<sub>1c</sub> s'élevait à 8,1%.

Dans la pratique, le médecin de famille peut parfois être amené à se demander à quels patients diabétiques de type 1 il faut recommander l'usage d'une pompe à insuline. Faut-il la recommander à tous les patients, à ceux ayant déjà un bon contrôle glycémique ou plutôt à ceux dont le contrôle glycémique peut encore être amélioré? En général, tout patient diabétique de type 1 faisant preuve d'une bonne adhérence thérapeutique est un

candidat potentiel et une amélioration du contrôle glycémique peut être obtenue, tout particulièrement en cas de combinaison avec un capteur. Une condition essentielle à la réussite de l'insulinothérapie par pompe est que le patient perçoive concrètement ce traitement comme une amélioration de sa qualité de vie. Le port d'une pompe à insuline à titre d'essai, qui est proposé par la majorité des consultations en diabétologie, aide souvent à prendre une décision. Chez les patients présentant un très mauvais contrôle glycémique en raison d'un manque d'observance, l'insulinothérapie par pompe suscite souvent des espoirs, qui ne se concrétisent pas par la suite. Des mesures régulières de la glycémie (également par pose d'un capteur), des calculs corrects des bolus d'insuline nécessaires et des inspections régulières du matériel constituent des conditions essentielles pour un passage réussi au traitement par pompe à insuline [11].


Bien entendu, la combinaison de la mesure continue du glucose et de la pompe à insuline fait penser à la possibilité du «pancréas artificiel». Il s'agit d'un système fermé dans lequel l'administration d'insuline par la pompe ne serait plus actionnée par le patient mais assurée automatiquement sur la base des valeurs de glucose mesurées par le capteur [12]. Une première étape dans ce sens, qui est déjà établie, est l'arrêt automatique de la pompe à insuline en cas de menace d'hypoglycémie. À l'aide d'algorithmes, il est tenté de détecter le plus tôt possible le risque d'hypoglycémie en se basant sur l'évolution de la glycémie [13]. Justement les hypoglycémies nocturnes peuvent ainsi être évitées dans de nombreux cas [14].

Toutefois, certains obstacles doivent encore être surmontés avant d'obtenir un réel système en boucle fermée («closed loop system»), qui se charge de l'intégralité de l'insulinothérapie. Parmi ces obstacles figurent des insuffisances dans les mesures du glucose effectuées par le capteur. Un autre facteur essentiel est la responsabilité que les fabricants du capteur et de la pompe à insuline doivent assumer pour un fonctionnement parfaitement sûr des deux systèmes en combinaison. Le diabétique doit pouvoir se fier totalement à la régulation automatique de l'administration d'insuline. Avant tout en cas de fluctuations rapides de la glycémie, par ex. en raison de l'ingestion d'hydrates de carbone, l'anticipation/prise préalable d'insuline par les patients est nettement supérieure à l'ajustement retardé de la

perfusion d'insuline par la pompe, sur la base des mesures effectuées par le capteur.

### Calculateur de bolus

Malgré le système de pompe, le patient doit toujours calculer quelles quantités d'insuline il doit prendre avant les repas pour pouvoir contrecarrer le plus efficacement possible la hausse attendue de la glycémie – sans surdosage ni sous-dosage. A cet effet, les calculateurs de bolus automatiques développés au cours de ces dernières années se sont avérés très utiles. Calculer correctement un bolus d'insuline avant les repas exige de la part du patient une intégration complexe de différents éléments, qui incluent la quantité consommée de glucides, leur durée d'absorption, le taux de glucose mesuré au préalable, les éventuelles activités physiques intenses après le repas, etc. Dans la pratique, par souci de simplification, les patients s'appuient dès lors plutôt sur des valeurs empiriques et utilisent des quantités d'insuline approximatives au lieu de faire le calcul de longue haleine. Des calculateurs de bolus automatiques (ABC, automated bolus calculator) peuvent accomplir cette tâche.

Les informations qui sont nécessaires pour le calcul de la quantité d'insuline la plus correcte possible sont présentées dans le tableau 2 . La plupart de ces facteurs sont spécifiques au patient et peuvent être entrés une seule fois dans le calculateur de bolus; il s'agit notamment de la valeur cible de glucose souhaitée ou de la quantité d'insuline nécessaire pour couvrir une quantité donnée de glucides ou pour abaisser la glycémie d'un certain nombre d'unités. Vu que ces algorithmes varient au cours de la journée, ils peuvent être programmés en fonction du moment de la journée – le calculateur utilise alors l'algorithme adéquat en fonction de l'heure réelle. Le patient indique également la valeur actuelle de glycémie, la quantité de glucides planifiée et, éventuellement, l'activité physique prévue. La quantité d'insuline à administrer est alors calculée en se basant sur ces renseignements.

Si le calculateur est intégré dans une pompe à insuline, il tiendra en plus compte, pour effectuer le calcul, des éventuels bolus d'insuline administrés récemment, si ceux-ci agissent encore. La valeur de glycémie peut également être transmise directement à la pompe durant la mesure, via une technologie sans fil [15]. Pour les patients non porteurs d'une pompe à insuline, des lecteurs de glycémie avec calculateur de bolus intégré sont disponibles [16]. Par ailleurs, il existe pour la majorité des plateformes de téléphonie mobile des applications qui sont capables de calculer les bolus nécessaires indépendamment des lecteurs de glycémie et des pompes à insuline. Ce qui peut faire penser à des gadgets techniques permettant au quotidien à de nombreux patients un calcul rapide, simple et suffisamment précis des quantités d'insuline à administrer. Des études randomisées ont montré que l'utilisation d'un tel calculateur était à l'origine d'une amélioration du contrôle glycémique, ainsi que d'une plus grande satisfaction thérapeutique [17].

Un problème ne doit cependant pas être oublié. Le plus difficile pour le diabétique est souvent d'estimer une quantité de glucides donnée, par ex. pour une portion de spaghettis. La pratique montre qu'une mauvaise estimation enlève naturellement tout son sens au calcul automatique du bolus. Par conséquent, les patients devraient être particulièrement bien formés à cet égard par une diététicienne.

### Nouvelle insuline

Pour les patients suivant une insulinothérapie par pompe, le développement d'une nouvelle insuline occupe l'avant de la scène. A l'aide de la pompe, une insuline ayant de courte durée d'action est administrée – une partie est délivrée en continu sous forme d'insuline basale et l'autre partie est administrée sous forme de bolus lors des repas ou pour corriger des valeurs de glycémie trop élevées. Pour les patients sous insulinothérapie intensifiée conventionnelle avec plusieurs injections quotidiennes, la cinétique de l'insuline administrée joue en revanche

**Tableau 2**

Paramètres qui peuvent être intégrés pour que le bolus d'insuline nécessaire puisse être calculé de la manière la plus exacte possible par le calculateur de bolus.

Paramètres	Entrée
Quantité d'insuline pour 10 g de glucides ingérés (à différents moments de la journée)	Unique, manuelle
Quantité d'insuline par mmol/l de diminution du glucose sanguin (à différents moments de la journée)	Unique, manuelle
Durée d'action de l'insuline	Unique, manuelle
Valeur cible de glucose sanguin	Unique, manuelle
Heure actuelle	Automatique
Insuline agissant encore	Manuelle en fonction de l'insuline administrée ou automatique en cas d'insulinothérapie par pompe
Glycémie actuelle	Manuelle ou automatique par transmission assurée par l'appareil de mesure
Quantité de glucides prévue	Manuelle en fonction du repas actuel
Activité physique	Manuelle en fonction de l'activité actuelle

un rôle majeur. Les analogues de l'insuline de courte durée d'action qui sont disponibles, à savoir lispro (Humalog®), aspart (NovoRapid®) et glulisine (Apidra®), sont les plus adéquats pour une administration sous forme de bolus d'insuline. Les analogues de l'insuline à longue durée d'action glargine (Lantus®) et détémir (Levemir®), qui ont des demi-vies nettement plus longues, sont avant tout utilisés pour couvrir les besoins basaux en insuline. La nouvelle insuline basale d'action ultra-longue degludec, dont la mise sur le marché est prévue pour 2013, promet, grâce à sa pharmacocinétique, un contrôle glycémique particulièrement stable pour une seule administration par jour. D'après les études les plus récentes, le traitement avec cette insuline permet un contrôle glycémique équivalent à celui obtenu avec d'autres insulines basales mais avec moins d'hypoglycémies nocturnes, même si le moment d'administration au cours de la journée est flexible, c.-à-d. que l'intervalle d'administration varie entre 8 et 40 heures [18, 19].

### «Boucle fermée» par transplantation du pancréas ou des îlots de Langerhans

Chez les patients diabétiques de type 1, la transplantation du pancréas ou des îlots de Langerhans constitue une alternative au «pancréas artificiel». Toutefois, ces options restent toujours réservées à une catégorie très restreinte de patients – pas uniquement en raison du manque d'organes. A cause de l'immunosuppression nécessaire dans les deux cas, la transplantation s'adresse presque exclusivement aux patients qui doivent également subir une transplantation rénale en raison d'une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, chez lesquels une immunosuppression est donc déjà nécessaire. La transplantation des îlots du pancréas n'est que rarement pratiquée de manière isolée; les indications incluent les hypoglycémies très sévères répétées et donc l'incapacité d'atteindre un contrôle glycémique relativement correct.

La transplantation du pancréas est une intervention plus lourde, qui est associée à un taux plus élevé de complications, mais qui conduit néanmoins le plus souvent à une insulino-indépendance. Par contre, après la transplantation insulaire mini-invasive, l'insulinothérapie doit souvent encore être poursuivie sous forme d'insulinothérapie basale ou pour venir à bout des pics glycémiques

postprandiaux. Même si une insulino-indépendance n'est pas obtenue, la sécrétion partielle d'insuline permet un contrôle plus stable de la glycémie et une réduction considérable du risque d'hypoglycémie [20]. La décision de réaliser une transplantation pancréatique ou insulaire est prise au cas par cas au centre de transplantation, par une équipe interdisciplinaire composée de diabétologues et de chirurgiens en transplantation, en concertation avec le patient [21].

### Perspectives

Les difficultés auxquelles la recherche est confrontée depuis des années pour développer un «pancréas artificiel» sont certainement le meilleur reflet de la complexité et de la précision de la sécrétion physiologique d'insuline. Toutefois, grâce aux développements les plus récents, la combinaison d'une pompe à insuline et d'un capteur constitue aujourd'hui un instrument efficace dans le traitement du diabète de type 1. Et les développements se poursuivent: peu avant la parution de cet article, le *New England Journal of Medicine* a publié les résultats d'une étude multicentrique randomisée ayant évalué un système totalement fermé de pancréas artificiel, qui a été utilisé dans un contexte extrahospitalier pour traiter les patients diabétiques de type 1 durant la nuit; ce traitement a résulté en un nombre moindre d'hypoglycémies nocturnes et en un meilleur contrôle glycémique par rapport à la combinaison d'une pompe à insuline et d'un capteur [22].

#### Correspondance:

Dr Philipp A. Gerber  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und klinische Ernährung  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[philipp.gerber\[at\]usz.ch](mailto:philipp.gerber[at]usz.ch)

#### Références recommandées

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66. doi:10.2337/dc13-S011.
- Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 2012;366(17):1616–24.
- Lehmann R, Gerber PA. [End-stage nephropathy in type 1-diabetes mellitus – kidney transplantation alone or combined with islet or pancreas transplantation?]. *Ther Umsch*. 2011;68(12):699–706.

Vous trouvez la liste complète des références sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).