

La Suppléance Insulinique : nouvelles insulines, nouveaux procédés d'administration

par **Éric Renard**

*Service des Maladies Endocriniennes, Hôpital Lapeyronie, F34295 Montpellier cedex 5, France.
Tél. : +33 467 338 382. Fax : +33 467 336 153. E-mail : e-renard@chu-montpellier.fr*

Reçu le 11 avril 2007

RÉSUMÉ

Le rôle démontré de la correction stricte de l'hyperglycémie pour la prévention des complications chroniques du diabète a réorienté les objectifs de la suppléance insulinique vers la recherche d'une restauration des effets de l'insulinosécrétion physiologique plutôt que de la simple survie des malades insulinopéniques et de la réduction du nombre d'injections quotidiennes d'insuline à pratiquer. La normalisation glycémique rend nécessaire la disponibilité d'une insulinothérapie incisive en période prandiale pour réduire les échappées hyperglycémiques et d'une insulinothérapie basale capable de stabiliser la glycémie en dehors des repas. La réduction du risque hypoglycémique induit constitue l'objectif corollaire au but principal d'éviter l'hyperglycémie. Les analogues rapides, par une dissociation plus rapide de leur assemblage hexamérique après leur injection ou leur perfusion sous la peau, réduisent les hyperglycémies post-prandiales, tandis que leur durée d'action raccourcie par rapport à l'insuline ordinaire minimise le risque hypoglycémique post-absorptif tardif. Les analogues lents, par leur précipitation sous la peau ou leur liaison lentement réversible à l'albumine, apportent un gain en stabilité glycémique par rapport aux insulines NPH ou cristallisées en présence de zinc.

L'insulinothérapie continue par pompe offre à la fois une plus grande stabilité glycémique que les multi-injections quotidiennes et une plus grande flexibilité dans le mode de vie. Le recours à la voie péritonéale au moyen de systèmes implantables est un moyen d'accroître la stabilité glycémique chez les sujets mal contrôlés sous insulinothérapie sous-cutanée optimisée. Le développement des capteurs de glucose apporte une information glycémique renforcée par rapport aux mesures de glycémie capillaire, qui contribue à une meilleure adaptation de l'insulinothérapie. Les premiers essais de couplage entre l'information glycémique et la délivrance d'insuline laissent entrevoir une perspective d'insulinothérapie gluco-régulée, au moins en période extra-prandiale, aboutissant à des premiers modèles de pancréas endocrine artificiel partiellement automatisé. L'alternative d'une suppléance insulinique cellulaire par transplantation de pancréas ou d'îlots de Langerhans s'est montrée prometteuse au cours de ces dernières années, mais la carence de greffons et les effets indésirables de l'immunosuppression en limitent l'application à des cas particuliers où leur rapport bénéfices/risques est positif.

SUMMARY Insulin Substitution: new insulins, new modes of delivery

The demonstrated role of the tight control of hyperglycaemia for the prevention of long-term diabetic complications has reoriented the goals of insulin supply toward the search for restoration of the effects of physiological insulin secretion rather than the simple survival of insulin deficient patients and the reduction in the number of daily insulin injections to be performed. Normal blood glucose control requires the availability of a fast-acting insulin therapy at meal time in order to reduce hyperglycaemic excursions and a basal insulin therapy able to stabilize blood glucose between meals. Reduction of induced hypoglycaemic risk represents the secondary objective

beside the main goal of avoiding hyperglycaemia. Fast-acting analogues, by a faster dissociation of their hexameric conformation after their injection or infusion in subcutaneous tissue, reduce post-meal hyperglycaemia, while their shortened duration of action versus regular insulin minimizes late post-absorptive risk of hypoglycaemia. Long-acting analogues, by their precipitation in subcutaneous tissue or their slowly reversible binding to albumin, provide a benefit on blood glucose stability versus NPH or zinc insulins. Continuous insulin therapy using pumps offers both a better blood glucose stability than multiple daily injections and a broader flexibility in life mode.

Using the peritoneal route by implantable pumps is a mean to improve blood glucose stability in poorly controlled patients in spite of optimized subcutaneous insulin therapy. The development of glucose sensors provides reinforced information on blood glucose, versus self-monitoring by capillary blood measurements, that contributes to a better adaptation of insulin therapy. First trials of connections between blood glucose data and insulin delivery open a perspective

toward glucose-modulated insulin therapy, at least in periods outside meals, leading to first models of semi-automated artificial endocrine pancreas. The alternative of a cellular insulin supply by pancreas or islet transplantation looked promising during recent years, but lack of transplants and adverse events related to immune suppression limit their use to very specific cases where benefit/risk ratio is positive.

La suppléance insulinaire est vitale à court terme pour les malades diabétiques ayant perdu toute capacité ou presque d'insulinosécrétion ; elle est nécessaire à la prévention des complications de l'hyperglycémie chronique lorsque la sécrétion des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques ne peut assurer le maintien d'une glycémie normale malgré des mesures hygiéno-diététiques et médicamenteuses stimulant l'insulinosécrétion et améliorant la sensibilité à l'insuline. Les diabètes de type 1 et de type 2 constituent les pathologies les plus fréquentes rendant compte, respectivement, de ces deux situations.

Depuis la découverte de l'insuline en 1922 et sa mise à disposition pour le traitement du diabète, la survie immédiate des malades diabétiques sévèrement insulino-péniques a été assurée. Les progrès dans son extraction et sa purification à partir des pancréas bovins et porcins, puis la synthèse de l'insuline humaine par génie génétique ont amélioré la qualité et la tolérance aux sites d'injection des solutions d'insuline, et réduit leur immunogénicité. L'addition de protamine ou de zinc aux solutions d'insuline a permis d'en retarder l'absorption et d'en prolonger l'action, diminuant ainsi le nombre d'injections quotidiennes à réaliser. La combinaison d'insuline ordinaire (d'action rapide) et d'insuline protaminée ou cristallisée en présence d'excès de zinc (d'action retardée) permet de couvrir de façon approximative les besoins insulinaires nécessaires à l'état basal et lors des prises alimentaires. Les limites de ces formulations d'insuline résident cependant, en premier lieu, dans leurs profils pharmacocinétique et pharmacodynamique reproduisant mal la stabilité de l'insulinosécrétion de base en dehors des repas et son caractère incisif en cas de prise alimentaire. La variabilité de leur action d'une injection à l'autre constitue leur autre limite en raison d'une résorption sous-cutanée peu reproductible. Celle-ci varie en effet selon le site d'injection, la profondeur de l'injection et l'état de vascularisation du site d'injection qui est fonction des conditions physiologiques et environnementales (température, activité musculaire, etc.) (Selam, 1990 ; Zinman, 1989).

En outre, l'information limitée discontinuée sur le niveau glycémique dont disposent les malades par la pratique des mesures glycémiques capillaires rend l'adaptation des doses d'insuline difficile (Renard, 2003). La pratique dans ce contexte d'une insulinothérapie visant la normalisation glycémique se marque par des hypoglycémies fréquentes et une tendance à la prise de poids par sur-

dosage itératif, comme l'ont montré l'expérience du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) et son application en pratique clinique courante (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; Chase *et al.*, 2001). L'élaboration de dispositifs miniaturisés portables – les pompes à insuline – assurant une perfusion continue et modulable d'insuline ordinaire a permis de réduire les écarts glycémiques par un ajustement plus précis de l'insuline administrée (Pickup & Keen, 2002). Les résultats obtenus par multi-injections quotidiennes ou par pompes restent cependant éloignés de la restauration d'un contrôle glycémique proche de la physiologie (Selam & Charles, 1990). Une prévention significative des complications chroniques de l'hyperglycémie en résulte malgré tout au long cours, de façon parallèle au niveau de glycation de l'hémoglobine des hématies (HbA1c) (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993). La qualité de vie des malades traités de cette façon n'est toutefois pas améliorée par rapport à la réalisation d'une insulinothérapie plus sommaire (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1996).

La suppléance insulinaire innovante vise trois objectifs : réduire les excursions hyperglycémiques pour prévenir au mieux les complications liées à l'hyperglycémie chronique ou leur aggravation, limiter le risque d'hypoglycémies lors de la recherche de la normoglycémie et améliorer la qualité de vie liée au diabète et à son traitement (Renard, 2002). L'atteinte de ces objectifs repose sur la disponibilité de moyens d'insulinothérapie plus performants car mimant mieux l'insulinosécrétion physiologique, la mise au point de moyens d'information plus continue sur le niveau glycémique et l'élaboration de méthodes d'ajustement plus fin de l'administration d'insuline selon le niveau et la variation glycémique.

MOYENS INNOVANTS D'INSULINOTHÉRAPIE

L'amélioration des performances de l'insulinothérapie concerne tant son efficacité à répondre aux besoins accrus lors des prises alimentaires que sa capacité à stabiliser la glycémie en dehors des phases prandiales.

Lors de la prise alimentaire, l'apport d'insuline doit permettre une action rapide, adaptée à la durée de l'absorption glucosée et reproductible. Le développement des analogues de l'insuline d'action rapide a apporté une réponse adéquate à ces impératifs que l'insu-

line ordinaire, dite « rapide », ne satisfaisait pas. Ces molécules, insulines lispro, aspart et glulisine, conservent en effet l'action hypoglycémiant de l'insuline, mais les modifications apportées à la structure primaire de l'insuline en modifiant la conformation moléculaire de telle sorte que la dissociation de leur assemblage hexamérique en solution se fait plus rapidement en dimères puis en monomères actifs dans le tissu sous-cutané. Il en résulte une absorption et une action plus rapide et moins variable. Les études cliniques ont documenté ce gain pharmacocinétique et pharmacodynamique en montrant une moindre ascension glycémique post-prandiale qu'après une injection sous-cutanée d'insuline ordinaire, mais également une action hypoglycémiant moins durable, prévenant le risque d'hypoglycémie au-delà de la quatrième heure après l'injection (Raskin *et al.*, 2000 ; Lalli *et al.*, 1999). La variabilité glycémique sur la journée et d'un jour à l'autre en est significativement réduite (Colombel *et al.*, 1999). L'utilisation de ces analogues rapides en perfusion sous-cutanée par pompe illustre le mieux ce progrès combiné en termes de réduction des fluctuations glycémiques extrêmes et de stabilité glycémique globale, qui se traduit par un meilleur contrôle glycémique mesurable sur l'HbA1c (Zinman *et al.*, 1997 ; Melki *et al.*, 1998 ; Renner *et al.*, 1999 ; Johansson *et al.*, 2000) (Tableau I). La contrainte liée à la multiplication des injections d'insuline pour couvrir chaque prise alimentaire hyperglycémiant peut cependant constituer un frein à leur utilisation, avec un risque d'omission en cas de prises alimentaires multiples comme chez les enfants.

Une solution alternative à la pratique multi-quotidienne d'injections d'analogues rapides de l'insuline, pour les sujets qui ne souhaitent pas recourir à une pompe à insuline, pourrait être le recours à l'insuline inhalée. La membrane alvéolo-capillaire propose en effet une surface large pour l'absorption d'insuline, proche de

celle d'un court de tennis. Sa faible épaisseur favorise une diffusion rapide vers le plasma. Faire parvenir l'insuline à ce niveau pulmonaire profond rend cependant nécessaire une formulation de l'insuline sous forme de particules ou de gouttelettes suffisamment volatiles pour ne pas s'arrêter au niveau laryngo-trachéal ou bronchique (Patton *et al.*, 1992 ; Owens *et al.*, 2003) (Tableau II). Malgré les progrès accomplis pour atteindre cet objectif, au mieux 15 à 20 % de ces formulations d'insuline inhalée parviennent effectivement à être absorbées (Owens *et al.*, 2003). Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'insuline inhalée est proche de celui des analogues rapides pour la rapidité et la variabilité, mais plus durable (Farr *et al.*, 2000 ; Rave *et al.*, 2000 ; Heinemann *et al.*, 2000 ; Rave *et al.*, 2005a, b). Ce profil est perturbé chez les sujets fumeurs avec une absorption accrue (Himmelmann, *et al.*, 2003) et chez les sujets asthmatiques ou porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive avec une absorption réduite (Henry *et al.*, 2003). Les études comparatives cliniques entre insuline ordinaire et insuline inhalée ont montré une efficacité similaire sur le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 1 (Skyler *et al.*, 2005 ; Garg *et al.*, 2006). Le suivi des paramètres fonctionnels pulmonaires n'a pas révélé jusqu'à présent d'altération durable ou irréversible (Owens *et al.*, 2003). Une production accrue d'anticorps anti-insuline a été rapportée chez les diabétiques de type 1 utilisateurs d'insuline inhalée, sans conséquence identifiable néanmoins sur l'action insulinaire (Owens *et al.*, 2003). Une vigilance reste indispensable pour s'assurer de l'innocuité au long cours de ce mode d'insulinothérapie. Des comparaisons cliniques exclusivement entre insuline inhalée et analogues rapides de l'insuline doivent également faire l'objet d'essais pour explorer leur similitude d'action thérapeutique.

TABLEAU I. – Études comparant l'analogue lispro (LP) à l'insuline ordinaire (ORD) utilisés pour la perfusion continue sous-cutanée d'insuline chez des patients diabétiques de type 1.

Auteurs	Références	Nombre de cas	Plan de l'essai (durée)	HbA1c (%)	Écart-type glycémique (mmol/L)	Hypoglycémies/mois (définition)
Zinman <i>et al.</i>	<i>Diabetes</i> , 1997, 46, 440-443	30	Double aveugle, croisé (2 × 3 mois)	LP : 7,66 ± 0,13 ORD : 8,00 ± 0,16 (p = 0,0041)	ND	(< 3 mmol/L) LP : 6,0 ± 0,9 ORD : 7,6 ± 1,0 (NS)
Melki <i>et al.</i>	<i>Diabetes Care</i> , 1998, 21, 977-982	39	Ouvert, croisé (2 × 3 mois)	(ΔHbA1c) LP : - 0,62 ± 0,13 ORD : - 0,09 ± 0,15 (p = 0,01)	LP : 3,44 ± 0,10 ORD : 3,80 ± 0,10 (p < 0,0001)	(< 2 mmol/L) LP : 0,05 ± 0,05 ORD : 0,47 ± 0,19 (p < 0,05)
Renner <i>et al.</i>	<i>Diabetes Care</i> , 1999, 22, 784-788	113	Ouvert, croisé (2 × 4 mois)	LP : 6,8 ± 0,9 ORD : 6,9 ± 1,0 (p < 0,02)	ND	(< 3,5 mmol/L) LP : 12,4 ± 13,9 ORD : 11,0 ± 11,2 (NS)
Johansson <i>et al.</i>	<i>Diabetes Metab.</i> , 2000, 26, 192-196	41	Ouvert, croisé (2 × 2 mois)	LP : 7,4 ORD : 7,6 (p = 0,047)	LP = 3,6 R : 3,9 (p = 0,012)	(< 3 mmol/L) LP : 9,7 ORD : 8,0 (NS)

ND : non disponible. NS : différence non significative.

TABLEAU II. – Différents systèmes pour l'inhalation d'insuline.

Dispositif	Nektar/Exubera	AER _x IDMS	Aerodose Inhaler	Advanced Inhalation Research	Medtone/Technosphere
Type de dispositif	Inhalateur de poudre sèche	Inhalateur de gouttelettes brumisées	Inhalateur d'insuline sous forme liquide	Inhalateur de poudre sèche	Inhalateur de poudre sèche à haute impédance
Fabricants	Nektar Therapeutics Pfizer Inc, Aventis Pharma	Aradigm corp, Novo Nordisk A/S	Aerogen Inc	Alkermes, Eli-Lilly	Mannkind Biopharmaceuticals
Type d'insuline	Poudre d'insuline	Insuline liquide	Insuline liquide (Humalin I®)	Poudre d'insuline	Poudre d'insuline
Présentation de l'insuline	Blisters de 1 ou 3 mg (28 ou 84 UI)	Bandelettes (équivalent d'1 UI d'insuline sous-cutanée)	50 UI/ml	Capsules de 0,9 ou 2,6 mg (équivalents de 2 ou 6 UI d'insuline sous-cutanée)	Capsules de 6, 12 ou 24 UI (équivalents de 2, 4 ou 8 UI d'insuline sous-cutanée)
MMAD (µm)	3	2	3,3	1-3	3,3
Activation par l'inspiration	Non	Oui	Oui	Oui	Non

MMAD : *mass median aerodynamic diameter of insulin particles* (diamètre aérodynamique moyen des particules d'insuline).

Améliorer la stabilité d'action basale de l'insuline constitue le deuxième objectif recherché, au vu des profils d'action «en cloche», et très variables d'un jour à l'autre, des insulines protaminées (NPH) ou zinc cristallisées. Une première solution est la mise au point d'analogues d'insuline d'action retardée et prolongée. À l'inverse des analogues d'action rapide et courte, ces analogues longs doivent être lentement absorbés depuis leur site d'injection sous-cutanée. L'analogue glargine répond à cette caractéristique par sa précipitation sous la peau à pH physiologique qui correspond à son point isoélectrique, alors qu'il est soluble en solution à pH acide. Les cristaux ainsi formés dans le tissu sous-cutané se dissocient de façon étalée sur environ 24 heures, permettant d'assurer ainsi une imprégnation insulinaire stable sur cette durée. L'autre analogue lent disponible, l'insuline detemir, par l'acylation de la molécule avec des acides gras, possède une action différée et prolongée par sa liaison à l'albumine sous-cutanée et plasmique, suivie d'une lente dissociation. Les études cliniques ont validé l'action insulinaire stable et prolongée de ces analogues, injectés une à deux fois par jour. Il en résulte un meilleur contrôle de la glycémie à l'état basal qu'avec les insulines NPH ou zinc cristallisées, avec une plus grande stabilité et une meilleure reproductibilité (Vague *et al.*, 2003 ; Ashwell *et al.*, 2006). La réduction des échappées hyperglycémiques à distance des injections, notamment en fin de nuit, et des hypoglycémies à leur pic d'action, très étalé, caractérise l'utilisation clinique de ces analogues (Ratner *et al.*, 2000 ; Hermansen *et al.*, 2001). Peut-être par une action plus sélective au niveau du foie qu'au niveau adipocytaire, l'analogue detemir induit en outre une moindre prise de poids que les insulines NPH.

Une solution alternative aux analogues longs est le recours aux pompes à insuline pour assurer une couverture basale des besoins en insuline. Cette option a l'avan-

tage de permettre une modulation plus fine, programmable, des apports d'insuline à l'état basal. Elle impose en échange la contrainte du port permanent d'un dispositif de perfusion, miniaturisé mais jugé encore encombrant par certains. Le développement en cours de micro-pompes diffusant l'insuline directement à partir du réservoir sans recours nécessaire à un cathéter pourrait améliorer l'acceptabilité du traitement par pompe. Les comparaisons cliniques entre multi-injections d'analogues longs et rapides et pompes à insuline n'ont jusqu'à présent utilisé que l'insuline glargine (Renard, 2005) (Tableau III). Leurs résultats chez l'enfant donnent un avantage à la pompe en termes d'HbA1c et de profil glycémique quotidien. Chez l'adulte, les résultats sont moins univoques, la pompe montrant dans certains travaux une meilleure stabilité glycémique et moins d'amplitude hyperglycémique, sans différence sur l'HbA1c. Dans le diabète de type 2, aucune différence n'a été objectivée, mais une seule étude a évalué cette comparaison (Herman *et al.*, 2005). Une approche originale est le recours à la perfusion intra-péritonéale d'insuline au moyen de pompes implantées programmables (Fig. 1) ou de cathéters péritonéaux implantés auxquels sont connectés des pompes portables (Renard, 2002). La voie péritonéale offre un profil d'action plus proche de la physiologie que la voie sous-cutanée, avec une plus grande reproductibilité. Les données comparatives montrent une plus grande stabilité glycémique au moyen de la perfusion intra-péritonéale, avec une réduction importante de l'incidence des hypoglycémies sévères, mais un bénéfice inconstant sur l'HbA1c (Renard & Schaepelynck-Belicar, 2007). Outre un niveau insulémique plus faible lié à la diffusion pré-hépatique prédominante de l'insuline, la restauration de la réponse du glucagon à l'hypoglycémie intervient dans la réduction du risque hypoglycémique (Nathan *et al.*, 1996 ; Oskarsson *et al.*, 2000). Les contrain-

Tableau III. – Études comparant la perfusion continue sous-cutanée d'insuline (PCSCI) utilisant un analogue d'action rapide à des injections multi-quotidiennes d'insuline (MQI) utilisant des analogues d'action rapide et lente chez des patients diabétiques de type 1.

Auteurs et références	Nombre de cas (types) Durée d'étude Plan d'étude	Insulines utilisées en MQI	Analogues d'insuline utilisées en PCSCI	HbA1c (%) en fin d'étude PCSCI vs. MQI	Autres résultats
Bolli <i>et al.</i> <i>Diabetes</i> 2004, 53 (Suppl. 2), A107-A108	57 (A) 6 mois Randomisé	Glargine + lispro	Lispro	7,0 vs. 7,2 (NS)	<i>Pas de différence :</i> Glycémie moyenne, index MAGE, hypoglycémies
Lepore <i>et al.</i> <i>Diab. Nutr. Metab.</i> , 2004, 17, 84-89	48 (A) 1 an Non Randomisé	Glargine + lispro	Lispro	8,0 vs. 7,8 (NS)	<i>Pas de différence :</i> Hypoglycémies <i>PCSCI :</i> Index MAGE plus faible
Hirsch <i>et al.</i> <i>Diabetes Care</i> , 2005, 28, 533-538	100 (A) 10 semaines Randomisé (croisé)	Glargine + lispro	Aspart	7,1 vs. 7,3 (NS)	<i>Pas de différence :</i> Hypoglycémies <i>PCSCI :</i> Fructosamine et glycémie sur 24 h plus basses
Doyle <i>et al.</i> <i>Diabetes Care</i> , 2004, 27, 1554-1558	32 (E) 16 semaines Randomisé	Glargine + aspart	Aspart	7,2 vs. 8,1 (p < 0,05)	<i>PCSCI :</i> Profil glycémique journalier et doses d'insuline plus basses <i>Pas de différence :</i> Hypoglycémies, qualité de vie
Sciaffini <i>et al.</i> <i>Diabetes Metab. Res. Rev.</i> , 2005, 21, 347-352	36 (E) 6-12 mois Rétrospectif	Glargine + ordinaire	Lipro ou aspart	PCSCI : 8,5 => 7,6 (p < 0,05) MIQ : 8,9 => 8,3 (NS)	
Alemzadeh <i>et al.</i> <i>Pediatrics</i> , 2004, 114, 91-95	40 (A) 1 an Cas contrôles appariés sur l'âge et le sexe	Glargine + lispro	Lispro	PCSCI : 8,4 => 7,8 (p < 0,002) MQI : 8,5 => 8,2 (NS)	<i>Pas de différence :</i> Hypoglycémies

Types de patients : A (pour adultes) ; E (pour enfants et adolescents). NS : pas de différence significative.
MAGE : amplitude moyenne des excursions glycémiques.

tes liées à la chirurgie, au coût et aux nécessités d'utilisation d'une formulation spécifique d'insuline concentrée et stabilisée et d'un encadrement par des équipes très spécialisées ont cependant limité le recours à l'insulinothérapie intra-péritonéale. Les sujets en échec d'une insulinothérapie sous-cutanée par pompe, soit en raison d'une altération de l'absorption sous-cutanée d'insuline, soit en raison d'une propension aux hypoglycémies sévères fréquentes ou à l'instabilité glycémique marquée conduisant à des hospitalisations à répétition, constituent actuellement les indications proposées à ce mode d'insulinothérapie (Renard & Schaepelynck-Belicar, 2007).

MOYENS INNOVANTS DE MESURE GLYCÉMIQUE CONTINUE

La disponibilité d'une information renforcée, au mieux en continu et en temps réel, sur le niveau glycémique représente un moyen potentiel d'améliorer le contrôle glycémique en permettant un ajustement plus fin de l'insulinothérapie. Le premier système assurant une

mesure continue du glucose interstitiel sous-cutané au moyen d'un capteur à la glucose-oxydase et fournissant une information estimée sur la glycémie, par étalonnage des données mesurées sur la glycémie capillaire, a été commercialisé en 1999 (CGMS[®], MiniMed-Medtronic, Northridge, CA, USA) (Mastrototaro, 2000). Bien que procurant des données rétrospectives à la manière d'un enregistrement "Holter", l'exploitation de ce système a permis d'améliorer les résultats de l'insulinothérapie, essentiellement par pompe, par son adaptation à partir des données recueillies (Bode *et al.*, 1999 ; Kaufman *et al.*, 2001). Ce dispositif permet aussi d'identifier certaines erreurs de gestion de l'insulinothérapie (apport nocturne, doses prandiales, adaptation à l'activité physique, correction des hypoglycémies), capables de correction par des mesures éducatives. Des systèmes fournissant une information estimée sur la glycémie en continu et presque en temps réel deviennent disponibles ou sont en cours d'expérimentation (Renard, 2002). Bien qu'encore peu évalués concernant leur impact sur le contrôle glycémique, ils sont porteurs légitimes d'espoir d'une meilleure modulation de l'insulinothérapie, surtout par pompe.

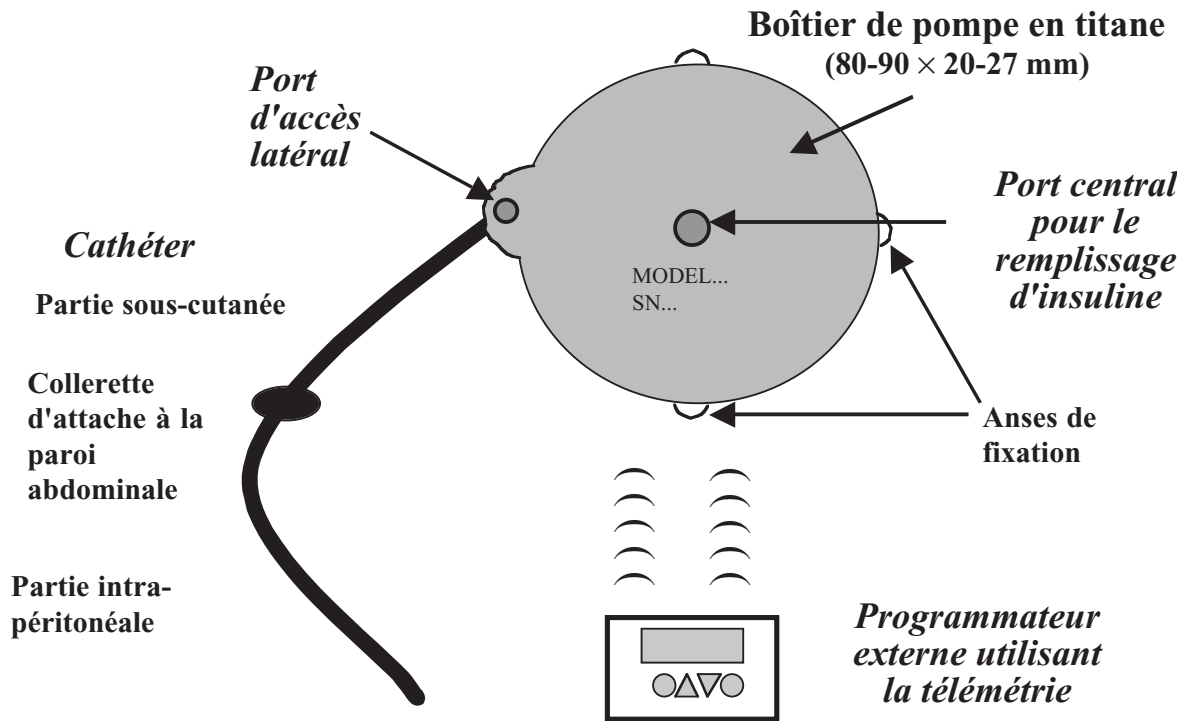


FIG. 1. – Schéma de pompe à insuline implantable pour la perfusion intra-péritonéale.

En outre, ils ont permis des premiers essais d'adaptation automatisée, selon des algorithmes pré-établis, de la délivrance d'insuline par pompe utilisant la voie sous-cutanée ou la voie péritonéale, réalisant des premiers modèles de pancréas endocrine artificiel portable ou implanté (Hovorka, 2006)).

L'INSULINOTHÉRAPIE BIOLOGIQUE PAR TRANSPLANTATION D'ORGANE OU CELLULAIRE

La difficulté d'assurer une délivrance insulinique physiologique au moyen de systèmes artificiels, injecteurs ou perfuseurs, a conduit à l'essai de transplantation de pancréas ou d'îlots pancréatiques capables de rétablir une insulinosécrétion adaptée aux variations glycémiques. Cette solution constitue, de fait, une suppléance insulinique cellulaire.

La greffe réussie du pancréas rétablit une glycémie normale dont la durée est fonction de la tolérance immunologique du greffon par le sujet transplanté. Cette réussite dépend donc de la prise continue d'immunosuppresseurs. Les résultats actuels de la greffe pancréatique affichent une survie du greffon de plus de 80 % à un an et de l'ordre de 70 % à cinq ans (Ryan *et al.*, 2006). Le bénéfice est impressionnant sur la stabilisation des complications du diabète et en termes de qualité de vie (Landgraf, 1996)). La morbidité liée à l'intervention n'est néanmoins pas négligeable et la survie des patients

n'est pas constamment améliorée. Une revue de l'expérience américaine de 1995 à 2000 comparant la survie des sujets greffés par rapport à celle des sujets restés en liste d'attente montre ainsi une surmortalité à 4 ans des sujets greffés de pancréas seul ou de pancréas après rein (Venstrom *et al.*, 2003). Les sujets simultanément greffés du rein et du pancréas affichent par contre un bénéfice significatif à 4 ans en termes de survie par rapport aux non-greffés. La double transplantation simultanée est ainsi actuellement la seule indication approuvée de façon unanime de greffe du pancréas (Ryan *et al.*, 2006). Les limites de disponibilité des pancréas à greffer et des équipes de transplantation pour effectuer les greffes représentent en outre des obstacles réels au recours à la greffe du pancréas comme solution thérapeutique pour le diabète insulino-pénique.

La transplantation d'îlots de Langerhans est séduisante dans son concept par son caractère non chirurgical, réduisant d'autant le risque morbide. Sa faisabilité dépend cependant de contraintes multiples (Ryan *et al.*, 2006). Les premières sont de disposer de pancréas prélevés chez des sujets en état de mort cérébrale et de pouvoir extraire les îlots de façon rapide et efficace puis les implanter sans délai excessif. L'implantation par injection dans le système veineux porte hépatique nécessite un savoir-faire interventionnel, le plus souvent radiologique. L'induction d'une immunotolérance efficace et bien tolérée est indispensable d'emblée et de façon durable. L'équipe d'Edmonton est parvenue à améliorer de façon spectaculaire la réussite des greffes d'îlots en conjuguant

la transplantation d'une masse suffisamment importante d'îlots, par injections successives à partir d'extractions réalisées sur plusieurs pancréas en quelques semaines, une immunosuppression puissante sans corticoïdes et le recrutement de sujets diabétiques instables non urémiques de poids corporel faible. Une insulino-indépendance rapportée en 2000 de 100 % obtenue dans une série consécutive de sept sujets a constitué une performance exceptionnelle, les résultats antérieurement publiés sur 425 greffes réalisées entre 1990 et 1999 se limitant à 8 % d'insulino-indépendance (Shapiro *et al.*, 2000). Des résultats proches ont pu être reproduits par d'autres équipes utilisant le même protocole qu'à Edmonton. Avec cinq années de recul, les performances de la transplantation d'îlots à Edmonton apparaissent cependant moins positives : seuls 10 % des sujets sont toujours insulino-indépendants, environ 10 % des procédures d'implantation se sont compliquées d'hémorragies hépatiques, l'immunosuppression a occasionné de fréquentes complications, les complications du diabète n'ont pas été résolutes et se sont même aggravées dans certains cas, une majorité des sujets nécessitent la prise d'anti-hypertenseurs et d'hypolipémiants (Ryan *et al.*, 2005).

PERSPECTIVES DE LA SUPPLÉANCE INSULINIQUE

Les données actuelles des essais de suppléance cellulaire de l'insulinosécrétion par transplantation pancréatique ou d'îlots de Langerhans laissent penser qu'en dehors de cas très particuliers, et en raison de la carence de greffons, la suppléance insulinique artificielle restera encore la règle pour la décennie à venir au moins et pour la plupart des malades. L'administration continue d'analogues de l'insuline d'action rapide devrait l'emporter sur les injections discontinues en raison de la flexibilité du mode de vie et d'alimentation qu'elle permet, mais aussi de sa meilleure efficacité sur le contrôle glycémique. La disponibilité croissante attendue de systèmes de mesure glycémique en temps réel, qu'ils soient implantés et fonctionnent en continu ou qu'ils soient non invasifs et facilement utilisables à la demande, devrait accentuer la tendance au recours à l'insulinothérapie continue, car aisément modulable. La miniaturisation des systèmes perfuseurs, réduits à un matériel consommable à type de réservoir d'insuline à délivrance transcutanée programmable, promet de lever les réticences actuelles de nombreux sujets à dépendre d'un matériel encore encombrant. L'asservissement de l'administration d'insuline aux variations glycémiques mesurées par les futurs capteurs de glucose implantables devrait poser peu de problèmes pour réguler les apports de base. Par contre, les impératifs de la couverture insulinique prandiale laissent penser qu'une intervention humaine restera nécessaire pour anticiper la montée glycémique post-absorptive immédiate. Plus qu'une véritable prothèse pancréatique endocrine, le pancréas artificiel ambulatoire sera donc sans doute la combinaison semi-automatisée d'un mini-perfuseur d'insuline et d'un micro-capteur de glucose.

BIBLIOGRAPHIE

- Ashwell S. G., Amiel S. A., Bilous R. W., Dashora U., Heller S. R., Hepburn D. A., Shuter S. D., Stephens J. W. & Home P. D., Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.*, 2006, 23, 285-292.
- Bode B. W., Gross T. M., Thornton K. R. & Mastrototaro J. J., Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1999, 46, 183-190.
- Chase H. P., Lockspeiser T., Peery B., Shepherd M., MacKenzie T., Anderson J. & Garg S. K., The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24, 430-434.
- Colombel A., Murat A., Krempf M., Kuchly-Anton B. & Charbonnel B., Improvement of blood glucose control in Type 1 diabetic patients treated with lispro and multiple NPH injections. *Diabet. Med.*, 1999, 16, 319-324.
- Farr S. J., McElduff A., Mather L. E., Okikawa J., Ward M. E., Gonda I., Licko V. & Rubsam R. M., Pulmonary insulin administration using the AERx™ system: physiological and physiochemical factors influencing insulin effectiveness in healthy fasting subjects. *Diabetes Technol. Therapeutics*, 2000, 2, 185-197.
- Garg S., Rosenstock J., Silverman B. L., Sun B., Konkoy C. S., De La Pena A. & Muchmore D. B., Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation powder *versus* injectable insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2006, 49, 891-899.
- Heinemann L., Klappoth W., Rave K., Hompesch B., Linkeschowa R. & Heise T., Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1343-1347.
- Henry R. R., Mudaliar S. R., Howland W. C. III, Chu N., Kim D., An B. & Reinhardt R. R., Inhaled insulin using the AERx Insulin Diabetes Management System in healthy and asthmatic subjects. *Diabetes Care*, 2003, 26, 764-769.
- Herman W. H., Ilag L. L., Johnson S. L., Martin C. L., Sinding J., Al Harthi A., Plunkett C. D., LaPorte F. B., Burke R., Brown M. B., Halter J. B. & Raskin P., A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion *versus* multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1568-1573.
- Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., Kristensen A., & Axelssen M., Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*, 2001, 24, 296-301.
- Himmelman A., Jendle J., Mellen A., Petersen A. H., Dahl U. L. & Wollmer P., The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care*, 2003, 26, 677-682.
- Hovorka R., Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet. Med.*, 2006, 23, 1-12.
- Johansson U. B., Adamson U. C. K., Lins P. E. S., Wredling R. A. M., The Swedish multicenter lispro insulin study. Improved blood glucose variability, HbA1c and less insulin requirement in IDDM patients using lispro in CSII. *Diabetes Metab.*, 2000, 26, 192-196.
- Kaufman F. R., Gibson L. C., Halvorson M., Carpenter S., Fisher L. K. & Pitukcheewanont P., A pilot study of the continuous glucose monitoring system. Clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2001, 24, 2030-2034.
- Lalli C., Ciofetta M., Del Sindaco P., Torlone E., Pampanelli S., Compagnucci P., Cartechini M. G., Bartocci L., Brunetti P.

- & Bolli G. B., Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*, 1999, 22, 468-477.
- Landgraf R., Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia*, 1996, 39, 1415-1424.
- Mastrototaro J. J., The MiniMed continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol. Ther.*, 2000, 2 (Suppl. 1), S13-S18.
- Melki V., Renard E., Lassmann-Vague V., Boivin S., Guerci B., Hanaire-Broutin H., Bringer J., Belicar P., Jeandier N., Meyer L., Blin P., Augendre-Ferrante B. & Tauber J. P., Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care*, 1998, 21, 977-982.
- Nathan D. M., Dunn F. L., Bruch J., McKittrick C., Larkin M., Haggan C., Lavin-Tompkins J., Norman D. & Simon D., Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am. J. Med.*, 1996, 100, 412-417.
- Oskarsson P. R., Lins P. E., Backman L. & Adamson U. C., Continuous intraperitoneal insulin infusion partly restores the glucagon response to hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab.*, 2000, 26, 118-124.
- Owens D. R., Zinman B. & Bolli G., Alternative routes of insulin delivery. *Diabet. Med.*, 2003, 20, 886-898.
- Patton J. S., Bukar J. & Nagarajan S., Inhaled insulin. *Advanced Drug Delivery Rev.*, 1992, 8, 179-196.
- Pickup J. & Keen H., Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, 593-598.
- Raskin P., Guthrie R. A., Leiter L., Riis A. & Jovanovic L., Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, 583-538.
- Ratner R. E., Hirsch I. B., Neifing J. L., Garg S. K., Mecca T. E. & Wilson C. A., Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, 639-643.
- Rave K. M., Heise T., Pfützner A., Steiner S. & Heinemann L., Results of a dose-response study with a new pulmonary insulin formulation and inhaler. *Diabetes*, 2000, 49 (Suppl. 1), A7.
- Rave K., Bott S., Heinemann L., Sha S., Becker R. H. A., Willavize S. A. & Heise T., (a) Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1077-1082.
- Rave K. M., Nosek L., De La Pena A., Seger M., Ernest II C. S., Heinemann L., Batycky R. P. & Muchmore D. B., (b) Dose response of inhaled dry-powder insulin and dose equivalence to subcutaneous insulin lispro. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2400-2405.
- Renard E., Implantable closed loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2002, 2, 708-716.
- Renard E., Insulin therapy by insulin pump: continuous or conventional self-blood glucose monitoring? *Diabetes Metab.*, 2003, 29, 2S54-2S62.
- Renard E., Intensive insulin therapy today: "basal-bolus" using multiple daily injections or CSII? *Diabetes Metab.*, 2005, 31, 4S40-4S44.
- Renard E. & Schaepelynck-Belicar P., On behalf of the EVADIAC group. Implantable insulin pumps: a position statement about their clinical use. *Diabetes Metab.*, 2007, 33, 158-166.
- Renner R., Pfützner A., Trautmann M., Harzer O., Sauter K. & Landgraf R., Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. *Diabetes Care*, 1999, 22, 784-788.
- Ryan E. A., Paty B. W., Senior P. A., Bigam D., Alfadhli E., Kneteman N. M., Lakey J. R. & Shapiro A. M., Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*, 2005, 54, 2060-2069.
- Ryan E. A., Bigam D., Shapiro A. M., Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes. Metab.*, 2006, 8, 1-7.
- Selam J. L. & Charles M. A., Devices for insulin administration. *Diabetes Care*, 1990, 13, 955-979.
- Shapiro A. M., Lakey J. R., Ryan E. A., Korbutt G. S., Toth E., Warnock G. L., Kneteman N. M. & Rajotte R. V., Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 230-238.
- Skyler J. S., Weinstock R. S., Raskin P., Yale J. F., Barrett E., Gerich J. E., Gerstein H. C. & The Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1630-1635.
- 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.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 1996, 19, 195-203.
- Vague P., Selam J. L., Skeie S., De Leeuw I., Elte J. W., Haahr H., Kristensen A. & Draeger E., Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*, 2003, 26, 590-596.
- Venstrom J. M., McBride M. A., Rother K. I., Hirshberg B., Orchard T. J. & Harlan D. M., Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA*, 2003, 290, 2817-2823.
- Zinman B., The physiologic replacement of insulin. An elusive goal. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 363-370.
- Zinman B., Tildesley H., Chiasson J. L., Tsui E. & Strack T., Insulin lispro in CSII: results of double-blind crossover study. *Diabetes*, 1997, 46, 440-443.