



HAL
open science

De la pompe à insuline au pancréas artificiel

Estelle Habot

► **To cite this version:**

Estelle Habot. De la pompe à insuline au pancréas artificiel . Sciences pharmaceutiques. 2017.
dumas-01555536

HAL Id: dumas-01555536

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01555536>

Submitted on 4 Jul 2017

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

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

THESE

**PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE**

Le Vendredi 23 Juin 2017

Par Madame Estelle HABOT

Née le 23/03/1989 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

De la Pompe à insuline au Pancréas artificiel

JURY :

Président : Monsieur Philippe PICCERELLE

**Membres : Monsieur Thierry AUGIER
Monsieur Philippe TONDA
Madame Joëlle BOSCHI**

THESE

**PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE**

Le Vendredi 23 Juin 2017

Par Madame Estelle HABOT

Née le 23/03/1989 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

De la Pompe à insuline au Pancréas artificiel

JURY :

Président : Monsieur Philippe PICCERELLE

**Membres : Monsieur Thierry AUGIER
Monsieur Philippe TONDA
Madame Joëlle BOSCHI**

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements aux personnes qui m'ont aidée à la réalisation de cette thèse et qui m'ont apporté tout leur soutien au cours de ce long périple d'étudiant. Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener mes études à terme et rédiger cette thèse.

En premier lieu, je remercie infiniment mon Directeur de thèse Monsieur Thierry Augier, maître de conférence de biochimie à la faculté de pharmacie de Marseille, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de la thèse. Je suis ravie d'avoir pu travailler ma thèse en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir, me conseiller et me pousser à la rédaction de ma thèse. Il a été présent, non seulement au moment de la rédaction de celle-ci, mais durant tout mon parcours d'étudiant. Il s'agit d'un enseignant qui s'est toujours impliqué pour tous ses étudiants et sans lui, la filière officine ne serait pas ce qu'elle est maintenant. Nous avons énormément de chance d'avoir un enseignant comme Mr Augier, qui nous enseigne avec passion et grand intérêt.

Aujourd'hui si j'ai choisi d'étudier ma thèse sur le Diabète, c'est certainement grâce à Mr Augier qui a su me transmettre son grand intérêt pour ce sujet.

Je remercie mon Président de thèse, Monsieur Philippe Piccerelle, Professeur à la faculté de pharmacie de Marseille, dans le département bio ingénierie pharmaceutique, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse ; sans lui, aujourd'hui je ne pourrais la soutenir. Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Je tiens à remercier les deux membres extérieurs qui ont accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Tout d'abord, le Docteur Philippe Tonda, pharmacien titulaire, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse, pour m'avoir donné la chance de pouvoir travailler dès ma deuxième année d'officine ainsi que toutes les années qui ont suivi et pour toutes ces heures de comptoir qui m'ont permis de progresser et de combattre ma timidité face aux patients. Je le remercie de s'être autant impliqué dans mon apprentissage de la pharmacie et de m'avoir transmis tout son savoir-faire dans l'officine. Je lui dois aujourd'hui une grande partie de mon savoir-faire dans le milieu officinal.

Je remercie également, le Docteur Joëlle Boschi, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse, mais également de m'avoir fait partager sa passion pour l'officine mais pas seulement. Je tiens à remercier Joëlle, tout d'abord, pour son dynamisme, son implication et ses enseignements au sein de la faculté. Les cours de « stratégies de vente » que Joëlle nous a prodigués me semblent importants pour la filière officine ; sans elle, aujourd'hui, je ne saurais faire tous les conseils que j'applique au comptoir. Je tiens à la remercier pour tout le savoir qu'elle m'a apporté durant mon stage de 6^{ème} année ainsi que tout le soutien pour la rédaction de cette thèse. J'espère pouvoir transmettre la même dynamique et passion qu'elle, au cours de ma vie professionnelle.

Je remercie le Docteur Pauline Schaepelynck, endocrinologue au sein de l'Assistance Publique de Marseille, pour son expérience médicale et sa disponibilité qu'elle a su m'accorder.

Je remercie Mme Dorai et Mme Passaro, deux directrices de l'écurie « Sup Provence », qui ont été bien plus que des directrices et des enseignantes. Ce sont deux personnes qui ont contribué à la réussite de ma vie d'étudiante semée de doutes et de découragement. Deux personnes au grand cœur et qui, une fois ma PACES réussie, ont toujours été là pour les années supérieures. L'écurie n'a pas été qu'un lieu de travail et d'étude ; grâce à Sophie et Sandra, j'ai réussi à faire de ce lieu une seconde maison.

Je remercie le Docteur Valérie Amirat-Combralier, chef de service de la PUI des Baumettes, de m'avoir reçue dans ses services au cours de mon stage de 5^{ème} année Hospitalo-Universitaire ; elle a su me transmettre sa passion pour la pharmacie, son savoir et me faire grandir dans le milieu professionnel. Au cours de mon stage j'ai beaucoup appris grâce à Valérie et toute son équipe, qui m'ont fait découvrir un milieu que je ne connaissais pas et pour lequel j'étais réticente. La 5^{ème} année Hospitalo-Universitaire était pour moi une grande « peur » car j'allais dans un milieu Hospitalier pour lequel j'avais de grands aprioris. Je la remercie d'avoir su faire de ma 5^{ème} année, une année exceptionnelle au cours de laquelle j'ai beaucoup appris et tous ces acquis me sont et me seront encore très indispensables au cours de ma vie professionnelle.

Je remercie le Docteur Karine Amella qui a accepté de me recevoir en tant que stagiaire de 6^{ème} année d'officine. Je la remercie ainsi que toute son équipe pour m'avoir fait confiance, et pour m'avoir fait progresser dans le milieu officinal. Je les remercie également pour leur accueil et leur bonne humeur, ils m'ont permis d'effectuer ce stage avec sérénité et bonheur.

Je voulais remercier ma famille, sans qui aujourd'hui je ne serais pas là où j'en suis.

Je voudrais remercier en premier lieu mes parents à qui j'ai parfois, voire même souvent, donné beaucoup de soucis. Ils ont toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Ils m'ont poussée à arriver au terme de mes études et à ne jamais abandonner. Je les remercie d'avoir été aussi compréhensifs pour supporter toutes mes sautes d'humeur dues au stress des concours, des examens et maintenant de ma thèse. Ils ont été mon premier « punching-ball » et j'espère, mais j'en suis certaine, qu'ils sauront me pardonner. J'espère être à la hauteur de leur espérance, mais si j'en suis à ce niveau aujourd'hui c'est grâce à mon papa et ma maman qui ont su être l'équilibre de ma vie.

Je remercie mes frères, Jean-Christophe et Jérôme, ainsi que mes belles sœurs, Emmanuelle et Morgane, pour leur soutien tout au long de mes études. Ils ont su me donner confiance en moi, me motiver quand cela n'allait pas et faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je remercie leurs « schtroumpfs » qui me remontaient le moral par leur simple présence et par leurs « bisous d'énergie ».

Je remercie mes grands-mères d'avoir toujours été présentes pour moi.

Je remercie Mamie pour toute son aide au cours de mes études. La rédaction de mes rapports de stage et aujourd'hui de ma thèse a pu être réalisée grâce à son aide et ses longues heures de lecture et de correction. Je la remercie d'avoir toujours cru en moi et d'être fière de moi et de ce que je suis devenue.

Aujourd'hui, j'aurais aimé que ma grand-mère, Mémé, puisse être présente à ma soutenance de thèse mais le destin en aura voulu autrement. Je la remercie d'avoir toujours été là pour moi, les longues heures passées au téléphone pour me changer les idées, les appels passés avant les concours et les examens pour me donner confiance.

Je les remercie toutes les deux, d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je voudrais également remercier mes amis qui ont toujours été là pour les bons et les mauvais moments et avec qui j'ai partagé les galères d'étudiants.

Je remercie Kelly d'avoir toujours trouvé les bons mots pour me remotiver et arriver au terme de mes études malgré la distance qui nous sépare.

Je remercie Séverine et Laura d'avoir toujours été présentes pour moi ; même si on a choisi des chemins différents pour les études. Je les remercie d'avoir toujours trouvé les bons mots.

Je finirai en remerciant mon fiancé, mon amour, Romain, sans lui je ne serais pas là où j'en suis. Je le remercie d'avoir partagé les galères avec moi et d'avoir été mon second « punching-ball ». Malgré la distance qui nous a séparés pendant nos 6 années d'études, tu as toujours été là, tu m'as toujours soutenue, et heureusement que nos meilleurs amis « Facetime » et « Skype » étaient là pour nous aider. Je ne le remercierai jamais assez pour toute son aide, son écoute, son soutien et le bonheur qu'il m'a apporté. Quand j'étais triste et fatiguée, il trouvait les bons mots pour me remonter le moral, quand je baissais les bras et voulais tout abandonner, il m'encourageait. Et encore aujourd'hui, il est là pour moi, pour m'aider à la rédaction, à la mise en page et à la présentation de ma thèse. Il a fait tout ça pour moi. Merci mon amour.

Enfin je clôturerai ces remerciements aux personnes qui me sont chères, en citant une phrase, qui s'adressera à toutes celles qui n'ont jamais cru en moi et qui pensaient que je n'y arriverais pas :

*« Le plus grand plaisir dans la vie,
est de réaliser ce que les autres nous pensent incapables de faire ».*

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

ABREVIATIONS

ALD	Affections de Longue Durée
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DCI	Dénomination Commune Internationale
DID	Diabète Insulino Dépendant
DDP-4	Dipeptidyl Peptidase IV
DNID	Diabète Non Insulino Dépendant
GIP	Glucose Dépendant Insuline
GLP-1	Glucagon Like Peptide 1
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
SC	Sous-Cutanée
VN	Valeur Normale

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
INTRODUCTION.....	10
I. Généralités.....	11
A. Définition du diabète	11
B. Epidémiologie.....	11
C. Critères de diagnostic du diabète.....	13
1. Critères physiologiques	13
2. Critères biologiques.....	13
3. Critères cliniques.....	14
D. Les principaux types de diabète	15
1. Diabète de type I	15
a) Définition et physiologie du Diabète de type I	15
b) Signes cliniques.....	16
c) Traitement	17
2. Diabète de type II	19
a) Définition et physiologie du Diabète de type II	19
b) Signes cliniques.....	19
c) Traitement	20
3. Diabète gestationnel et grossesse chez une femme diabétique	21
a) Grossesse chez une femme diabétique	21
b) Diabète Gestationnel	22
4. L'intolérance au glucose	24
E. Auto-surveillance glycémique.....	24
1. Stylos auto piqueurs	25
2. Lecteurs de glycémie.....	25

3.	Carnet de glycémie.....	28
4.	Bandelettes urinaires	28
F.	Hémoglobine glyquée.....	29
G.	Education thérapeutique	30
H.	Les complications du diabète	30
1.	Les complications aiguës	30
a)	Hypoglycémie	30
(1)	Définition.....	30
(2)	Circonstances d'apparition	31
(3)	Signes cliniques	32
(4)	Traitement de l'hypoglycémie et du coma hypoglycémique.....	33
(5)	Conseils à donner aux patients	33
b)	Acidocétose	34
(1)	Définition.....	34
(2)	Signes cliniques	34
(3)	Signes biologiques.....	35
(4)	Circonstances d'apparition	35
(5)	Traitement de l'acidocétose.....	35
(6)	Conseils à donner aux patients	35
c)	Coma hyperosmolaire	36
(1)	Définition.....	36
(2)	Signes cliniques et biologiques.....	36
(3)	Circonstances d'apparition	36
(4)	Traitement du coma hyperosmolaire	36
(5)	Conseils à donner aux patients	37
d)	Acidose lactique	37
(1)	Définition.....	37

(2) Signes cliniques et biologiques.....	37
(3) Traitement de l'acidose lactique.....	38
2. Les complications chroniques	38
a) Rétinopathie	39
b) Néphropathie	40
c) Neuropathie	41
d) Complications vasculaires.....	42
e) Pied du diabétique	42
f) Autres complications.....	44
I. Les différents traitements médicamenteux pour la prise en charge des diabétiques	47
1. Les insulines.....	47
a) Les différents types d'insulines.....	47
(1) Les analogues rapides	47
(2) Les insulines rapides.....	48
(3) Les insulines de durée intermédiaires ou NPH.....	48
(4) Les analogues lents	49
(5) Les insulines pré-mélangées	50
b) Schéma d'injection de l'insuline	51
c) Différents systèmes d'injection d'insuline	52
d) Techniques d'injection de l'insuline	53
e) Risques d'effets indésirables.....	55
f) Conseils aux patients.....	55
2. Les antidiabétiques oraux.....	56
a) Insulinosensibilisateurs	56
(1) Metformine	56
b) Insulinosécrétagogues	57
(1) Sulfamides hypoglycémiantes.....	57

(2)	Glinides.....	57
(3)	Mécanisme d'action des sulfamides et des glinides	57
c)	Incrétinomimétiques.....	57
(1)	Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).....	58
(2)	Analogues du GLP-1	58
d)	Les inhibiteurs des α -glucosidases	59
e)	Les insulines	60
f)	Association fixe d'antidiabétiques oraux	60
J.	Prise en charge par la Sécurité Sociale.....	60
K.	Mesures pour endiguer la hausse du diabète	61
L.	Rôle du pharmacien d'officine	61
M.	Diabète et Ramadan.....	64
II.	De la pompe à insuline	66
A.	Généralité	66
1.	Historique	66
2.	Définition	68
a)	Fonctionnement de la pompe à insuline.....	69
(1)	Débit de base	70
(2)	Bolus.....	70
(3)	Différentes fonctions	70
b)	Démarches pour l'obtention d'une pompe à insuline.....	71
(1)	Le diabétologue	71
(2)	Le prestataire de service	71
(3)	L'hospitalisation	72
c)	Choix de la pompe.....	73
d)	Les patients cibles	74
(1)	Diabète de type I.....	74

(2)	La femme enceinte.....	75
(3)	Les enfants et les nouveau-nés	76
(4)	Sujets ne pouvant pas bénéficier de cette technologie avancée.....	77
e)	Entretien et fixation de la pompe à insuline	77
f)	Port de la pompe à insuline	79
g)	Objectifs de la pompe à insuline	79
3.	Coût et prise en charge par la sécurité sociale	80
a)	Coût moyen d'une pompe à insuline.....	80
b)	Prise en charge de la pompe à insuline	81
B.	Différents axes technologiques.....	81
1.	Les voies d'administrations de l'insuline.....	81
a)	Voie Cutanée	81
b)	Voie nasale	82
c)	Voie intrapéritonéale	82
2.	Les outils d'administrations	82
a)	Pompes à insuline externes	82
(1)	Pompes externes avec tubulure.....	83
(2)	Pompes externes patch.....	88
b)	Pompes à insuline internes	90
(1)	Patients cibles	92
(2)	Contre-indications au port d'une pompe implantable	93
c)	Pompes à insuline externes VS pompes à insuline internes.....	93
d)	Autres voies d'administration de l'insuline	95
(1)	Insuline Inhalée.....	95
(2)	Insuline Orale	97
(3)	Conclusion	98
3.	Les outils de surveillance	98

a)	Historique	98
b)	Contrôle glycémique continu	100
c)	Auto-surveillance sous pompe à insuline	102
4.	Les outils d'adaptation	103
5.	Intérêt des Pompes	103
a)	Avantages	103
b)	Inconvénients	105
C.	Rôle du pharmacien	106
1.	Le pharmacien d'officine	106
2.	Conseils au patient	107
3.	Ouverture sur l'avenir	108
4.	Conclusion.....	108
III.	... au pancréas artificiel.....	109
A.	Généralités	109
1.	Historique	109
2.	Définition	110
3.	Diabeloop	111
4.	Etude de Diabeloop à Marseille	114
5.	Patients cibles.....	114
6.	Avantages	115
7.	Inconvénients	117
8.	Objectifs	118
9.	Coût d'un pancréas artificiel	118
B.	Evolution de l'étude du pancréas artificiel.....	119
1.	Avancées technologiques	119
a)	Pompes et Holters.....	119
b)	Diabeloop	120

(1) Dexcom®.....	121
(2) Cellnovo®	122
c) Pompe à insuline Bi-hormonale	123
2. Avancées scientifiques	124
a) Greffe de pancréas.....	124
(1) Principe.....	124
(2) Objectif	125
(3) Patients cibles	125
(4) Contraintes et limites	125
b) Greffe d'îlots	126
(1) Principe.....	126
(2) Objectif	127
(3) Patients cibles	127
(4) Bénéfices et limites.....	127
(5) Autres sources de cellules productrices d'insuline.....	129
c) Pancréas bioartificiel.....	129
(1) Principe.....	130
(2) Objectifs.....	130
(3) Bénéfices et limites.....	131
(4) Conclusion.....	131
C. Rôle du pharmacien.....	131
1. Avenir du pharmacien d'officine	131
2. Ouverture sur l'avenir	132
CONCLUSION.....	134
BIBLIOGRAPHIE	136

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Evolution du nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde.....	11
Figure 2. Représentation de la part des diabétiques traités	12
Figure 3. Evolution de la sécrétion d'insuline au cours des années.....	13
Figure 4. Valeurs glycémique à jeun et postprandial définissant un sujet normal et celles définissant un sujet diabétique.....	13
Figure 5. Diagnostic biologique du diabète	14
Figure 6. Les effets d'une carence en insuline.....	16
Figure 7. Chaînes de l'insuline	17
Figure 8. Prise en charge d'un diabétique de type I.....	18
Figure 9. Diabète gestationnel.....	23
Figure 10. Appareil glycémique "FreeStyle Libre".....	27
Figure 11. Logiciel "FreeStyle Libre	27
Figure 12. Bandelettes urinaires.....	29
Figure 13. Signes cliniques d'une hypoglycémie	32
Figure 14. Palier des signes cliniques d'une hypoglycémie	32
Figure 15. Complications chroniques du diabète	39
Figure 16. Lien entre inflammation, flore et métabolisme	45
Figure 17. Action du Resvératrol	46
Figure 18. Insuline rapide et analogue rapide	48
Figure 19. Insuline intermédiaire et lente.....	48
Figure 20. Insuline Abasaglar	49
Figure 21. Insuline Toujeo	50
Figure 22. Insuline pré-mélangée.....	50
Figure 23. Schéma d'injection d'insuline "Basal-Bolus"	51
Figure 24. Schéma d'injection d'insuline à 3 injections	51
Figure 25. Schéma d'injection d'insuline à 2 injections	52
Figure 26. Différents dispositifs d'injections	53
Figure 27. Résorption de l'insuline suivant le tissu cutané.....	53
Figure 28. Schéma des lieux d'administration d'insuline	54
Figure 29. Synthèse et action du GLP-1	59
Figure 30. Analogue du GLP-1 : Trulicity.....	59
Figure 31. Deux longs chemins pour créer le pancréas artificiel	66

Figure 32. Détail des composants d'une pompe à insuline	68
Figure 33. Site d'insertion du cathéter	78
Figure 34. Cathéter, tubulure et aiguille guide	78
Figure 35. Porter la pompe sur soi	79
Figure 36. Premières pompes à insulines externes MS36	82
Figure 37. Animas Vibe®	84
Figure 38. Accu Chek Insight®	85
Figure 39. Medtronic Paradigm Veo® et Minimed 640 G®	86
Figure 40. Cellnovo®	89
Figure 41. My Life OmniPod®	89
Figure 42. Pompes à insuline implantables	90
Figure 43. Medtronic Minimed MMT	91
Figure 44. Dispositif d'insuline inhalée	95
Figure 45. Concept de la double encapsulation	97
Figure 46. Glycémie des différents groupes d'études	98
Figure 47. Appareil DEXTROSTIX®	99
Figure 48. Avantages en termes de qualité de vie	103
Figure 49. Premier prototype de pancréas artificiel implanté	110
Figure 50. Diabeloop	111
Figure 51. Système de fonctionnement de Diabeloop	112
Figure 52. Etudes cliniques du prototype en 2014	115
Figure 53. Dexcom® G4	121
Figure 54. Cellnovo®	122
Figure 55. Prototype pancréas "bionique"	123
Figure 56. Pancréas bioartificiel	130
Figure 57. Diabeloop avec Actigraph et Actiheart	133

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique chronique, caractérisée par la présence d'une hyperglycémie, attribuable à un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline.

Cette maladie est considérée, aujourd'hui, comme la maladie du siècle, du fait que les sujets atteints sont de plus en plus jeunes. On pourrait se demander si l'augmentation des cas de diabétiques ne serait pas liée aux changements de mode de vie et d'habitudes alimentaires.

Le nombre de personnes diabétiques croît de manière exponentielle et touche désormais plus de 422 millions de personnes dans le monde.

Le diabète est un problème de santé publique, qui a un fort impact économique pour la société. Cette maladie, tous types confondus, nécessite une prise en charge sérieuse pour éviter des complications graves, qui représentent une lourde charge financière pour la société.

Les patients diabétiques de type I, sont traités actuellement par des injections multiples, quotidiennes, en sous cutanées, visant à reproduire une insulino-sécrétion physiologique. Il s'agit d'un traitement lourd pour les patients, contraignant, et les patients se lassent au bout de quelques années de prise en charge, ce qui peut aboutir à un échappement thérapeutique. C'est pourquoi, afin de pallier cet échappement thérapeutique et diminuer les coûts dus aux complications à la suite d'un diabète mal équilibré, de nouveaux systèmes doivent être développés.

Ces systèmes consistent à passer d'une "boucle ouverte" à une "boucle fermée" correspondant au pancréas artificiel. Ces derniers ont été développés afin d'envisager le diabète, maladie chronique, comme la prise en charge d'une pathologie "classique" et de rendre la "liberté" aux malades.

Ces nouveaux systèmes, les pompes à insulines et depuis les années 2000, le pancréas artificiel ont vu leur arrivée sur le marché. Ces systèmes vont rendre autonomie et liberté aux patients et ainsi permettre d'équilibrer au maximum leur glycémie.

Au cours de mon travail, nous verrons brièvement les principaux types de diabète existant, puis les différents traitements existants pour la prise en charge des diabétiques ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette maladie.

Dans un deuxième temps, nous étudierons la mise sur le marché des pompes à insulines ainsi que leur évolution. Puis, l'intérêt de cette nouvelle méthode de prise en charge par rapport à un traitement par injections multiples d'insulines.

Enfin, nous étudierons le pancréas artificiel qui pourrait révolutionner cette maladie métabolique qu'est le diabète.

I. Généralités

A. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique, appartenant à un groupe de maladies métaboliques, caractérisée par une hyperglycémie chronique, résultant de défauts de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées conjuguées.

Cette hyperglycémie chronique génère au long court des complications chroniques touchant les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les artères. Néanmoins, ces dernières peuvent être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat et une bonne hygiène de vie¹.

B. Epidémiologie

Le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde est à l'heure actuelle de 422 millions, et devrait être en 2040 de 642 millions² (Figure 1).

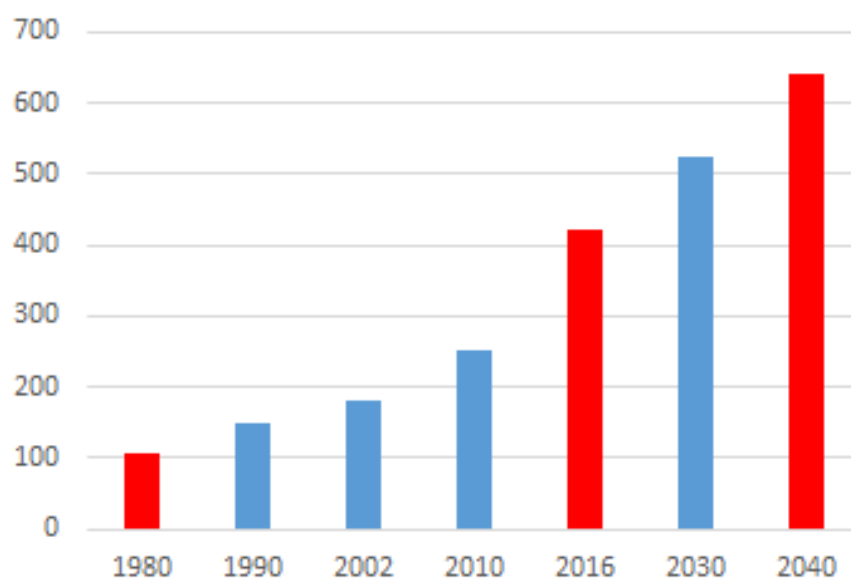


Figure 1. Evolution du nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde³

En 2014, la prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est de 8,5 %, soit presque le double des années 80 (4,7 %). Cette prévalence ne cesse d'augmenter en France, en particulier chez les hommes, les jeunes et les personnes de plus de 80 ans².

La majorité des diabétiques sont de type II (anciennement non insulino-dépendants). Ils représentent 92% des cas de diabète traité, alors que le diabète de type I (anciennement insulino-dépendants) représente seulement 6 % des cas de diabète traités³ (Figure 2).

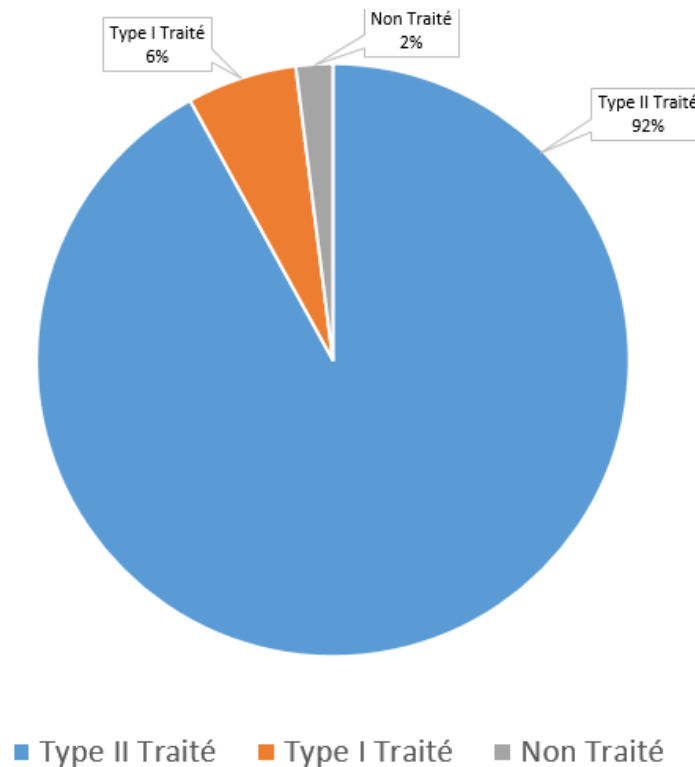


Figure 2. Représentation de la part des diabétiques traités

La prévalence du diabète est plus élevée dans les pays socio économiquement défavorisés⁴.

La prévalence augmente rapidement pour plusieurs raisons ; tels que les facteurs de prédisposition génétique et les antécédents familiaux, le vieillissement de la population et l'amélioration de l'espérance de vie des personnes traitées augmentent les chiffres. De plus, les facteurs sociaux, les facteurs environnementaux, le surpoids et également l'obésité en constante évolution, le manque d'activité physique et la sédentarité contribue à une augmentation des chiffres.

Pour toutes ces raisons, le diabète représente un problème de santé publique et donc une vraie charge financière pour la sécurité sociale^{2,3}.

C. Critères de diagnostic du diabète

1. Critères physiologiques

Il s'agit d'un état de carence absolue (diabète insulino-dépendant ou diabète de type I) ou relative (diabète non insulino-dépendant ou diabète de type II) de la sécrétion d'insuline endogène.

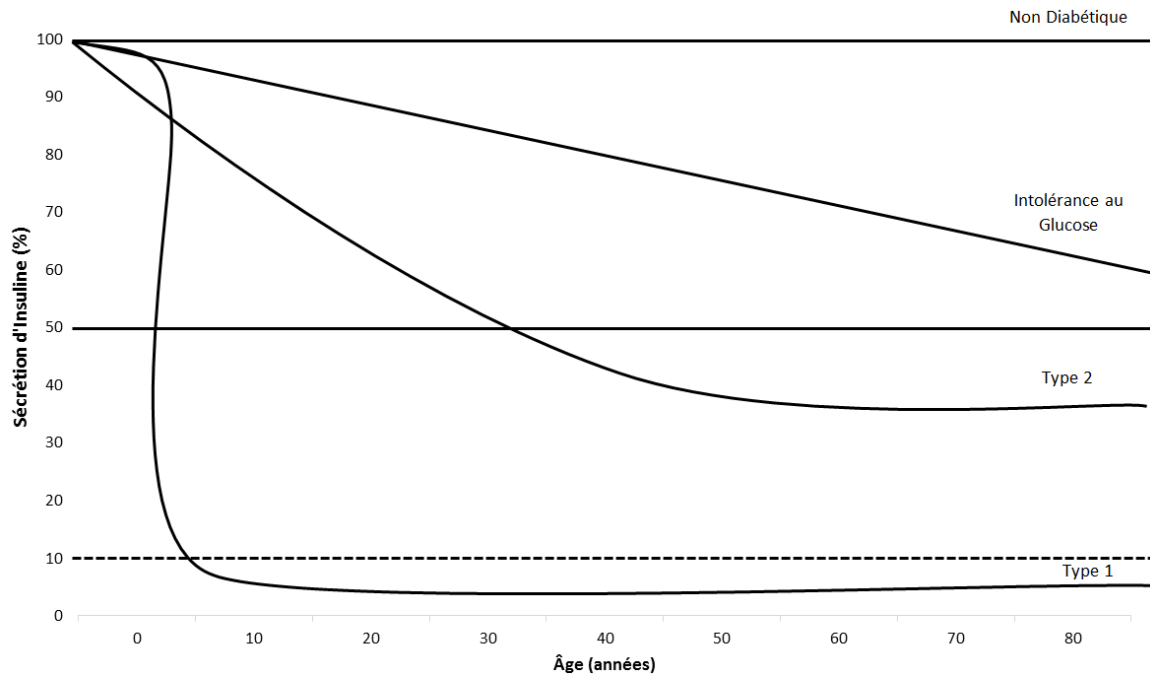


Figure 3. Evolution de la sécrétion d'insuline au cours des années⁵

2. Critères biologiques

Le diagnostic biologique du diabète repose sur la mesure de la glycémie à jeun et non plus sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale, qui est moins physiologique, peu reproductible et plus onéreuse⁶.

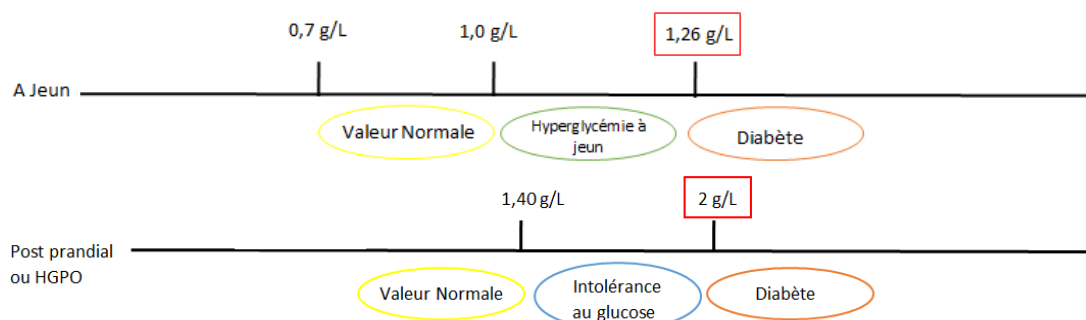


Figure 4. Valeurs glycémique à jeun et postprandial définissant un sujet normal et celles définissant un sujet diabétique

La mesure de la glycémie est effectuée à jeun et sur plasma veineux, par une technique enzymatique à la glucose oxydase⁷. Le diagnostic du diabète est défini par les critères suivants (Figure 4 & Figure 5) :

- 2 glycémies à jeun $\geq 1,26$ g/L soit 7,0 mmol/L (Valeurs normales : 0,7 – 1,0 g/L soit 3,9 – 5,5 mmol/L)
- 1 glycémie quelle que soit l'heure ≥ 2 g/L soit 11,1 mmol/L (Valeurs normales $< 1,40$ g/L soit 7,8 mmol/L)
- 1 glycémie 2 h après hyperglycémie provoquée par voie orale (charge de 75 g de glucose dans 200 ml d'eau) ≥ 2 g/L

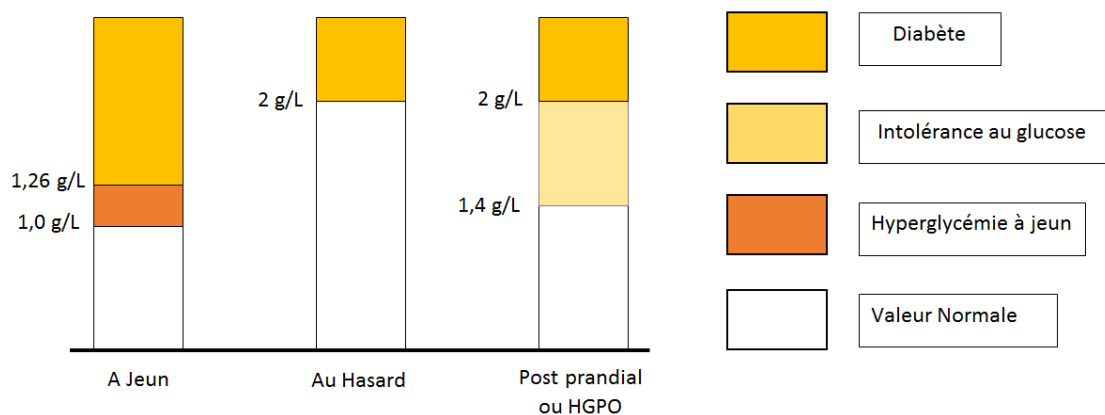


Figure 5. Diagnostic biologique du diabète⁶

3. Critères cliniques

La clinique d'un diabète de type II sera généralement différente de celui d'un type I.

Souvent le sujet est asymptomatique et le diabète sera découvert au cours d'un bilan de santé. Ce tableau correspond en général au diabétique de type II.

Parfois, au contraire, la clinique est au premier plan. Le patient se plaint de :

- Polyurie
 - Polydipsie
 - Polyphagie
 - Amaigrissement inexplicable et d'apparition brutale
 - Somnolence
 - Glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/l
- } Signes Cardinaux du Diabète de type I

Dans ce cas-là, le diagnostic doit rapidement être posé car la cétose n'est pas loin et nécessite un traitement rapide. Ce tableau correspond pratiquement toujours à la survenue d'un diabète de type I.

D'autres fois, la clinique est moins prononcée, les symptômes sont plus discrets, la cétose est absente, on passe donc à côté de l'étiologie du diabète^{6,7}.

D. Les principaux types de diabète

1. Diabète de type I

a) Définition et physiologie du Diabète de type I

Diabète de type I, anciennement dénommé Diabète Insulino-Dépendant (DID) ou Diabète Juvénile du fait de sa présence souvent chez les enfants, adolescents ou encore jeunes adultes. Il s'agit d'un diabète présentant une destruction auto-immune, sélective et irréversible des cellules bêta des îlots de Langerhans aboutissant à une carence absolue en insuline (insulinopénie), d'où la nécessité d'un unique traitement, par administration quotidienne d'insuline^{1,2}.

Il représente un faible pourcentage de la population, soit 6% des diabétiques sont de type I.

Le diabète de type I n'est pas une maladie héréditaire, mais pour qu'un individu puisse l'exprimer, il doit y avoir une prédisposition génétique. La région génétique ayant la plus forte sensibilité se situe au niveau du chromosome 6, dans le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) qui comprend les gènes HLA. Au niveau de ces gènes, il y a des mutations génétiques qui entraîneront ou non le diabète de type I.

Le diabète de type I est une maladie auto-immune, c'est à dire que l'individu présente des auto-anticorps qui vont détruire les cellules bêta des îlots de Langerhans par les lymphocytes T (CD4 et CD8, marqueurs de l'inflammation). 4 auto-anticorps marqueurs de l'insulite peuvent être présents⁸ :

- Anticorps anti-cellules d'îlots (ICA : Islet Cells Antibodies)
- Anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD)
- Anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA-2)
- Auto-anticorps anti-insulite (AIA)

b) Signes cliniques

Il s'agit d'un diabète d'apparition brutale, avec des signes cliniques (signes cardinaux) souvent prononcés et survenant préférentiellement durant l'enfance ou l'adolescence.

- Symptômes (Figure 6) :
 - Polyurie = excrétion excessive d'urine
 - Polydipsie = sensation de soif (3 – 4 L/jours)
 - Perte de poids malgré une faim constante
 - Altération de la vision
 - Asthénie
- Il s'agit d'un diabète cétosique du fait de l'insulinopénie, c'est pourquoi on va rechercher la présence de corps cétoniques plasmatiques ou urinaires à l'aide d'une bandelette.
- Présence d'anticorps

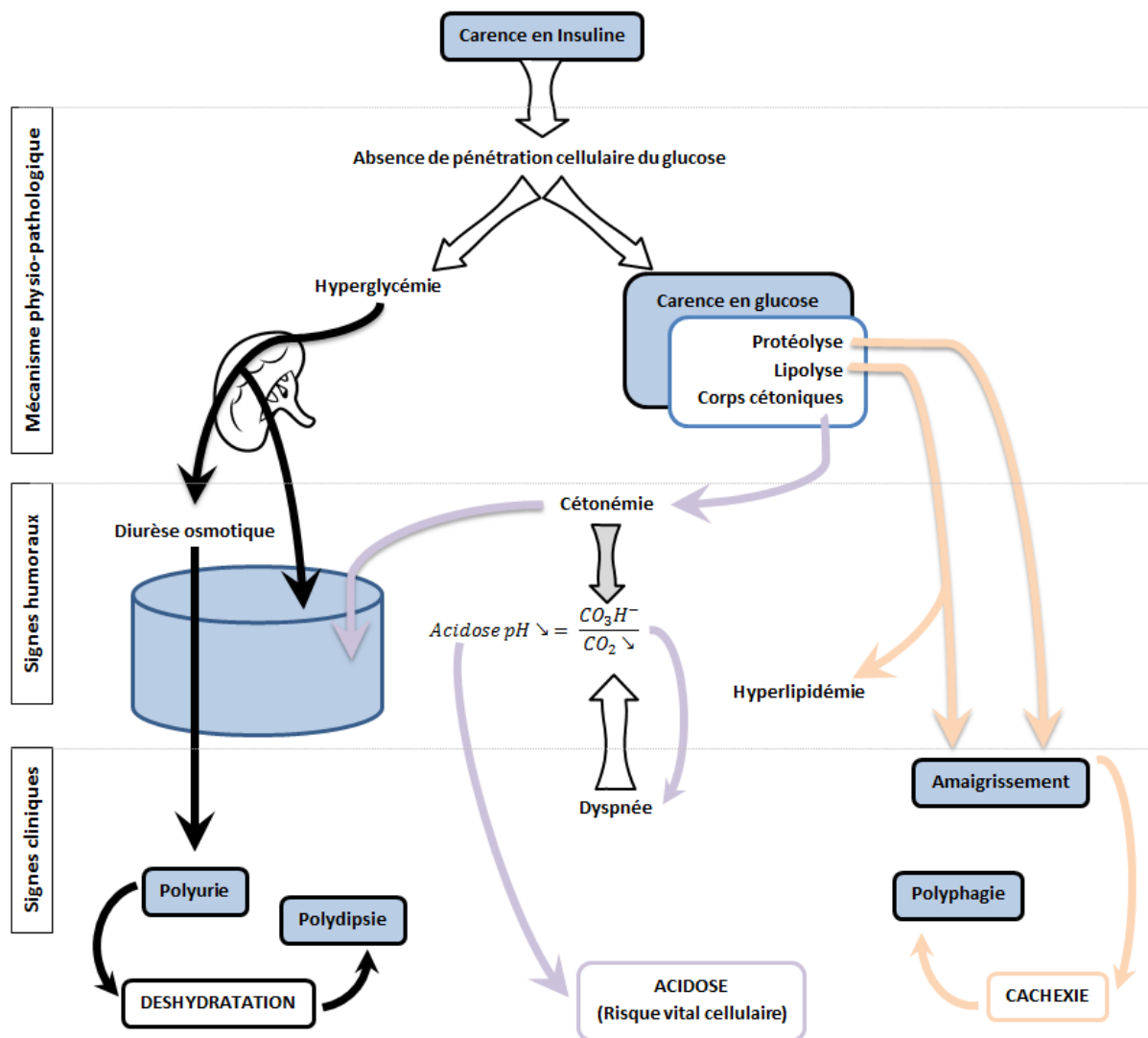


Figure 6. Les effets d'une carence en insuline⁹

c) Traitement

Le seul traitement médicamenteux indiqué dans le cas du diabète de type I est l'insuline.

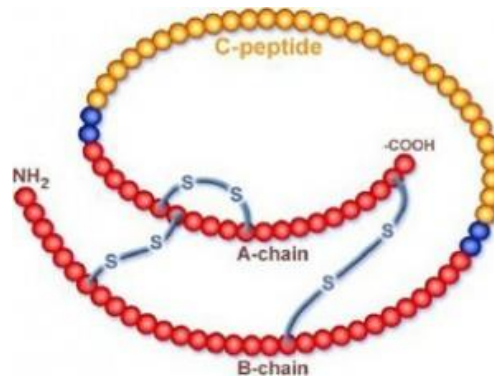


Figure 7. Chaînes de l'insuline¹⁰

L'insuline est une hormone peptidique hypoglycémisante sécrétée par les cellules du pancréas, appelées les cellules des îlots de Langerhans. Elle est constituée de 2 chaînes peptidiques ainsi que d'un peptide C (Figure 7). Le dosage radio-immunologique de ce dernier, permet de mesurer la capacité sécrétoire de la cellule bêta. L'insuline a pour fonction de maintenir l'équilibre du taux de glucose dans le sang, en le faisant consommer par les tissus de l'organisme tel que les muscles et les tissus graisseux (tissus adipeux), et en diminuant sa production par le foie⁸.

Les besoins moyens journaliers en insuline chez un adulte sont d'environ 0,8 UI / kg / jours.

L'insuline va agir au niveau des différents métabolismes :

- Le métabolisme glucidique, en inhibant la néoglucogenèse au niveau du foie, en utilisant le glucose par les muscles squelettiques et le tissu adipeux et en favorisant le stockage du glucose dans le foie et les muscles.
- Le métabolisme lipidique, en stimulant la lipogenèse et en inhibant la lipolyse.
- Le métabolisme protidique, en stimulant la synthèse protéique.

L'insuline intervient dans le métabolisme glucidique avec une action hypoglycémisante et une inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Elle intervient aussi, au niveau du métabolisme lipidique, par une stimulation de la lipogenèse et une inhibition de la lipolyse ; elle favorise la formation du tissu adipeux. Une intervention, également, par un anabolisme protidique⁷.

Si l'apport en insuline n'est pas respecté, il existe un risque d'hyperglycémie qui va engendrer une glycosurie, d'où les signes cardinaux : polyurie, polydipsie. Mais également, un amaigrissement et une asthénie due à la fonte des tissus adipeux et des tissus musculaires. Au niveau du métabolisme

lipidique, la lipolyse est augmentée ; ainsi il y a plus d'acides gras qui vont être oxydés en corps cétoniques, ce qui engendre une cétose.

Le traitement par insuline devra également être associé à des mesures hygiéno-diététiques, à une auto surveillance à l'aide d'un appareil à glycémie, d'une éducation thérapeutique lors de l'instauration du traitement ainsi qu'un suivi de traitement, et un suivi médical (Figure 8).

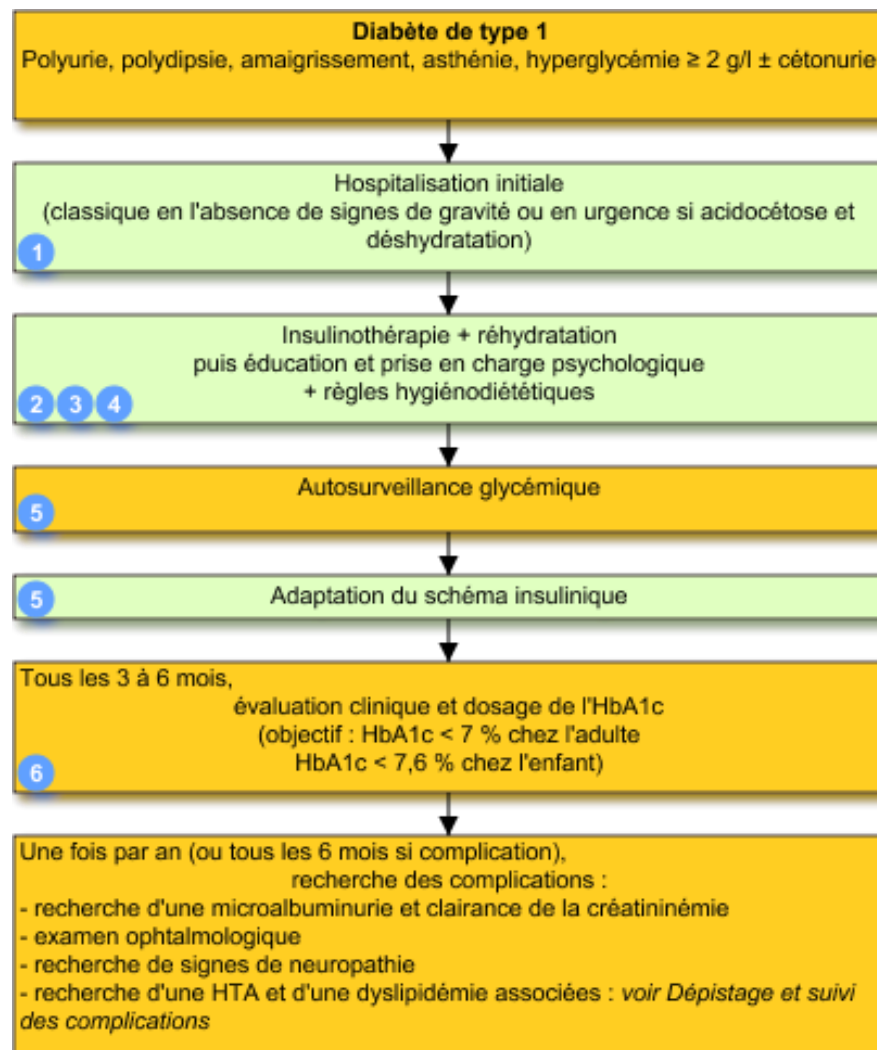


Figure 8. Prise en charge d'un diabétique de type I¹¹

L'hospitalisation initiale est systématique pour la mise en route d'un traitement afin d'éduquer le patient pour l'utilisation d'insuline.

L'insulinothérapie est débutée immédiatement en cas d'acidocétose et en association avec d'éventuelles mesures de réanimation. L'insuline peut être administrée selon différents schémas, dans le but de mimer au mieux l'insulinosécrétion physiologique.

Les Règles Hygiéno-Diététiques doivent être adaptées au patient en fonction des traditions culturelles, ethniques et familiales. La pratique d'une activité physique régulière permet de diminuer les doses quotidiennes d'insuline et un meilleur équilibre métabolique.

L'auto surveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire est importante, elle permet d'évaluer la réponse glycémique à l'insuline, à l'alimentation et à l'activité physique.

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est un paramètre indispensable de surveillance, tous les 3 mois.

2. Diabète de type II

a) Définition et physiologie du Diabète de type II

Diabète de type II, correspondant à l'ancienne terminologie de Diabète Non Insulino-Dépendant (DNID) ou encore, Diabète de la maturité. Il peut s'agir d'une insulino-résistance ou d'une diminution de l'insulinosécrétion associée ou non à l'insulino-résistance. L'organisme utilise mal l'insuline présente dans l'organisme. Il représente 92 % des diabétiques.

Le type II n'était jusqu'à présent observé pratiquement que chez l'adulte, mais depuis quelques années, on le trouve désormais aussi chez l'enfant, peut-être du fait du manque d'activité physique.

Il s'agit d'un diabète pléthorique, c'est à dire un diabète dû à un excès pondéral, souvent associé à des facteurs de risques cardio-vasculaires (HTA, tabac, dyslipidémie...); un diabète non cétosique du fait d'une insulinosécrétion suffisante et d'apparition insidieuse, c'est à dire que les désordres glycémiques restent longtemps silencieux. De ce fait le diagnostic est tardif avec un risque de complication important.

Le mode de transmission du diabète de type II reste mal connu à ce jour, souvent héréditaire, avec une influence génétique (antécédents familiaux) sans lien avec le système HLA (comme dans le cas du diabète de type I) et une prépondérance des facteurs environnementaux (l'obésité et la sédentarité sont les principaux facteurs d'insulino-résistance). En effet, il a été montré que l'activité physique permet d'augmenter le nombre de récepteurs GLUT 4 qui vont internaliser le glucose et ainsi diminuer la glycémie^{1,2}.

b) Signes cliniques

Il peut s'agir des mêmes symptômes que le diabète de type I, mais souvent moins marqués. C'est pourquoi son diagnostic peut être établi plusieurs années après son apparition, voire même lorsque les complications sont déjà présentes.

Souvent, ce type de diabète concerne des personnes en surcharge pondérale, obèses, sédentaires, ayant une quarantaine d'années et présentant des antécédents familiaux de la maladie⁶.

c) Traitement

La prise en charge du diabète de type II consiste en premier lieu à l'application de mesures hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée, pratique d'une activité physique) pendant 3 à 6 mois avec un objectif d'hémoglobine glyquée à 6 %. Si ces mesures ne suffisent pas, l'utilisation d'une monothérapie voire d'une bithérapie orale sera nécessaire, et l'objectif fixé sera une hémoglobine glyquée à 6,5 %. Si cela est toujours insuffisant, il restera la trithérapie voire l'insulinothérapie, jusqu'à atteindre l'objectif d'une hémoglobine glyquée à 7 %. On parle d'escalade thérapeutique⁷. La mesure de l'hémoglobine glyquée reste un paramètre important à mesurer tous les 3 mois.

Stratégie Thérapeutique^{12,13} :

- Le traitement initial d'un diabétique de type 2 repose sur les mesures hygiéno-diététiques pendant une durée de 3 à 6 mois, puis,
- La metformine est le traitement indiqué en première intention en monothérapie. Si ce dernier n'est pas toléré ou contre indiqué, les sulfamides hypoglycémiantes seront préconisés, puis en cas de contre-indications le répaglinide ou les inhibiteurs des alpha-glucosidase.
- Si une monothérapie est insuffisante, le patient devra être traité par une bithérapie. Cette dernière consiste à associer en première intention la metformine avec un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide ou un inhibiteur des alpha-glucosidase. Si l'une de ces associations reste toujours insuffisante ou alors est contre indiquée, il reste l'association de la metformine ou d'un sulfamide hypoglycémiant avec un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).
- En dernière intention, en bithérapie, il reste l'association de la metformine ou d'un sulfamide hypoglycémiant avec l'insuline ou un analogue du GLP-1 (si Indice de Masse Corporel supérieure à 30).
- La trithérapie est préconisée en cas d'objectif glycémique non atteint malgré une bithérapie.
 - Si l'écart à l'objectif glycémique est inférieur à 1 % de l'HbA1c, on associera la metformine à un sulfamide hypoglycémiant et un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou un inhibiteur de la DPP-4.

- Si l'écart à l'objectif glycémique est supérieur à 1 % de l'HbA1C, on associera la metformine à un sulfamide hypoglycémiant et une insuline ou un analogue du GLP-1.
- L'instauration d'une insulinothérapie sera le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques sont insuffisants à équilibrer le diabète. En revanche, cela nécessite une discussion avec le patient et son entourage car l'instauration de l'insuline nécessite une éducation thérapeutique et une auto-surveillance glycémique régulière. L'insuline choisie sera une NPH (insuline intermédiaire) ou une insuline analogue lente qui devra être faite au coucher, à une dose initiale en moyenne de 6 à 10 UI par 24 heures¹³.

3. Diabète gestationnel et grossesse chez une femme diabétique

a) Grossesse chez une femme diabétique

Une femme diabétique désirant être enceinte doit avoir une glycémie bien équilibrée par le traitement, soit une hémoglobine glyquée < 6,5 %.

Jusqu'au 4^{ème} voire 5^{ème} mois de grossesse, la femme enceinte diabétique présente un risque d'hypoglycémie, notamment la nuit et au réveil, du fait de l'augmentation physiologique de l'insulinémie et de l'insulinosensibilité. C'est pourquoi, il est important de diminuer les doses d'insuline, et de les adapter à la glycémie. En revanche, durant la deuxième moitié de grossesse, la femme enceinte est exposée à un risque d'hyperglycémie et d'acido-cétose. De ce fait, les besoins en insuline doivent être augmentés car la femme diabétique enceinte présente une discrète insulino-résistance jusqu'à la fin de la grossesse. L'insuline ne passe pas la barrière placentaire, en revanche, le glucose et les corps cétoniques peuvent passer la barrière placentaire, c'est pourquoi en cas d'hyperglycémie maternelle, le fœtus peut présenter une hyperglycémie et donc une hyperinsulinémie jusqu'à présenter une hypoglycémie⁸.

Le diabète peut avoir un impact aussi bien sur la mère que sur le fœtus.

Les risques pour la mère sont divers, tels que l'hypertension artérielle, la pré éclampsie (hypertension artérielle associée à une protéinurie) et un risque d'accoucher prématurément.

Les risques pour le fœtus peuvent être un avortement spontané, des risques de malformations, un risque de mort fœtale in utero, une prématurité, une hypertrophie fœtale. Il existe également un risque de macrosomie (poids de naissance supérieur à 4 kg) qui peut avoir des conséquences pour le nouveau-né lors de l'accouchement, d'hydramnios, de détresse respiratoire, ainsi que de troubles métaboliques (hypoglycémie, polyglobulie, hyper bilirubinémie, hypocalcémie)⁸.

b) Diabète Gestationnel

Diabète Gestationnel, il est caractérisé par un trouble de la tolérance glucidique (une hyperglycémie avec des valeurs supérieures à la normale, mais restant inférieures à celles permettant de poser le diagnostic de diabète), apparaissant au cours de la grossesse, entre la 24^{ème} semaine et la 28^{ème} semaine de grossesse, disparaissant après l'accouchement ou persistant après l'accouchement pour devenir un diabète de type II^{2,6}.

Pour ces femmes, il existe des risques de complications au cours de la grossesse ainsi que pendant l'accouchement. Le risque de développer un diabète de type 2 pour la femme enceinte ainsi que pour le futur enfant existe réellement.

Il existe un risque de prééclampsie ainsi qu'un risque d'accouchement par césarienne du fait du risque de malformations ainsi que de macrosomie fœtale. Chez l'enfant, il existe un risque de détresse respiratoire et de complications métaboliques¹⁴.

Le diagnostic de diabète gestationnel est mené chez les patientes présentant des niveaux glycémiques de type diabète ou intolérance au glucose. Il ne s'agit pas d'une recherche systématique. Il s'agit souvent d'un diagnostic prénatal, et rarement à la suite de symptômes.

Le dépistage du diabète gestationnel va s'effectuer chez toutes les femmes à risque. Il existe différents niveaux de risques¹⁴ :

- En cas de risques très élevés, le dépistage s'effectue dès le début de la grossesse. On parle de risque très élevé en cas d'âge supérieur à 35 ans, d'obésité sévère ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) d'antécédents de diabète gestationnel, de mère ayant eu un enfant macrosome, en cas de présence de glycosurie, ou encore lors d'antécédents familiaux de diabète sucré chez les apparentés au premier degré.
- En cas de risques modérés, le dépistage s'effectue entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaines de grossesse.
- En cas de risques faibles, le dépistage n'est pas indiqué. On parle de risques faibles en cas de femmes de moins de 25 ans, de poids normal avant la grossesse, d'absence de diabète familial au 1^{er} degré (parents, frères, sœurs), d'absence de troubles de la glycorégulation.

Méthode de diagnostic d'un diabète gestationnel¹ :

- L'hyperglycémie par voie orale s'effectue à 3 temps différents : à jeun (avant la charge glucidique par voie orale), puis 1h et 2h après la charge glucidique par voie orale (Tb1 1).

Tbl 1. Méthode de diagnostic d'un diabète gestationnel

	A jeun et avant la charge de 75 g de glucose	1 heure après la charge de 75 g de glucose	2 heures après la charge de 75 g de glucose
Glycémie (g/L)	0,92	1,8	1,53

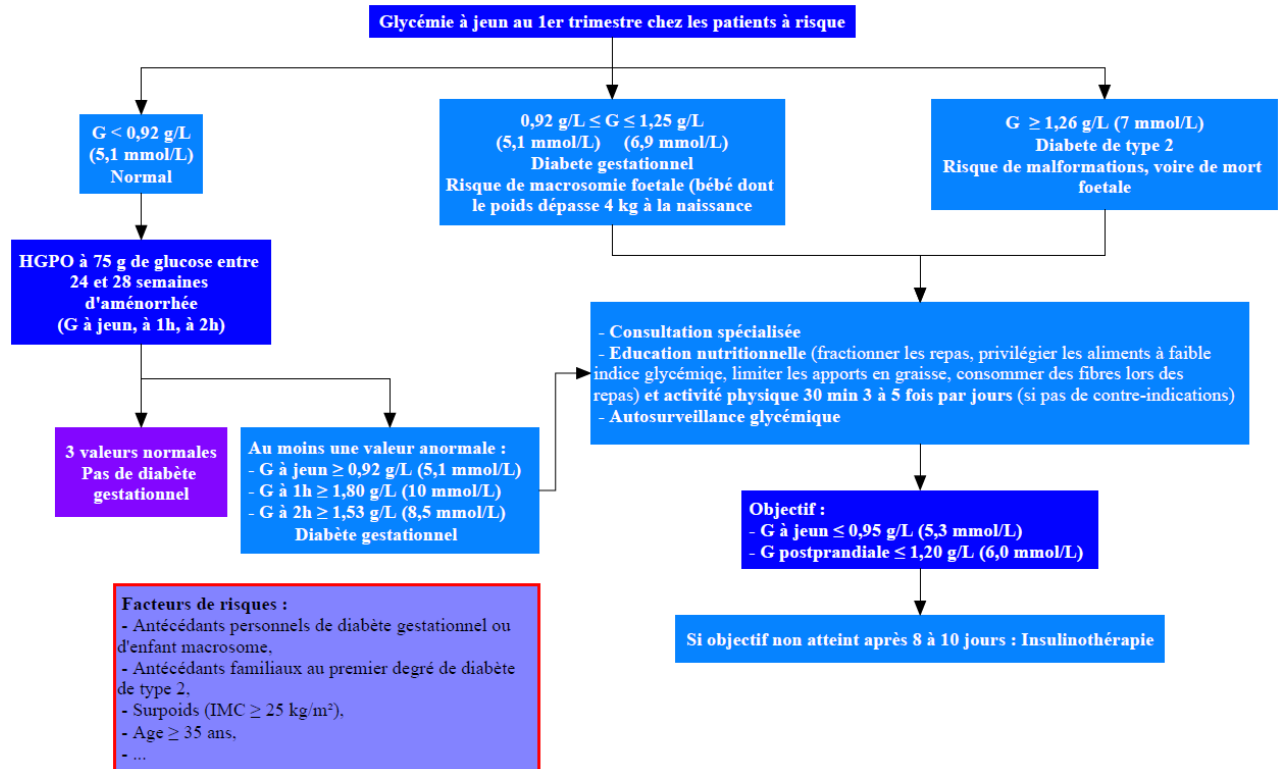


Figure 9. Diabète gestationnel¹⁵

L'objectif glycémique en cas de diabète gestationnel est à jeun < 0,92 g/L et en post prandiale > 1,20 g/L.

Les consultations chez le médecin s'effectuent tous les 15 jours pour permettre une meilleure observance et diminuer le risque d'apparition de complications⁸.

Chez une femme présentant un diabète gestationnel, il est nécessaire d'avoir une alimentation équilibrée avec la prise de 3 repas ainsi que 2 collations par jour, avec un apport glucidique à hauteur de 50 % en privilégiant les glucides à faible indice glycémique (pâtes, riz...), ainsi qu'une activité physique régulière en l'absence de contre-indications⁸.

Une femme présentant un diabète gestationnel pourra avoir un accouchement normal si son diabète est bien équilibré ; en revanche, si le diabète est mal équilibré, l'accouchement devra être provoqué

avant terme ou planifié par une césarienne. Après l'accouchement, la glycémie de la mère ainsi que du nouveau-né devra être contrôlée⁸.

4. L'intolérance au glucose

L'intolérance au glucose est définie par une glycémie à jeun normale ($< 1,26$ g/L) et une glycémie 2 heures après charge orale en glucose à 75 g, compris entre 1,40 et 2,00 g/L. Il s'agit d'une transition entre les valeurs normales et les valeurs correspondant à un diagnostic de diabète. Les sujets qui en sont atteints, sont exposés à un risque d'évolution vers un diabète de type 2².

Il existe également des diabètes plus rares dits « spécifiques », secondaires à une maladie pancréatique, à une endocrinopathie, à une maladie iatrogène ou encore liés à des maladies génétiques⁸.

E. Auto-surveillance glycémique

La mesure de la glycémie capillaire s'effectue grâce à un stylo auto piqueur et un lecteur de glycémie capillaire.

La mesure de la glycosurie et de la cétonurie s'effectue à l'aide de bandelettes urinaires.

La fréquence des autocontrôles glycémiques est variable d'un patient à un autre en fonction de son traitement, de ses activités ainsi que de son rythme de vie. Ces autocontrôles présentent un inconvénient pour le patient mais lui permettent également de prendre conscience de sa maladie et de se l'approprier¹⁴.

Dans le cas d'un diabétique de type I, il est recommandé d'effectuer entre 6 et 8 contrôles (le matin à jeun, avant l'injection d'insuline rapide aux 3 repas principaux, 2 heures après le début du repas et le soir au coucher) de la glycémie capillaire par jour lors de l'instauration d'un traitement afin d'atteindre les objectifs glycémiques fixés par le médecin. Lorsque les objectifs fixés sont atteints, le patient ne pourra faire plus que 4 contrôles glycémiques par jour. Des contrôles glycémiques supplémentaires pourront être effectués en fonction du type d'activité mené dans la journée ou en cas de crainte d'hypoglycémie.

En revanche, dans le cas d'un diabétique de type II, la fréquence des contrôles glycémiques n'est pas la même et n'a pas le même impact. Lors d'une instauration de traitement, il est recommandé au patient d'effectuer un contrôle glycémique le matin à jeun et le soir avant le repas. Ensuite, le contrôle glycémique s'effectuera lors du changement de traitement ou d'activités particulières¹⁴.

1. Stylos auto piqueurs

Les stylos autopiqueurs fonctionnent avec des Lancettes.

Le prélèvement sanguin capillaire s'effectue au niveau des bouts des doigts en évitant les doigts de la « pince »⁸ (le pouce et l'index).

Bonnes pratiques de prélèvement capillaire :

- Se laver les mains à l'eau chaude et au savon (il n'est pas nécessaire de désinfecter à l'alcool), puis s'essuyer soigneusement les mains.
- Se masser le doigt pour activer la circulation sanguine.
- Fixer une nouvelle lancette sur le stylo auto piqueur (il est important de changer à chaque fois la lancette, car il existe un risque d'infection puis la pointe de la lancette s'émousse et la piqûre devient plus douloureuse).
- Piquer le doigt sur le côté.
- Ejecter la lancette et la jeter dans un conteneur approprié (DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux).

2. Lecteurs de glycémie

Les lecteurs de glycémie ont connu une évolution dans la technologie. Les premiers lecteurs nécessitaient d'être calibrés à l'aide d'une solution de contrôle ou d'une puce de calibration. Le lecteur devait être calibré au moins une fois par semaine, ainsi que pour tout nouveau flacon de bandelette, pour éviter toutes sources d'erreurs de mesure de la glycémie.

Depuis quelques années maintenant, les lecteurs de glycémie ont évolué et ne nécessitent plus de calibration de l'appareil. En revanche, quelques consignes restent identiques pour les anciens et les nouveaux appareils. Lors de la dispensation d'un appareil glycémique à un patient diabétique, le pharmacien est tenu de régler la date et l'heure, d'expliquer le fonctionnement de l'appareil, de faire un test avec le patient, de remplir la garantie et de rappeler l'importance d'effectuer l'autocontrôle.

Les bandelettes doivent être conservées à l'abri de l'humidité et pour certaines (à lire sur la boîte d'emballage) utilisées dans les 3 mois suivant l'ouverture de la boîte¹⁶.

Le diabète fait partie de la liste des ALD (affections longue durée), à ce titre, la prise en charge est à 100% du tarif sécurité sociale des dépenses liées aux soins et traitements associés. Les dépassements d'honoraires restent à la charge du patient mais peuvent être pris en charge par une complémentaire (mutuelle). L'appareil glycémique peut être pris en charge tous les 4 ans, et les bandelettes sont remboursées sans limite dans le cas d'un diabétique traité par insuline, en

revanche, pour un patient qui n'est pas traité par insuline, le remboursement des bandelettes est plafonné à 200 par an¹⁷.

L'une des dernières sorties du laboratoire « ROCHE » reste l'appareil glycémique « Accu-Chek® Mobile ». Cet appareil présente l'avantage de ne plus avoir de bandelette à manipuler puis à jeter dans les conditions strictes de déchets et, ainsi, le stylo auto piqueur est intégré à l'appareil. Le patient n'a plus qu'à changer la cassette qui contient 50 tests sur une bande continue. Le patient n'a plus besoin de prendre le stylo auto piqueur d'un côté, les lancettes, les bandelettes et l'appareil de l'autre côté, tout est en un¹⁸.

La dernière sortie du laboratoire « ABBOTT » est « le système flash d'auto surveillance », le « Freestyle Libre » (Figure 10). Cet appareil va changer le quotidien du patient diabétique. Le patient n'a plus besoin de se piquer à l'aide d'une lancette et d'un stylo auto piqueur, il n'a plus qu'à passer l'appareil devant le capteur fixé à la peau. Le « système flash d'auto surveillance », le Freestyle Libre, est constitué d'un capteur cutané et d'un appareil glycémique.

Le capteur va être placé par le patient au niveau du bras, sur la face externe du haut du bras, à l'aide de l'applicateur de capteur qui est fourni avec le capteur ; le patient n'a plus qu'à activer le capteur avec l'appareil glycémique. Le capteur est de petite taille (35mm x 5mm), il est discret, de ce fait il peut être porté sous les vêtements sans que l'on s'en aperçoive ; il est étanche, le patient peut mener une vie active normale sans se soucier de son capteur ; il est conçu pour être changé toute les 14 jours¹⁹.

Le lecteur de glycémie va permettre de scanner les données de glucose contenu dans le capteur et de les lire immédiatement sur le lecteur. Cet appareil permet d'enregistrer 90 jours de données de glucose. Depuis peu, ce lecteur peut être remplacé par le téléphone portable, en téléchargeant l'application LibreLink, ce qui permet au patient de ne plus avoir d'appareil ; il suffit juste d'activer le capteur avec son téléphone portable. Il reste la possibilité d'utiliser le lecteur glycémie et le téléphone portable pour lire la glycémie.



Figure 10. Appareil glycémique "FreeStyle Libre"²⁰

Ce système d'auto surveillance s'accompagne également d'un logiciel qui consolide les données sur une période de 24 heures pour donner un aperçu des tendances de glucose. Ce logiciel permettra de voir la variation du taux de glucose sur 24h, et il donnera le pourcentage de glycémie se situant au-dessus ou en-dessous de la zone cible, ce qui permet de voir les hypoglycémies et les hyperglycémies. Il existe des indicateurs tricolores pour identifier les points de vigilance. Les voyants tricolores sont conçus pour aider le patient à se focaliser rapidement et facilement sur les zones de vigilance qui nécessitent son attention (voyants rouge et jaune) : taux de glucose bas ou médian et variabilité en-dessous de la médiane¹⁹ (Figure 11).

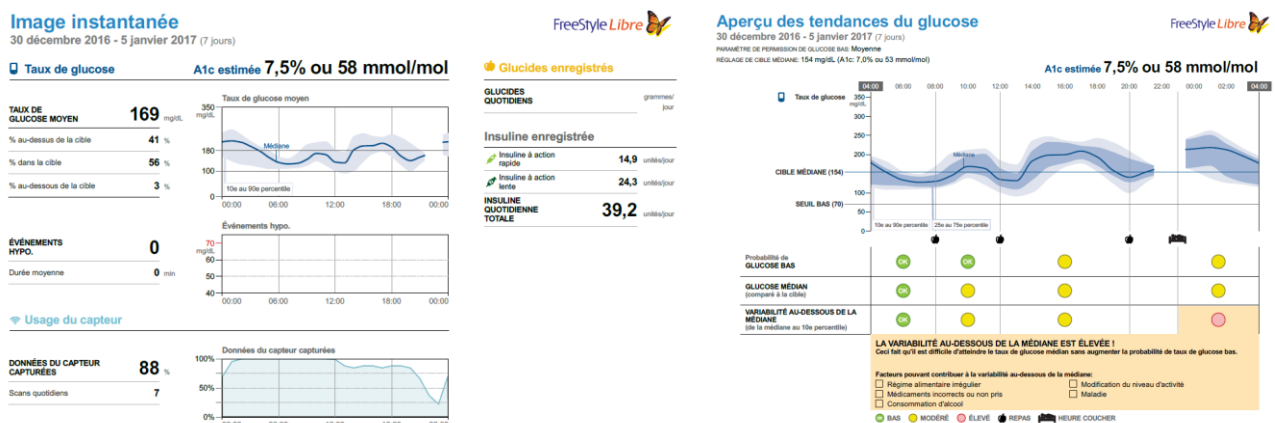


Figure 11. Logiciel "FreeStyle Libre"²⁰

Ce système est « pratique », puisqu'il mesure la glycémie aussi bien le jour que la nuit et ne nécessite plus de se piquer ; « discret » ; « simple », puisqu'il reste en place quelle que soit l'activité que le sujet mène ; « intuitif », puisqu'il présente une courbe avec les valeurs de la glycémie, ainsi que l'évolution de la glycémie sur les 8 dernières heures¹⁹.

Une autre innovation « DIABEO » du laboratoire « SANOFI », va voir le jour. Elle est destinée à faciliter la gestion du traitement grâce à un logiciel couplé à une télésurveillance médicale²¹.

DIABEO est un logiciel connecté à une application téléchargeable sur Smartphone, s'adressant à des diabétiques de types 1 non contrôlés par insulinothérapie en schéma basal-bolus. Ce système consiste à ce que le patient saisisse dans l'application son taux de glycémie, ses activités pratiquées et le nombre de glucides que le sujet a l'intention de consommer. DIABEO calculera donc la dose d'insuline adaptée, et ces données seront également transmises à une équipe de médecins et infirmiers spécialisés qui suivront les patients connectés. Cette technologie permettrait d'améliorer l'équilibre glycémique²².

Le choix du lecteur glycémique se fera en fonction du sujet que l'on a en face. C'est à dire à quels patients s'adresse-t-on ? On choisira donc un appareil en fonction de sa taille, de l'esthétique, de la taille d'écriture, de la facilité d'utilisation. Le remboursement d'un appareil glycémique, s'élève à un appareil tous les 4 ans. Si d'ici les 4 ans l'appareil ne marche plus, un service après-vente est assuré par les laboratoires fournissant ces appareils glycémiques.

3. Carnet de glycémie

Le carnet de glycémie permet un suivi de la glycémie capillaire avant les différents repas ou différents événements. Il permet également de noter les doses d'insulines injectées. C'est un outil qui est intéressant pour le suivi médical du patient.

4. Bandelettes urinaires

Les bandelettes urinaires permettent la recherche de différents éléments comme le glucose, les corps cétoniques, les protéines, les hématies, les leucocytes, les nitrites et le pH dans les urines⁸ (Figure 12).

L'expression des résultats est semi-quantitative et s'exprime par des signes + ++ +++ +++++.

La cétonurie renseigne sur un éventuel coma acidocétosique.

La glycosurie renseigne sur une éventuelle hyperglycémie nocturne.

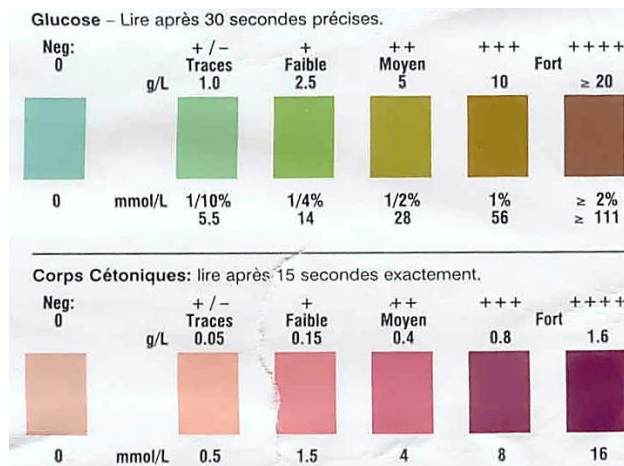


Figure 12. Bandelettes urinaires²³

F. Hémoglobine glyquée

L'HbA1c ou l'hémoglobine glyquée est le reflet de l'équilibre du diabète obtenu au cours des 3 derniers mois. Trois mois, est la durée de vie moyenne d'un globule rouge ; ce dernier est constitué d'un certain nombre de pigments rouges, appelés Hémoglobine. Ce dernier est capable de fixer le sucre (glucose) qui circule dans le sang, ce qui reflète la glycémie. L'HbA1c est exprimé en pourcentage, afin de refléter la moyenne de toutes les glycémies passées sur trois mois.

Les résultats de l'HbA1c peuvent être extrapolés à la moyenne des glycémies. Il existe des équivalences entre la moyenne des mesures glycémiques et le taux d'HbA1c²⁴.

La mesure de l'HbA1c ne permet pas de porter le diagnostic du diabète, elle permet juste le suivi d'un diabétique et s'effectue tous les trois mois.

Lors de la consultation avec le médecin, patient et médecin fixeront un objectif d'HbA1c à atteindre, ce dernier dépendra de l'âge du patient, de l'existence de complications cardiaques ou artérielles, de l'ancienneté du diabète et de l'existence d'autres complications (rétinopathie ...).

L'HbA1c est un important marqueur du risque de complications s'il se trouve au-dessus des objectifs fixés et permet de suivre et d'adapter l'efficacité de la stratégie thérapeutique⁷.

L'HbA1c est le reflet glycémique sur 3 mois, elle n'est pas sujette à des variations au jour le jour comme pour la glycémie capillaire¹.

Valeurs cible d'HbA1c :

- ≤ 6,5% correspond à une glycémie de 1,20 g/L → bon contrôle
- ≤ 8% correspond à une glycémie de 1,50 g/L → contrôle acceptable
- 8% correspond à une glycémie de 1,80 g/L → mauvais contrôle

Chaque augmentation 0,30 g/L correspond à une augmentation de l'HbA1c de 1 %

G. Education thérapeutique

Il est important lors d'une instauration de traitement, de proposer un atelier d'éducation thérapeutique au patient, afin qu'il apprenne à mieux gérer la maladie. Cette éducation thérapeutique peut être proposée lors d'une instauration de traitement mais également lors de suivi de traitement ; elle peut se présenter sous forme d'ateliers ambulatoires, d'entretiens, ou lors d'hospitalisation. Au cours de ces ateliers, les professionnels de santé vont expliquer ce qu'est le diabète, les différents traitements, le sport lors de cette maladie, les complications de cette maladie...

H. Les complications du diabète

Il existe deux types de complications, les complications aiguës et réversibles, ainsi que les complications chroniques, d'apparition plus tardive au cours de la maladie.

1. Les complications aiguës

Il existe 4 types de complications aiguës plus ou moins dues au traitement médicamenteux, aux effets indésirables des médicaments ou encore à une mauvaise prise en charge de la maladie.

a) Hypoglycémie

(1) Définition

L'hypoglycémie est définie pour une valeur de la glycémie inférieure à 0,7 g/L soit 3,9 mmol/L. Elle peut intervenir chez un diabétique de type I qui se trompe dans le nombre d'unités d'insuline qu'il s'injecte, mais également chez un diabétique de type II traité par certaines classes d'hypoglycémifiants, comme les sulfamides hypoglycémifiants, les glinides ou encore par insuline.

Il s'agit d'une complication qui arrive fréquemment chez les diabétiques lors d'un mauvais contrôle, généralement, du fait des sensations désagréables, les patients deviennent plus observants. L'hypoglycémie en elle-même est rarement dangereuse, en revanche, le coma hypoglycémique, lui, est grave et peut même être mortel dans certains cas⁸.

(2) Circonstances d'apparition

Dans le cas du diabète de type I ou également chez les sujets diabétiques type II sous insuline, l'hypoglycémie peut apparaître lors⁷ :

- D'une erreur de posologie en insuline
- D'un apport alimentaire inapproprié après injection d'insuline (retard dans la prise d'un repas, apport insuffisant en glucides ...)
- D'une activité physique inhabituelle ou encore, lors d'une dose insuffisamment diminuée, inappropriée à l'activité pratiquée
- D'une prise de médicaments qui potentialiserait l'hypoglycémie (béta bloquants, AINS, ...)

Dans le cas du diabète de type II traité par sulfamides hypoglycémiantes ou glinides, l'hypoglycémie peut apparaître lors⁸ :

- D'une stimulation trop puissante de la sécrétion d'insuline par la prise de médicaments sous forme LP (libération prolongée)
- De la prise de médicaments hypoglycémiantes ou potentialisant l'hypoglycémie (béta bloquants, AINS, ...)
- D'une alimentation inadaptée, ou encore, lors de la prise des médicaments sans prise de repas
- D'une activité physique inhabituelle, ou encore, lors d'une prise insuffisante de glucide associée à l'activité physique
- De pathologies associées telles qu'une insuffisance rénale (réduction de l'élimination des médicaments) ou insuffisance hépatique (réduction du métabolisme des antidiabétiques oraux). Ces deux événements vont entraîner une surcharge des antidiabétiques oraux au niveau sanguin et donc entraîner une hypoglycémie.

(3) Signes cliniques

Il existe des signes cliniques mineurs, périphériques que l'on appelle des signes Adrénergiques. Ce sont des signes d'alarmes : mains moites, sueurs, pâleur, sensation de faim, crampes, tremblement, palpitation, tachycardie⁸ (Figure 13).

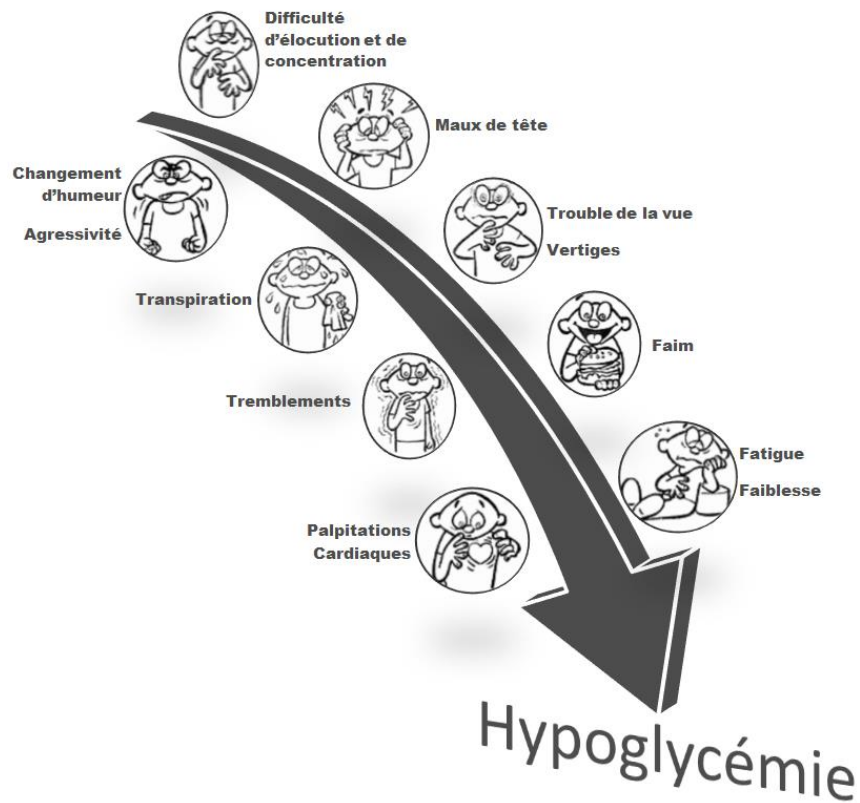


Figure 13. Signes cliniques d'une hypoglycémie

Il existe également, des signes cliniques majeurs, plus graves, que l'on appelle des signes neuroglycopéniques ; il s'agit d'une souffrance cérébrale. Les signes cliniques sont : trouble de la conscience, altération de la vision, céphalée, difficulté d'élocution et de concentration, trouble du comportement, jusqu'à des contractures et des convulsions qui souligneraient le risque de coma hypoglycémique⁸ (Figure 14).

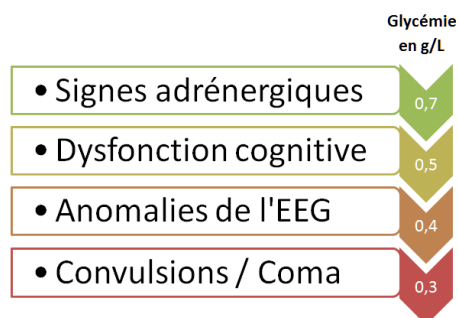


Figure 14. Palier des signes cliniques d'une hypoglycémie

(4) Traitement de l'hypoglycémie et du coma hypoglycémique

L'hypoglycémie doit être traitée par un sucre « rapide » (sucre, miel, confiseries, boissons sucrées ...) dès les premières sensations de signes d'alarmes. Le patient doit toujours avoir sur lui 3 carrés de sucre, ou 2 cuillères à soupe de miel, ou une pâte de fruit ou encore un verre (15 cl) de soda ou de jus de fruit.

Si l'hypoglycémie est due à une activité physique, il est recommandé d'ajouter des glucides à action lente (riz, pâtes, pain complet ...).

Dans le cas du coma hypoglycémique, le traitement est plus lourd.

Dans le cas d'un patient traité par insuline :

- Il faudra injecter 1 ml de glucagon (Glucagen®) en intramusculaire ou en sous cutanée ; si cette injection n'a pas été suffisante, il faudra répéter cette opération 10 minutes plus tard. Le Glucagen® doit uniquement être utilisé chez les patients traités par insuline.
- Dans le cas où cette hypoglycémie devient persistante, il faudra hospitaliser le patient et le perfuser avec du glucose à 30 %, puis du glucose 5 % ou 10 %.

Dans le cas d'un patient traité par sulfamides hypoglycémiant à action prolongée, le patient devra être hospitalisé et perfusé avec une solution de glucose à 5 %. Il ne faut pas injecter de Glucagon chez un patient traité par antidiabétiques oraux.

Une fois l'hypoglycémie traitée, le patient devra contrôler sa glycémie toutes les 15 à 30 minutes après resucrage^{7,8}.

(5) Conseils à donner aux patients

- Le patient doit connaître les signes avant-gardistes de l'hypoglycémie afin de la prendre en charge le plus rapidement possible et éviter le coma hypoglycémique (mains moites, sueurs, pâleur, sensation de faim, crampes, tremblement, palpitation, tachycardie).
- Il faut éduquer le patient, lui apprendre à connaître les apports glucidiques des différents aliments, lui apprendre à utiliser l'appareil à glycémie afin de rendre le patient autonome et afin qu'il sache adapter les doses d'insuline en fonction de la glycémie, de l'alimentation et de l'activité prévue⁸.
- Indiquer au patient, qu'une fois l'injection d'insuline rapide faite, le repas devra suivre sans trop tarder.

- Indiquer au patient qu'en cas d'efforts physiques, il faut diminuer la quantité d'insuline avant ainsi qu'après l'effort.
- Avoir toujours sur soi de quoi se resucrer en cas d'hypoglycémie (3 morceaux de sucre, un jus ...) ainsi que le Kit Glucagen® en cas d'hypoglycémie sévère²⁵ (à conserver au frigo).
- Activité physique :
 - Dans le cas du diabète de type I : il faudra adapter la dose d'insuline avant et après l'effort, augmenter les réserves en glycogènes en consommant des glucides complexes comme le pain, le riz, les pâtes, les céréales avant et après l'effort, consommer des glucides simples rapides pendant l'effort.
 - Dans le cas du diabète de type II : il faudra soit diminuer la dose de sulfamides hypoglycémiantes, soit supprimer la dose.

b) Acidocétose

(1) Définition

L'acidocétose est une conséquence d'une carence en insuline. C'est un phénomène essentiellement présent chez les diabétiques de type I.

Au niveau du métabolisme des glucides, il y a une augmentation de la production hépatique de glucose, mais ce dernier ne pénètre pas dans les cellules. De ce fait, au niveau du métabolisme des lipides, il existera une production d'acide gras⁸.

Il existe la possibilité de faire un diagnostic rapide sur bandelettes urinaires.

(2) Signes cliniques

Le signe clinique principal est une cétonurie, il s'agit de la présence de corps cétoniques (acide acéto-acétique et béta hydroxybutyrique) dans les urines^{7,8}.

Le patient va présenter différents signes cliniques, tel que :

- Une hyperglycémie du fait d'une quantité d'insuline trop basse.
- Présence d'une haleine acétonique, de troubles de la digestion (nausées, vomissements, douleurs abdominales, crampes) qui soulignent des signes de cétose.
- Présence d'une augmentation de la fréquence cardiaque (polypnée) qui souligne une acidose métabolique.
- Présence également d'une sensation de soif, de sécheresse des muqueuses, d'hypotension artérielle, de pli-cutanée, qui soulignent une déshydratation.

(3) Signes biologiques

- Cétonémie et cétonurie confirmées par un diagnostic à la bandelette urinaire tel que Kéto-Diastix ®.
- Acidose métabolique confirmée par une gazométrie artérielle qui souligne une diminution des bicarbonates, une diminution du pH et une diminution du dioxyde de carbone.
- Un ionogramme va permettre de souligner le trou anionique marqué et augmenté.
- Un bilan rénal va permettre de souligner l'augmentation de l'urée et de la créatinine^{7,8}.

(4) Circonstances d'apparition

L'acidocétose peut être due à un besoin d'augmenter la dose en insuline (due à la prise de médicament, d'infections ...), d'interventions chirurgicales, de stress, d'infarctus, d'accident cardiovasculaire, d'erreur diététique ou encore d'une panne de la pompe à insuline⁷.

(5) Traitement de l'acidocétose

On recherche systématiquement la présence de corps cétoniques sur bandelette urinaire dès que la glycémie est supérieure à 2,5 g/L.

Le traitement de l'acidocétose passe par une hydratation correcte, une augmentation de la dose en insuline et un apport glucidique correct.

Le patient devra s'injecter de l'insuline rapide, jusqu'à correction de la cétose, puis adapter la dose d'insuline en fonction de la glycémie. Il devra également procéder à une réhydratation correcte par voie veineuse en cas de déshydratation marquée, avec du chlorure de sodium et du sérum glucosé à 5 %. Il faudra surveiller la tension artérielle, la fréquence respiratoire, la glycémie capillaire, la cétonurie, ainsi que la créatininémie^{7,8}.

(6) Conseils à donner aux patients

- Le patient doit connaître les causes pouvant déclencher une acidocétose, comme une panne de pompe à insuline, une impossibilité d'apport alimentaire ...
- Le patient doit connaître les signes cliniques avant-gardistes d'une acidocétose : polyurie, polydipsie, asthénie très marquée.
- Toujours avoir chez soi des bandelettes permettant la recherche de corps cétonique.
- Toujours rechercher la présence de corps cétonique dans les urines, dès que la glycémie est supérieure à 2 g/L.

c) Coma hyperosmolaire

(1) Définition

Il s'agit d'une complication très rare, et prévisible. Le coma hyper osmolaire est une hyperglycémie très marquée, accompagnée d'une déshydratation majeure. On retrouve cette complication, surtout chez le sujet âgé, diabétique de type II mal équilibré, qui n'est pas autonome au niveau de la prise de son traitement et qui ne s'hydrate pas suffisamment⁸.

(2) Signes cliniques et biologiques

Signes cliniques : signes de l'hyperglycémie (amaigrissement, asthénie, sensation de soif très marquée, polyurie, maux de tête vision trouble...) avec des troubles de la conscience qui peuvent aller jusqu'au coma du fait de la déshydratation importante⁸.

Signes biologiques :

- Hyperglycémie très marquée, parfois > 6 g/L, de ce fait présence d'une glycosurie.
- Hyper osmolarité plasmatique : la natrémie ainsi que l'osmolalité sont augmentées.
- Déshydratation soulignée par une hémococoncentration, c'est à dire une protidémie et une hématocrite augmentées.

(3) Circonstances d'apparition

Le coma hyper osmolaire peut intervenir lors de déshydratation (comme dans le cas de diarrhées, vomissements, prise de diurétiques ...), lors d'hyperglycémie marquée, lors d'une non observance de la glycémie ou encore lors de pathologie comme des infections ...

(4) Traitement du coma hyperosmolaire

Le traitement nécessite une hospitalisation afin d'effectuer une réhydratation importante, jusqu'à 6 à 8 L en 12 heures ; 2 à 3 litres de NaCl 9 ‰ pour corriger le déficit sodé, puis du sérum glucosé à 2,5 ‰ en alternance avec le NaCl 4,5 ‰ pour réguler la glycémie.

Dans le cas d'un diabétique de type I, il est nécessaire de faire une injection d'insuline rapide 10 UI puis 3 à 5 UI quand la réhydratation a été suffisante⁸.

(5) Conseils à donner aux patients

Demander aux patients de connaître les signes avant-gardistes de l'hyperglycémie (amaigrissement, sensation de soif intense, polyurie, asthénie).

Conseiller aux patients de bien s'hydrater en temps normal mais également lors de situations à risque comme dans le cas d'une infection ...

Effectuer un contrôle régulier de la glycémie en temps normal mais également lors d'ajout de traitement hyperglycémiant ou de pathologie intercurrente, renforcer le contrôle glycémique. Attention à la prise de diurétique lors de la présence d'une déshydratation.

d) Acidose lactique

(1) Définition

Il s'agit de l'accumulation d'acide lactique. C'est une complication qui est très rare, mais qui peut intervenir surtout chez le sujet âgé atteint de diabète de type II et traité par biguanides (Metformine®) en présence de contre-indications (insuffisant rénal, insuffisant cardiaque, insuffisant hépatique).

L'acidose lactique est due à l'accumulation de biguanides qui vont inhiber la néoglucogenèse hépatique et donc entraîner un excès de lactates. Du fait de l'insuffisance hépatique ou rénale, les biguanides ne sont plus éliminés⁸.

(2) Signes cliniques et biologiques

Signes cliniques : asthénie, crampes, troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements)

Signes biologiques :

- La glycémie est normale, ou alors on observe une légère augmentation.
- On a une cétose qui est discrète, c'est pourquoi on n'a pas d'odeur acétonique de l'haleine.
- Présence d'une acidose sévère, avec une diminution importante des bicarbonates plasmatiques, ainsi que du pH. On observe également une augmentation de la kaliémie.
- La concentration en acide lactique est très élevée avec la présence d'un trou anionique⁸.

(3) Traitement de l'acidose lactique

Le traitement de l'acidose lactique, passe par une restauration de l'état hémodynamique et une correction de l'acidose par les bicarbonates afin de régulariser le pH. On peut également procéder à une épuration extra-rénale pour traiter l'acidose, l'insuffisance rénale et l'excès de biguanides.

Pour éviter cette complication, il est important de respecter les contre-indications comme l'insuffisance rénale (vérifier la clairance rénale : en cas de clairance < 60 ml/min, un seul comprimé par jour est autorisé ; en revanche une clairance < 30 ml/min la metformine est contre-indiqué). Il faut également penser à arrêter un traitement par biguanide, lors d'anesthésie générale ou encore d'injection de produits de contraste iodés, 1 jour avant ou au moment de l'examen et 2 jours après⁸.

2. Les complications chroniques

L'hyperglycémie chronique génère au long court des complications chroniques touchant les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les artères. Certains facteurs associés au diabète peuvent aggraver les complications, comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou encore le tabac².

Il existe deux types de complications :

- **Les Microangiopathies** : il s'agit de complications spécifiques atteignant des petits vaisseaux. Le risque d'atteinte est proportionnel à la durée du diabète, ainsi qu'à l'équilibre des glycémies.
 - La Neuropathie, maladie touchant le système nerveux, notamment les nerfs au niveau des pieds, du fait de la diminution du débit sanguin, il existe la probable apparition d'ulcères, d'infection, voire même d'amputation des membres. C'est pourquoi, il est important qu'un diabétique contrôle régulièrement ses pieds, afin de voir qu'il n'y ait aucune blessure, rougeur ...
 - La Rétinopathie, cécité survenant à la suite de lésions de petits vaisseaux de la rétine.
 - La Néphropathie, maladie touchant les reins, aboutissant à une insuffisance rénale.
- **Les Macroangiopathies** : il s'agit de complications atteignant des artères de moyens et gros calibres, pouvant entraîner des infarctus, des artérites oblitérantes des membres inférieurs, des accidents vasculaires cérébraux ou encore une hypertension artérielle¹⁴.

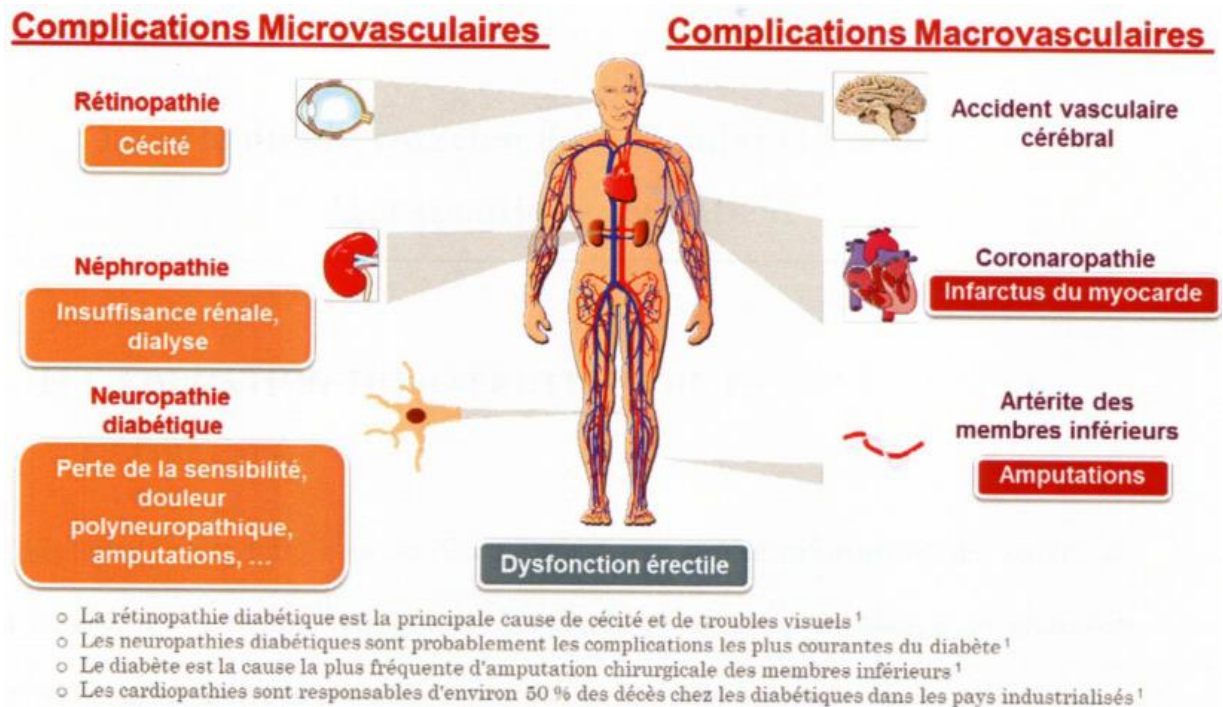


Figure 15. Complications chroniques du diabète²⁶

a) Rétinopathie

Il s'agit d'une cause de cécité chez un diabète mal équilibré. Pour prévenir cette complication, seul un contrôle glycémique parfait ($HbA1c < 7\%$) peut prévenir la rétinopathie⁸.

Le patient atteint de diabète doit effectuer un contrôle régulier chez un ophtalmologue afin de bénéficier d'un examen ophtalmologique complet (mesure de l'acuité visuelle, mesure du tonus oculaire), d'un examen du fond d'œil après dilatation de la pupille, d'une rétinographie (il s'agit d'une photographie du fond d'œil qui ne nécessite pas obligatoirement une dilatation de la pupille) ou encore d'une angiographie à la fluorescéine permettant de voir s'il y a une thrombose.

Le dépistage de la rétinopathie chez le diabétique de type I doit être effectué tous les ans chez un adulte ; chez l'adolescent de 16 à 20 ans, le dépistage débute 3 ans après la découverte du diabète, à une fréquence de 3 à 6 mois ; et chez l'enfant, le dépistage débute 10 ans après le début du diabète, avec surveillance tous les 3 à 6 mois.

Le dépistage de la rétinopathie chez le diabétique de type II doit être effectué tous les ans dès la découverte de la maladie.

Le dépistage de la rétinopathie lors d'un diabète en cas de grossesse doit être effectué avant ou au début de la grossesse, puis un contrôle tous les 3 mois s'il n'y a pas de rétinopathie ; ou alors, tous les mois en cas de rétinopathie du diabétique.

La rétinopathie est une complication d'évolution lente et progressive. Les signes (douleur, baisse de l'acuité visuelle) apparaissent souvent lorsque la rétinopathie est à un stade avancé.

Cette complication peut être aggravée en cas de déséquilibre glycémique, de retour trop rapide à un équilibre glycémique ou encore lors d'hypertension artérielle non contrôlée⁸.

Le traitement de la rétinopathie du diabétique consiste tout d'abord à équilibrer la glycémie (HbA1c < 7 %) ainsi que la tension artérielle (< 130/80 mmHg). Puis d'autres traitements plus complexes, et en deuxième intention, l'utilisation de laser comme la photo coagulation rétinienne, l'injection intra vitréenne de corticoïdes ou d'anti VEGF, la prise d'antiagrégant plaquettaire puis en dernier recours la chirurgie (vitrectomie)⁷.

b) Néphropathie

La néphropathie du diabétique évolue sur plusieurs années et passe par plusieurs phases. Tout d'abord une phase asymptomatique reconnaissable par hyper filtration glomérulaire (débit de filtration glomérulaire (DFG) augmenté) suivie d'une micro albuminurie (albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/24h). Puis, des complications apparaissent avec une phase de protéinurie (albuminurie > 300 mg/24h) et d'hypertension artérielle qui vont altérer la fonction rénale jusqu'à arriver à une insuffisance rénale chronique (DFG diminué) traitée par dialyse⁷.

La néphropathie du diabétique est recherchée systématiquement tous les ans après 5 ans de diabète, sur bandelette urinaire puis par dosage si le résultat de la bandelette est négatif⁸.

Certains examens peuvent être effectués tous les ans, afin d'éviter l'apparition de néphropathie diabétique, comme :

- Evaluation de la protéinurie sur bandelette urinaire, tous les ans, puis confirmée par dosage si le résultat de la bandelette est négatif
- Evaluation de la clairance de la créatinine afin d'évaluer le débit de filtration glomérulaire, qui, dans le cas d'une insuffisance rénale est diminué
- Elaboration d'une ECBU, pour éliminer toute possibilité d'infection. La glycosurie favorise le développement de bactéries et la néphropathie entraîne la stagnation d'urines infectées, ce qui peut se traduire par une infection urinaire voire une pyélonéphrite. C'est pourquoi il est important d'appliquer quelques règles simples comme boire abondamment tout au long de la journée, effectuer des mictions complètes ainsi qu'après chaque rapport sexuel, avoir une bonne hygiène intime sans être dans l'excès, s'essuyer d'avant en arrière.
- Echographie rénale, afin d'évaluer la taille des reins

- Une ponction biopsie rénale peut être effectuée pour diagnostiquer une pathologie rénale en cause

Le traitement d'une néphropathie diabétique, consiste à équilibrer le diabète ($HbA1c < 7\%$), à équilibrer la tension artérielle (objectif 130/80 mmHg) en privilégiant des traitements néphroprotecteurs comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartan, à appliquer des mesures diététiques en cas d'insuffisance rénale, ainsi qu'à arrêter tout traitement par antidiabétiques par voie orale en cas d'insuffisance rénale chronique.

Parfois, les néphropathies peuvent être causées par les produits de contrastes iodés qui entraînent une diminution du flux sanguin. C'est pourquoi, il est recommandé, en cas d'examen avec produits de contraste iodé, d'arrêter certains médicaments, comme les Biguanides (48 h avant l'examen et 1 jour après l'examen) car il existe un risque d'acidose lactique ; les médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ainsi que les médicaments favorisant une déshydratation, tel que les diurétiques⁸.

c) Neuropathie

Il s'agit d'une maladie touchant le système nerveux, par accumulation de produits de la glycation qui vont dénaturer les glycoprotéines du système nerveux ; le catabolisme du glucose est dévié vers la voie des polyols ce qui entraîne une démyélinisation et une dégénérescence axonale ; ces deux phénomènes entraînent une hypoxie des vaisseaux qui irriguent les nerfs.

L'atteinte des nerfs peut entraîner différentes pathologies comme une cruralgie, une atteinte des nerfs oculomoteurs et facial, une atteinte de la sensibilité profonde et thermique, des paresthésies (fourmillements, engourdissements), un dysfonctionnement érectile ainsi que des troubles de la miction⁸.

Les premiers signes d'une neuropathie diabétique se traduisent par des fourmillements, des paresthésies ou encore des brûlures. Ces signes peuvent évoluer jusqu'à une perte de la sensibilité, une hypoesthésie puis une anesthésie.

Il est important d'effectuer un dépistage, chaque année sur un pied à risque, c'est à dire un sujet ayant des antécédents d'ulcération chronique ou d'amputation du pied, un patient présentant des déformations du pied, rechercher la présence éventuelle d'une artériopathie ou d'une neuropathie⁷.

Le traitement de la neuropathie, en général, consiste à équilibrer le diabète progressivement puis traiter les douleurs au moyen d'antalgiques ou d'antidépresseurs et traiter le dysfonctionnement érectile au moyen d'inhibiteurs des phosphodiésterases 5⁸.

d) Complications vasculaires

Il existe différentes complications vasculaires telles que :

- Les maladies coronaires, il s'agit de risque d'angine de poitrine ou d'infarctus. Pour prévenir cette complication, il est nécessaire de faire des examens, comme un électrocardiogramme de repos 1 fois par an, une épreuve d'effort tous les 3 ans ainsi qu'une coronarographie.
- L'hypertension artérielle, qui peut évoluer vers un accident vasculaire cérébral ou encore une rétinopathie hypertensive, une cardiopathie hypertensive, une glomérulopathie vasculaire.
- Une artérite oblitérante des membres inférieurs qui se traduit par une obstruction des artères de la jambe et du pied. Le patient diabétique a une diminution de la sensibilité de ses membres inférieurs, de ce fait il peut se blesser, ne pas s'en rendre compte. Cette complication peut donc aller jusqu'à une gangrène et donc une amputation à terme. Cette complication est favorisée par le tabac, le cholestérol et les glucides. Pour prévenir cette complication, il est nécessaire de faire une échographie Doppler des artères des membres inférieurs ainsi qu'une artériographie.

Afin d'éviter l'apparition de complications vasculaires, il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires modifiables comme le diabète, l'hypertension artérielle, le tabac ainsi que la dyslipidémie⁷.

Le diabète doit être équilibré progressivement, jusqu'à une Hémoglobine glyquée < 7 %.

La tension artérielle doit être équilibrée à 130/80 mmHg, pour cela on pourra utiliser un traitement antihypertenseur. Trois classes d'antihypertenseurs pourront être utilisées chez un diabétique, comme les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que les sartans.

Il faudra aussi, éduquer le patient afin qu'il diminue puis arrête le tabac ; et expliquer les mesures hygiéno-diététiques à associer comme pratiquer une activité physique régulière, avoir une alimentation équilibrée, diminuer la consommation de sel.

e) Pied du diabétique

Le pied du diabétique est provoqué par certains facteurs comme la neuropathie du diabétique qui diminue la sensibilité à la douleur, provoque des troubles statiques, des hyperkératoses, des durillons, des cors ; les artérites des membres inférieurs qui provoquent une obturation des artères des membres de la jambe et du pied, jusqu'à diminuer la circulation et entraîner un retard de la

cicatrisation. D'autres facteurs peuvent aggraver le pied du diabétique, comme les mycoses sur les ongles ou l'intertrigo mycosique qui peut entraîner des fissures entre les orteils.

Il existe différents types de lésions pour le pied du diabétique :

- Le mal perforant plantaire, correspond à un creusement progressif des durillons, des cors ou encore des hyperkératoses présentes au niveau des points d'appui ou de frottement.
- Les ulcères, sont liés à l'artérite. Ils peuvent être présents au niveau du talon, du dos du pied.
- La gangrène, est également liée à l'artérite et peut se situer au niveau des orteils qui n'ont plus aucune sensibilité, avec une évolution jusqu'à l'amputation⁸.

Afin d'éviter le pied du diabétique, quelques conseils peuvent être apportés au patient :

- Eviter la marche pieds nus ;
- Bien se laver les pieds tous les jours et bien les sécher, surtout entre les orteils afin d'éviter l'apparition de mycoses ;
- Faire des bains de pied pour ramollir les peaux dures et les poncer à l'aide d'une pierre ponce ;
- Hydrater les zones de peau sèche ou crevassée chaque jour avec une crème hydratante ;
- Inspecter chaque jour ses pieds afin de vérifier qu'il n'y ait aucune lésion ;
- Couper ou limer les ongles pas trop courts, privilégier la consultation d'un pédicure/podologue ;
- Privilégier le port de chaussettes en coton, les changer tous les jours ;
- Privilégier le port de chaussures en cuir pour éviter de transpirer, des chaussures adaptées à son pied, ni trop grandes, ni trop petites ;
- Porter des chaussons dans la maison ;
- Arrêter le tabac, avoir une alimentation équilibrée en limitant l'apport de graisses ;
- Avoir ses vaccinations à jour, notamment le vaccin antitétanique ;
- Ne pas hésiter à montrer toute lésion au médecin.

Afin d'éviter l'apparition de complications pouvant engendrer le pied diabétique, le médecin traitant évalue une fois par an le risque de complication dans le cadre du suivi de leur diabète, selon la classification internationale IWG (International Working Group of the Diabetic Foot) comportant 4 niveaux (grade 0, 1, 2 et 3). Le risque de complications des pieds augmente de façon importante à partir du grade 2 (diminution de la sensibilité sous le seuil d'alerte, déformation importante des pieds) et devient majeur au grade 3. C'est pourquoi l'Assurance Maladie rembourse des soins de prévention réalisés par les pédicures podologues pour les patients diabétiques les plus à risques de

complications (grades 2 et 3). Les soins de pédicures podologues sont remboursés à hauteur de 4 séances de soins de prévention par an pour un risque de lésion de grade 2, et à hauteur de 6 séances de soins de prévention par an pour un risque de lésion de grade 3. Ces séances sont prises en charge sur prescription médicale par le médecin traitant ou n'importe quel médecin²⁷.

L'apparition de complications dues au diabète, engendre une augmentation des dépenses économiques de santé, c'est pourquoi, il est important de faire des contrôles réguliers :

- Contrôle de la glycémie, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, mais également chez les diabétiques de type II qui nécessiteraient de l'insuline ;
- Contrôle de la tension artérielle, afin d'éviter les complications d'artériopathies ;
- Soins des pieds ;
- Dépistage des rétinopathies afin d'éviter une cécité ;
- Contrôles des lipides sanguins, afin de réguler les concentrations de cholestérol et d'éviter les complications d'artériopathies ;
- Dépistage des premiers signes d'une maladie rénale qui pourrait se compliquer et entraîner une insuffisance rénale².

f) Autres complications

D'autres complications peuvent apparaître chez un diabétique comme des anomalies dermatologiques (prurit, psoriasis), des complications rhumatologiques ainsi que des complications infectieuses.

Ces complications peuvent être prises en charge par des traitements symptomatiques mais également par la micronutrition qui depuis quelques années se développe dans les pharmacies d'officine.

Le but de la micro nutrition est de travailler sur l'intestin qui est considéré aujourd'hui comme le deuxième cerveau du corps humain (Figure 16).

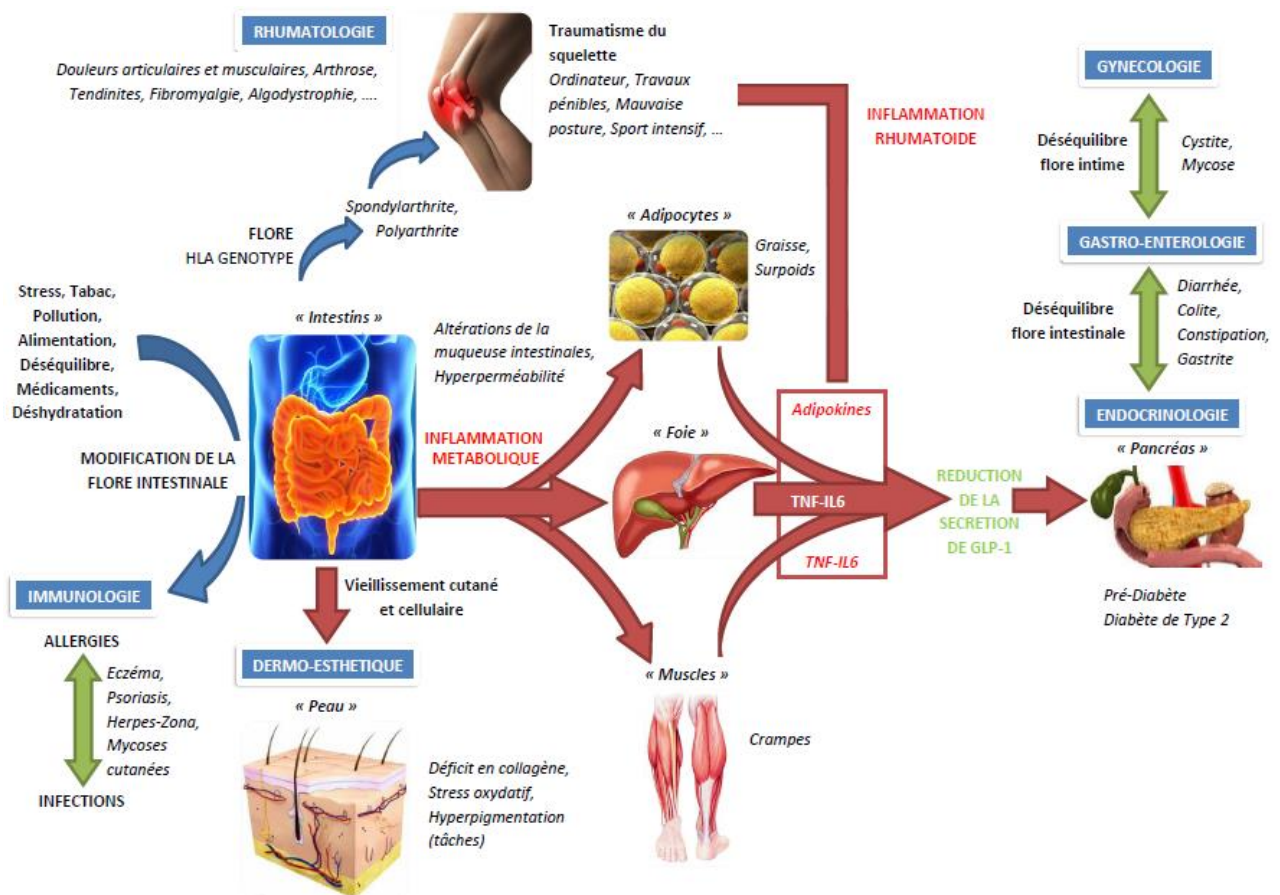


Figure 16. Lien entre inflammation, flore et métabolisme ²⁸

Le Resvératrol pourrait être une approche thérapeutique, pharmacologique et alicamenteuse, en complément des traitements déjà sur le marché pour traiter les patients atteints de diabète de type 2. Le Resvératrol est un polyphénol naturel, trouvé dans de nombreuses espèces végétales, et synthétisé par la plante en réponse à des agressions extérieures (UV, attaques fongiques ...). Cette molécule présenterait des propriétés anti oxydantes, mais pas seulement. Elle présente également des propriétés anti-inflammatoires en inhibant les voies NF- κ B ; elle est impliquée dans la protection cardiovasculaire et se comporterait comme un prébiotique en restaurant la flore intestinale altérée par une alimentation riche en graisse. Une fois cette flore intestinale restaurée, l'intestin sécrète de nouveau l'hormone intestinale GLP-1 qui régule la sécrétion de l'insuline. De par ses propriétés pharmacologiques, le Resvératrol serait une molécule de choix en complément d'une thérapeutique antidiabétique^{29,30}.

- **Resvératrol : son action anti inflammatoire**
 - On remarquera, que chez des sujets atteints du diabète, on a un déséquilibre énergétique qui se traduit par une diminution de l'action de l'insuline et une augmentation de la masse adipeuse. Ces deux conséquences sont reliées entre elles par le processus inflammatoire. On observera une augmentation de la sécrétion des cytokines inflammatoires qui se traduira par une diminution de l'utilisation du glucose par les muscles et une production de glucose au niveau hépatique.
 - Le resvératrol inhibe la voie des NF-kB par son action antagoniste des récepteurs AhR et de ce fait inhibe la production des cytokines inflammatoires³⁰.
- **Resvératrol : rôle de prébiotique**
 - Les diabétiques de type 2 ont souvent une alimentation riche en graisse, qui favoriserait le développement des bactéries Gram- qui seraient à l'origine de l'inflammation métabolique, et diminuerait le nombre de bactérie Gram + qui elles, permettraient de diminuer l'inflammation.
 - Le resvératrol, par son action de pré biotique, diminue le nombre de bactéries Gram-, induit la prolifération des Gram+, de ce fait, cette molécule diminue l'inflammation métabolique³⁰.
- **Resvératrol : inducteur du GLP-1**
 - Le resvératrol induit une augmentation de sécrétion intestinale de l'hormone GLP-1. Cette dernière peut alors activer la synthèse d'insuline³⁰.

Le Resvératrol, de par sa propriété légèrement fluidifiante, ne devra pas être proposé chez des patients sous anti vitamines K, sous antiagrégants plaquettaires et sous nouveaux anti coagulants oraux (Figure 17).

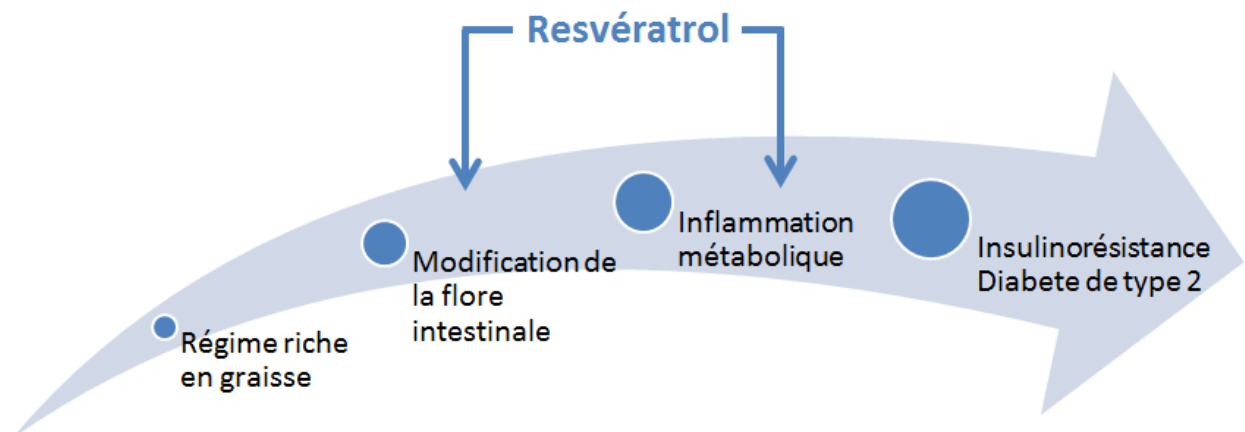


Figure 17. Action du Resvératrol³¹

Le Curcuma est un deuxième complément alimentaire qui pourrait être utilisé en complément d'un traitement thérapeutique pour traiter le diabète. Le Curcuma provient d'un rhizome riche en curcuminoïde. Il possède des propriétés anti-inflammatoires en inhibant la voie du NF - kB, des propriétés anti oxydantes mais il réduit également le cholestérol LDL, les triglycérides et augmente le cholestérol HDL.

Il faut savoir que la biodisponibilité du Curcuma est faible, c'est pourquoi, pour l'augmenter, il faut l'associer avec de la pipérine ou avec de l'huile. En revanche, la piperine étant très irritante pour les intestins, il est préférable de prendre du Curcuma associé à de l'huile³².

Le rôle du pharmacien d'officine est également de proposer des alternatives complémentaires au traitement thérapeutique. Mais avant de proposer ces alternatives, il faut s'assurer que cela n'interférera pas avec ses traitements habituels.

I. Les différents traitements médicamenteux pour la prise en charge des diabétiques

1. Les insulines

a) Les différents types d'insulines

Les insulines sont dites humaines et obtenues par génie génétique. Elles vont être apportées soit sous forme d'injections (avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline. La quasi-totalité des insulines existe sous forme de stylo pré rempli, de flacons ou encore de cartouches concentrées à 100 UI/ml (quelques exceptions existent)⁷.

Il existe différents types d'insulines classées en fonction de leur délai d'action et de leur durée d'action. Il existe des analogues rapides, des analogues lents, des mélanges d'insulines et des insulines retard³³.

(1) Les analogues rapides

Les analogues rapides (Figure 18) sont des insulines dont le délai d'action est de 15 minutes et la durée d'action de 3 à 4 heures. Ce sont donc des insulines d'action rapide, c'est pourquoi l'injection de cette insuline se fait juste avant le repas. Ce type d'insuline permet de réduire le risque d'hyperglycémie post prandiale⁷.

La dose de ce type d'insuline est dépendante du repas et de la glycémie avant le repas.

Ce type d'insuline est compatible avec les pompes portables.

Les différentes spécialités : Humalog® LILLY, Novorapid® NOVONORDISK, Apidra® SANOFI AVENTIS.³³

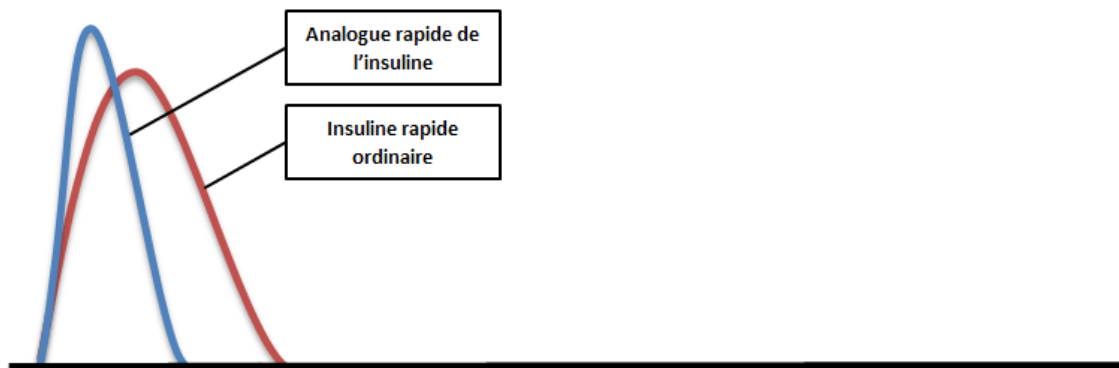


Figure 18. Insuline rapide et analogue rapide¹⁴

(2) Les insulines rapides

Les insulines rapides ont un délai d'action de 30 à 60 minutes et une durée d'action de 5 à 8 heures. C'est pourquoi l'injection de ce type d'insuline doit être faite 20 à 30 minutes avant le repas¹⁴ (Figure 18).

Les différentes spécialités : Umuline® rapide LILLY, Actrapid® NOVONORDISK.³³

(3) Les insulines de durée intermédiaires ou NPH

Les insulines de durée intermédiaire sont des insulines isophanes ou NPH (Neutral Protamine Hagedorn), dont le délai d'action est de 1 à 2 heures et la durée d'action est de 10 à 12 heures¹⁴ (Figure 19).

Ce type d'insuline est de consistance laiteuse, il faut donc bien les agiter avant l'injection.

Les différentes spécialités : Umuline® NPH LILLY, Insulatard® NPH NOVONORDISK.³³

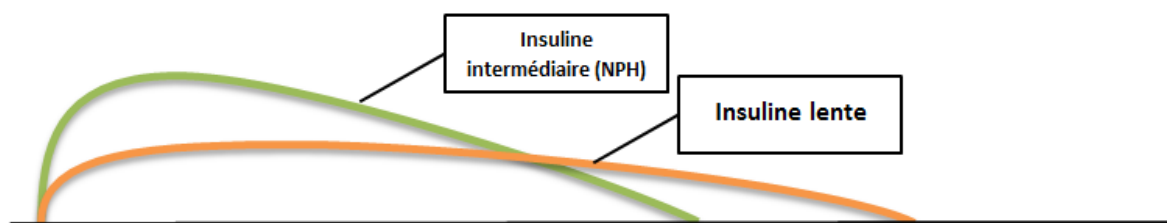


Figure 19. Insuline intermédiaire et lente¹⁴

(4) Les analogues lents

Les analogues lents sont des insulines dont le délai d'action est compris entre 2 et 4 heures et la durée d'action est comprise entre 22 heures et 24 heures. L'inconvénient de ces insulines est que l'injection doit être effectuée à heure fixe du fait d'une durée d'action parfois inférieure à 24 heures. Les avantages de ces analogues lents sont l'absence de pic sérique, une injection à distance des repas et une réduction du risque d'hypoglycémie (Figure 19)⁷.

Ces insulines sont destinées à couvrir les besoins basaux.

Les différentes spécialités : Levemir® NOVONORDISK, Lantus® SANOFI AVENTIS.³³

Depuis peu, courant 2016, un bio similaire a été mis sur le marché ; il s'agit du bio similaire de la spécialité de référence Lantus® qui est Abasaglar®. Abasaglar® est une insuline glargine.

En revanche, lors d'une prescription de Lantus®, celle-ci ne peut être substituée par le pharmacien par Abasaglar® (Figure 20) car il s'agit d'un bio similaire. Le mode d'injection du bio similaire reste identique à la spécialité de référence^{34,35}.



Figure 20. Insuline Abasaglar³⁶

Depuis 2015, une nouvelle insuline glargine Toujeo® (Figure 21) à libération prolongée a été mise sur le marché. En revanche, Toujeo® et Lantus® ne sont pas bio équivalents. Toujeo® est 3 fois plus concentrée (300 unités/ml).

Le schéma posologique de Toujeo® est identique aux autres analogues lents, c'est à dire que l'injection est effectuée 1 fois par jour à n'importe quel moment de la journée. En revanche, avec Toujeo® il existe une flexibilité du moment d'administration ; c'est à dire, lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer Toujeo® jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel³⁷.

Les insulines analogues lents et Toujeo® ne sont pas bio équivalentes, c'est pourquoi la transition de l'insuline glargine concentrée à 100 unités/ml à Toujeo® peut se faire unité par unité mais une

hausse de Toujeo® peut être nécessaire pour atteindre la glycémie cible. En revanche, la transition de Toujeo® à l'insuline glargine concentrée à 100 unités/ml peut nécessiter une diminution de dose pour réduire le risque d'hypoglycémie (une baisse de 20 % de la dose)³⁸.



Figure 21. Insuline Toujeo³⁹

(5) Les insulines pré-mélangées

Les insulines pré mélangées sont une association d'insuline rapide (ou analogue rapide) avec une insuline isophane. La quantité d'insuline indiquée sur la boîte est celle de l'insuline rapide ou de l'analogue rapide.

Les mélanges d'insulines NPH avec une insuline analogue rapide, l'injection doit être effectuée au moment du repas mais avant l'injection l'insuline doit être agitée afin d'effectuer le mélange. Les spécialités correspondantes sont : Humalog® MIX 25 ou 50 LILLY, Novomix® 30 ou 50 ou 70 NOVONORDISK⁷.

Les mélanges d'insuline NPH avec une insuline rapide, l'injection doit être effectuée 20 à 30 minutes avant les repas mais avant l'injection l'insuline doit être agitée afin d'effectuer le mélange. Les spécialités correspondantes sont : Umuline® LILLY, Mixtard® 50 ou 70 NOVONORDISK.

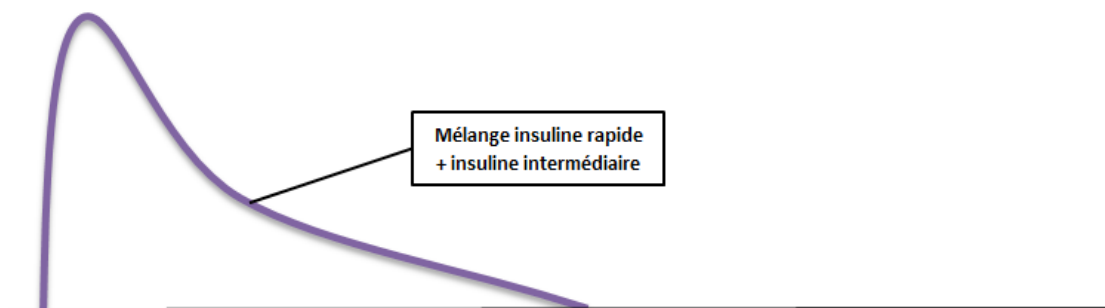


Figure 22. Insuline pré-mélangée¹⁴

b) Schéma d'injection de l'insuline

Il existe différents schémas d'insulinothérapie, mais le plus répandu est le schéma « Basal-Bolus » (Figure 23).

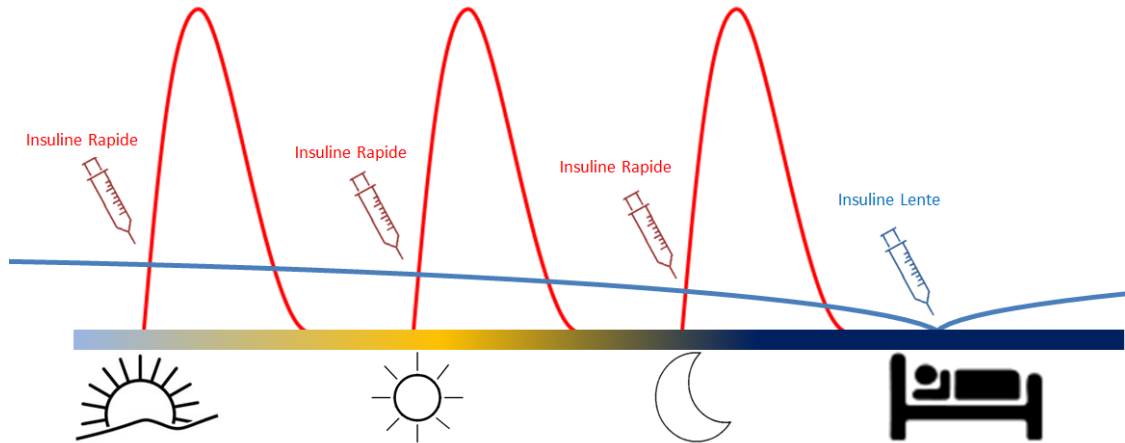


Figure 23. Schéma d'injection d'insuline "Basal-Bolus"⁷

Schéma Basal Bolus⁷ (Insulinothérapie à 4 injections) (Figure 23) :

- Basal = insuline pour vivre = insuline analogue lente (dose de 0,3 UI/Kg). L'injection d'insuline lente s'effectue au coucher à heure fixe.
- Bolus = insuline pour manger = insuline analogue rapide. L'injection d'insulines rapides s'effectue à chaque repas.

Schéma d'insulinothérapie à 3 injections (Figure 24) :

- Il s'agit d'injection d'insulines mélangées (NPH + rapide) au 3 repas (matin, midi, soir).

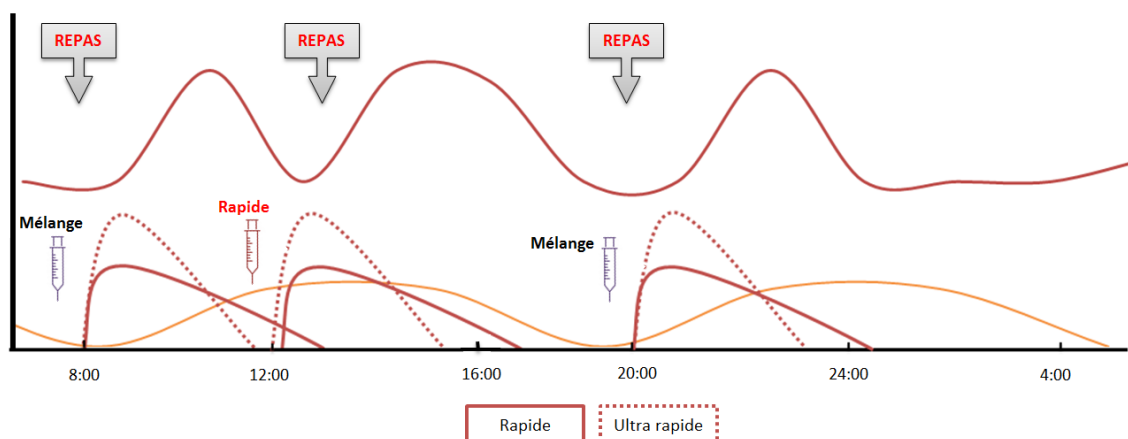


Figure 24. Schéma d'injection d'insuline à 3 injections⁸

Schéma d'insulinothérapie à 2 injections (Figure 25) :

- Il s'agit d'injection d'insuline NPH ou lente le matin et le soir.

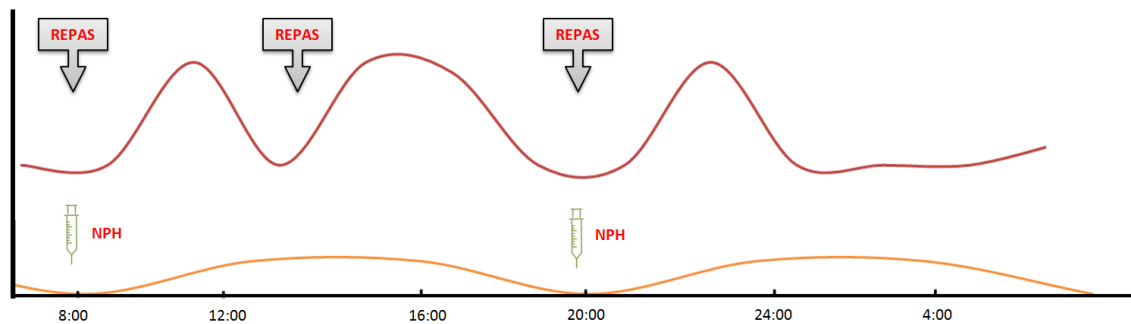


Figure 25. Schéma d'injection d'insuline à 2 injections⁸

Quel que soit le schéma d'insulinothérapie, l'objectif recherché est le même, il est de limiter les trop grandes variations de glycémie tout au long du cycle biologique. Le type de schéma insulinique est dépendant du type de diabète, du besoin en insuline et du mode de vie.

L'instauration d'insulinothérapie chez un patient s'effectue lors d'une hospitalisation, en débutant à des doses initiales de 20 à 40 UI/jour, puis augmentées de 2 UI/jour, jusqu'à trouver un équilibre glycémique. Il est important de savoir que le besoin utile en insuline chez le diabétique de type 1 est d'environ 0,8 UI/kg/jour. Lors du séjour hospitalier, il est important de rappeler au patient de faire un contrôle de la glycémie régulièrement et de noter toutes les valeurs de glycémie sur un carnet de suivi, pour voir l'évolution des glycémies. Il est également important lors de l'instauration de l'insulinothérapie de contrôler les cétonuries en cas de glycémie > 2 g/L ou en cas de fièvre également. Il faudra rappeler l'importance du contrôle de l'hémoglobine glyquée à effectuer tous les 3 mois ; la valeur de cette dernière devra être inférieure à 7 % pour avoir un diabète équilibré.

c) Différents systèmes d'injection d'insuline

Au début de l'utilisation de l'insuline, on utilisait des seringues que l'on remplissait avec des fioles d'insulines ; ce système a été utilisé encore longtemps et même de nos jours, même si cela reste très rare pour effectuer le mélange d'insuline rapide et d'insuline lente afin de composer une insuline mixte.

Ensuite, les stylos à insulines rechargeables avec des cartouches d'insuline, ont vu leur apparition. Aujourd'hui, le système le plus utilisé et le plus pratique reste les stylos d'insuline pré remplis.

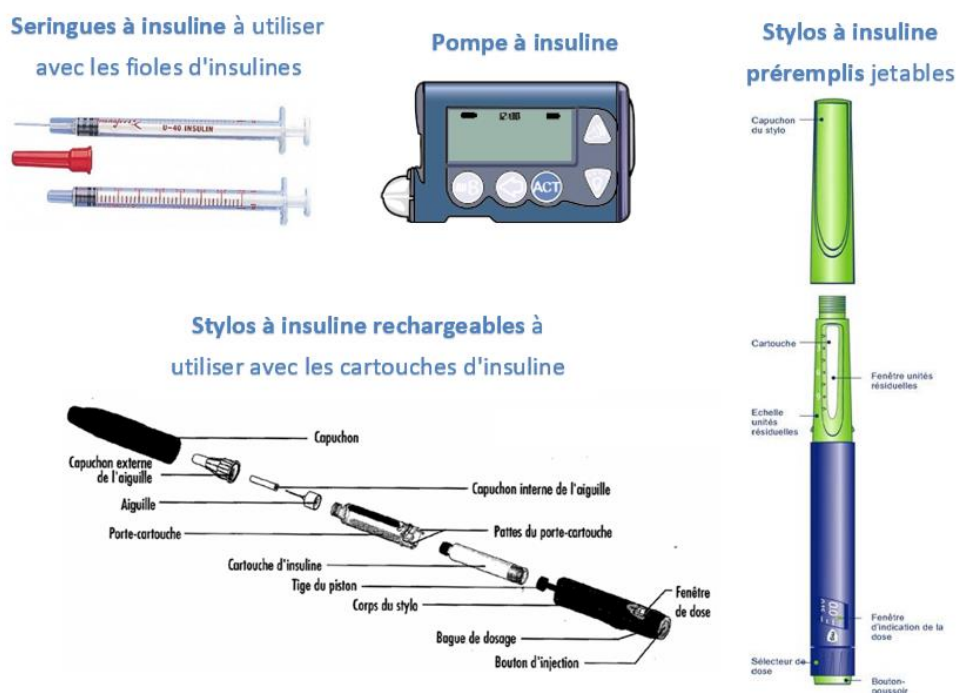


Figure 26. Différents dispositifs d'injections⁴⁰

La nouvelle technologie présente sur le marché depuis les années 2000 est la pompe à insuline qui permet une sécrétion d'insuline en continue.

d) Techniques d'injection de l'insuline

L'injection de l'insuline s'effectue dans le tissu cutané et non dans le tissu musculaire pour plusieurs raisons :

- L'injection est moins douloureuse dans le tissu cutané ;
- La résorption de l'insuline dans le tissu cutané est plus durable dans le temps, plus stable et plus reproductible à la fonction physiologique. Une injection d'insuline dans le tissu musculaire exposerait le sujet à des risques d'hypoglycémie grave, du fait d'une résorption d'insuline plus rapide.

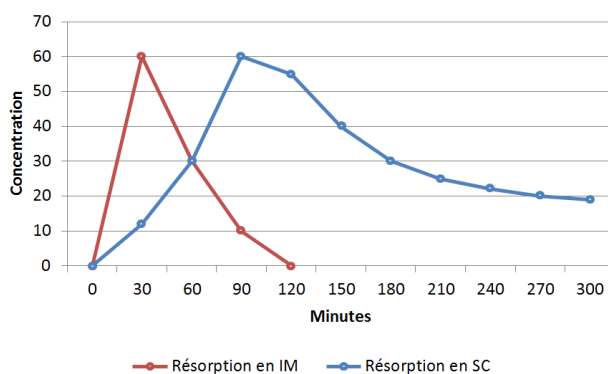


Figure 27. Résorption de l'insuline suivant le tissu cutané⁸

L'injection d'insuline peut s'effectuer en différents lieux, comme l'abdomen, les bras, les cuisses et les fesses (Figure 28).

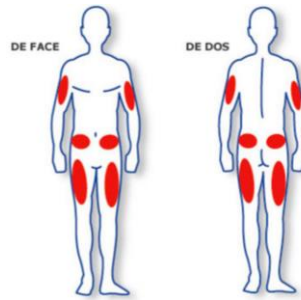


Figure 28. Schéma des lieux d'administration d'insuline⁴¹

Il existe différentes zones préférentielles en fonction de l'insuline injectée, comme :

- L'abdomen, 5 cm du pourtour de l'ombilic pour les insulines à action rapide ou très rapide du fait d'une grande vitesse de résorption. Cependant cette zone reste déconseillée chez une femme enceinte.
- Les bras, pour les insulines d'action rapide du fait d'une vitesse de résorption moyenne.
- Les cuisses et les fesses seront conseillées pour des insulines d'action lente, du fait d'une vitesse de résorption lente⁸.

Il est important d'effectuer une « rotation des sites d'injection » pour une meilleure reproductibilité de l'action de l'insuline et éviter la formation de lipodystrophie au long terme. Il est également important de piquer dans les mêmes zones aux mêmes horaires⁴².

Les aiguilles. Il existe différentes longueurs d'aiguilles, à savoir 4 mm, 5 mm, 8 mm ou 12 mm. La longueur de l'aiguille est choisie en fonction du nombre d'unités d'insuline à injecter et du confort du patient, si celui-ci choisit de faire l'injection avec un pli cutané ou sans le pli cutané. Contrairement à ce que l'on pense, la taille des aiguilles n'est pas choisie en fonction de la corpulence du patient.

Les aiguilles de 4 ou 5 mm sont le plus souvent utilisées, chez les enfants ou en cas d'injection d'une quantité inférieure à 40 UI.

Les aiguilles de 8 mm sont utilisées pour des quantités entre 40 et 50 UI.

Les aiguilles de 12 mm sont utilisées en cas de quantités supérieures à 50 UI. Ce type d'aiguille reste quand même déconseillé du fait d'une technique d'injection plus difficile et d'un risque d'injection intra musculaire.

L'injection d'insuline avec des aiguilles de 4 ou 5 mm ne nécessite pas de plis cutanés ; en revanche, dans le cas d'une injection avec des aiguilles de 8 mm, le pli cutané est recommandé pour

éviter d'injecter l'insuline dans le tissu musculaire. L'injection peut s'effectuer à 45° ou à 90° à la convenance du patient, sur une peau saine et propre¹⁴.

Il est important de rappeler au patient de ne pas sortir l'aiguille immédiatement après l'injection mais d'attendre 10 secondes afin que l'insuline diffuse bien. Il faut également rappeler de changer d'aiguille à chaque injection d'insuline pour des raisons d'hygiène, afin d'éviter l'apparition de lipodystrophie et éviter que l'injection ne soit douloureuse car l'aiguille risque de s'émousser.

Une fois l'injection effectuée, les aiguilles usagées devront être jetées dans les DASRI (Déchets de Soins à Risques Infectieux)⁴³.

e) Risques d'effets indésirables

Il existe différents risques d'effets indésirables dus à la prise d'insuline⁴³ :

- L'hypoglycémie : le patient doit savoir reconnaître les signes précoces d'une hypoglycémie (comme, l'asthénie, la sensation de faim, les céphalées, les sueurs...) et les méthodes de resucrage rapide.
- Les réactions allergiques peuvent être locales (rougeur, œdème ...) ou générales.
- Les lipodystrophies.
- Prise de poids⁴⁴.

Il existe différentes interactions avec certains médicaments qui peuvent entraîner des hyperglycémies (interactions insulines/glucocorticoïdes ou béta 2 mimétique) ou des hypoglycémies (interactions insuline/alcool ou AINS, insuline/bétabloquants ou IEC).

f) Conseils aux patients

Certains conseils d'utilisation ou de conservation de l'insuline, peuvent être apportés au patient et lui permettre une meilleure qualité de vie^{8,45}:

- En règle générale, lors de l'achat de l'insuline, celle-ci doit être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8° C, tant que celle-ci n'est pas utilisée, jusqu'à la date de péremption indiquée sur la boîte.
- Lorsque le stylo d'insuline est entamé, celle-ci pourra se conserver à température ambiante (entre 18 et 25° C), au moins 1 mois après ouverture. Ceci peut permettre au patient partant en voyage et ne pouvant pas conserver leur insuline au frais d'avoir plusieurs stylos à leur disposition. Il est conseillé de dire au patient d'inscrire sur le stylo la date de début d'utilisation.
- Conservation de l'insuline entamée 1 mois, passé ce délai, le stylo devra être jeté.

- Déchets liés à l'utilisation de bandelettes, lancettes et insuline, cela devra se faire par l'intermédiaire des DASRI. Un container jaune devra être remis au patient par son pharmacien, et ce container devra être ramené à la pharmacie.
- Le pharmacien peut conseiller à son patient de sortir l'insuline, au moins 1 heure avant son utilisation, afin que celle-ci se mette à température ambiante et que l'injection soit moins douloureuse.
- Il faut informer le patient d'éviter les chocs thermiques pour l'insuline, car celle-ci est détruite à 0° C et perd de son efficacité à une température > 30° C.
- Si le patient a des doutes sur l'efficacité de l'insuline, car elle a peut-être été exposée à des températures extrêmes, il est préférable que le patient utilise un nouveau stylo ; en revanche, s'il n'a pas d'autres stylos à insuline, il est préférable de l'injecter plutôt que de ne rien injecter. L'insuline altérée ne présente pas de risque de dangerosité mais sera juste moins efficace, le patient pourra donc présenter des valeurs de glycémie plus élevées que la normale.

2. Les antidiabétiques oraux

Lors de l'instauration de traitement par antidiabétiques oraux, il est important de savoir à quels sujets on s'adresse. Il est important d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) avec ce type de traitement. En cas de DFG < 30ml/min, un traitement comme la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes ne sont pas indiqués. En revanche, l'insuline, les glinides, les inhibiteurs des alpha glucosidases et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 peuvent être indiqués.

a) Insulinosensibilisateurs

(1) Metformine

La metformine appartient à la classe des biguanides qui sont des normoglycémiantes. Ils agissent par trois mécanismes : ils réduisent la production hépatique de glucose, ils favorisent la captation et l'utilisation de glucose au niveau musculaire, ils retardent l'absorption intestinale du glucose soit en d'autres termes, ils activent la glycogénogénèse, ils inhibent la glycogénolyse et la néoglucogénèse⁴⁶.

Les insulinosensibilisateurs sont utilisés en premier choix chez les diabétiques obèses (insulino résistance) car il n'y a pas prise de poids avec ce type de traitement, il n'y a également pas de risque d'hypoglycémie.

L'inconvénient de ce traitement est que le patient peut présenter des troubles digestifs, dans ce cas-là il est nécessaire de changer de traitement ; le patient peut présenter une acidose lactique avec ce traitement si certaines conditions ne sont pas respectées, comme arrêter le traitement par metformine 48 heures avant et 24 heures après injection de produits de contraste iodés⁷.

Les spécialités représentées par cette classe sont le Stagid® et le Glucophage®⁴⁷

b) Insulinosécrétagogues

(1) Sulfamides hypoglycémiants

Il existe différents sulfamides hypoglycémiants : Glibenclamide, Glicazide, Glimépiride.

Ces médicaments sont des insulinosécréteurs, c'est à dire qu'ils induisent une insulinosécrétion et par ce fait, diminuent la glycémie⁷. Ils ont pour propriétés pharmacologiques de potentialiser l'action de l'insuline, tout d'abord au niveau du foie en diminuant la libération de glucose, ils ont également une action au niveau musculaire, avec une potentialisation de l'utilisation de glucose par les muscles ; potentialisation de l'action de l'insuline au niveau du tissu adipeux, stimulation de la lipogénèse et diminution des acides gras circulants.

Cette classe de médicament doit être utilisée avec précaution du fait d'une libération prolongée et d'une demi-vie longue⁴⁶.

(2) Glinides

Cette classe de médicament est représentée par le Répaglinide.

Il s'agit d'insulinosécréteurs à mécanisme d'action proche des sulfamides hypoglycémiants, avec une action plus rapide et plus brève que les sulfamides⁴⁷.

(3) Mécanisme d'action des sulfamides et des glinides

Les Sulfamides Hypoglycémiantes et les Glinides agissent sur les cellules béta du pancréas et augmentent la production d'insuline par le pancréas. Ce sont des agonistes du récepteur SUR situé sur les cellules béta des îlots de Langerhans ; en se fixant sur le récepteur SUR, ils vont entraîner la fermeture du canal potassique (sortie des ions K^+ bloquée), mais le calcium continue de rentrer massivement, ce qui va activer la cellule et donc, la sécrétion d'insuline⁴⁷.

c) Incrétinomimétiques

Les incrélines sont des hormones produites par le tractus gastro intestinal en réponse à une prise alimentaire. Ces hormones vont stimuler la sécrétion d'insuline. Les incrélines responsables de cet

effet chez l'homme sont le GLP-1 (Glucagon like peptide one) et le GIP (Glucose dépendant insuline).

Ces deux peptides vont être métabolisés dans l'organisme en métabolites inactifs, grâce à une enzyme, qui est la DPP - 4 (Dipeptidyl peptidase 4)⁴⁶.

(1) Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)

Cette classe de médicament est représentée par : le Sitagliptine, le Vildagliptine, le Saxagliptine.

Les inhibiteurs de la DPP-4 ont pour mécanisme d'action d'augmenter le taux des hormones incrétines (GLP-1 et GIP) qui vont stimuler la sécrétion d'insuline et diminuer la sécrétion de glucagon. Ils amplifient également l'action des incrétines en allongeant leur demi-vie.

Il est déconseillé d'utiliser cette classe de médicament en cas d'insuffisance hépatique et en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère¹³.

(2) Analogue du GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont sous forme d'injection et sont représentés par : Exénatide et Liraglutide.

Ils ont pour mécanisme d'action d'augmenter la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans et de diminuer la sécrétion de glucagon⁴⁶.

Les analogues du GLP-1 s'administrent par voie injectable, ils ont un système d'injection assimilable à l'insuline⁴⁷ (Figure 29).

Les spécialités représentées par cette classe sont :

- Le Victoza® s'administre par voie injectable, en sous cutanée, indépendamment des repas. La dose quotidienne sera de 0,6 mg par jour sur une semaine, puis de 1,2 mg par jour.
- Le Byetta® s'administre également comme le Victoza®, mais à une dose de 5 µg, matin et soir sur un mois ; si l'équilibre est insuffisant, on augmentera la dose à 10 µg, matin et soir. Il important d'espacer les 2 injections d'au moins 6 heures.

Dans les deux cas, les injections se feront en sous cutanés au niveau de la cuisse, de l'abdomen ou du bras.

Ce traitement est recommandé chez les sujets présentant un surpoids et n'étant pas stabilisés, car c'est un traitement qui entraîne une perte de poids assez rapide (1,5 kg par semaine)¹³.

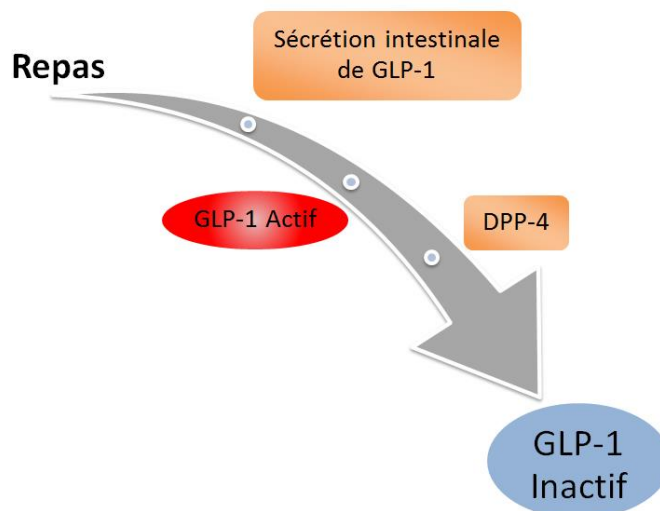


Figure 29. Synthèse et action du GLP-1⁴⁷

Durant l'année 2015, une nouvelle spécialité, de son nom Trulicity® dont le principe actif est le dulaglutide, a été mise sur le marché. Il s'agit d'un agoniste du récepteur au GLP-1, d'action prolongée. Ce qui signifie que le patient doit effectuer l'injection de ce produit 1 fois par semaine (toujours au même moment) contrairement aux deux produits précédents qui nécessitent 1 ou 2 doses quotidiennes. Le dulaglutide, de par sa grande taille, résiste à la dégradation par la DPP-4

48,49,50



Figure 30. Analogue du GLP-1 : Trulicity⁵¹

d) Les inhibiteurs des α -glucosidases

Cette classe de médicaments est représentée par l'Acarbose. Ils ont pour rôle de diminuer la dégradation intestinale de glucides complexes et de diminuer l'absorption intestinale de glucides. Ils ont pour principal effet indésirable d'entraîner des troubles digestifs, et ont pour avantage de ne pas entraîner de risque d'hypoglycémie¹³.

e) Les insulines

Les insulines peuvent être indiquées en cas de diabète de type II, mais cela reste exceptionnel. Elles peuvent être indiquées en cas de diabète type II non contrôlé ou en cas de substitution des antidiabétiques oraux dans le cas de la grossesse¹³.

f) Association fixe d'antidiabétiques oraux

Il s'agit d'association fixe avec de la metformine® et du glibenclamide® ou un inhibiteur de la DPP-4. Ils sont indiqués lorsque la metformine®, à elle seule ou en bithérapie ou trithérapie, est insuffisante¹³.

J. Prise en charge par la Sécurité Sociale

Le diabète est une maladie chronique qui s'inscrit dans les Affections Longue Durée (ALD), ce qui signifie que tous les soins relatifs au diabète et aux traitements dus aux complications telles que l'hypertension artérielle, les complications oculaires, les complications vasculaires, les complications rénales, les complications neurologiques, sont pris en charge à 100 % par la sécurité sociale, sans avance des frais. Les rendez-vous médicaux en relation avec la maladie chronique qu'est le diabète, sont pris également en charge à 100 % par la sécurité sociale sans avance des frais du ticket modérateur⁵².

Voici quelques précisions sur le matériel nécessaire et pris en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD⁵³ :

- Lecteur de glycémie, à hauteur de 1 appareil tous les 4 ans pour les adultes et 2 appareils tous les 4 ans chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans.
- Les stylos auto piqueurs, à hauteur de 1 attribution par an chez les adultes et 2 attributions par an chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans.
- Les bandelettes sont remboursées à hauteur de 200 bandelettes par an chez les diabétiques de type 2, en revanche, il n'y a pas de limite de remboursement chez les diabétiques de type 1.

Concernant les soins podologiques, ces derniers ne sont remboursés que dans certains cas. En ce qui concerne les personnes présentant des pieds à risque de grade 2 et 3, la prise en charge par l'assurance maladie est plafonnée à quatre séances de soins podologiques pour un pied diabétique de grade 2 et à six séances de soins podologiques pour un pied diabétique de grade 3²⁷.

Le diabète est une maladie chronique qui a un fort impact économique sur la société puisqu'elle mobilise déjà 15 % des dépenses de la sécurité sociale soit 10 milliards d'euros par an répartis en 7 milliards pour les complications liées au diabète et 3 milliards dédiés au traitement directement lié au diabète. C'est pourquoi il est important de prendre en charge rapidement un diabétique afin d'éviter toutes complications et de trouver de nouveaux systèmes qui pourraient remplacer les médicaments et équilibrer le diabète afin qu'il n'y ait plus de complications⁵⁴.

K. Mesures pour endiguer la hausse du diabète

Renforcer les mesures préventives du diabète ainsi que de ses complications

Proposer systématiquement, dès la première prescription, mais également lors de changement de traitement ou encore lors d'un diabète existant depuis plusieurs années, un entretien thérapeutique personnalisé, tenant compte de l'âge du patient, de l'ancienneté de la maladie, de la présence d'autres pathologies, ainsi que de la présence d'autres traitements en cours ou passés³ ...

L. Rôle du pharmacien d'officine

Lors de la présentation d'une ordonnance concernant un diabétique, le pharmacien d'officine a un rôle important face au patient.

Dans le cas d'un diabétique de type I, le pharmacien doit s'assurer que l'ordonnance du patient est complète et comporte tous les éléments nécessaires, c'est à dire :

- Proposer un appareil glycémique adapté à la personne (lisible, clair, facile d'utilisation ...)
- Nécessité de bandelettes, lancettes, stylos auto piqueurs, aiguilles et insuline ;
- Vérifier la prescription de Glucagen Kit® en cas de première prescription et s'assurer que le patient traité par insuline en ait toujours chez lui ainsi que sur son lieu de travail.

Le pharmacien doit insister sur la nécessité et l'importance de l'auto surveillance glycémique.

Il doit également expliquer les techniques et les conseils concernant l'injection d'insuline :

- Le lavage des mains (pas de nécessité d'utiliser de l'alcool pour désinfecter le lieu d'injection) ;
- Les différentes zones d'injections (ne pas oublier la « rotation des lieux d'injection » pour éviter les lipodystrophies) ;
- La technique d'injection de l'insuline (45° ou 90°) ;
- Conservation de l'insuline.

Le pharmacien ne doit pas oublier de rappeler au patient l'importance d'un suivi médical afin d'éviter toutes complications, ainsi que d'effectuer une mesure de l'hémoglobine glyquée tous les 3 mois.

Il est conseillé au patient d'adapter les doses d'insulines en fonction de la glycémie, de l'alimentation et des activités physiques. En cas d'activité physique, rappeler au patient de diminuer les doses d'insuline avant mais aussi après l'effort, car le muscle continue de pomper du glucose pour refaire ses stocks en glycogène qui ont été épuisés par l'effort physique.

Si l'on a affaire à un enfant ou un adulte qui mange à la cantine ou autre, qui doit attendre un certain temps avant de manger, le pharmacien d'officine conseillera à son patient de faire l'injection d'insuline rapide après le repas pour éviter une hypoglycémie.

Dans le cas d'un diabétique de type II, le pharmacien doit s'assurer que l'ordonnance du patient est complète, il doit expliquer chacun des traitements au patient et effectuer un plan de posologie avec ce dernier afin qu'il prenne correctement son traitement et qu'il ne l'oublie pas. Le pharmacien doit également expliquer l'intérêt d'un contrôle glycémique lors de l'instauration du traitement jusqu'à un équilibre glycémique. Il est important de faire valoir les avantages d'une bonne prise en charge glycémique en insistant sur la prise en charge de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies et du sevrage tabagique. Il faut rappeler les éventuels risques de complication plus ou moins graves d'un diabète mal surveillé et mal traité.

Le pharmacien ne doit pas oublier de rappeler au patient l'importance d'un suivi médical afin d'éviter des complications, ainsi que d'effectuer une mesure de l'hémoglobine glyquée tous les 3 mois.

Quel que soit le type de diabète, il est important de rappeler les mesures hygiéno-diététiques, l'importance de la pratique d'une activité physique régulière (30 minutes de marche au quotidien), les mesures d'hygiène (vaccination à jour, contrôle régulier des plaies et des pieds). Il faut également rappeler aux patients les signes d'hypoglycémie (sueurs, mains moites, troubles digestifs, troubles de la conscience ...) et les mesures pour y remédier au plus vite (toujours porter sur soi 3 morceaux de sucre ou un sucre rapide à prendre immédiatement en cas de malaise, puis mesurer sa glycémie capillaire).

Il est conseillé au patient de porter sur lui-même une carte indiquant qu'il est diabétique, afin qu'en cas d'accident, les secours le sachent rapidement.

Quelques conseils peuvent être apportés au patient pour éviter certaines complications :

- Pour éviter un coma hyperosmolaire, il est conseillé au patient d'avoir une bonne hydratation, de renforcer les contrôles glycémiques en cas d'introduction de nouveau traitement ou de nouvelle pathologie. Rappeler au patient qu'en cas de déshydratation il est conseillé d'arrêter tout traitement par diurétiques. Il faut également s'assurer que le patient connaît bien les signes annonciateurs d'un coma hyperosmolaire (asthénie, soif intense, polyurie).
- Pour éviter l'apparition du pied diabétique, quelques conseils simples peuvent être apportés au patient, comme éviter toute marche pieds nus, porter des chaussettes en coton, les changer tous les jours, bien se laver les pieds tous les jours et les sécher correctement même entre les orteils, inspecter au quotidien ses pieds, surveiller qu'aucune plaie n'existe, se couper les ongles des pieds pas trop courts ou les limer, ou encore mieux, faire appel à un pédicure/podologue qui prendra soins des pieds, penser à enlever toutes les peaux dures à l'aide d'une pierre ponce et bien hydrater la peau des pieds avec une crème hydratante (Scholl crevasse®, Neutrogena®, Akileine®...).

Le diabète est une maladie chronique mais quelques mesures simples peuvent permettre au patient de continuer à vivre comme une personne exempte de maladie. C'est pourquoi, si le patient désire partir en vacances, quelques conseils simples peuvent lui être donnés :

- **Matériel nécessaire à emporter :** bandelettes, lancettes, aiguilles, stylos auto piqueurs, insuline, lecteur de glycémie ainsi que des bandelettes urinaires (afin de vérifier l'absence de corps cétoniques). Il faut penser à apporter plus d'insuline que prévu. Rappeler également l'importance d'avoir un kit Glucagen et quelques morceaux de sucre pour pallier une hypoglycémie. Il est nécessaire également de faire une trousse de pharmacie d'urgence avec le patient en fonction du lieu de son départ et surtout de mettre des pansements adaptés en cas de blessures. Une simple blessure, chez un diabétique, peut devenir très grave !
- Rappeler également au patient s'il ne veut pas prendre de container jaune destiné aux DASRI, de prendre une bouteille en plastique solide afin de jeter tous ses déchets.
- Informer le patient de conserver toutes ses insulines dans une trousse isotherme ; si cela n'est pas pratique et que le patient part pour une courte durée, lui rappeler qu'il peut éventuellement entamer plusieurs stylos à insuline et les conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée de 1 mois.
- **Documents à emporter :** rappeler au patient de toujours porter sur soi une carte indiquant qu'il est diabétique et de quels types ; lui rappeler de demander au médecin une attestation

(écrite en français et en anglais) autorisant le transport d'insuline et de tout le matériel nécessaire, une ordonnance récente comportant tout le matériel nécessaire, une ordonnance inscrite en DCI pour le cas d'un besoin urgent, rappeler aussi d'avoir ses vaccinations à jour.

Le pharmacien, sachant son patient diabétique, doit s'assurer lors de présentation de toute autre ordonnance sans rapport avec le diabète, qu'il n'y a aucune interaction médicamenteuse et rappeler au patient que selon son traitement il devra renforcer ses contrôles glycémiques.

M. Diabète et Ramadan

Le diabète est une maladie qui touche de nombreux sujets issus des pays Magrébins du fait de leur alimentation riche en sucre et en graisse. C'est pourquoi il est important d'adapter le traitement de ces sujets lors du ramadan.

Le ramadan est une période de jeûne pendant laquelle le musulman peut manger seulement lorsque le soleil est couché. Le ramadan peut entraîner d'importantes modifications du rythme de vie, des cycles hormonaux et biologiques, qui peuvent produire l'apparition ou l'aggravation de complications du diabète⁵⁵.

Le pharmacien a donc pour devoir de rappeler les signes de l'hypoglycémie et dans ce cas-là, d'informer qu'il est important de rompre le jeûne ; rappeler les signes annonciateurs de l'hyperglycémie et adapter le traitement ; rappeler les signes d'acido-cétose.

Le ramadan est une période de fête, de partage, où les sujets mangent gras et sucré, c'est pourquoi il est important de rappeler les mesures hygiéno-diététiques. Il est conseillé de manger équilibré et suffisamment riche en glucide à assimilation lente, le matin avant de jeûner toute la journée. Le soir, à la rupture du jeun, il est conseillé de faire un repas « classique », c'est à dire crudités, viande, féculent, fruit ou gâteau en fin de repas. Enfin, rappeler que le contrôle glycémique reste important même durant cette période.

Recommandations en cas de traitement par insuline :

- Pas de modification arbitraire !
- SCHEMA BASAL- BOLUS
 - Insuline rapide : il est important d'augmenter la dose du soir, de diminuer la dose du matin et de supprimer celle du midi.
 - Insuline lente : il n'y a pas de modification.

Recommandations en cas de traitement par antidiabétiques oraux :

- Biguanides (Metformine®) :
 - Si 1 prise par jour : prendre la prise à la rupture du jeûne
 - Si 2 prises par jour : prendre 1 prise à la rupture du jeûne puis 1 prise le matin avant le lever du soleil
 - Si 3 prises par jour : prendre 2/3 de la dose à la rupture jeune et 1/3 de la dose avant le lever du soleil

- Sulfamides hypoglycémiants (Amarel®, Diamicron®, Daonil®) :
 - Si 1 prise par jour : prendre la prise à la rupture du jeûne
 - Si 2 prises par jour : prendre la prise du matin à rupture du jeûne et prendre la prise du soir avant le lever du soleil (diminution de moitié)
 - Si 3 prises par jour : prendre la prise du matin et du midi à la rupture du jeune, la prise du soir est reportée avant le lever du soleil

- Glinides, Inhibiteurs de l'alpha glucosidases, Incrétines :
 - Report de la prise du matin et du midi le soir, au moment de la rupture du jeûne
 - Report de la prise du soir, le matin, avant le lever du soleil⁵⁶

II. De la pompe à insuline ...

A. Généralité

1. Historique

Entre les années 1960 et 1980, la prise en charge d'un diabète insulino dépendant se faisait par insuline injectable ; en revanche, la prise en charge d'un diabète non insulino dépendant se faisait par prise de médicaments par voie orale, l'insuline n'était jamais utilisée.

L'objectif final de prise en charge d'un diabétique est de créer le pancréas artificiel, afin de mimer une sécrétion physiologique de l'insuline de base. Ce pancréas correspondrait à une « boucle fermée ». Avant d'atteindre cet objectif, la création et l'évolution des pompes à insuline, en « boucle ouverte », a fait l'objet d'étude d'un long chemin.

Deux chemins menés en parallèle, ont permis d'atteindre un seul et même objectif, celui du pancréas artificiel.

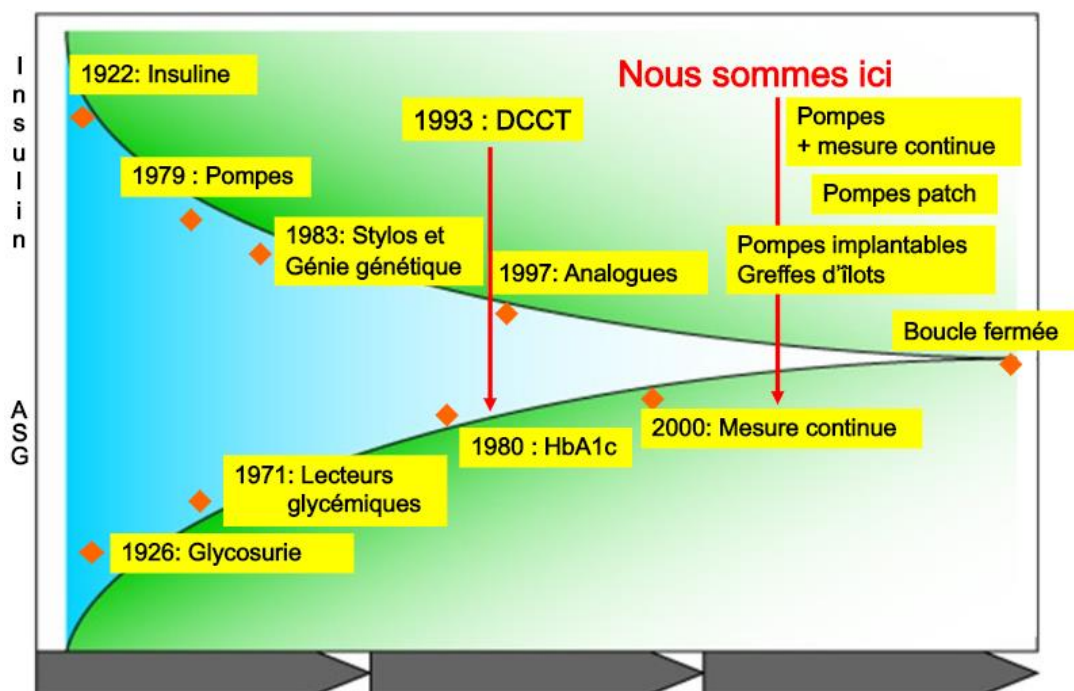


Figure 31. Deux longs chemins pour créer le pancréas artificiel⁵⁷

D'un côté, l'évolution de l'auto-surveillance glycémique, avec la découverte des lecteurs glycémiques en 1971, pour atteindre une mesure continue de la glycémie dans les années 2000.

De l'autre côté, l'évolution du traitement de la prise en charge d'un diabétique, avec la découverte de l'insuline en 1922, la découverte des pompes à insulines en 1979 pour arriver à un pancréas artificiel dans les années 2000⁵⁷.

La toute première pompe à insuline a été élaborée en 1963 par le Dr Arnold Kadish, en Californie. L'appareil faisait la taille d'un sac à dos adulte. Heureusement, les technologies médicales et électroniques ont fait d'énormes progrès, et les pompes à insuline sont devenues plus petites, informatisées et très précises⁵⁸.

Durant les années 1970, la prise en charge du diabète était devenue archaïque par l'utilisation de multiples injections quotidiennes d'insuline, alors qu'une pompe à insuline avait été fabriquée ; mais celle-ci posait des problèmes du fait d'un dosage incorrect⁵⁸.

La première vraie pompe à insuline a été présentée en Allemagne, en 1980. Il s'agit de la pompe Promedus de la société Siemens. Cette pompe va délivrer un débit de base constant.

En 1981, la première pompe à insuline programmable a été implantée chez un jeune diabétique, au CHU de Montpellier, par les Professeurs Jacques Mirouze et Jean-Louis Selam. Cette pompe diffusait de l'insuline en continu, et une petite télécommande réglait le débit, de ce fait le diabète pouvait être contrôlé en permanence.

En 1984, une première pompe permettant de programmer une dose de base toutes les heures, a été mise sur le marché ; il s'agit de la pompe à insuline Hoechst MRS1-Infusor®.

Durant les années 2000, la pompe à insuline a été inscrite sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR), ce qui permet désormais la prise en charge par l'assurance maladie du coût de la pompe, du consommable et de leur mise à disposition. Egalement, Animas sort la première pompe à insuline, la R100. En parallèle, au CHU de Montpellier, les professeurs Eric Renard et Jacques Bringer, implantent un prototype de pancréas artificiel. Il s'agit d'un système comprenant une pompe à insuline reliée à un détecteur permanent de la glycémie⁵⁹.

Depuis, les appareils permettant une mesure continue de la glycémie se sont développés. En 2005, nous pouvons retrouver le Guardian® de Minimed, qui permet une mesure continue de la glycémie, avec lequel le patient peut lire ses résultats glycémiques sur un écran en temps réel⁵⁹. En 2014, nous pouvons retrouver le Freestyle libre de Abbott, il s'agit d'un appareil qui permet une surveillance discontinue de la glycémie ; cet appareil a obtenu un avis favorable quant à son remboursement à partir du 1^{er} juin 2017.

En parallèle, les pompes à insuline ont évolué au cours du temps. En 2014, Animas® sort sa pompe à insuline sans tubulure, s'en suit en 2015, My life avec la pompe Omnipod® également sans tubulure. En 2016, le système Minimed 640G® de chez Medtronic et la pompe Cellnovo® ont vu

leur mise sur le marché. Il s'agit des 4 pompes à insulines externes ayant les plus grosses parts du marché, aujourd'hui⁶⁰.

2. Définition

La pompe à insuline est un appareil de petite dimension, elle correspond à un dispositif électronique, discret et capable d'administrer par voie sous cutanée, de façon continue, des quantités régulières d'insuline ; elle permet également des ajouts d'insuline avant chaque repas ou en cas d'hyperglycémie. Il s'agit d'une pompe qui fonctionne avec des piles et qui est programmable. Elle perfuse l'insuline à l'aide d'une tubulure et d'une canule conçues à cet usage⁶¹.

Plusieurs études ont montré que cette pompe pouvait améliorer le contrôle de la glycémie des malades, tout en consommant moins d'insuline quotidiennement. Cependant, même si la pompe à insuline peut être un traitement qui s'adresse à tous diabétiques de type I, pour que ce traitement soit aussi efficace que les études qui ont montré son efficacité, le patient doit accepter sa nouvelle apparence avec ce système⁶².

L'insuline est contenue dans le réservoir de la pompe qui, lui est relié à une ligne d'infusion (la tubulure), elle-même reliée à une canule placée sous la peau (le cathéter).

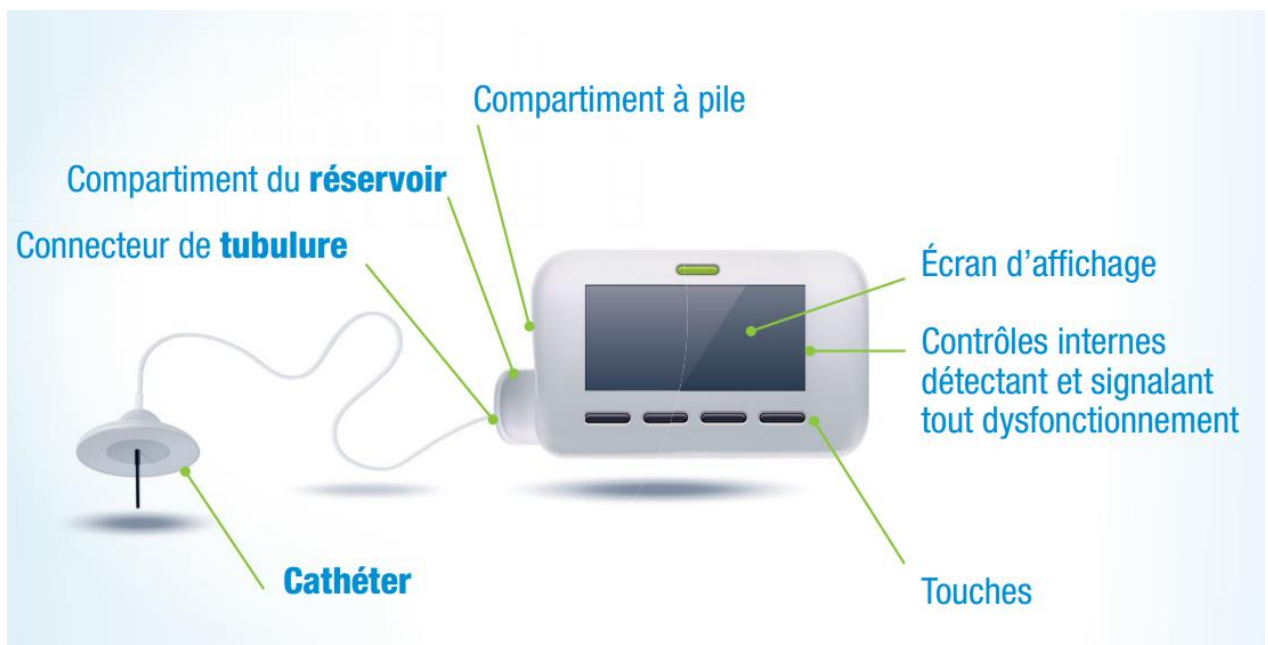


Figure 32. Détail des composants d'une pompe à insuline⁶⁴

La pompe à insuline tente d'imiter le « pancréas », mais à la différence de celui-ci, elle ne libère pas une quantité d'insuline variable en fonction de la glycémie. En revanche, en contrôlant régulièrement la glycémie capillaire, il est possible de se rapprocher de la fonction d'un « pancréas »⁶³.

Il existe deux types de pompes, externe ou portable et interne ou implantable, que nous détaillerons ultérieurement.

a) Fonctionnement de la pompe à insuline

La pompe à insuline permet de délivrer de l'insuline en sous cutanés, grâce au cathéter 24 h / 24. La pompe à insuline fonctionne avec de l'insuline rapide, un analogue rapide car il existe moins de variabilité intra individuelle ; cette dernière est libérée en petite quantité tout au long de la journée afin de constituer le débit de base ; elle est encore appelée « insuline pour vivre ». Ce débit de base d'insuline va servir à maintenir les glycémies entre les repas et durant toute la nuit, de manière stable. Ce débit d'insuline va pouvoir être, parfois différent selon les journées ; ce débit de base sera réglé avec le médecin.

Les bolus, correspondant à « l'insuline pour manger » ou « l'insuline utilisée lors des hyperglycémies » seront rajoutés à chaque repas par le patient lui-même qui devra actionner sa pompe par un simple bouton⁶⁴.

La quantité d'insuline délivrée par la pompe, varie en fonction du niveau et des besoins dus aux activités de l'individu.

Malgré tous les avantages que les pompes à insulines présentent, certains obstacles sont à surmonter, comme une auto-surveillance glycémique insuffisante, un ajustement inapproprié des doses d'insuline, une omission des bolus ... C'est pourquoi, il a été intégré dans toutes les pompes à insuline un calculateur de bolus apportant une aide au calcul de la dose souhaitable pour les bolus repas ; il augmente aussi la sécurité des bolus de correction en prenant en compte la durée d'action de l'insuline dans le calcul de la dose. Ces systèmes de rappel dont sont pourvues les pompes à insuline, sont souvent sous-utilisés alors qu'ils peuvent aider les patients à se souvenir du moment venu de mesurer la glycémie, faire un bolus, changer de site d'injection. Une utilisation plus large de ces fonctions avancées, pourrait concourir à un meilleur équilibre⁶⁵.

(1) Débit de base

Chez un sujet sain, la sécrétion d'insuline se fait en permanence ; c'est à dire pendant et en dehors les repas. Chez un diabétique traité par une insulinothérapie par multi-injections, cette sécrétion de base est remplacée par une injection d'insuline lente toutes les 24 heures. Avec une pompe à insuline, il n'y a plus d'utilisation d'insuline lente mais uniquement, une diffusion d'insuline rapide en continu et en très petite quantité, toutes les 3 à 5 minutes. Cette diffusion en continu d'insuline constitue le débit de base.

Ce débit de base peut être modulé en fonction du sujet et des activités de la vie⁶³. Il est programmé à l'avance¹⁴.

(2) Bolus

Chez un sujet sain, la prise d'aliments, de boissons ou de collations entraîne un pic de sécrétion d'insuline. Chez un sujet diabétique traité par une insulinothérapie par multi-injection, doit effectuer une injection d'insuline rapide à chaque prise de repas ou de collations. Avec les pompes à insuline, l'apport supplémentaire d'insuline au moment des repas ou collations, porte le nom de « bolus ». Le patient diabétique doit adapter la quantité d'insuline en fonction du nombre de glucides consommés et peut également choisir la durée de ce bolus, ce qui peut être très utile lors de repas riche en graisse ou de digestion lente⁶³.

(3) Différentes fonctions

La pompe à insuline est dotée d'alarmes permettant de prévenir le diabétique que soit le réservoir de la pompe est vide, soit le niveau des piles est faible, ou encore, qu'il y a une occlusion au niveau du cathéter. Le patient doit rester attentif à ce type d'alarmes afin que la pompe ne devienne pas un danger pour lui-même. Notamment, le risque d'acidocétose peut survenir si aucune mesure n'est prise lorsque l'apport d'insuline est interrompu pour n'importe quelle raison. C'est pourquoi, il est important que le patient soit attentif à ces alarmes, et continue une surveillance glycémique régulière au cours de la journée⁶³.

La pompe à insuline a une autre fonction qui permet d'éviter les hypoglycémies. Elle permet d'adapter au plus près les doses d'insuline aux besoins quotidiens du patient. Le débit de base va pouvoir être modulé en fonction des activités du patient, mais également le bolus. Des bolus supplémentaires vont pouvoir être injectés en cas de repas imprévus, de collations supplémentaires ...

La pompe à insuline est dotée d'un système de sécurité visant à éviter l'injection accidentelle d'un surplus d'insuline. Il s'agit d'une fonction très importante, notamment dans la prise en charge du diabète par pompe à insuline chez l'enfant.

b) Démarches pour l'obtention d'une pompe à insuline

L'initiation d'un traitement par pompe à insuline fait intervenir différents personnels⁶⁴ :

- Le diabétologue ;
- L'équipe du centre initiateur (médecins, infirmières, diététiciennes ... de l'hôpital ou de la clinique) ;
- Le prestataire de service et son infirmière mise à disposition ;
- Le patient lui-même.

(1) Le diabétologue

Le diabétologue a pour rôle d'étudier le cas du patient diabétique et de savoir si ce dernier est apte ou non à être traité par pompe à insuline.

Dans l'hypothèse où le diabétologue accepte que le patient soit traité par pompe à insuline, il indiquera un prestataire de service. En revanche les doses d'insuline à injecter sont décidées par le diabétologue⁶³.

(2) Le prestataire de service

Une fois la décision prise dans le choix du port d'une pompe à insuline, une première visite est organisée à l'hôpital ou à la clinique initiateur. Lors de cette première visite, la pompe à insuline sera choisie ainsi que le prestataire de service. Le choix du prestataire reste très important, car c'est lui qui jouera le rôle d'interlocuteur entre le patient et sa pompe à insuline, c'est lui aussi qui formera le patient quant à l'utilisation de sa pompe.

Avant l'hospitalisation, le prestataire de service expliquera le fonctionnement de la pompe afin que le patient se familiarise avec celle-ci.

Par la suite, le prestataire de service contactera chaque mois le patient afin de lui livrer tout le matériel nécessaire, c'est à dire tous les consommables (cathéter, réservoir, auto piqueur, pile ...).

Le prestataire de service met à disposition (location) du patient la pompe à insuline, lui explique le fonctionnement de celle-ci. Il doit être joignable par le patient 24/24 heures et 7/7 jours pour

répondre à toutes questions et doutes concernant le fonctionnement de la pompe, ainsi que pour toute demande de maintenance et de réparation de pompe à insuline.

Il a pour rôle principal d'accompagner au jour le jour le patient diabétique dans sa formation médicotéchnique sur la pompe à insuline.

En cas de problèmes, de soucis techniques, le prestataire de service doit répondre dans les plus brefs délais à la demande du consommateur, en remplaçant la pompe à insuline si cela est nécessaire.

(3) L'hospitalisation

La prescription d'une pompe à insuline est réglementée, afin de conjuguer efficacité métabolique et sécurité. En effet, la pompe à insuline est un outil aux ordres du patient. Le porteur de pompe, guidé par l'auto surveillance glycémique, doit savoir ajuster au quotidien les doses d'insuline et savoir prendre le relais par multi-injections en cas d'incidents techniques, afin d'éviter toutes complications. C'est pourquoi, l'initiation du traitement par pompe à insuline doit être effectuée en hospitalisation⁶⁶.

Une hospitalisation de quelques jours (environ 5 jours) au cours de laquelle un programme d'enseignement structuré est dispensé à tous les diabétiques sous schéma insulinaire basal bolus, afin de former le patient à la gestion de l'insulinothérapie par pompe. Cette éducation sera poursuivie au domicile du patient par des rendez-vous fixés avec le prestataire de service.

Au cours de cette hospitalisation, il est nécessaire de trouver un bon équilibre glycémique et de définir les doses d'insuline appropriées⁶³.

En fin d'hospitalisation, quelques **objectifs techniques** minimum sont à maîtriser par le patient ; comme l'utilisation des fonctions simples de la pompe (changement de pile, d'heure, arrêt de perfusion de l'insuline), remplissage du réservoir, chargement de la pompe et mise en place du cathéter, réalisation d'un bolus à la bonne dose, modification et ajustement du débit basal. Des **objectifs sécuritaires** doivent être nécessairement acquis par le patient pour lui autoriser la sortie de l'hôpital ; il doit savoir réagir de manière adaptée à une alarme prévenant de l'absence de débit, de la présence d'un réservoir bas, du niveau de pile faible ; réagir face à une hypoglycémie et une hyperglycémie ; savoir rechercher la présence de corps cétoniques en cas d'hyperglycémie ; connaître les mesures à entreprendre en cas de présence d'acétone avec hyperglycémie ; le patient doit connaître son schéma insulinaire de remplacement qui lui permettra de prendre le relais de la pompe si cela est nécessaire⁶⁶. Le patient apprendra également à calculer de manière rapide, le nombre de glucides ingérés, afin de savoir fixer les doses d'insuline à injecter⁶³.

c) **Choix de la pompe**

Le choix du modèle de la pompe sera décidé après concertation entre le patient et le médecin. Ce dernier sera choisi en fonction des attentes du patient⁶⁴.

Le choix d'une pompe se base sur plusieurs critères⁶⁷ :

- **Taille et poids** : il est important que le patient porte la pompe entre ses mains pendant quelques minutes, afin de juger de son poids. Ce qui lui permettra de s'assurer qu'il est à l'aise avec elle ;
- **Ecran** ;
- **Contenance du réservoir d'insuline** : en fonction du nombre d'unités que le patient doit s'injecter, il aura besoin d'un plus ou moins grand réservoir. Il faut donc penser à prendre une pompe avec un réservoir d'insuline adapté au nombre d'unités devant être injectées ;
- **Cathéter** ;
- **Débit de base** : les besoins en insuline varient en fonction de l'activité du patient au cours de la journée, il est important de pouvoir créer un débit de base en fonction du sujet pour permettre un maintien de la glycémie ;
- **Bolus** ;
- **Etanchéité** ;
- **Températures extrêmes** ;
- **Alarme visuelle, sonore et vibratoire** ;
- **Historique** : il est utile de pouvoir programmer des profils afin de sélectionner celui qui correspond au mieux pour une journée donnée (ex : activité physique, cycle menstruel, nuit ...)
- **Télécommande** ;
- **Coloris** ;
- **Accessoires disponibles pour porter la pompe** ;
- **Facilité d'utilisation** : il est important que le patient comprenne comment fonctionne sa pompe, et qu'il sache l'utiliser à 100 % de ses fonctions rapidement.

Il est important que le patient ait discuté des avantages et des inconvénients ainsi que des caractéristiques de chaque modèle de pompe avec son médecin⁶⁸.

d) Les patients cibles

La pompe à insuline est un système révolutionnaire qui peut changer le quotidien d'un patient diabétique. Tous les patients ne peuvent être sujet à porter une pompe à insuline. Certains critères seront pris en compte dans la décision de débiter l'insulinothérapie par pompe. Afin de bénéficier de ce système, certaines règles sont à respecter^{63,66} :

- Il est nécessaire d'effectuer une auto-surveillance glycémique intensive (\geq à 4 contrôles/jours). Il s'agit d'un prérequis indispensable pour une utilisation optimisée et sécurisée du traitement par pompe à insuline.
- La motivation du futur porteur de pompe est un des garants du succès.
- Noter les résultats de ses glycémies capillaires sur le carnet de suivi.
- Savoir déterminer le nombre de glucides au cours d'un repas afin de déterminer la dose d'insuline nécessaire.
- Être apte à résoudre les hypoglycémies et les hyperglycémies.
- Être capable de programmer la pompe.
- Être capable d'agir en conséquence lors de messages et d'alarmes s'exprimant sur celle-ci.

Il faut également que le traitement par pompe à insuline soit compris et accepté par le patient. La décision de traiter un patient par pompe à insuline peut être l'occasion d'une relance de la motivation du patient et de lui permettre de porter un nouveau regard sur sa maladie⁶⁶.

Il faut savoir, qu'en premier lieu, la pompe à insuline s'adresse aux adultes et enfants diabétiques insulino-dépendants, exposés au risque d'hypoglycémies sévères ; ainsi qu'aux femmes diabétiques désirant une grossesse, puisque celles-ci ne peuvent être traitées par médicaments par voie orale, et aussi du fait que le risque d'acidocétose peut avoir des conséquences particulièrement graves sur le fœtus. En second lieu, les diabétiques non insulino-dépendants instables pourront en bénéficier.

Une réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque du traitement par pompe à insuline est indispensable et fait partie du texte de loi qui encadre le traitement par pompe à insuline externe⁶⁵.

(1) Diabète de type I

La pompe à insuline externe est fréquemment utilisée dans le traitement du diabète de type I, avec une efficacité métabolique prouvée. En revanche, chez les patients diabétiques de type 2, son utilisation reste limitée. Certaines études montrent une diminution du taux d'HbA1c chez les diabétiques de type 2 mis sous pompe à insuline externe, par rapport à un schéma multi-injections ;

alors que d'autres ne trouvent aucune différence significative entre les deux modalités de traitement⁶⁹.

Du fait du déclin progressif des cellules β du pancréas, certains diabétiques de type 2 deviennent insulino-requérants. Ainsi, ils nécessitent un traitement par insuline après plusieurs années d'évolution du diabète⁶⁹.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a validé chez le diabétique de type 2, les modalités de traitement par pompe à insuline, dans le cas d'échec du schéma multi-injections et/ou devant une insulino-résistance marquée par des besoins en insuline importants. Malgré leur autorisation, en France, l'utilisation de la pompe à insuline externe dans le cas de diabète de type 2 demeure limitée. Peut-être dû au fait qu'il y ait peu d'études montrant une différence d'efficacité marquante entre une prise en charge par pompe à insuline et un schéma multi-injections. Pourtant, au cours de ces études, nous remarquons un meilleur équilibre glycémique des patients diabétiques type 2 mis sous pompe à insuline alors qu'ils étaient traités auparavant par un schéma multi-injections ; on remarque également une baisse de 40 % des doses d'insuline basale. L'âge et le profil métabolique du patient ne doivent pas être un frein à la mise sous pompe. Il s'agit d'une bonne alternative aux multi-injections chez les patients utilisant de fortes doses d'insuline. Cependant, il ne faut pas s'attendre à une perte de poids malgré une diminution des besoins insuliniques⁷⁰.

Toutes ces améliorations sont peut-être dues à un apport sous-cutané en continu d'insuline qui mime mieux la physiologie, ou, cela pourrait s'expliquer par une éventuelle amélioration de l'insulinorésistance et/ou une meilleure biodisponibilité de l'insuline reçue en continu, comparée à l'insuline administrée en discontinu comme c'est le cas du schéma par multi-injections.

En tout état de cause, du fait du coût élevé et non négligeable du traitement par pompe à insuline, l'indication de celle-ci dans le cas d'un diabétique de type 2 doit toujours être discutée au cas par cas⁶⁹.

(2) La femme enceinte

L'utilisation de la pompe à insuline chez la femme enceinte présentant un diabète, a fait l'objet d'une étude qui n'a pas mis en évidence d'élévation du taux de complications materno-fœtales⁷¹. De plus, on sait qu'au cours de la grossesse les taux de glycémie sont influencés par les hormones. C'est pourquoi l'utilisation d'une pompe à insuline au cours d'une grossesse, permettrait un meilleur équilibre de la glycémie et diminuerait le risque de complications métaboliques.

(3) Les enfants et les nouveau-nés

Le port d'une pompe à insuline chez l'enfant apporterait beaucoup de bénéfice, en termes de qualité de vie et d'équilibre glycémique. Elle est indiquée en pédiatrie en cas de diabète instable, de jeûne, de phobie des injections et du « phénomène de l'aube » (hyperglycémie due à un processus naturel vers la fin de la nuit). L'instauration de ce traitement nécessite la motivation de l'enfant ainsi que des parents⁷².

De nombreuses études ont montré une réduction de la qualité de vie et une augmentation des problèmes psychosociaux et neuropsychologiques des enfants diabétiques de type I, favorisées par un mauvais équilibre métabolique. De plus, ces études ont fait la preuve de l'efficacité de l'utilisation de la pompe à insuline en pédiatrie ainsi que chez l'enfant ; un contrôle métabolique meilleur, une réduction des hypoglycémies, une qualité de vie de toute la famille⁷³.

Pour aller plus loin dans le bénéfice de la pompe à insuline, une étude a été menée afin d'évaluer l'humeur et le comportement chez l'enfant mais également chez les parents des enfants diabétiques, une semaine avant la mise sous pompe et huit semaines après la mise sous pompe.

Il a été rapporté une amélioration de l'humeur par les enfants mais également par leurs parents.

L'HbA1c est meilleure (on améliore l'HbA1c en moyen de 0,70 %), le temps des hyperglycémies a été également réduit.

L'effet positif de la mise sous pompe à insuline peut être lié à l'amélioration des paramètres métaboliques, mais aussi au traitement par pompe, lui-même, qui apporte une plus grande flexibilité, moins d'injections et souvent une satisfaction parentale meilleure (ce qui est fondamental dans la prise en charge d'enfants diabétiques de type I)⁷³.

Les points positifs qui en ressortent sont principalement la « gestion de l'insuline » et des « injections », mais également, la gestion du diabète, les émotions, les comportements, la scolarité, la vie en famille, la vie quotidienne et les activités physiques. En revanche, l'item portant sur « la vie en société, entourage » n'est pas significatif, du fait que la pompe modifie l'image du corps par un sentiment ambivalent de normalité (liberté engendrée par le port de la pompe à insuline) et différence (due à la modification de l'apparence par la visibilité du port de pompe qui rappelle aux patients leur maladie)⁷³.

Dans notre étude, nous avons remarqué que la plupart des sujets qui ont abandonné ce système de pompe à insuline sont à l'âge de l'adolescence, ils supportent mal la visibilité du diabète et sont

victimes de moqueries. C'est pourquoi, mettre en route rapidement la pompe, va favoriser l'acceptation et le vécu de la maladie⁷².

Certaines études ont montré l'intérêt de l'utilisation de la pompe à insuline chez le nouveau-né, dès le diagnostic de la maladie. En effet, la pompe à insuline permet de délivrer précisément des doses d'insuline très faibles, de manière particulièrement adaptée aux conditions nutritionnelles du nouveau-né et aux objectifs thérapeutiques du diabétique nouveau-né. En revanche, lors de l'initiation de la pompe à insuline chez le nouveau-né, un nombre fréquent de glycémies est nécessaire afin d'ajuster précisément les débits de base et les bolus. C'est pourquoi l'accès permanent aux mesures glycémiques en temps réel faciliterait l'adaptation nutritionnelle.

Le pancréas artificiel, le système de « boucle fermée », a tout son intérêt chez le diabétique nouveau-né, puisque l'association de la mesure continue de glucose en temps réel couplée à la pompe à insuline a été (d'après certaines études) parfaitement tolérée, et a permis que les objectifs thérapeutiques initiaux nutritionnels et métaboliques du diabète néonatal soient atteints, en évitant les hypoglycémies redoutables⁷⁴.

(4) Sujets ne pouvant pas bénéficier de cette technologie avancée

Les situations dans lesquelles le sujet ne peut porter une pompe à insuline, sont les cas où la pompe n'est pas efficace et/ou met en danger le patient.

Les patients atteints de maladie psychiatriques graves, de rétinopathie diabétique ischémique sévère rapidement progressive, ou d'une rétinopathie diabétique proliférative avant photo-coagulation ne peuvent bénéficier d'un traitement par pompe à insuline⁶⁵.

e) Entretien et fixation de la pompe à insuline

L'insuline est diffusée de manière continue sous la peau, par l'intermédiaire d'un petit cathéter. La fixation de ce dernier est indolore. Il est en téflon, il sera fixé grâce à une aiguille guide, qui sert à mettre en place le cathéter, mais elle sera ensuite, retirée. Le cathéter devra être changé tous les 3 ou 4 jours, tout comme le réservoir de la pompe à insuline. Ce dernier peut contenir en fonction des modèles, entre 1,8 et 3 ml d'insuline.

Le cathéter peut être posé sur différentes parties du corps (bras, ventre, cuisses, fesses) tout en évitant de le positionner sur des zones subissant des frottements.

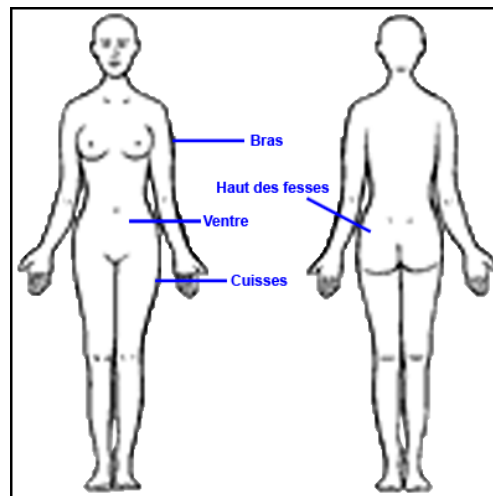


Figure 33. Site d'insertion du cathéter⁶³

Le cathéter est constitué de trois parties⁶¹ :

- Une canule, souvent en téflon, est placée sous la peau, et permet l'administration de l'insuline en sous cutanée. Celle-ci devra être changée tous les 3 jours.
- Une aiguille guide, qui permet lors de l'insertion du cathéter de bien mettre en place la canule sous la peau. Cette aiguille sera ensuite retirée.
- Une tubulure qui relie la canule au réservoir, dans laquelle passe l'insuline. Au bout de celle-ci, se trouve une partie permettant de connecter/déconnecter la pompe à insuline du cathéter. Celle-ci devra être changée tous les 6 jours. Il existe différentes longueurs de tubulure (de 60 à 110 cm) permettant au patient de porter sa pompe à insuline comme bon lui semble.

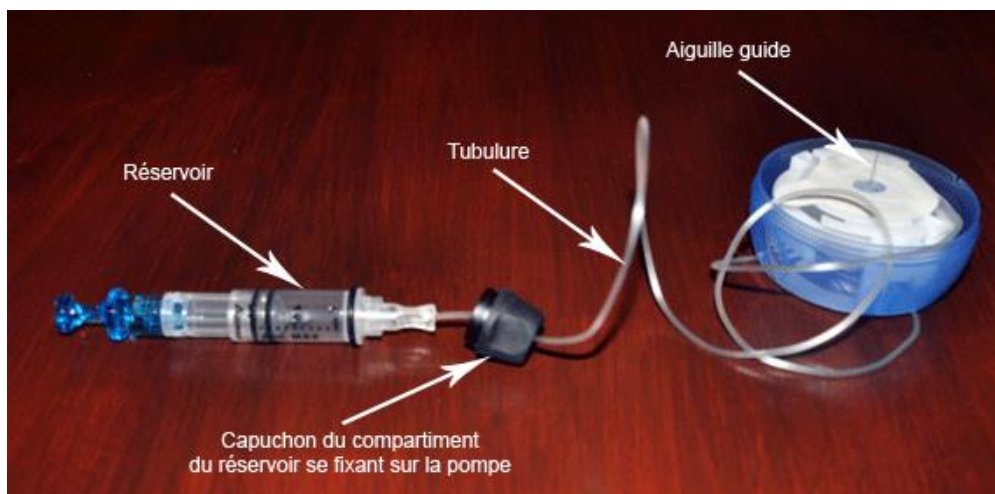


Figure 34. Cathéter, tubulure et aiguille guide⁶³

f) Port de la pompe à insuline

La pompe à insuline peut se porter comme l'entend le patient (à la ceinture, dans un harnais au niveau du dos, dans la poche ...), en fonction des accessoires disponibles chez le prestataire de service. Il est important de rappeler au patient, que s'il porte une pompe à insuline avec tubulure, il existe différentes longueurs de tubulure pour lui permettre de porter la pompe comme cela lui plait⁶³.



Figure 35. Porter la pompe sur soi⁶³

Certaines pompes à insuline vont présenter une certaine étanchéité et permettre au patient de prendre sa douche sans déconnecter sa pompe. En revanche, si le patient veut s'immerger dans l'eau avec sa pompe, il faudra qu'il se munisse d'un boîtier rigide et étanche disponible chez le prestataire de service. Toutefois, il reste la possibilité de déconnecter la pompe à insuline pour une durée maximale de deux heures, sinon les corps cétoniques se forment et il existe un risque d'acidocétose⁶³.

g) Objectifs de la pompe à insuline

L'objectif principal de la pompe à insuline est de mimer au mieux la sécrétion physiologique de l'insuline.

La prise en charge d'un diabétique par pompe à insuline a pour objectif de se rapprocher de la normo glycémie, d'atteindre une HbA1c < 7 %, de prévenir les complications telles que les micro angiopathies et macro angiopathies, avec moins de trois à quatre hypoglycémies par semaine, en faisant en sorte de respecter la qualité de vie du patient. Une éducation adaptée, doit permettre d'approcher ces trois buts⁶⁶.

3. Coût et prise en charge par la sécurité sociale

a) Coût moyen d'une pompe à insuline

Le coût moyen d'une pompe à insuline comprend divers forfaits.

Il faut savoir que le prix moyen d'une pompe à insuline est de 2600 € à l'achat. En revanche, elle est louée au patient au prix de 3,70 € par jour. Ce prix de location correspond au forfait journalier qui comprend la maintenance de l'appareil⁷⁵.

A ce forfait journalier, il faut ajouter le forfait de formation technique initiale, qui est d'environ 400 €. Ce forfait comprend la formation technique individuelle d'initiation à l'utilisation de la pompe qui peut être faite par le prestataire, sur prescription du centre initiateur, si cette formation n'est pas réalisée par le centre initiateur. Elle a pour objectif d'assurer la maîtrise technique de l'utilisation de la pompe en toute sécurité et est réalisée en plusieurs temps.

La prise en charge est assurée dans la limite d'un forfait par pompe.

Ensuite, ce rajoute, le forfait correspondant aux consommables (cathéter ...), qui correspond à environ 8,37 € par jours⁷⁵.

Puis la prestation journalière, au prix de 5,75 € par jour, correspondant à :

- La fourniture de la notice d'utilisation du matériel et d'un livret patient comprenant les coordonnées du prestataire (comprenant entre autres le numéro d'astreinte technique) ainsi que le contenu de la prestation.
- L'organisation d'une astreinte 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.
- L'intervention, si nécessaire à domicile, dans les 12 heures suivant la demande, pour la maintenance et la réparation du matériel.
- En cas d'impossibilité de réparation dans les 24 heures, la fourniture d'une pompe de remplacement de même modèle, si nécessaire.
- La récupération, le nettoyage, la décontamination et la révision technique de la pompe selon les recommandations du fabricant.
- Le retour d'information écrit au prescripteur sur le suivi des patients et les incidents ainsi que le compte rendu de toutes les interventions.
- Un rappel régulier de la formation technique initiale du patient ainsi que la vérification du bon fonctionnement de la pompe.

Au total, le prix de revient d'une pompe à insuline est de 17 € par jour et par patient ; ce qui représente un budget assez considérable⁷⁵.

b) Prise en charge de la pompe à insuline

En France, la pompe à insuline est louée à la sécurité sociale. La location est prise en charge à 100 % par la sécurité sociale dans le cadre du LPPR, ainsi que les consommables (cathéter, pod ...), depuis les années 2000⁶³. En revanche, si la pompe intègre un système d'auto surveillance glycémique, les capteurs de glycémies ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale et coutent environ 120 € par mois.

Ce traitement du diabète est pris en charge par la sécurité sociale à 100 % dans le cadre de l'ALD⁷⁶. Cette prise en charge est assurée pour « l'administration d'insuline pour le traitement du diabète de type 1 ou 2 ne pouvant être équilibré par multi-injections sous-cutanées d'insuline ».

La prescription initiale de la pompe à insuline et du consommable doit se faire par un médecin spécialiste en endocrinologie et métabolisme ou titulaire de la compétence ordinaire en endocrinologie et métabolisme⁶⁶. Le renouvellement de la prise en charge de la pompe à insuline se fait tous les 6 mois par le médecin.

Le remplacement d'une pompe à insuline est possible dans la limite d'une pompe tous les 4 ans comme un appareil glycémique. En revanche, l'opportunité de poursuivre le traitement devra être réévaluée tous les ans par le centre initiateur⁶⁶.

B. Différents axes technologiques

1. Les voies d'administrations de l'insuline

a) Voie Cutanée

La voie cutanée est la voie principalement utilisée pour l'injection d'insuline, que ce soit l'insuline rapide, lente ou semi lente.

Il existe la voie sous-cutanée ; il s'agit d'une voie largement utilisée car facile d'accès à tout moment. Mais l'inconvénient de celle-ci reste le problème de lypodystrophie, dû aux injections répétitives et une variabilité d'efficacité en fonction du site d'injection⁵⁷.

Il existe également, la voie intraveineuse, qui ne permet pas une injection d'insuline en continu, mais seulement une prise en charge d'un déséquilibre majeur. Cette voie est principalement dédiée à la prise en charge à l'hôpital⁵⁷.

b) Voie nasale

La voie nasale est une voie qui a été étudiée et rapidement abandonnée pour différentes raisons : allergie, difficulté de quantification des doses absorbées. Le projet d'étude de cette voie n'a pas pu aboutir⁵⁷.

c) Voie intrapéritonéale

La voie intrapéritonéale est une voie invasive, principalement utilisée par l'intermédiaire d'une pompe. Les injections d'insuline par voie intrapéritonéale permettent une sécrétion insulinique proche de la physiologie naturelle en comparaison de la voie sous-cutanée. Cette voie permet également de combattre la variabilité liée au site d'injection sous-cutanée⁵⁷.

2. Les outils d'administrations

a) Pompes à insuline externes

Après les « méga machines », les premières pompes externes portatives ont vu leur mise sur le marché.

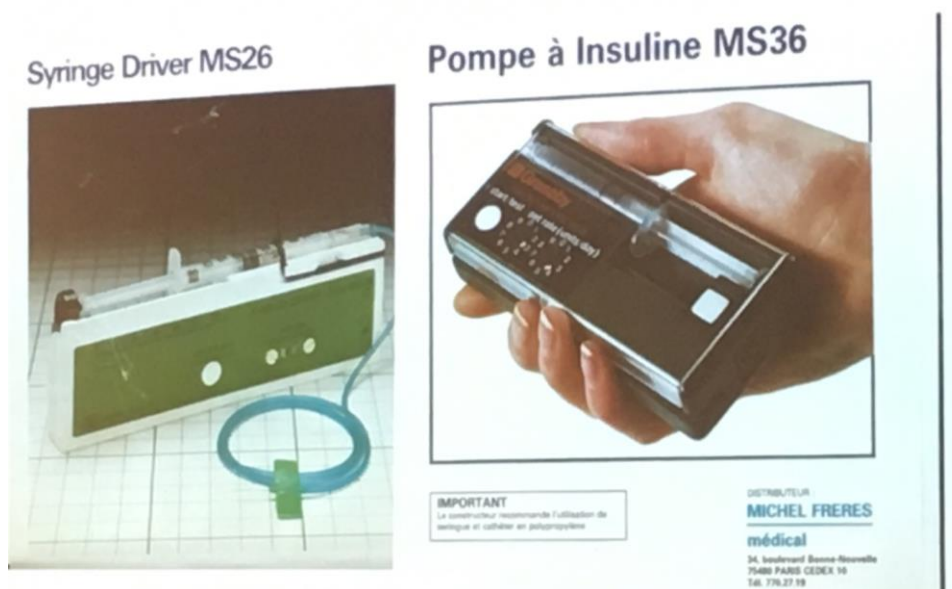


Figure 36. Premières pompes à insulines externes MS36⁷⁷

Le traitement par pompe à insuline externe, est une modalité de traitement insulinique intensifié, au même titre que le traitement par injections multiples, mais qui donnent de meilleurs résultats par une insulinsation plus précise et modulable⁶⁵.

Une pompe à insuline externe est une pompe portable fonctionnant grâce à des piles ; il s'agit d'un dispositif électronique de la taille d'un téléphone portable, qui se porte sur soi, et qui libère de l'insuline de façon constante et automatique, par l'intermédiaire ou non d'un cathéter placé en sous-cutané. La pompe va assurer à la fois un débit insulinaire de base et des pics d'insuline. Ce système utilise exclusivement de l'insuline analogue rapide.

Cette pompe va permettre une administration en continu de l'insuline, ce qui constitue le débit de basal, adapté aux besoins de l'utilisateur, ainsi que des doses supplémentaires d'insuline, si nécessaire, ce qui constitue les bolus. Les bolus d'insuline seront administrés par l'utilisateur, au moyen d'un bouton situé sur la pompe⁶³.

Une pompe à insuline a un fonctionnement plus proche du fonctionnement normal du pancréas, en délivrant de l'insuline de façon continue, avec un minimum de variation et de variabilité d'absorption. Ce système permet alors un meilleur contrôle de la glycémie pour la majorité des patients et une diminution du nombre d'hypoglycémies et d'hyperglycémies. En revanche, le port d'une pompe à insuline ne supprime pas le fait que le patient doit prendre sa glycémie et réguler le débit d'insuline, ce qui reste assez contraignant tout de même. De plus, une panne mécanique ou une obstruction au niveau du cathéter est susceptible d'entraîner une acidocétose ou une hypoglycémie⁶².

En revanche, pour obtenir des résultats optimaux, les patients doivent être actifs dans l'ajustement de leur traitement et à l'aise dans l'utilisation des fonctionnalités des pompes. Ceci nécessite une auto-surveillance glycémique soutenue, une éducation thérapeutique spécifique et un entraînement à la gestion du traitement par pompe à insuline pour tirer le plus grand bénéfice de ces progrès technologiques⁶⁵.

Il existe différents modèles de pompes à insuline externes.

(1) Pompes externes avec tubulure

La pompe à insuline externe est un dispositif externe qui simule le fonctionnement d'un pancréas humain, pour fournir de l'insuline. Il s'agit d'une alternative à la prise des injections d'insuline. La pompe utilise de l'insuline à action rapide, qui traverse une tubulure (tuyau flexible) reliant la pompe au cathéter. Le cathéter est situé en sous-cutané. Le site où se situe le cathéter devra être changé tous les 3 jours afin de minimiser le risque d'infection ; en revanche la tubulure est changée tous les 6 jours⁷⁸.

La pompe pourra être connectée en divers endroits (ventre, cuisse, bras, haut des fesses) ; il est préférable de changer régulièrement le lieu de pose. Il est important de prendre en compte le port des vêtements (notamment la ceinture ou autre) lors du choix de pose du cathéter. Une autre considération est à prendre en compte, notamment, l'absorption de l'insuline. Le ventre permet une absorption rapide de l'insuline et nécessite moins d'insuline, un autre endroit, comme la cuisse, peut nécessiter un ajustement des doses d'insuline pour assurer la stabilité de la glycémie. Dans tous les cas, il est important de faire tourner le site de fixation du cathéter tous les trois jours⁷⁸.

Afin de fixer la pompe à insuline, il est important de rassembler tout le nécessaire : le cathéter, la tubulure, le réservoir, la pompe, l'insuline rapide. Le patient devra remplir le réservoir de la pompe à insuline avec le flacon d'insuline rapide qui lui aura été dispensé à l'officine. En revanche le reste du matériel lui est dispensé par son prestataire de service. Une fois la pompe amorcée, il faudra effectuer deux heures après la pose de la pompe, une mesure de la glycémie afin de vérifier le bon fonctionnement de celle-ci⁷⁸.

Lors du changement du cathéter, la tubulure pourra rester en place encore 3 jours ; en revanche, les réservoirs ne sont conçus que pour une utilisation seulement⁷⁹.

Trois pompes externes avec tubulures sont très prisées sur le marché, il s'agit des pompes Animas®, Medtronic® et Roche®.

Animas® Vibe^{80,81,82} :



Figure 37. Animas Vibe®⁸⁰

- Il s'agit d'une pompe à insuline dont les dimensions sont : 8,26 x 5,08 x 2,18, et dont le poids est de 105 g avec les piles.
- Cette pompe fonctionne avec des piles.
- Le patient doit lui-même remplir le réservoir de la pompe avec de l'insuline. Le réservoir peut contenir 2 ml soit 200 unités.
- Elle comporte un débit de base de 0,025 unités à 25 unités.

- **Résistance à l'eau** : Classée IPX8—protégée contre les effets de l'immersion temporaire dans l'eau dans des conditions standard (3,6 m de profondeur pendant 60 minutes).
- Elle est dotée d'un système d'alarme visuelle et sonore ; il y a la possibilité de couper le son et de mettre l'alarme sur vibreur.
- Il s'agit d'une pompe qui peut fonctionner avec un système d'auto-surveillance glycémique le Dexcom G4 Platinum®, ce dernier permet une mesure du glucose en continu. Le capteur de glucose G4 peut être utilisé pour une durée de 7 jours.
- La pompe à insuline joue le rôle de pompe et de lecteur de la glycémie.

Roche® et sa pompe Accu Chek Insight®^{83,84} :



Figure 38. Accu Chek Insight®⁸⁴

- Accu Chek Insight® est l'évolution de la pompe Accu Chek Combo®. Elle mesure : 75 x 52 x 16 mm sans adaptateur et 84 x 52 x 19 mm avec adaptateur. Elle pèse environ 122 g avec pile et cartouche pleine. La pompe fonctionne avec des piles qui ont une durée de vie entre 5 et 14 jours selon la nature de celles-ci (alcalines ou au lithium).
- Il s'agit d'une pompe à insuline externe, qui dispose d'un système permettant la fixation du cathéter, auquel est rattachée une tubulure (40 cm ou 70 cm ou 100 cm). Elle dispose également d'un capuchon de déconnexion de la tubulure.
- Elle fonctionne avec des cartouches d'insuline prêtes à l'emploi (pré-remplies) pour une facilité d'utilisation et dispose d'une contenance de 1,6 ml.
- **Caractéristiques de sécurité** : Alertes en cas d'un niveau bas de la cartouche d'insuline, de résultats de test hors de la plage de valeurs, d'un niveau bas de la batterie du lecteur ou de la pile de la pompe. Les alertes peuvent prendre la forme de signaux sonores, de renseignements affichés à l'écran et de vibrations.

- **Résistance à l'eau** : Classée IPX8-protégée contre les effets de l'immersion temporaire dans l'eau dans des conditions standard (1.3 m pendant 60 minutes).
- Elle dispose d'une commande à distance discrète via une communication Bluetooth® bidirectionnelle, rechargeable sur batterie. Cette commande dispose d'une capacité de 2000 enregistrements, possède des dimensions : 105 x 53 x 19 mm et pèse 105 g.
- Choix d'options d'administration : 4 vitesses d'administration de bolus, option permettant de retarder l'administration d'insuline, plusieurs bolus peuvent être administrés en parallèle
- Débit de base (minimum de 0.02 UI/h) adaptable par petits incréments de 0.01 UI/h.

Medtronic® et ses pompes Minimed Veo® et Minimed 640 G®^{85,86,87} :



Figure 39. Medtronics Paradigm Veo® et Minimed 640 G®⁸⁵

Tbl 2. Comparaison des pompes Minimed Veo® et Minimed 640G®

Minimed Veo®	Minimed 640G®
<p>Taille et poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 5,1 x 9,4 x 2,0 pour un poids de 90,6 g ; il s'agit de la pompe avec un réservoir de 3 ml ○ 5,1 x 7,6 x 2,0 pour un poids de 83,1 g ; il s'agit de la pompe avec un réservoir de 1,8 ml 	<p>Taille et poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 5,3 x 8,5 x 2,44 pour un poids de 91,9 g ; c'est la pompe avec un réservoir de 3 ml ○ 5,3 x 9,6 x 2,44 pour un poids de 95,7 g ; c'est la pompe avec un réservoir de 1,8 ml
<p>Cette pompe fonctionne avec une tubulure existant en différentes tailles</p>	
<p>Résistance à l'eau :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Classée IPX7-protégée contre les effets de l'immersion temporaire dans l'eau dans des conditions standard (2,4 m pendant 30 minutes) 	<p>Résistance à l'eau :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Classée IPX8-protégée jusqu'à 3,6 m pendant 24 h
<p>Fonctionnement par piles</p>	
<p>Caractéristiques de sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alertes en cas d'un niveau bas de la cartouche d'insuline, de résultats de test hors de la plage de valeurs, d'un niveau bas de la batterie du lecteur ou de la pile de la pompe. Les alertes peuvent prendre la forme de signaux sonores, de renseignements affichés à l'écran et de vibrations. ○ Le réservoir d'insuline doit être rempli par le patient lui-même 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Débit basal de 0,025 à 75 unités en bolus ○ Assistance qui effectue les calculs à la place du patient et suggère la dose bolus adaptée 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Débit basal de 0,00 à 35 unités ; incréments de 0,025 unités ○ 48 débits programmables sur une journée ○ Possibilité de définir des débits de base prédéfinis
<ul style="list-style-type: none"> ○ Fonctionne avec un système d'auto-surveillance glycémique continue MiniLink® qui transmet l'information glycémique sur un lecteur externe 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fonctionne avec un système d'auto-surveillance, comprenant un transmetteur Guardian 2 Link® et un capteur de glucose Enlite® ○ Il n'y a pas de lecteur externe, tout est envoyé sur le Minimed 640 G®
<p>Injection d'insuline interrompue lorsque la glycémie est trop basse</p>	

(2) Pompes externes patch

Une pompe à insuline externe patch est un dispositif externe qui simule le fonctionnement d'un pancréas humain, pour fournir de l'insuline. Le fonctionnement d'une pompe externe patch reste le même que celui d'une pompe à insuline externe avec tubulure, mais il n'y a plus besoin de fixation de cathéter, de tubulure ...

Une pompe externe patch est composée d'un « pod » qui est fixé directement sur la peau, après qu'une canule ait été insérée en sous-cutané dans la peau ; ce « pod » contient l'insuline, et un petit appareil électronique, une télécommande, qui permet de contrôler à distance l'injection de la dose d'insuline choisie⁸⁸.

En revanche le patient doit toujours remplir sa pompe, qui correspond à un « pod » à l'aide d'une seringue avec laquelle il va prélever la dose nécessaire d'insuline rapide. Les « pod » sont dispensés par le prestataire de service ; en revanche, l'insuline rapide est délivrée par le pharmacien d'officine. Le « pod », tout comme le cathéter, doit être changé tous les 3 jours.

Deux modèles de pompes à insuline externes patch sont remboursés par l'assurance maladie, depuis peu. Il s'agit de la pompe Omnipod® et la pompe Cellnovo®.

Nous détaillerons ces deux modèles qui sont les plus utilisés sur le marché.

Ce type de pompe à insuline patch présente des avantages potentiels du fait de sa petite taille et de l'absence de tubulure, qui rend son utilisation discrète et simple. Ces dispositifs sont totalement ou partiellement jetables. Le recyclage ou la détérioration de ces dispositifs reste un grand point d'interrogation à ce jour, car les prestataires récupèrent les déchets des patients mais les stockent car pour le moment aucune solution n'a été trouvée à ce jour⁶⁵.

De plus, les télécommandes qui dirigent à distance les pompes patch et téléguident la mise en place de la canule, peuvent intégrer un lecteur de glycémie⁶⁵.

Nous allons voir les 2 pompes patch les plus prisées du marché :

Cellnovo®⁸⁹ :



Figure 40. Cellnovo®⁸⁹

- Le système Cellnovo® est composé d'une micro-pompe à insuline, d'un moniteur d'activité, d'une tablette tactile et sans fil intégrant un lecteur de glycémie et d'une fonction de transfert automatique des données vers des serveurs sécurisés.
- Il s'agit d'une pompe de 54 x 35 x 14 mm, pour un poids n'excédant pas 32 g (cartouche pleine). Le réservoir de la cartouche d'insuline peut contenir jusqu'à 150 unités.
- La pompe peut être retirée et remise à nouveau d'un simple geste. La pompe est étanche, elle permet au patient de prendre sa douche tranquillement. Elle est étanche à 1 mètre de profondeur pendant une durée de 1 heure.
- Tablette et pompe fonctionnent sur batterie.
- La tablette Cellnovo® comporte un lecteur de glycémie intégré, ce qui permet au patient de n'avoir qu'un seul appareil.
- Cette tablette permet également de tenir un journal des activités faites, des doses d'insulines prises ainsi que des glycémies.

My life Omnipod®^{90,91,92}:



Figure 41. My Life Omnipod®⁹¹

- Il s'agit d'une pompe patch, d'une taille de 3,9 x 5,2 x 1,45 cm et d'un poids de 25 g.
- Le réservoir de l'insuline peut contenir de 85 à 200 unités d'insuline, rempli par le patient lui-même.
- Il s'agit d'un système qui fonctionne à piles.
- La pompe patch est commandée par une télécommande externe (PDM) qui contient un lecteur de glycémie Freestyle®, ce qui réduit le nombre d'appareils pour le patient.
- Le petit Pod compact représente le cœur du système : il combine réservoir d'insuline, cathéter de perfusion et pompe en une seule unité. Appliqué directement sur la peau, il administre continuellement de l'insuline pour une durée allant jusqu'à trois jours, sans tubulure.
- Il s'agit d'un système étanche, IPX8, qui peut être utilisé pendant la natation, le sport, jusqu'à 7,62 m pendant une durée de 60 minutes.
- Le PDM permet de calculer un bolus optionnel, c'est à dire que l'appareil suggère un bolus en fonction de la glycémie actuelle ; il comporte une mémoire importante jusqu'à 5400 historique et enregistre les données sur environ 90 jours ; cet appareil permet de programmer des alertes en plus des alertes de sécurité automatique ; le programme basal actif s'exécute même si le PDM n'est pas à proximité.
- En revanche, My life Omnipod® recycle les pod, les démonte entièrement et recycle chaque composant.

b) Pompes à insuline internes

On parle également de pompes implantées.



Figure 42. Pompes à insuline implantables⁵⁷

Une pompe à insuline implantable fonctionne de la même manière qu'une pompe à insuline externe, avec deux différences majeures. Cette pompe est placée chirurgicalement sous la peau, dans la paroi abdominale, au niveau de la fosse iliaque gauche, sous les muscles du ventre et délivre ainsi de l'insuline dans la cavité péritonéale et non dans les tissus sous cutanés⁵⁷. L'insuline traverse le péritoine pour passer dans le sang et va directement au foie, comme l'insuline libérée physiologiquement par le pancréas. Ce qui présente des avantages sur le plan de la régulation de la glycémie⁹³.

Par ailleurs, les pompes implantables utilisent de l'insuline plus hautement concentrée que celle utilisée dans les pompes externes⁶².

Un seul modèle de pompe est actuellement utilisé (Medtronic Minimed MMT). Il s'agit d'une pompe implantable se présentant sous la forme d'un disque de 8,1 cm de diamètre sur 2 cm d'épaisseur, au centre duquel se trouve le site d'accès au réservoir, utilisé lors des remplissages, muni d'un cathéter en polyéthylène recouvert de silicone, disposant d'un réservoir de 15 ml⁶⁵.

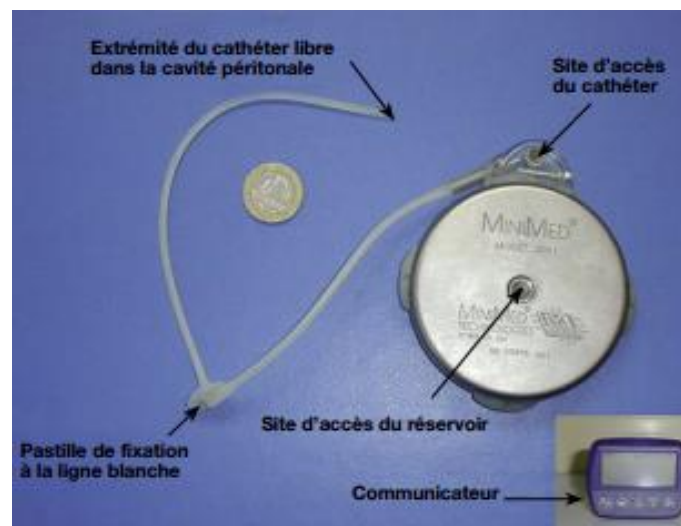


Figure 43. Medtronic Minimed MMT⁶⁵

Elle est programmée en utilisant un communicateur externe. Ce dernier permet le réglage des débits de base et des bolus. Elle fonctionne avec une insuline hautement concentrée (500 unités/ml), et doit être remplie stérilement par injection à travers la peau toutes les 6 semaines (1 à 2 mois) selon les besoins en insuline du patient. Il s'agit d'un système ayant une durée de vie d'environ 8 ans⁶⁵.

Actuellement, les pompes à insuline implantables ne peuvent être utilisées que chez quelques patients, du fait que seulement, 11 centres, en France, sont aptes à implanter une pompe à insuline implantable ; aujourd'hui, seuls 300 diabétiques bénéficient de cette pompe en France et 500 diabétiques dans le monde^{93,57}.

Cependant, les derniers rapports montrent que les pompes à insuline implantables apportent un réel bénéfice dans l'équilibre glycémique, dans l'amélioration de la qualité de vie des diabétiques de type I ; son efficacité est supérieure à un traitement par insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée chez un patient diabétique en échec thérapeutique⁵⁷.

Ce système reste une technique nécessitant un acte chirurgical. Ce qui signifie qu'en cas de problèmes de fonctionnement de la pompe implantée, une intervention chirurgicale sera nécessaire ; c'est pourquoi les patients bénéficiant de cette pompe doivent domicilier proche d'un centre effectuant ce type d'opération⁵⁷.

Le coût moyen d'une pompe à insuline implantable est assez élevé ; pour une pompe implantable Medtronic MINIMED 2007D, le montant s'élève à 30 472,44 € pris en charge par l'assurance maladie⁹⁴.

Un problème souvent rencontré avec ce type de pompe, reste la cristallisation de l'insuline, qui induit un défaut de perfusion⁶². Ainsi face à ce problème et au coût de ce type de pompe, des recherches ont été menées sur le développement de nouvelles voies d'administration d'insuline, telles que l'insuline inhalée et l'insuline orale, mais surtout sur la création d'un pancréas artificiel voir bioartificiel.

La pompe à insuline implantable répond à un certains nombre de problèmes que l'on retrouve dans l'utilisation des pompes à insuline externe ; comme une insulination encore plus physiologique, l'absence de matériel externe et de nécessité de manipulation de l'insuline par le patient, ce qui constitue un gage d'acceptabilité du traitement⁶⁵.

(1) Patients cibles

La pompe implantable sera proposée pour ses avantages métaboliques de la voie péritonéale. Les patients ciblés seront principalement les diabétiques de type I, insuffisamment contrôlés malgré un traitement intensifié sous-cutané, y compris par pompe externe, ainsi que les patients présentant un déséquilibre caractérisé par une hyperglycémie et/ou des épisodes d'hypoglycémie fréquents ou sévères⁶⁵.

Le port d'une pompe implantable impose aux patients d'accepter les contraintes pratiques de ce traitement, telles que le suivi rapproché imposé par l'intervalle entre les remplissages⁶⁵.

(2) Contre-indications au port d'une pompe implantable

Les contre-indications au port d'une pompe à insuline sont les mêmes que pour une pompe externe ; c'est à dire le cas où la pompe n'est pas efficace et/ou met en danger le patient, les patients atteints de maladies psychiatriques graves, de rétinopathie diabétique ischémique sévère rapidement progressive, ou d'une rétinopathie diabétique proliférative avant photo-coagulation. Il faut y ajouter les antécédents de chirurgie abdominale, susceptibles de rendre impossible l'insertion du cathéter dans la cavité péritonéale⁶⁵.

c) Pompes à insuline externes VS pompes à insuline internes

Tbl 3. Présentation des caractéristiques des pompes externes⁹⁵

	Pompes à insuline externes
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ○ Amélioration de l'équilibre glycémique (HbA1c, moyenne glycémique) ○ Equilibre plus stable et plus reproductif d'un jour à l'autre ○ Réduction de la fréquence d'hypoglycémies, en particulier les hypoglycémies sévères et les hyperglycémies ○ Amélioration de la qualité de vie du patient : souplesse des horaires de prises alimentaires et des horaires de vie en général, réduction du nombre d'injections, gestion des activités imprévues facilitée (avec la possibilité de réduire temporairement le débit de base au dernier moment)
Risques et Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le port de la pompe est à l'origine de la majorité des refus du traitement, gênant ou inadapté lors de certaines activités, amélioré par l'utilisation de cathéters déconnectables ○ Les incidents techniques pouvant être à l'origine de carence en insuline rapide et majeure (obstruction du cathéter, fuite d'insuline, bulle d'air), d'où l'existence d'un risque de cétose ou d'acidocétose accru qui justifie une extrême surveillance

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les problèmes cutanés ; à savoir inflammation, allergie, infection ou abcès. Ces risques sont minorés par la désinfection rigoureuse des points de ponction et un changement régulier des cathéters ○ Le coût, beaucoup plus élevé qu'un traitement par multi-injections, imposant de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention d'un équilibre glycémique adéquat (surveillance, ajustement, diététique) et justifiant une évaluation annuelle de l'efficacité du traitement
Indication	Diabète de type 1 ou 2 insuffisamment contrôlé par un schéma par multi-injections
Précaution	Un examen ophtalmologique est indispensable afin de s'assurer de l'absence de rétinopathie ischémique évolutive pouvant s'aggraver lors d'une amélioration brutale de l'équilibre glycémique

Tbl 4. Présentation des caractéristiques des pompes internes⁹⁵

	Pompes à insuline internes
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ○ IDEM que les pompes à insuline externes ○ On peut observer une amélioration de l'HbA1c de 0,76 % par pompe à insuline internes, à contrario de la pompe à insuline externe⁶⁵ ○ Résorption rapide de l'insuline par voie péritonéale, permettant d'obtenir des insulinémies post prandiales élevées et un retour rapide à l'insulinémie de base ; d'où un meilleur contrôle des glycémies post prandiales ○ Une insulinsation par voie portale plus physiologique et contribuant à la réduction observée de la fréquence des hypoglycémies
Risques et Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le coût ○ Les problèmes cutanés aigus (infections) restent rares, chroniques conduisant à une explantation ○ Les incidents techniques, tels que la cristallisation de l'insuline gênant le bon fonctionnement de la pompe (réversible après rinçage de la pompe) ou encore la panne électronique de la pompe ou un problème de cathéter nécessitant une réintervention chirurgicale
Indication	En cas d'épisodes d'hypoglycémies sévères
Précaution	IDEM que les pompes à insuline externes

d) Autres voies d'administration de l'insuline

(1) Insuline Inhalée



Figure 44. Dispositif d'insuline inhalée⁹⁶

Des molécules de grande taille comme l'insuline peuvent difficilement être administrées par voie orale. Elles sont détruites avant d'être assimilées dans le flux sanguin.

L'insuline par voie inhalée est une présentation novatrice destinée à se substituer partiellement ou totalement aux injections. En effet, l'insuline absorbée par voie inhalée se retrouve dans les poumons sous forme de petites particules et peut atteindre le flux sanguin. La pharmacocinétique de l'insuline inhalée est superposable à celle de la voie injectable, avec une absorption sensiblement plus rapide et une variabilité intra-individuelle comparable⁹⁷.

En 2007, le laboratoire Pfizer® a été le premier à mettre en évidence l'insuline sous une forme inhalée. Il s'agit d'une insuline d'action rapide, devant être inhalée grâce à un dispositif particulier, un inhalateur. Il s'agit de l'Exubera®. Ce type d'insuline doit être administré dans les 10 minutes précédents un repas⁶².

Globalement, dans les études menées, Exubera® a permis d'obtenir un contrôle de la glycémie similaire à celui obtenu avec des injections en sous-cutané d'insuline d'action rapide. En revanche, beaucoup d'effets indésirables ont pu être observés comme l'hypoglycémie, la toux (dû aux particules), ainsi que beaucoup de contraintes à l'utilisation de ce traitement. Au cours des études, on a observé un léger effet négatif d'Exubera® sur la fonction pulmonaire. Cet effet est susceptible de disparaître à l'arrêt du traitement. En effet, si le patient est fumeur, la quantité d'insuline absorbée dans les poumons augmente fortement, ce qui peut accroître le risque d'hypoglycémie ; c'est pourquoi les patients fumeurs doivent avoir arrêté de fumer au moins 6 mois avant le début du traitement par Exubera® et ne pas reprendre sous peine de changer de traitement. De même, pour les patients présentant une fonction pulmonaire faible ou instable, comme l'asthme, l'emphysème

ou la bronchite chronique, il est préférable de ne pas utiliser ce mode d'administration d'insuline. De plus, il est préférable de ne pas utiliser l'insuline inhalée chez les sujets susceptibles de présenter une hypersensibilité à l'insuline humaine ou à l'un des autres ingrédients⁹⁸.

Finalement, le projet de l'insuline à inhaler, Exubera® sera rapidement abandonné, du fait que les prescriptions s'élevaient à moins de 1 % du marché de l'insuline, le coût de l'insuline inhalée était plus élevé que l'insuline par injections multiples sous cutanées et surtout après avoir découvert un risque possible de cancer du poumon⁹⁹.

En 2015, Sanofi® a repris le projet de l'insuline inhalée avec la société MannKind. Ce système aurait porté le nom de Afrezza®. Il s'agissait d'une nouvelle option thérapeutique basée sur l'insuline, afin de gérer le diabète sans nécessiter de multiples injections quotidiennes. Cela consistait en une poudre à insuline à inhaler, d'action rapide (pic en 12 à 15 minutes) pour la prise en charge des diabétiques de type I et II à associer avec une injection d'insuline lente¹⁰⁰. Ce projet est également tombé à l'eau comme le premier en 2007. Les raisons de cet échec seraient dues, tout d'abord, à un problème de remboursement. Les assurances privées américaines ont décidé de ne pas inclure Afrezza® dans la liste des produits remboursés peut être à cause de son prix qui reste plus élevé que les stylos d'insuline rapide. Ceci n'est pas la simple raison de son échec, il y a aussi le fait que l'insuline inhalée présente trop de contraintes. C'est à dire, les contraintes sont identiques à Exubera®, interdiction d'utiliser ce système chez les fumeurs, nécessité de passer un examen pulmonaire avant prescription de ce système, puis difficulté à faire changer les prescriptions des médecins qui obtiennent déjà une glycémie équilibrée chez leurs patients⁹⁶.

L'étude de cette voie inhalée sera finalement abandonnée du fait des limites que présente celle-ci. Une grande partie de l'insuline inhalée va rester dans les bronches et n'arrivera pas jusqu'aux alvéoles. Il faudra donc une plus grande quantité d'insuline (5 à 10 fois plus) par rapport à la voie injectable, ce qui représente un coût plus élevé. L'utilisation d'une insuline d'action prolongée reste indispensable quant au maintien de la glycémie et au recouvrement des besoins entre les repas ainsi que durant la nuit, ce que l'insuline par voie inhalée ne peut remplacer. Puis, le fait de l'inconnu, c'est à dire la tolérance pulmonaire à long terme⁹³.

(2) Insuline Orale

Depuis de nombreuses années, différentes équipes essayent de mettre au point l'insuline administrée par voie orale. La voie orale est composée de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin grêle, où s'effectue l'absorption des nutriments. Mais avant d'arriver dans l'intestin grêle, l'insuline devra traverser la paroi de l'intestin pour se retrouver dans le sang.

Cette voie d'administration présente certains avantages, outre le fait qu'il est facile d'ingérer un comprimé, il s'agit d'une voie correspondant à ce qui se passe physiologiquement pour l'insuline. En effet, chez un patient sain, l'insuline est produite par les cellules du pancréas et libérée dans la veine porte pour rejoindre le foie. C'est pourquoi, la prise d'insuline par voie orale serait de retrouver l'insuline directement dans la veine porte et de ce fait, elle pourra rejoindre le foie directement sans se disperser dans l'organisme.

Ce mode d'administration se heurte d'une part, à la présence d'enzymes et d'une acidité importante au niveau de l'estomac qui détruisent l'hormone qu'est l'insuline ; et d'autre part, une mauvaise absorption intestinale de l'insuline due à un pH au contraire très alcalin.

C'est pourquoi, de nombreuses études sont menées pour contrer ces deux barrières, l'estomac et l'intestin, afin que l'insuline arrive intacte dans le sang, au niveau de la veine porte. Pour cela, en 2007, un projet « ORAIL » (Oral Administration of Insulin) a été mené et celui-ci consiste en une double encapsulation. Pour protéger l'insuline, celle-ci sera enfermée dans une première capsule contenant l'insuline, protégeant celle-ci dans l'intestin, ce qui lui permet de traverser la paroi intestinale et d'être libérée dans le sang ; une seconde capsule, un véhicule gastro résistant, protège l'insuline lors de la traversée de l'estomac.

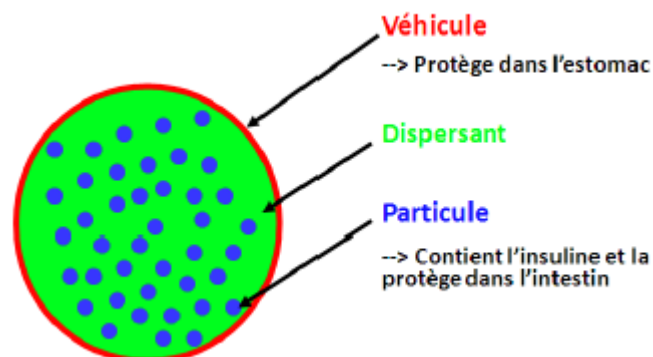


Figure 45. Concept de la double encapsulation¹⁰¹

L'équipe travaillant sur ce projet a eu l'idée d'enrober l'insuline dans une capsule dont les parois sont constituées de polymères synthétiques, biodégradables et bio assimilables qui sont le chitosan (extrait de la carapace de crevette). La seconde capsule, qui, elle, doit être un véhicule gastro résistant, peut-être une gélule dure ou une capsule molle.

Cette étude a été menée in vitro chez des rats et a été concluante, puisque les résultats obtenus ont montré la baisse importante de la glycémie vers la normale avec de l'insuline doublement encapsulée.

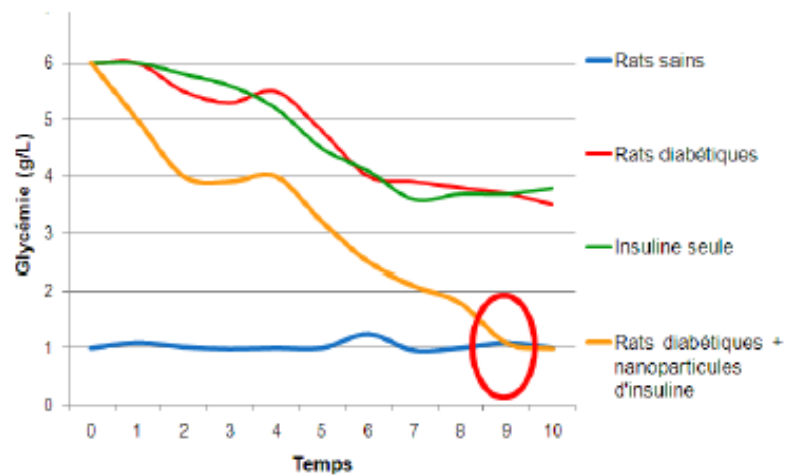


Figure 46. Glycémie des différents groupes d'études¹⁰¹

De nombreuses études restent encore à mener, mais ce système paraît avoir un avenir prometteur devant lui et présente un grand espoir pour les patients diabétiques.

(3) Conclusion

Ces voies d'administration ont pour objectif de réduire la contrainte des injections, mais elles ne seront retenues que si elles permettent un équilibre glycémique au moins équivalent à la voie injectable.

3. Les outils de surveillance

a) Historique

La glycémie à jeun, a longtemps représenté le seul paramètre de surveillance d'un diabétique. La glycémie postprandiale a été utilisée surtout pour adapter les doses d'insuline rapide dans le cas du diabète de type I.

L'auto-surveillance est restée longtemps urinaire (glycosurie, cétonurie)⁷⁷. Puis les bandelettes permettant la mesure de la glycémie capillaire ont vu leur apparition sur le marché, dès les années 1956 avec la bandelette photométrie Glucotest, puis en 1966 le Dextrostix.

La mesure de la glycémie capillaire s'effectue grâce à de gros appareils appelés « Dextrostix », il s'agit d'un glucomètre d'utilisation compliquée. Ils nécessitent 60 secondes de contact avec une goutte de sang capillaire puis un rinçage à l'eau et un essuyage par tamponnement avant la lecture en mono couleur. La fiabilité de ce type de contrôle glycémique est bonne pour apprécier une glycémie, mais peu fiable lorsqu'une grande précision est nécessaire. Pour un diagnostic fin, elles ont tendance à surestimer les valeurs basses et sous-estimer les valeurs hautes, ceci est lié à la grosseur de la goutte de sang. Le remboursement de cet appareil, n'est que partiel et n'existe que depuis les années 80¹⁰².

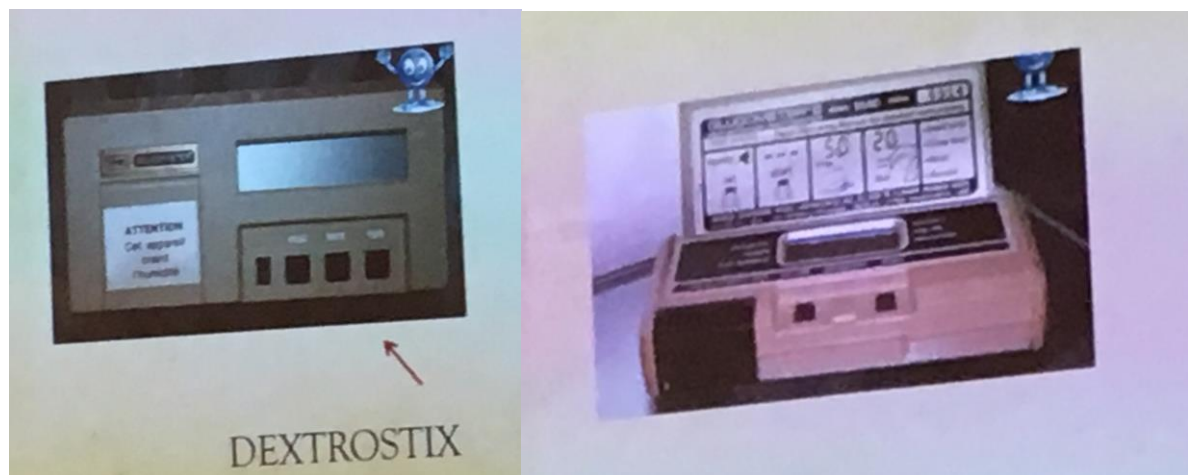


Figure 47. Appareil DEXTROSTIX®⁷⁷

Après quelques années, dès 1980, nous avons pu voir sur le marché, les premiers lecteurs à glycémie capillaire.

La technologie a longtemps trainé pour aider les médecins, aujourd'hui nous avons fait un grand pas, nous devons apprendre à utiliser ces outils pour le confort et la santé de nos patients. Les outils de surveillance sont en pleine évolution depuis une quinzaine d'années.

Les lecteurs glycémiques capillaires, de nos jours, sont rapides dans la prise de mesure, plus fiables, nécessitant une simple goutte de sang. Mais le phénomène d'effraction cutanée répétitif existe toujours ainsi que le fait que les résultats soient uniquement ponctuels et qu'il n'y ait pas de surveillance glycémique nocturne, malgré l'évolution des appareils⁵⁷.

Pour pallier ces inconvénients, depuis les années 2000, les dispositifs de mesure en continu du glucose interstitiel ont été découverts afin de les mettre sur le marché.

b) Contrôle glycémique continu

En théorie, ces dispositifs de mesure continue de la glycémie ne mesurent pas directement la glycémie, ils mesurent un signal dans le tissu sous-cutané proportionnel en intensité à la concentration de glucose, ce dernier sera converti en une estimation de la concentration de glucose. Ces appareils permettent de vérifier le taux de glucose toute les 5 minutes, grâce à un capteur de glucose et un transmetteur. En pratique, grâce à la mise en place d'une électrode dans le tissu interstitiel, on va explorer le profil « glycémique » de la journée d'un patient diabétique que l'on va replacer dans son contexte de vie, d'alimentation et d'activité physique. Cette donnée régulière de la glycémie donne une vision claire de l'évolution du taux de glucose et évite de dépendre seulement des mesures capillaires.

En France, ces systèmes portent le nom de « Holters », ils sont commercialisés, mais non remboursés ; ils devaient obtenir l'autorisation de remboursement durant la fin de l'année 2016, celle-ci a été repoussée dans le courant de l'année 2017¹⁰³.

Ces « Holters » sont composés de trois éléments¹⁰⁴ :

- D'un petit capteur qui correspond à une électrode sous cutanée, qui mesure le taux de glycémie juste sous la peau.
- D'un émetteur sans fil fixé sur le capteur, qui permet d'envoyer les données au récepteur.
- D'un récepteur, qui correspond à un appareil intelligent (ex : téléphone) compatible avec l'application correspondant au Holter.

L'utilisation de ces appareils permettent l'accès aux résultats quel que soit le moment de la journée pendant plusieurs jours, semaines ou mois. Ces appareils disposent de système d'alerte en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie constituée, et même de systèmes d'alarmes « prédictifs », permettant d'alerter le patient avant la survenue de ces phénomènes. L'utilisation de ces appareils de mesure en continu du glucose avec affichage instantané, est susceptible d'améliorer l'équilibre glycémique des patients et de le maintenir à un niveau souhaitable sur une période prolongée. Les premiers résultats d'utilisation de ces appareils vont dans ce sens, avec une amélioration significative de l'équilibre glycémique authentifié par la réduction de l'HbA1c (gain d'HbA1c de 0,6 % en moyenne¹⁰⁵), mais également de la stabilité du diabète avec une réduction significative des épisodes d'hypoglycémies et d'hyperglycémies⁹⁵.

Les indications potentielles de ces dispositifs, semblent être les patients mal équilibrés, avec une HbA1c élevée, les diabètes instables avec une alternance d'hypoglycémie et d'hyperglycémie, ou ceux présentant des hypoglycémies sévères fréquentes, chez lesquels la présence de systèmes

d'alarmes intégrés permettrait de prévenir et de corriger ces épisodes de déséquilibre aigus. La préparation à la grossesse, et la grossesse, pourraient constituer des indications temporaires d'utilisation de ce type d'appareils, qu'il s'agisse de maintenir un équilibre glycémique aussi optimal que possible pendant une période donnée ou pour chercher à atteindre les objectifs glycémiques nécessaires pour mettre en route une grossesse dans de bonnes conditions de sécurité⁹⁵.

Depuis peu, après la sortie des pompes à insuline externes d'un côté, et des holters de l'autre; un industriel propose désormais une pompe à insuline portable faisant également office de récepteur couplée à un capteur de glucose sous-cutané. Les mesures instantanées du taux de glucose s'affichent alors sur l'écran de la pompe⁹⁵.

Medtronic® a sorti sa première pompe à insuline couplée à une mesure continue de la glycémie. En revanche, ce système a bénéficié d'un avis favorable de la HAS concernant son inscription sur la liste des LPPR mais il n'est pas encore à ce jour remboursable par la sécurité sociale. Tout comme Medtronic®, le laboratoire Johnson & Johnson a proposé de coupler son lecteur de glycémie continue G4 de Dexcom à la pompe à insuline Animas Vibe, lui aussi n'est toujours pas remboursé par la sécurité sociale.

Ces systèmes sont actuellement, totalement dirigés par le patient⁹⁵.

Les pompes couplées à un système de mesure en continu de la glycémie sont, elles, remboursées ; en revanche, les dispositifs permettant la mesure en continu du glucose ne sont pas remboursés. Ils ne sont pas inscrits sur la LPPR. Si un diabétique veut bénéficier d'un tel dispositif, il lui faudra déboursier jusqu'à 1000 euros pour l'appareil et environ 70 euros tous les 5 jours pour les consommables, soit plus de 4000 euros par an pour une utilisation continue.

Depuis l'année 2014, le laboratoire ABBOTT a sorti un système de contrôle de la glycémie interstitielle de manière discontinue : le « Freestyle libre ». On parle de contrôle « discontinu » car il ne permet pas de mesurer la glycémie la nuit, du fait que pour effectuer cette mesure, le patient doit passer son lecteur devant un capteur. En revanche, tout comme le système de mesure continu de la glycémie, il donne⁵⁷ :

- Une flèche de tendance de la glycémie ;
- Un historique de 8 h sous forme de courbe ;
- Une estimation de l'HbA1c ;
- Une quantification de l'hypoglycémie.

Le remboursement du « Freestyle Libre » n'est que récent, il date du 1^{er} juin 2017.

c) Auto-surveillance sous pompe à insuline

La maîtrise glycémique de base se fait par perfusion sous cutanée constante d'insuline rapide, alors qu'elle se fait par une injection d'insuline lente dans le cas de multi-injections. C'est pourquoi, les patients traités par pompe à insuline doivent contrôler leur glycémie avant et après chaque repas, ainsi, qu'avant et après chaque collation (renforcement de l'auto-surveillance glycémique sur une base minimale de 6 à 8 contrôles capillaires par jour, mais un compromis est admis pour au moins 4 contrôles glycémiques capillaire par jour)^{63,61,106}. L'auto-surveillance glycémique constitue une condition *sine qua non* pour son indication et sa mise en place, afin d'obtenir une presque normalisation glycémique, mais aussi une garantie de sécurité pour la détection rapide des distorsions métaboliques¹⁰⁶.

L'auto-surveillance glycémique est une condition nécessaire à la réussite du traitement par pompe, mais elle est cependant insuffisante, du fait, que l'interprétation des variations glycémiques restent à la charge du patient. De plus, deux situations particulièrement sujettes à des fluctuations glycémiques quotidiennes restent difficiles à gérer malgré l'auto-surveillance glycémique ; il s'agit de l'ascension glycémique post prandiale et du profil glycémique nocturne. C'est pourquoi, sur la base de ce constat de lacunes de l'auto-surveillance glycémique, la disponibilité de moyens capables de fournir une information glycémique continue est attendue par les malades sous pompes¹⁰⁶. Ce système d'auto surveillance glycémique en continu sera retrouvé dans le développement du pancréas artificiel.

Plusieurs facteurs peuvent être responsables d'une hausse de la glycémie, tels que le site d'insertion choisi de la canule non adaptée, une canule coudée, un changement de cathéter non réalisé dans les temps... Si la glycémie reste élevée sans aucune justification, il est nécessaire de changer de cathéter, voire même de réservoir d'insuline⁶³.

La disponibilité en temps réel de l'information glycémique, au moyen de certains systèmes, pourrait permettre d'assurer une certaine vigilance vis-à-vis des distorsions métaboliques dangereuses (telles que l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie).

4. Les outils d'adaptation

Tous ces nouveaux systèmes développés, continuent de fournir un système en « boucle ouverte » ; c'est à dire, que malgré une mesure en continu de la glycémie interstitielle, ainsi que l'utilisation d'une pompe à insuline, la décision de la quantité d'insuline à injecter ainsi que le geste pour effectuer l'injection, restent à la charge du patient lui-même.

C'est pourquoi, le but ultime de ces découvertes, serait d'associer une pompe à insuline à une mesure continue de la glycémie interstitielle, afin de créer une « boucle fermée » qui correspondrait au pancréas artificiel.

Ce dernier sera développé ultérieurement.

5. Intérêt des Pompes

a) Avantages

Le premier avantage de l'utilisation d'une pompe à insuline par rapport à un système de multi-injections, est le fait que la pompe mime la sécrétion d'insuline de manière plus physiologique. De plus les pompes peuvent délivrer des doses de 0,025 unités alors que les stylos injectables ne délivrent des doses qu'à partir de 0,5 unités. De ce fait, les doses d'insuline par pompe peuvent être mieux adaptées à chacun des patients.

Le traitement par pompe à insuline réduit le nombre d'injections ; par une insulinothérapie par multi-injections, il faut compter en moyenne 120 injections par mois, en revanche, pour un traitement par pompe à insuline, il faudra compter en moyenne 12 changements de dispositifs de perfusion par mois. Ce qui contribue à une amélioration de la qualité de vie du patient⁵⁷.

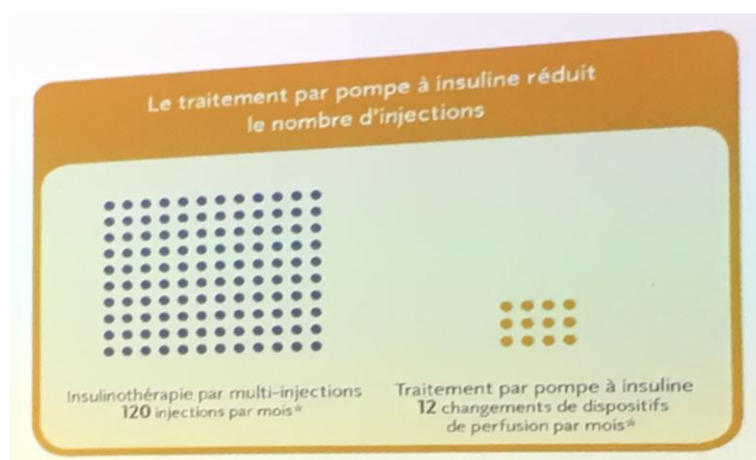


Figure 48. Avantages en termes de qualité de vie⁵⁷

C'est pourquoi une des raisons pour laquelle la pompe à insuline est choisie, est souvent en cas de crainte des piqûres ou du nombre important d'injections d'insuline devant être fait.

L'administration de l'insuline par pompe permet une meilleure absorption de celle-ci, plus efficace, et sûre ; ce qui améliore l'équilibre glycémique, réduit les complications de santé à court terme (le nombre d'hypoglycémies et d'hyperglycémies par programmation des doses en fonction des besoins de chacun) et à long terme⁶⁴.

On parle de plus grande flexibilité. La pompe à insuline est un système qui permet une certaine souplesse dans la prise en charge de la maladie, c'est à dire que le patient peut programmer à l'avance les doses d'insuline nécessaires en fonction des activités prévues (sport, repas ...). Notamment, dans la composition et l'heure des repas ; contrairement à une thérapie traditionnelle, les patients peuvent bénéficier d'une grande souplesse^{63,64}.

Malgré que le patient doive accepter sa nouvelle apparence avec ce système, de nombreux efforts technologiques ont apparu sur le marché de la pompe à insuline, et le confort du port de la pompe est amélioré par la miniaturisation des pompes et des accessoires adaptés. Du fait de cette avancée technologique, les patients peuvent maintenant choisir l'endroit où porter leur pompe à insuline (abdomen, cuisse, bras, abdomen ...) ⁶⁴.

D'après plusieurs études menées auprès des sujets diabétiques adultes et des parents des enfants diabétiques traités par pompe à insuline, les avantages qui en ressortent sont souvent les mêmes.

Les plus fréquents⁶¹ :

- Amélioration de l'HbA1c (en moyenne un bénéfice de - 0,4 à - 0,5 % avec la pompe à insuline⁶⁵) ;
- Réduction des problèmes d'hypoglycémie (réduction de 75 % des hypoglycémies sévères, chez les adultes et les enfants⁶⁵) ;
- Maîtrise de l'hyperglycémie ;
- Amélioration de l'aspect psychologique ;
- Meilleure qualité de vie (les seules études cliniques qui se sont intéressées à ce sujet ont montré un effet neutre ou favorable sur la dépression et l'anxiété⁶⁵) ;
- Plus grande flexibilité dans les horaires, la diète, les activités sportives.

Certains avantages sont plus spécifiques aux enfants, comme un dosage plus précis de l'insuline, ce qui n'est pas négligeable, car comme on le sait, il est très difficile de stabiliser une glycémie chez un enfant jusqu'à l'adolescence ; une plus grande facilité à maîtriser la glycémie lors d'infections mineures, une diminution du nombre de séjours à l'hôpital pour les enfants, une plus grande autonomie de l'enfant face à la maladie⁶¹.

b) Inconvénients

Il existe beaucoup d'abandons dans l'utilisation de ces systèmes en continu, du fait de trop d'informations, des alarmes, des problèmes d'étanchéité, d'insertion douloureuse ... La pompe à insuline peut être vécue comme « un fil à la patte » et peut être corporellement difficile à accepter⁵⁷.

La mise en place d'un traitement par pompe à insuline, nécessite avant tout une éducation spécialisée pour appréhender les incidents techniques tels que le risque d'hypoglycémie et d'hyperglycémie, gérer sa maladie, savoir utiliser sa pompe ainsi que calculer le nombre de glucides consommés par repas⁶³. Pour cela le patient devra effectuer un séjour à l'hôpital d'au moins 5 jours afin de se familiariser avec le système. L'hospitalisation est nécessaire, car souvent, les patients utilisateurs de la pompe subissent un gain de poids, mais avec l'aide d'un diététicien, ceci peut être évité⁵⁸.

Le patient devra également apprendre à utiliser une alternative thérapeutique dans le cas d'une panne de la pompe à insuline. Effectivement, il est nécessaire que le patient dispose d'une trousse de secours contenant des stylos d'insuline rapide et lente, pour le cas où la pompe ne fonctionnerait plus. En cas de voyage, le patient doit penser à la prendre avec lui.

Malgré une plus grande liberté qu'offre la pompe à insuline, sur le plan du mode de vie, pour des raisons de sécurité, la pompe exige une vigilance renforcée. C'est à dire, jusqu'à 8 à 11 fois par jour des contrôles glycémiques, durant le premier mois de traitement, afin que le diabétologue puisse déterminer les besoins du patient. Durant les mois suivants, seulement 4 contrôles glycémiques par jour seront indispensables⁶³.

Les patients atteints de complications comme une rétinopathie ou autre, due au diabète, ne pourront pas bénéficier immédiatement d'un traitement par pompe. Ils devront d'abord, consulter le médecin et résoudre le problème de complication, puis ils pourront bénéficier d'un traitement par pompe ; car un passage sous celle-ci pourrait entraîner l'aggravation des complications par un brutal équilibre glycémique⁶³.

Un des gros inconvénients de l'utilisation d'une pompe à insuline, reste le coût de celle-ci qui est assez onéreux ; beaucoup plus élevé qu'un traitement par multi-injections, imposant de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention d'un équilibre glycémique adéquat (surveillance, ajustement, diététique ...) et justifiant une évaluation annuelle de l'efficacité du traitement⁹⁵.

D'après plusieurs études menées auprès des adultes diabétiques porteurs de pompe à insuline, ainsi que des enfants porteurs également de pompe à insuline et de leurs parents, certains points négatifs en sont ressortis, comme⁶¹ :

- Le coût des fournitures lorsque celles-ci ne sont pas remboursées ;
- Le nombre élevé de mesures de la glycémie par jour ;
- Chez les enfants, la surveillance constante de l'appareil à cause du risque d'acidocétose ;
- Le changement des canules ;
- Le fait d'être attaché à une machine 24/24 heures et 7/7 jours,
- La non étanchéité de la pompe pour pratiquer des activités aquatiques, même si ce détail a pu être amélioré avec les nouvelles pompes sur le marché,
- L'esthétique,
- Les irritations cutanées en fonction du lieu de pose de la pompe.

Un des inconvénients qui ne pourra être résolu qu'avec l'avancée technologique, et qui permettra de résoudre de nombreux autres inconvénients comme l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, l'acidocétose, est le fait que les pompes à insuline ne mesurent pas le niveau de sucre dans le sang et ne donnent pas automatiquement la dose d'insuline que le patient nécessite. Avec les pompes à insuline les plus avancées, la pompe suggère la dose d'insuline que le patient doit s'injecter, après que ce dernier ait indiqué le nombre de glucides ingérés¹⁰⁷.

C. Rôle du pharmacien

1. Le pharmacien d'officine

Le pharmacien, ainsi que toute l'équipe soignante (médecins, infirmiers ...) ont une importance dans l'éducation des patients, pour pouvoir utiliser ces outils et surtout à corriger leur défaillance.

Il est important d'aider le patient à comprendre et connaître ses besoins pour vivre au mieux son diabète. Il est également important que le médecin comprenne les attentes du patient, afin de savoir quand et quelle technologie lui prescrire pour optimiser conjointement son équilibre glycémique et sa qualité de vie ; et surtout, savoir quand un patient n'est pas apte à ce qu'on lui prescrive cette technologie.

Le pharmacien d'officine intervient dans la prise en charge d'un traitement par pompe à insuline uniquement dans la dispensation des flacons d'insuline. Le reste des consommables est fourni par le prestataire de service. Mais, dans l'intérêt du patient, le pharmacien d'officine doit comprendre comment utiliser ces systèmes car en cas de problème, le patient viendra toujours voir son pharmacien pour lui demander conseil.

2. Conseils au patient

Un patient traité par pompe à insuline doit toujours avoir chez lui un appareil glycémique afin de pouvoir contrôler sa glycémie au moins 4 fois par jour ainsi qu'après chaque changement de cathéter, car toute interruption de perfusion d'insuline peut provoquer une hyperglycémie et se compliquer jusqu'à l'acidocétose.

Rappeler au patient que tous signes de fatigue inhabituelle, de douleurs d'estomac, de nausées, d'odeur d'haleine fruitée font penser à une possible acidocétose, dans ce cas effectuer un test sur bandelette de cétonurie pour vérifier l'absence d'acidocétose.

L'hypoglycémie existe également sous pompe à insuline, mais ces épisodes restent relativement rares. Dans ce cas, il existe toujours la possibilité d'arrêter la pompe provisoirement ou de diminuer le débit de base pour un certain temps déterminé. Il est important de savoir déterminer la cause des hypoglycémies de manière à pouvoir les prévenir (est-ce dû au débit basal trop élevé, objectifs glycémiques pas trop bas, apports glucidiques suffisants, bolus adaptés ?).

Le fait de porter une pompe à insuline donne une certaine flexibilité et liberté de vie au patient. C'est pourquoi lors d'une préparation à un voyage, il est important de rappeler quelques règles aux patients porteurs de pompe afin d'éviter tout problème. Il est important que le patient parte avec un certificat médical rédigé en français et en anglais pour attester à la douane de son état de diabétique traité par pompe à insuline, et qu'il ait en permanence le matériel d'injection et d'insuline. Penser à dire au patient de déconnecter sa pompe le temps de passage du contrôle à la douane, afin d'éviter que les rayons ne détériorent la pompe. Il faut également qu'il parte avec une ordonnance de secours avec une prescription d'insuline sous forme de stylo.

Le patient doit partir avec sa pompe, des cathéters et des réservoirs de rechange supplémentaires, des piles, des auto piqueurs, des insulines rapides et lentes sous forme de stylo en cas de panne de la pompe, un lecteur de glycémie supplémentaire, des bandelettes, des lancettes, des bandelettes de contrôle de la cétonurie ainsi qu'un kit de glucagon. Le patient doit penser également à toujours avoir sur lui des sucres rapides et lents pour pallier les éventuels cas d'hypoglycémie.

Le patient doit se munir d'une quantité de traitement nécessaire pour toute la durée du séjour, à laquelle il doit rajouter une quantité supplémentaire par sécurité⁶³.

3. Ouverture sur l'avenir

Toutes ces avancées techniques font partie intégrante des travaux en cours pour le développement de systèmes en boucle fermée⁶⁵.

4. Conclusion

Ces nouveaux systèmes, les pompes à insuline, permettent aux patients davantage de liberté et de flexibilité dans leur vie. Il s'agit d'un système qui élimine la nécessité de maintenir des injections quotidiennes d'insuline.

Ce qui en ressort pour l'ensemble des sujets porteurs de pompes à insuline est un bénéfice qu'ils jugent important notamment quant au maintien d'une glycémie acceptable, une prévention des complications, ce qui améliore leur qualité de vie et leur bien-être.

Ce n'est plus le patient qui s'adapte à sa maladie, mais c'est la maladie, le diabète qui s'adapte à la vie du patient. C'est déjà un pas en avant !

En revanche, ce n'est pas un système qui supprime le diabète, c'est pourquoi, si le patient ne s'adapte pas à ces nouveaux systèmes, il sera toujours à temps de revenir aux multi-injections.

Néanmoins, il faut savoir que, généralement, le premier mois d'insulinothérapie sous pompe ne donne pas les meilleurs résultats, car il faut trouver les bonnes doses d'insuline (basal et bolus) nécessaires. Les résultats commenceront à être visibles dès le deuxième ou troisième mois⁶³.

Des progrès imminents grâce à la pompe patch vont améliorer encore l'acceptation de la pompe en termes de discrétion⁷². En revanche, cette thérapeutique est cependant limitée dans l'atteinte des objectifs métaboliques par l'insuffisance de l'information sur le niveau glycémique procurée par l'auto-surveillance capillaire. L'interprétation du patient, ne conduit qu'à une adaptation présomptive du débit de la pompe¹⁰⁶. C'est pourquoi de nouveaux progrès, aussi, grâce au développement de la « boucle fermée », correspondant au pancréas artificiel pourraient supprimer une grande partie des points négatifs⁷².

III. ... au pancréas artificiel

A. Généralités

Le traitement du diabète de type I par insuline a progressé de façon significative et continue à progresser, afin que les patients disposent d'un traitement qui soit aussi proche que possible des fonctions physiologiques du pancréas et d'un meilleur équilibre glycémique. Ces améliorations sont le résultat de progrès technologiques ainsi que d'évolution dans le domaine de la biologie¹⁰⁸ (nouvelles voies d'administration de l'insuline, greffe ...).

Des chercheurs ont eu la grande idée de fabriquer un injecteur d'insuline qui serait régulé automatiquement en fonction de la glycémie. Autrement dit, il s'agirait d'un pancréas artificiel¹⁰⁹.

1. Historique

Après la découverte de l'insuline, du traitement par multi-injections, puis de la découverte des pompes à insuline ainsi que des systèmes de contrôles glycémiques en continu, vient le développement d'un nouveau système, le « pancréas artificiel » qui portera le nom de DIABELOOP.

A la fin des années 1970, le premier prototype de pancréas artificiel a été testé à l'hôpital mais il était d'un volume proche de celui d'un réfrigérateur et il ne délivrait de l'insuline que par voie intraveineuse¹¹⁰.

Ensuite, un autre prototype du pancréas artificiel a été implanté avec succès chez un patient, le 24 octobre 2000, au sein de l'hôpital Lapeyronie de Montpellier. Il s'agit de deux appareils comprenant un détecteur du niveau de sucre sanguin et une pompe à insuline. La pompe à insuline a été placée dans le tissu sous cutané, proche du pancréas et délivre de l'insuline lorsqu'elle est déclenchée par le patient, par l'intermédiaire d'une télécommande. Le capteur de glucose, lui, est introduit dans la veine jugulaire et les informations fournies par ce dernier sont affichées sur un cadran externe. A ce stade, les deux appareils ne sont pas reliés.

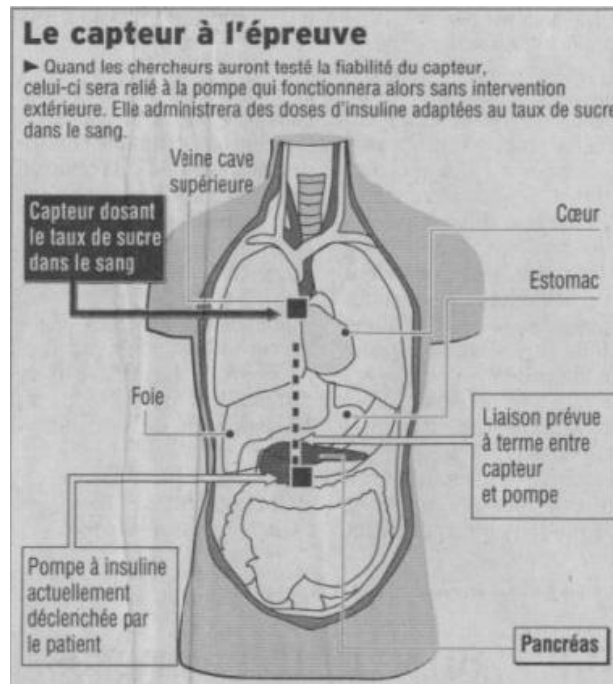


Figure 49. Premier prototype de pancréas artificiel implanté¹⁰⁹

Depuis 2011, un projet français a vu le jour. Il s'agit du projet de pancréas artificiel qui permet de réguler le glucose sanguin à la place du pancréas défaillant. Ce projet consiste en une pompe à insuline et un capteur de glycémie reliés à un smartphone qui contient un algorithme de pilotage de la pompe.

2. Définition

Le pancréas artificiel est un nouveau concept qui comprend à la fois un médicament (l'insuline), plusieurs objets électroniques et un logiciel avec un algorithme complexe. Il s'agit d'un « automate de soin » surveillé par télémédecine. C'est pourquoi, il est important qu'une base de données sécurisée conforme aux réglementations « hébergeur de données de santé » soit créée¹¹⁰.

Le pancréas artificiel consiste en un système d'automatisation de l'administration de l'insuline grâce à un système de mesure de la glycémie en continu, de l'analyse des données par un système informatique (un algorithme) et un débit automatique d'insuline par une pompe.

Aujourd'hui, nous avons du recul sur le couplage de la pompe à insuline externe et de la mesure en continu de la glycémie ; mais il s'agit d'un système à « boucle ouverte », le système suggère des doses d'insuline au patient, ce dernier doit confirmer la dose réellement administrée. Il ne restait plus qu'à développer le système à « boucle fermée », qui serait le modèle idéal ; il permet une administration automatique de l'insuline en fonction des glycémies mesurées en continu. Il s'agirait d'une solution qui mimerait le fonctionnement du pancréas, c'est le pancréas artificiel.

Le but ultime de cette découverte, le « pancréas artificiel », est d'arriver à un système de « boucle fermée », c'est à dire que l'on passe d'un débit insulinaire prédéterminé et adaptable, avec schématiquement un faible débit inter prandial et un fort débit en période prandiale (cas de la pompe à insuline) à un débit insulinaire en permanence asservi au taux et aux variations de la glycémie par l'intermédiaire d'un biocapteur mesurant la glycémie en continu et d'un système informatisé réglant le débit insulinaire (cas du pancréas artificiel). C'est de cette volonté de trouver des solutions pour améliorer le quotidien des diabétiques, qu'est né le projet Diabeloop, un pancréas artificiel¹¹¹.

3. Diabeloop

Diabeloop, le nouveau pancréas artificiel Français, est un projet qui a débuté en 2011 ; il s'agit d'une expérience inédite qui pourrait changer la vie des diabétiques de type I ¹¹².



Figure 50. Diabeloop¹¹³

Il s'agit d'un dispositif reposant sur un système électromécanique, qui régule le glucose sanguin à la place du pancréas qui est défaillant chez le diabétique type I. C'est un système « en boucle fermée » qui délivre de l'insuline automatiquement, en fonction du taux de glycémie mesuré par le capteur^{110,112}.

Diabeloop est composé de trois parties ; c'est un « appareil tout-en-un »^{112,114,115} :

- Un capteur de glycémie qui permet une mesure continue de la glycémie (Dexcom®) qui est collé sur le ventre,
- Une pompe « patch » miniature (Cellnovo) collée sur le bras ou l'abdomen,
- Un terminal Bluetooth (smartphone) qui relie les deux appareils précédents et qui est doté d'un algorithme complexe, personnalisé (poids de la personne...), qui va déterminer les doses d'insuline en fonction de l'historique et de la physiologie du patient. Le smartphone joue l'interface entre le patient et Diabeloop.

Toutes les informations recueillies sont transmises en permanence à un service de télémédecine spécialisé, qui peut intervenir à tout moment en cas de besoin. Ce service est en relation avec le diabétologue du patient¹¹².

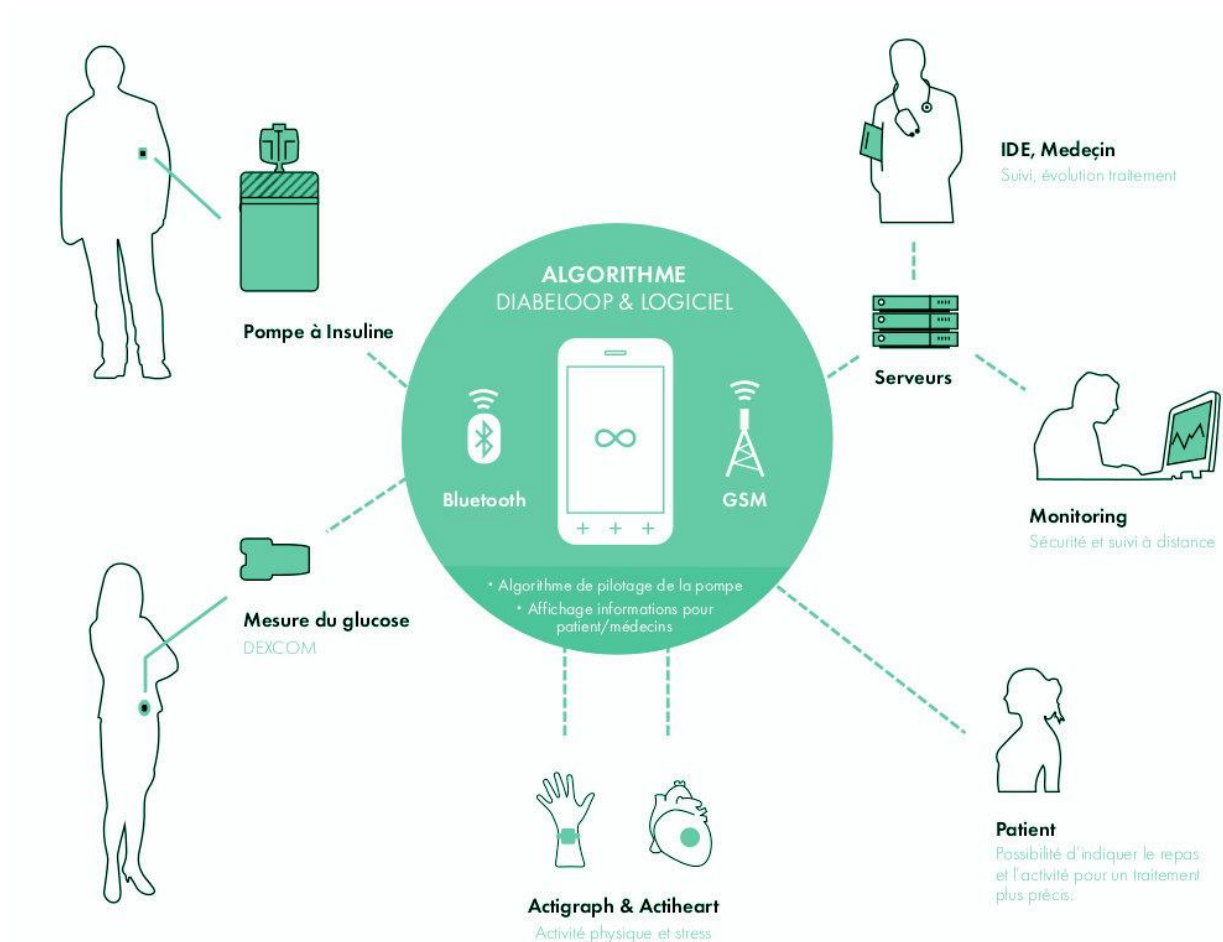


Figure 51. Système de fonctionnement de Diabeloop¹¹⁵

L'algorithme présent au cœur du système prend en compte la variation sur 24 heures de la sensibilité à l'insuline, l'impact des repas, de l'activité physique, des émotions et du stress¹¹². Il s'agit d'un algorithme complexe doté d'une intelligence artificielle qui décide de la dose d'insuline et commande la pompe à la place du patient. Le patient intervient simplement pour donner des informations complémentaires à la machine (vingt minutes à l'avance s'il prévoit un repas ou une activité physique) pour permettre de mieux ajuster la dose¹¹⁰.

Cependant, ce dispositif n'est pas « zéro contrainte », il est nécessaire que le patient participe activement à la gestion du programme¹¹⁶.

Ce projet a pour objectif d'éviter plus de 1000 décès et 10 000 hospitalisations par an, ce qui représente un coût considérable pour la sécurité sociale¹¹².

En 2014, les premiers tests cliniques, Diabeloop, ont été réalisés sur 35 patients, les résultats de cette étude étant concluants (amélioration significative par rapport aux traitements existants, en termes de réduction du nombre d'hypoglycémies et d'équilibre glycémique). C'est pourquoi, ces études se sont intensifiées¹¹⁶.

Cette étude consistait à reproduire trois cas d'une durée chacun de trois jours :

- Un premier groupe de patients a testé Diabeloop « au calme » (sans stress, ni effort physique),
- Un deuxième groupe a testé ce dispositif au cours de repas gastronomiques,
- Un troisième groupe a testé Diabeloop au cours d'activités physiques.

Les résultats de ces trois études ont été concluants, mais c'est surtout les deux derniers groupes d'études qui étaient intéressants, puisque le pancréas artificiel a pour vocation de pouvoir réguler le taux de glycémie quand les patients n'y arrivent pas avec leur traitement classique¹¹³.

Après cette étude, une nouvelle étude clinique a été menée sur 60 patients, dans 12 centres hospitaliers, dont l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille la Conception. Au cours de cette étude, Cellnovo a livré ses premières pompes Bluetooth à Diabeloop, afin de préparer cette étude clinique¹¹⁷.

4. Etude de Diabeloop à Marseille

Depuis le 6 juillet 2016, Diabeloop a été testé sur des patients atteints de diabète insulino dépendant dans plusieurs centres hospitaliers, notamment à Marseille, au sein de l'hôpital de la Conception, dans le service d'Endocrinologie dirigé par le Pr Denis RACCAH¹¹².

Etude : 5 patients atteints de diabète de type I ont participé à l'étude qui s'est déroulée en deux phases de 3 jours. Une phase correspondait à la boucle ouverte (c'est à dire l'utilisation du traitement habituel du patient) et une deuxième phase correspondait à la boucle fermée (utilisation de Diabeloop). Durant l'étude, Diabeloop a été également testé pendant des séquences d'activités physiques bien cadrées en intensité et en durée.

Le but de cette étude était de comparer le système en boucle ouverte et en boucle fermée, mais pour que les résultats soient comparables, les patients ont eu la même alimentation pendant la phase 1 et la phase 2¹¹².

Au cours de cette étude, le profil glycémique de chaque patient a été contrôlé (pendant les activités physiques, la nuit...) ¹¹².

Après validation de ces études en milieu hospitalier qui ont rendu un avis favorable quant à l'intérêt de ce système, des « essais en vie réelle » ont débuté grâce à la participation de plusieurs centres hospitaliers universitaires¹¹².

Depuis Avril 2017, une étude auprès de 100 patients a été menée pendant trois mois à domicile, en vue de l'obtention du marquage CE. Dès l'obtention de ce marquage, une étude comparative de supériorité par rapport aux traitements existants sera menée en 2018 auprès de 200 patients pendant une durée d'un an, afin d'obtenir un remboursement en 2019^[112,118].

5. Patients cibles

Le pancréas artificiel sera proposé surtout à des patients motivés, diabétiques de type I et qui auront bénéficié d'un traitement par pompe à insuline préalablement¹¹⁹. Mais également, les patients diabétiques de type I adultes qui ne parviennent pas à équilibrer leur taux de glycémie malgré un schéma basal/bolus bien suivi.

6. Avantages

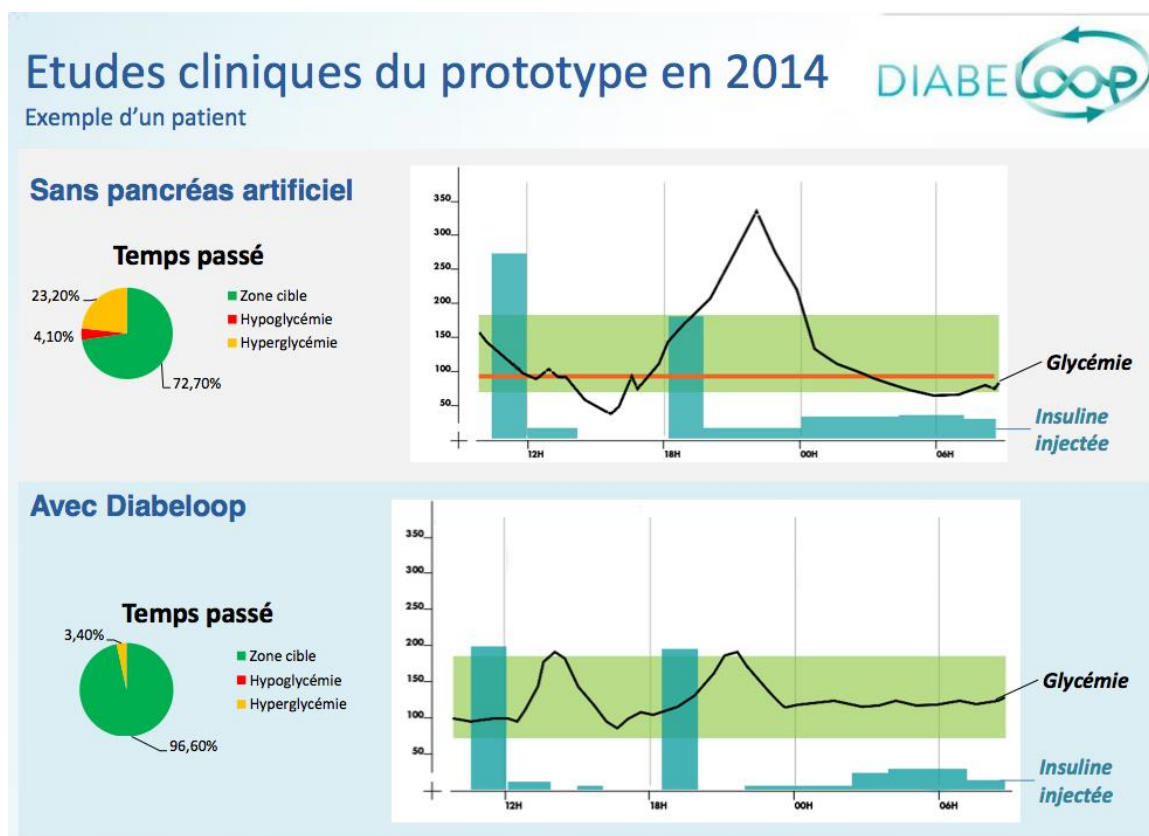


Figure 52. Etudes cliniques du prototype en 2014¹²⁰

Le « pancréas artificiel » permettrait aux patients de ne plus prendre de décisions sur la dose précise d'insuline à administrer. Ce système résoudrait le problème d'hypoglycémie ; dans le cas de patients craintifs, il existe plus fréquemment des problèmes d'hyperglycémie qui constituent toute la gravité de la maladie. Grâce à l'automatisation de la sécrétion d'insuline et de la mise en place d'un algorithme, un seuil bas de glycémie est fixé afin que la sécrétion d'insuline soit stoppée avant d'atteindre l'état d'hypoglycémie ; la sécrétion d'insuline reprend lorsque la glycémie remonte progressivement.

Grâce à ce système à « boucle fermée », le patient n'a plus à décider de sa dose d'insuline de base, ni de sa dose à chaque repas ; il n'a également plus besoin d'anticiper toutes ses activités physiques par une réduction de dose d'insuline ou un resucrage préventif¹¹⁵. Pour cela, le patient doit informer son algorithme au minimum 30 minutes avant, s'il va prendre un repas riche ou effectuer une activité physique. De ce fait, l'algorithme mesure la glycémie du patient et ajuste la sécrétion d'insuline en fonction.

Du fait de l'automatisation des injections d'insuline, le confort de vie des patients est amélioré. Ils gagnent en autonomie et en liberté d'esprit¹¹⁹.

Ce pancréas artificiel permettrait au patient de s'affranchir de ses nombreuses piqûres ainsi que des décisions thérapeutiques. Il s'agit d'un système qui libèrerait le patient d'une lourde tâche¹¹⁰.

Après des études cliniques du pancréas artificiel effectuées chez 35 sujets en 2014, nous avons pu voir que la mesure du taux de glucose était beaucoup plus stable avec le fonctionnement de Diabeloop que le traitement traditionnel. Notamment, la glycémie nocturne est mieux contrôlable et plus stable grâce à ce dispositif.

Ce pancréas artificiel a vu son utilisation chez une femme enceinte britannique, ce fut un succès. Cette femme diabétique a pu accoucher naturellement (sans césarienne) grâce à l'implantation du pancréas artificiel, sans mettre en danger son enfant¹²¹.

On sait qu'au cours de la grossesse le taux d'hormones et sa variation ne sont pas les mêmes qu'en temps normal, ce qui complique la prise en charge du diabète car les changements de glycémie sont difficilement perceptibles. Les variations extrêmes de glycémie peuvent engendrer des malformations congénitales, des accouchements prématurés, des césariennes ainsi que des bébés mort-nés. C'est pourquoi, vu le succès de ce pancréas artificiel, on pourrait penser qu'il serait bénéfique de l'utiliser chez les femmes enceintes. De ce fait, ce prototype de pancréas artificiel se multiplie à travers le monde¹²¹.

Un des avantages de Diabeloop, est qu'il peut être utilisé à partir de n'importe quel âge. C'est à dire, dès le diagnostic de diabète de type I chez un sujet, le pancréas artificiel pourrait être utilisé. D'ailleurs, l'utilisation le plus tôt possible dans la vie d'un diabétique du pancréas artificiel, permettrait à celui-ci de s'accepter avec une pompe et un capteur qui restent encore visible des autres.

L'aspect technologique de ce pancréas artificiel, peut donner envie aux patients de s'impliquer dans le traitement de leur maladie et ainsi améliorer l'observance ; et de ce fait, réduire les complications¹²².

Les patients diabétiques attendent de ce pancréas artificiel, que le traitement s'adapte à leur profil et non plus l'inverse. Ils veulent pouvoir vivre pleinement leur vie sans être gênés par le traitement. En d'autres termes ils veulent retrouver leur liberté de vie¹¹⁰. Cette liberté de vie est rendue par un

système autonome dans l'injection d'insuline au quotidien, ainsi que par un système composé de pompe et de capteur de glycémie en continu miniaturisé et étanche.

Tout comme les pompes à insuline externes d'un côté, et les capteurs de mesure de glycémie en continu de l'autre, l'hémoglobine glyquée ainsi que les mesures glycémiques sont améliorées.

Le pancréas artificiel est donc une véritable innovation technologique, une avancée majeure pour le traitement du diabète de type I, mais ce projet nécessite de multiples compétences (ingénieurs, médecins...) mais aussi la participation de patients acceptant les contraintes technologiques. Le développement de ce projet a pu être réalisé grâce à l'intervention de la CERITD (Centre d'Etudes et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète) en partenariat avec le Leti, institut de CEA Tech, qui est le leader en microélectronique et micro et nanotechnologies sur la scène internationale¹¹⁸.

7. Inconvénients

Le pancréas artificiel permet une certaine liberté de vie pour le patient puisqu'il ne nécessite plus l'intervention humaine pour l'injection d'insuline ; en revanche, lors d'événements particuliers comme des repas riches ou encore la pratique d'activités physiques, le patient doit en informer suffisamment à l'avance son algorithme afin que celui-ci régule le débit d'insuline. Le patient doit également intervenir sur ce dispositif médical pour remplir sa pompe (tous les 3 jours), recharger la batterie de celle-ci, mais également pour la mise en place du capteur de mesure continue de la glycémie, ainsi que lors de son changement (tous les 7 jours).

Le port du pancréas artificiel peut être une gêne esthétique pour le patient, puisque malgré sa miniaturisation, la pompe et le capteur restent fixés sur la peau et restent donc visibles des autres. Ce qui peut représenter un handicap pour les sujets diabétiques, notamment les adolescents qui peuvent subir des moqueries. Le fait que la pompe et le capteur de glycémie en continu restent visibles, cela rappelle en permanence au patient sa maladie.

Un problème qui reste assez conséquent est la couverture GSM. Aujourd'hui Diabeloop n'a été utilisé que dans des grandes villes où la couverture GSM est disponible. Cette couverture est importante car elle permet au capteur de glycémie de transmettre les valeurs au système électronique contenant l'algorithme et ainsi ce dernier peut envoyer l'information via Bluetooth à la pompe, afin que celle-ci libère la dose d'insuline nécessaire. En revanche, si la couverture GSM ne fonctionne plus ou n'est pas à son maximum (comme dans le cas des campagnes), la pompe à

insuline ne peut pas recevoir les informations nécessaires, ce qui pourrait entraîner des complications chez le patient diabétique (de l'hyperglycémie au coma acido-cétosique).

Le pancréas artificiel est avant tout un traitement et non une guérison de la maladie. C'est pourquoi, le patient devra toujours avoir chez lui ou en cas de voyage, une trousse de secours, dans laquelle il devra avoir tout le nécessaire pour se traiter sur le modèle de multi-injections (insuline rapide, insuline lente, bandelettes, lancettes, lecteurs de glycémie, stylo auto piqueur).

8. Objectifs

Le pancréas artificiel : il s'agit d'une avancée technologique créée, car le diabète est une maladie qui gêne la vie au quotidien du fait de la nécessité de surveiller en permanence la glycémie, afin que le patient puisse calculer la bonne dose d'insuline qu'il doit s'injecter, soit au moyen de stylos, soit par pompe à insuline ; puis du risque de complications qu'engendre un traitement classique, hyperglycémie ou hypoglycémie le plus souvent, mais à plus long terme des conséquences graves pour le cœur, les reins, les yeux. C'est pourquoi l'objectif principal de ce pancréas artificiel est de redonner la liberté aux patients diabétiques ainsi que le bonheur, tout en les accompagnant 24/24 heures grâce à la télémédecine¹²³.

Les risques de sous ou sur dosage potentiellement dangereux pour le patient pourront être évités grâce à ce mécanisme d'auto-injection par la pompe contenue dans le système Diabeloop qui ne nécessite aucune intervention de la part du patient¹²⁴.

9. Coût d'un pancréas artificiel

Le coût de Diabeloop est estimé à environ 9000 euros par patient et par an, soit environ 10 % de plus que le coût actuel d'une pompe à insuline avec un capteur en continu¹¹⁴.

Le remboursement du pancréas artificiel par les systèmes de santé, ne pourra être envisagé qu'après une troisième étude clinique sur un plus grand nombre de patients.

Le coût de Diabeloop est assez onéreux, mais il faut penser que la prise en charge d'un diabétique par un traitement classique (multi-injections) a un certain coût également, auquel il faut rajouter les nombreuses consultations pour réévaluer la dose d'insuline, les nombreuses hospitalisations dues aux hypoglycémies ou hyperglycémies fréquentes, ainsi que les frais dus aux complications plus graves. C'est pourquoi, en comparaison, Diabeloop a un coût assez important au départ mais par la

suite les risques de complications sévères, les hypoglycémies, les hyperglycémies sont réduites de façon considérable, ce qui a un impact économique quant à la prise en charge du diabétique.

B. Evolution de l'étude du pancréas artificiel

1. Avancées technologiques

a) Pompes et Holters

Les pompes à insuline, puis les capteurs de glycémie en continue ont représenté des progrès importants comparativement au traitement par multi-injections. En revanche, la pompe reste un système en « boucle ouverte », de ce fait, il incombe toujours au patient de déterminer lui-même la dose d'insuline à s'injecter.

C'est pourquoi, ces systèmes ont évolué et ont donné lieu à un système en « boucle fermée », dont l'objectif est de délivrer automatiquement de l'insuline, et en fonction du taux de glycémie mesuré par le capteur¹²⁰.

Les pompes à insuline ont été une première étape vers l'automatisation, elles ont permis d'améliorer la vie des patients qui ne parvenaient pas à équilibrer leur glycémie avec un traitement par multi-injections sur le schéma basal/bolus. La pompe ne délivre de l'insuline qu'à la demande du patient, ce qui permet de réduire le nombre d'injections, mais c'est toujours au patient de décider et de paramétrer la dose d'insuline¹¹⁰.

Les Holters ont été les premiers capteurs de glycémie en continu développés, ils permettent de connaître la glycémie quasiment en temps réel sans l'inconvénient de devoir multiplier les piqûres¹¹⁰.

En parallèle, des progrès ont été faits sur les capteurs ainsi que sur les pompes à insuline qui étaient capables de délivrer un flot minimal continu, et ajustable d'insuline. Il ne restait plus qu'à ajouter une intelligence artificielle qu'est l'algorithme, capable de déduire à partir des glycémies relevées par le capteur la dose d'insuline à libérer. C'est de là qu'est né le projet français Diabeloop dont l'ambition est de se passer de l'intervention humaine, en laissant capteur, intelligence artificielle et pompe à insuline, dialoguer ensemble¹²⁵.

b) Diabeloop

Diabeloop, le nouveau pancréas artificiel régule le glucose sanguin à la place du pancréas défaillant (Figure 51).

Le système comprend un appareil de mesure continue du glucose « Dexcom » collé sur le ventre et connecté par Bluetooth à un Smartphone dédié, qui sera l'interface avec le patient et qui comporte un algorithme complexe, personnalisé, qui détermine les doses d'insuline en fonction de l'historique et de la physiologie de chacun. Ce Smartphone commandera la pompe à insuline « patch » Cellnovo. Les informations sont transmises en permanence à un service de télémedecine spécialisé, qui peut intervenir à tout moment si besoin. Ce service est en relation avec le diabétologue du patient¹²⁰.

Le fonctionnement du système sera en permanence sous la main du patient mais aussi sous l'œil des équipes médicales et d'un centre de suivi 24/24 heures et 7/7 jours¹²³.

L'algorithme contenu dans le smartphone est capable de prévoir ce qui va se passer ; pour un traitement encore plus précis, le patient peut améliorer la prévision des doses d'insuline, en informant la machine 10 minutes à l'avance, lorsqu'il va manger, en précisant s'il s'agit d'un repas habituel ou plus important et 30 minutes avant de pratiquer un exercice physique particulier afin que l'algorithme indique à la pompe de réduire les besoins en insuline^{120,125}. A partir des données issues du capteur et d'autres paramètres (poids, contenu des repas, activité physique, traitement médicamenteux ...), l'algorithme calcule la dose d'insuline à injecter, et transmet directement cette information à la pompe. L'insuline sera donc délivrée automatiquement par la pompe, sans intervention du patient.

Il s'agit d'un système dont le principe est de mimer le mécanisme de régulation de la glycémie défaillante. Cet appareil fonctionne comme un pancréas, c'est à dire qu'il mesure le taux de glucose sanguin en temps réel, puis la pompe se charge d'injecter l'hormone hypoglycémiant qu'est l'insuline, au bon moment et à la dose nécessaire. Il s'agit d'un mécanisme de haute précision grâce à l'algorithme intégré¹²².

Aujourd'hui, Diabeloop en est à l'obtention du marquage CE afin de pouvoir être commercialisé d'ici la fin de l'année 2017. En revanche, en 2018, sera menée une étude comparative de supériorité par rapport aux traitements existants, auprès de 200 patients pendant un an, pour obtenir le remboursement en 2019¹²⁰.

Il s'agit d'un véritable progrès dans le traitement du diabète de type I, du fait de sa discrétion, de son faible encombrement et de sa simplicité d'utilisation. En revanche, ce pancréas artificiel sera dans un premier temps proposé aux sujets ayant un diabète de type I instable malgré un traitement par pompe ou multi-injections sur le schéma basal-bolus¹²⁴.

(1) Dexcom®



Figure 53. Dexcom® G4¹²⁶

Dexcom® est le lecteur de glycémie qui permet la mesure de cette dernière en continu. Il s'agit d'un des meilleurs capteurs sur le marché¹¹⁸.

Dexcom® est un système de mesure continue du glucose qui procure des informations dynamiques relatives à la glycémie du patient, tout en l'informant de l'état actuel de sa glycémie et de la vitesse à laquelle elle évolue. Il s'agit d'un système où le patient diabétique n'a plus besoin de se piquer le bout du doigt pour confirmer sa glycémie¹²⁷.

Dexcom® ressemble à un petit capteur placé sous la peau afin de mesurer les glycémies. Un transmetteur est attaché au capteur afin d'envoyer des données à distance vers un autre dispositif intelligent qui comporte l'algorithme. Une fois la mesure de la glycémie effectuée et transmise à l'algorithme, ce dernier envoie l'information de la dose d'insuline à injecter à la pompe¹²⁷.

Le capteur Dexcom® doit être changé tous les 7 jours pour un fonctionnement optimal¹²⁷. Il est également étanche pour une durée de 24 heures et une profondeur de 2,44 mètres. Il fonctionne sur batterie rechargeable, qui a une durée de 3 à 5 jours. La recharge totale d'une batterie totalement épuisée se fait en 5 heures sur un récepteur fixé sur ordinateur et en 3 heures avec un chargeur mural¹²⁸.

(2) Cellnovo®



Figure 54. Cellnovo®¹²⁹

Cellnovo® est la pompe « patch » sans tubulure, et plus petite que les pompes concurrentes¹¹⁸. Il s'agit d'une micro-pompe à insuline, discrète, sans bouton. Du fait de sa petite taille, il est possible de choisir l'endroit et la manière de la porter¹³⁰. Elle mesure 54 x 35 x 14 mm, pour un poids n'excédant pas 32 g (cartouche pleine). Le réservoir de cartouche d'insuline contient 150 unités d'insuline rapide qui permettra le débit de base ainsi que les débits correspondant aux bolus. La pompe fonctionne sur batterie.

La pompe doit être rechargée tous les 3 jours avec de l'insuline rapide.

La pompe peut être retirée et remise à nouveau d'un simple geste. Cette dernière est étanche, elle permet au patient de prendre sa douche tranquillement. Elle est également étanche à 1 mètre de profondeur pendant une durée de 1 heure, ce qui peut permettre au patient diabétique de type I de pouvoir se baigner et mener des activités aquatiques, malgré sa maladie⁸⁹.

c) Pompe à insuline Bi-hormonale



Figure 55. Prototype pancréas "bionique"¹⁵⁷

La pompe à insuline bi-hormonale ou encore la pompe à double chambre est un projet qui est mené à Boston, au Canada et en Europe.

Cette pompe consiste à avoir deux « chambres », dont une qui contient de l'insuline pour mimer la sécrétion physiologique de cette hormone hypoglycémiante, et une deuxième chambre qui contient l'hormone hyperglycémiante, qu'est le glucagon, afin de pallier les probables événements d'hypoglycémies¹³¹.

Cette pompe a pour fonction de délivrer automatiquement, à la fois de l'insuline et du glucagon qui pourrait réduire le risque d'hypoglycémie comparée au pancréas artificiel qui ne délivre que de l'insuline¹³¹.

Ce type de pancréas aurait pour but de se rapprocher du fonctionnement d'un pancréas normal en combinant dans une pompe, de l'insuline et du glucagon. L'injection de ces hormones serait contrôlée par un algorithme automatisé, lui-même alimenté par une mesure en continu de la glycémie, sans que le patient ait quelque information à donner.

Ce dispositif serait une amélioration par rapport aux pompes dites « à boucle fermée » car l'addition de glucagon pourrait limiter le risque d'hypoglycémie à la fois la nuit et pendant la journée, ce qui rend le patient plus libre de ses activités (ex : exercice physique, changement inattendu dans l'emploi du temps etc.). Des prototypes de pancréas artificiel bi-hormonal sont actuellement en développement mais un glucagon soluble et stable sera nécessaire pour leur permettre d'être effectivement utilisés par les patients¹³².

Des études comparant le pancréas artificiel et la pompe à double chambre ont montré que la baisse d'hypoglycémie était plus importante avec le pancréas artificiel bi-hormonal qu'avec le pancréas simple hormone¹³¹. Des études à plus large échelle et sur une plus longue durée seraient nécessaires pour montrer les avantages à plus long terme, mettre en évidence les risques et évaluer le rapport coût-efficacité du pancréas bi-hormonal¹³¹.

La pompe à double chambre, porte également le nom de pancréas bionique bi-hormonale.

L'objectif est d'évaluer sa fonction à réduire en toute sécurité la glycémie moyenne et les hypoglycémies, dans le cadre d'une vie quotidienne normale à la maison et sans restriction sur les activités de routine, l'alimentation et l'activité physique¹³³.

En revanche, une nouvelle forme de glucagon a dû être développée afin d'être stable dans la pompe, car le glucagon disponible actuellement n'est adapté que pour une utilisation instantanée.

Les résultats de la pompe bionique sont assez homogènes, on peut observer une réduction du temps passé en hypoglycémie et une absence d'accident métabolique.

2. Avancées scientifiques

Le traitement idéal du diabétique serait de greffer des cellules qui produisent de l'insuline. Dans ce cas, il faudrait soit greffer un pancréas entier, soit uniquement des cellules productrices d'insuline¹⁰⁸. Ces techniques peuvent être perçues comme des solutions alternatives au pancréas artificiel, mais les preuves sur le long terme n'ont pas encore été validées. Ces techniques permettraient de maintenir la glycémie et l'hémoglobine glyquée dans les limites de la normale, ceci sans insuline et sans régime type diabétique¹³⁴.

a) Greffe de pancréas

(1) Principe

La greffe de pancréas se présente en théorie comme un moyen thérapeutique capable de rétablir le plus fidèlement la sécrétion endogène d'insuline et de libérer définitivement le patient de toutes les contraintes qu'engendre un traitement insulino dépendant⁶².

La greffe du pancréas peut être effectuée seule ou avec un greffon rénal, si le patient présente une insuffisance rénale terminale. Cependant, différentes études ont souvent montré l'intérêt d'associer la greffe du rein à la greffe du pancréas afin que les risques soient moindres par rapport aux bénéfices apportés. Les deux greffes peuvent être pratiquées en même temps, ou alors le pancréas

peut être greffé chez une personne qui a déjà eu une greffe du rein. La survie de la greffe, ainsi que l'arrêt de l'insuline sont supérieurs quand les deux greffes sont effectuées simultanément, plus que dans le cas où elles sont pratiquées à des temps différents. Dans le cas d'une greffe de pancréas seul, le taux de réussite est moins élevé¹⁰⁸.

Au niveau des résultats fonctionnels, nous pouvons voir que les patients greffés d'un pancréas seul ont une survie du greffon de 78 % (1 an après) et 66 % (3 ans après) ; les patients greffés de pancréas après une greffe de rein ont une survie du greffon de 81 % (1 an après) et 68 % (3 ans après) ; les patients greffés simultanément de pancréas et de rein ont une survie du greffon de 88 % (1 an après) et 83 % (3 ans après)⁶².

La greffe de pancréas permettra de stabiliser les complications dégénératives et d'améliorer d'autres fonctions¹³⁵.

Une fois greffés, les patients doivent prendre toute leur vie, un traitement immunosuppresseur afin d'éviter un rejet de greffe⁶². Celui-ci s'effectue grâce à des pancréas prélevés sur des sujets en état de mort encéphalique.

(2) Objectif

L'objectif de la greffe de pancréas est de rétablir un équilibre glycémique tout en arrêtant le traitement par l'insuline (on parle d'insulino-indépendance) et la surveillance glycémique¹⁰⁸.

(3) Patients cibles

La greffe d'ilots s'adresse soit à des patients diabétiques ayant déjà reçu un rein et dont la glycémie est instable, soit à des patients diabétiques étant en insuffisance rénale terminale, soit à des patients diabétiques souffrant d'un diabète instable, avec de nombreuses hypoglycémies parfois non ressenties⁶².

(4) Contraintes et limites

Comme toute greffe, la greffe du pancréas nécessite une compatibilité entre le donneur et le receveur (groupes tissulaires HLA le plus proche possible). De plus, le receveur devra être traité durant toute sa vie par immunosuppresseurs pour empêcher tout rejet de greffe.

La greffe du pancréas reste un acte à très haut risque, et comporte une morbidité non négligeable qui devra être expliquée au patient avant l'intervention ; c'est pourquoi les patients devront se soumettre à une surveillance médicale très stricte et la pratique de cet acte reste réservé à des

patients adultes qui nécessitent également une greffe de rein. La greffe de pancréas ne pourra donc être envisagée chez de jeunes sujets^{62,108}.

En revanche, la greffe simultanée de rein/pancréas serait un traitement de choix chez les diabétiques de type I au stade d'insuffisance rénale terminale, puisque celle-ci améliorerait leur survie, leur qualité de vie et stabiliserait certaines complications telles que les microangiopathies¹³⁶.

De plus, pour la sécurité sociale, le coût total de la prise en charge d'une opération de greffe est dix fois plus élevée que la prise en charge d'un diabétique par pancréas artificiel¹¹⁰.

Des risques existent lors d'une greffe de pancréas tout comme la greffe d'îlots ; il s'agit de risques péri-opératoires tels que le risque de thrombose du greffon, hémorragie, pancréatite, infection de la plaie¹³⁷.

b) Greffe d'îlots

(1) Principe

Dans le cas du diabétique de type I, il n'est pas nécessaire de greffer tout le pancréas, seules les cellules β des îlots de Langerhans sont détruites. Ces cellules provenant d'un pancréas humain, sont isolées, purifiées puis injectées chez le patient receveur¹⁰⁸. Cette transplantation permettrait de restaurer une sécrétion endogène d'insuline

Il s'agit d'une alternative potentielle à l'insulinothérapie chez les patients atteints de formes sévères de diabète de type I¹³⁸.

La greffe d'îlots s'effectue grâce à des pancréas prélevés sur des sujets en état de mort cérébrale ; à partir de ces derniers, les cellules d'îlots sont dans un premier temps isolées puis dans un deuxième temps transplantées.

La phase d'isolement d'îlots est très longue, elle dure entre 6 et 9 heures. Cette phase consiste à excréter les îlots du tissu exocrine, grâce à une enzyme de digestion. Cette digestion est arrêtée une fois que les îlots sont libérés du tissu exocrine. L'arrêt de la digestion se fait par dilution de la collagénase et diminution de la température à 4° C (température à laquelle la collagénase se trouve moins active). Puis, la phase d'isolement se poursuit en purifiant les îlots excrétés au moyen d'un gradient de densité. Au terme de l'isolement, les îlots sont mis en culture avant la transplantation ou directement injectés.

La phase de transplantation s'effectue par purification des îlots, ces derniers seront lavés et remis en suspension dans un milieu de culture sans sérum ni antibiotique et transférés dans une poche à

transfusion. Ces îlots seront injectés lentement, pendant 15 à 30 minutes dans la veine hépatique. Ces îlots peuvent également être injectés dans le foie par la veine porte. Ils vont alors se disperser dans le flux sanguin hépatique et s'implanter dans le foie⁶².

Cette opération de greffe d'îlots de Langerhans s'effectue sous anesthésie locale et ne dure que très peu de temps.

(2) Objectif

L'objectif de la greffe d'îlots de Langerhans est de rétablir une normo glycémie, d'améliorer la qualité de vie des patients, et ainsi de réduire les risques de rétinopathies, néphropathies et neuropathies.

La greffe d'îlots a pour objectif de restaurer la sécrétion endogène d'insuline et pourquoi pas une insulino-indépendance¹³⁷.

(3) Patients cibles

La greffe d'îlots s'adresse soit à des patients diabétiques ayant déjà reçu un rein et dont la glycémie est instable, soit à des patients diabétiques étant en insuffisance rénale terminale, soit à des patients diabétiques souffrant d'un diabète instable, avec de nombreuses hypoglycémies parfois non ressenties⁶².

(4) Bénéfices et limites

La greffe d'îlots paraît supérieure aux pompes implantables d'insuline ainsi qu'aux pompes externes en termes d'hypoglycémies¹³⁹.

La greffe de cellules β ne nécessite qu'une intervention sous anesthésie locale. Comparativement à la greffe de pancréas, il s'agit d'une intervention plus simple et qui ne dure qu'une seule heure. En revanche, ce type de greffe est très limité car il nécessite le prélèvement de cellules β sur des sujets en état de mort cérébrale. De plus, lors du processus de préparation et d'isolement des cellules, 90 % d'entre elles sont perdues, il faut donc entre deux et trois pancréas pour chaque sujet.

Un traitement par immunosuppresseur reste nécessaire, puisque les cellules proviennent d'autres sujets, ce qui n'est pas anodin puisqu'ils entraînent une augmentation du risque infectieux et également un risque de développer un cancer ; c'est pourquoi cette alternative de traitement ne sera pas proposée à tous les diabétiques mais plutôt dans le cas de diabète très grave^{108,140}.

La greffe d'îlots de Langerhans reste réservée aux patients déjà greffés d'un rein ou ayant un diabète non contrôlé par l'injection d'insuline. Il s'agit d'une étude encore dans le cadre d'essais cliniques, puisque les résultats sont assez faibles (60 % des patients greffés n'ont plus besoin d'insuline à court terme, et seulement 20 % n'ont plus besoin d'insuline à long terme).

En revanche, du fait d'un nombre infime de donneurs de pancréas, la greffe d'îlots de Langerhans ne sera jamais une solution pour tous¹⁰⁸.

Pourtant, on peut noter certaines améliorations, en termes de diminution du taux d'HbA1c (on passe de 8,2 % à 6,4 %), les besoins quotidiens en insuline ont également diminué (on note une chute de 0,4 UI/kg sous pompe à insuline à 0,2 UI/kg), la glycémie (on note une baisse de 1,55 à 1,28 g/L) ainsi que le nombre d'hypoglycémies (on passe de 8 évènements d'hypoglycémies à 0 par patient et par année) ont diminué significativement aux valeurs initiales de la greffe¹³⁹.

En comparaison avec la greffe de pancréas, la greffe d'îlots à une morbidité moindre.

Tout comme la greffe de pancréas, il doit exister une compatibilité entre le donneur et le receveur ; et ainsi le receveur de greffe sera traité par immunosuppresseur toute sa vie⁶².

Un des obstacles majeurs à la transplantation d'îlots pancréatiques, tout comme la greffe de pancréas, reste la disponibilité des organes. En effet, il est nécessaire d'effectuer 2 à 3 transplantations d'îlots pour induire une insulinoindépendance chez un patient diabétique de type I ; ce qui revient à utiliser 2 à 3 pancréas pour un seul et même patient⁶².

A ces problèmes vient s'ajouter le fait que lors de l'isolement des îlots la moitié ne permet pas d'obtenir des îlots d'une qualité satisfaisante. De plus, les pancréas disponibles doivent être partagés entre la greffe de pancréas et la greffe d'îlots⁶².

D'après ces études, on peut donc voir la supériorité de la greffe d'îlots sur la pompe externe. Cette greffe procure un meilleur contrôle glycémique ainsi qu'une réduction des évènements d'hypoglycémies, ce qui aurait un impact plus important sur la survie et les complications à long terme. En revanche, du fait du coût de la greffe, du nombre infime de donneurs de pancréas ainsi que du traitement à vie par immunosuppresseurs, on pourrait se demander si cette alternative a un avenir. Du fait de toutes ces complications, il serait important de connaître la composition exacte du greffon pour trouver des solutions à la pénurie d'organes⁶².

(5) Autres sources de cellules productrices d'insuline

Du fait d'un nombre infime de cellule β disponibles, l'ingénierie cellulaire a pensé à transformer une autre cellule de l'organisme, facile à prélever et capable de se multiplier, en cellule β .

Des cellules souches indifférenciées peuvent être différenciées à partir de signaux spécifiques de chaque cellule. C'est pourquoi, si l'on connaît ces signaux, des cellules souches isolées à partir de pancréas d'embryon, de moelle osseuse du patient, ou de cellules de sang de cordon pourront devenir des cellules β ¹⁰⁸.

La greffe de cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique permettront d'offrir une grande réserve de cellules insuliniques non immunogènes, mais à l'heure actuelle, il faut encore comprendre les mécanismes de différenciation et de prolifération de ces cellules souches⁶².

La thérapie cellulaire est assez prometteuse pour l'avenir des traitements de diabétiques de type I mais il reste encore de nombreuses questions biotechnologiques et éthiques à étudier.

De ce fait, l'utilisation d'îlots de donneurs xénogéniques a été élaborée. En effet, l'utilisation d'îlots pancréatiques porcins serait une alternative, car l'insuline humaine ne diffère de la porcine que par un seul acide aminé. Cependant, bien que cette solution permettrait d'obtenir un grand nombre de donneurs potentiels, des problèmes immunitaires et de zoonoses rend peu envisageable l'usage de ces îlots pancréatiques chez l'homme⁶².

c) Pancréas bioartificiel

Pour répondre au problème du rejet de greffe et de l'immunosuppresseur, certaines voies ont été envisagées :

- Isolement des cellules greffées dans des capsules qui laissent passer le glucose et l'insuline, mais les protègent du système immunitaire ;
- Fabrication de cellules productrices d'insuline à partir des propres cellules du patient et dénuées des antigènes cibles de l'auto-immunité, de ce fait, un traitement immunosuppresseur n'est plus nécessaire¹⁰⁸.

La dernière nouveauté consiste en un pancréas bio artificiel bientôt testé chez l'humain. Ce projet est né dans le prolongement de la greffe de cellules pancréatiques¹⁴¹.

Il s'agit d'une poche artificielle, qui est un disque ultrafin en polymère, de la taille d'un CD, qui sera implanté dans l'abdomen. Ce pancréas bio artificiel pourrait changer la vie de tous les diabétiques de type I et en finir avec les injections d'insuline¹⁴¹.

Ce nouveau pancréas a été mis au point par une équipe française (implanté à Strasbourg, il porte le nom de MailPan® (MAcroencapsulation d'ILots PANcréatiques)^{141,142}.

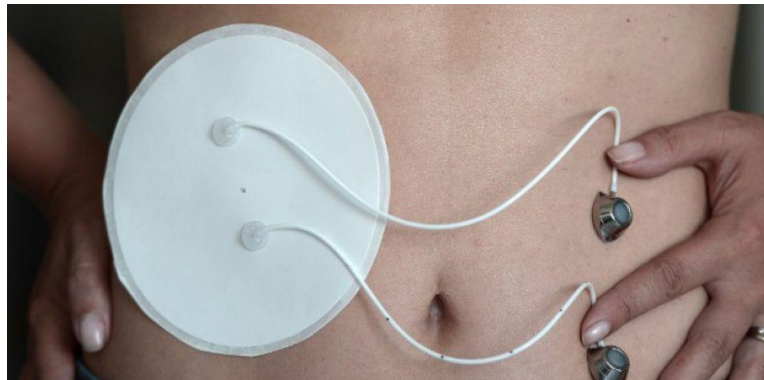


Figure 56. Pancréas bioartificiel¹⁴¹

(1) Principe

L'insuline serait fabriquée naturellement par des cellules de pancréas situées à l'intérieur de la poche artificielle. Ces dernières seraient obtenues soit par génie génétique, soit à partir de cellules souches, soit prélevées dans le pancréas de patients en état de mort cérébrale^{140,141}.

Cette poche artificielle est constituée d'une membrane semi-perméable qui permet la protection des cellules pancréatiques, tout en laissant passer le glucose dans un sens et l'insuline dans l'autre afin que les cellules sachent quelle quantité d'insuline il faut produire ; elle est perméable également à l'oxygène ainsi qu'aux nutriments^{140,141,142}. En revanche, cette poche ne laisse pas entrer les anticorps (imperméable au système immunitaire et aux cytokines habituellement responsables de rejet de greffe)¹⁴⁰.

Ce disque sera implanté dans l'abdomen au cours d'une intervention chirurgicale et devra être remplacé tous les 4 à 6 ans. Les cellules pancréatiques situées à l'intérieur de ce disque se nourrissent du sang qui peut rentrer à l'intérieur de cette poche et seront également renouvelées, via une injection sous-cutanée, effectuée tous les 6 à 12 mois¹⁴¹. Ces cellules pancréatiques situées dans la poche permettront la sécrétion d'insuline de façon automatisée en fonction des besoins du patient diabétique¹⁴⁰.

(2) Objectifs

Le fait de disposer d'un tel système de pancréas bio artificiel permettrait de rétablir le fonctionnement du mécanisme de sécrétion de l'insuline¹⁴⁰ et ainsi de supprimer les complications engendrées par la maladie qu'est le diabète¹⁴¹.

(3) Bénéfices et limites

Ce pancréas bio artificiel permettrait d'effectuer une greffe d'îlots de Langerhans sans avoir recours à un traitement immunosuppresseur et sans aucun traitement antirejet. Si ce pancréas fonctionnait comme les chercheurs l'espéraient, il pourrait y avoir une source inépuisable de cellules, puisque celles-ci pourraient provenir d'îlots de porc ou encore, de cellules bêta issues de cellules souches. Cette évolution permettrait d'augmenter considérablement la disponibilité de la greffe¹⁴⁰.

Une des limites du pancréas bio artificiel, notable, serait son coût qui devrait être 10 fois supérieur à celui d'un pancréas artificiel¹⁴³.

(4) Conclusion

Le pancréas bio artificiel est de nos jours encore en cours d'étude. Les essais cliniques sur de petits animaux ont été effectués et les essais cliniques chez l'homme commencent à se dérouler actuellement¹⁴⁰.

Avant que ce projet puisse s'élargir, il faut vérifier que la perméabilité des membranes est bien ajustée de façon à ce que la circulation du glucose et de l'insuline se fasse de façon optimale. Il faut également s'assurer que les cellules mises à l'intérieur de la poche peuvent rester vivantes. Le problème est que le contenu en oxygène des poches est relativement faible. C'est pourquoi, une fois la poche implantée, il faut que de nouveaux vaisseaux sanguins s'organisent tout autour pour assurer un apport en oxygène suffisant dans la poche. Dans le cas contraire, les cellules ne survivraient pas¹⁴⁰.

C. Rôle du pharmacien

1. Avenir du pharmacien d'officine

Le pancréas artificiel est une avancée technologique dans laquelle le pharmacien d'officine n'intervient à aucun moment, sauf dans la dispensation de l'insuline qui reste un médicament.

Le matériel nécessaire est délivré par un prestataire de service (pompe à insuline et capteur de glycémie en continu). Ce dernier va expliquer au patient toute son utilisation.

En revanche, il ne faut pas oublier que le pharmacien d'officine reste avant tout, un professionnel de santé, présentant de larges plages horaires d'ouverture pour recevoir les patients. C'est pourquoi le pharmacien d'officine se doit de connaître toutes ces nouveautés et savoir les expliquer au

patient, car dès que ce dernier présentera un problème, le premier geste qu'il effectuera, sera d'aller voir son pharmacien.

Le pharmacien d'officine a pour rôle de toujours vérifier que le patient ait compris son traitement. Il devra également rappeler les mesures à appliquer lorsque le patient partira en voyage ou dans le cas où le pancréas artificiel ne fonctionnerait plus. Il devra donc toujours dispenser un traitement par multi-injections au patient.

C'est pourquoi le pharmacien devra s'assurer que le patient sait bien utiliser le traitement par multi-injections et que les ordonnances du patient sont complètes.

Prestataire de service, une nouvelle fonction pour le pharmacien d'officine ?

Le pharmacien d'officine pourrait devenir un prestataire de service, il présente toutes les qualités requises pour en être un, il s'agit d'un professionnel de santé, qui connaît les médicaments ainsi que les pathologies. Le pharmacien doit juste se former sur l'utilisation de ces nouvelles machines afin de savoir répondre à 100 % au patient. Le seul point négatif à l'idée que les pharmaciens d'officine soient des prestataires de service, est qu'il faut répondre dans les plus brefs délais au patient (jours fériés compris), il faut assurer un service d'astreinte 24/24 heures et 7/7 jours.

La télémédecine, consistant en une pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication a un avenir. Le patient ne va voir son diabétologue que tous les 6 mois, mais durant ces 6 mois les courbes de glycémie auraient une importance à être analysées, pourquoi le pharmacien en relation avec le médecin ne pourrait-il pas les interpréter ? Cette fonction pourrait permettre au pharmacien d'officine d'être intégré dans l'équipe de télémédecine et ainsi de faire le lien entre le médecin et le patient.

2. Ouverture sur l'avenir

L'algorithme contenu dans le pancréas artificiel, Diabeloop, s'affine en continu. A terme, le système devrait intégrer deux dispositifs médicaux (Actigraph et Actiheart), il s'agit de dispositif qui préviendrait le système lorsque le patient mange ou bouge. Ceci signifie que le patient n'aura donc plus besoin d'informer lui-même le système de ses faits et gestes. Par la suite, un appareil couplé à un logiciel de reconnaissance photographique des aliments pourrait calculer automatiquement l'impact glucidique des repas¹¹⁰.

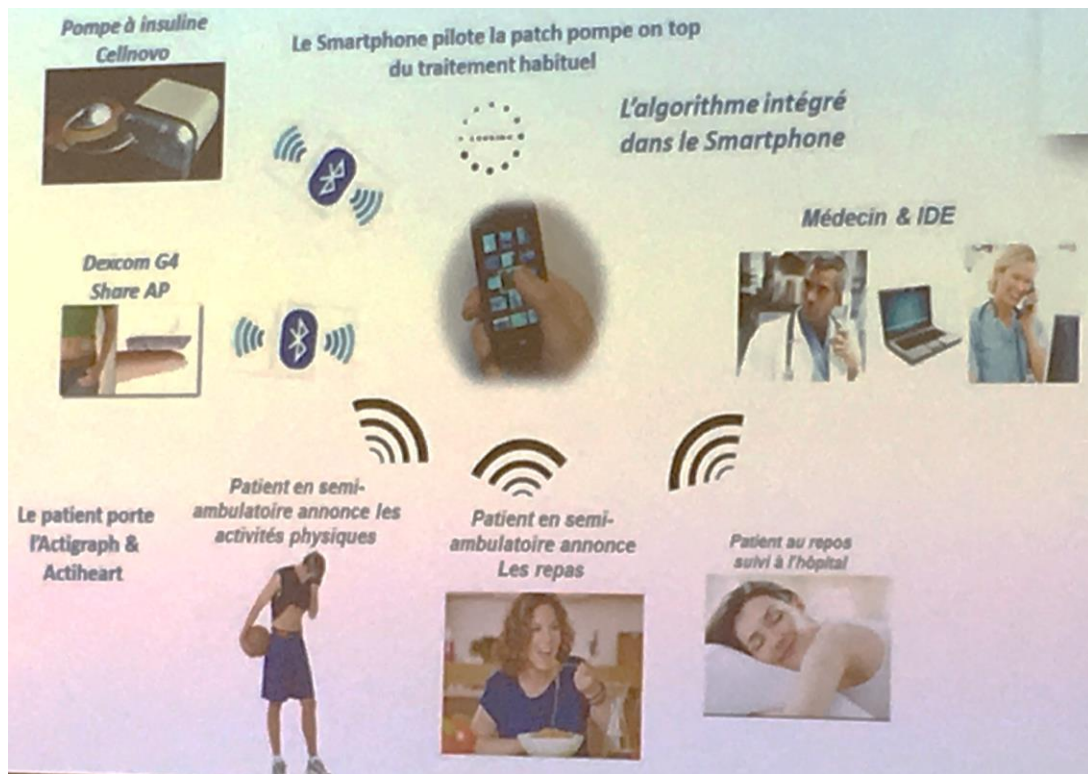


Figure 57. Diabeloop avec Actigraph et Actiheart⁵⁷

Ce projet de pancréas artificiel se destine en premier lieu aux patients diabétiques de type I, mais il existe des diabétiques de type II qui deviennent insulino-dépendants et sont donc autant exposés aux risques de complications sévères, d'hypoglycémie, d'hyperglycémie¹¹⁰.

Il faudrait donc mener des recherches sur l'utilisation de Diabeloop chez les diabétiques de type II, ainsi que chez les femmes enceintes.

A terme, il faudrait trouver une solution, pour laquelle le patient n'aurait plus besoin d'avoir un traitement alternatif dans le cas d'une panne de fonctionnement du pancréas artificiel.

Il ne faut pas oublier que le pancréas artificiel est une révolution technologique mais qu'il ne guérit pas la maladie qu'est le diabète.

CONCLUSION

Le diabète est une maladie métabolique, destructrice, en constante évolution ; il s'agit d'une maladie caractérisée comme « le mal du siècle », voire même par l'OMS comme une épidémie du XXIème siècle.

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, la prise en charge des diabétiques a évolué. De nouvelles thérapies innovantes ont vu leur mise sur le marché ; et notamment une des dernières innovations qu'est le projet Français Diabeloop qui attend son autorisation (études complémentaires) afin de pouvoir être dispensé à tous les diabétiques de type I.

La prise en charge d'un patient diabétique est depuis longtemps possible grâce au schéma de sécrétion d'insuline par multi-injections ; en revanche, celui-ci reste très contraignant pour le malade du fait de multiples piqûres à effectuer, que ce soit pour le contrôle de la glycémie ou bien pour l'injection d'insuline. De plus, il s'agit d'une maladie qui nécessite une certaine vigilance, car à la moindre erreur une complication métabolique, plus ou moins grave, peut apparaître.

L'objectif de cette thèse était de présenter les différents systèmes de prise en charge des diabétiques et notamment, les nouvelles technologies développées pour permettre aux patients diabétiques de retrouver leur liberté de vie face aux contraintes quotidiennes qu'impose la maladie.

Notamment, ce nouveau projet Diabeloop permettrait aux patients de ne plus devoir vivre en fonction de la maladie, mais au contraire, c'est celle-ci qui s'adapterait au rythme de vie du patient.

L'autre question que l'on pourrait se poser avec ces nouvelles technologies est la suivante : quelle sera la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du diabétique ?

A cette question, on peut déjà répondre que le pharmacien d'officine aura toujours une place importante dans la prise en charge du diabétique ; tout d'abord parce que, malgré Diabeloop, ce système nécessite de l'insuline qui sera délivrée par le pharmacien ; de plus, lorsque les patients présentent un problème, le pharmacien est le premier professionnel de santé disponible pour répondre à leurs questions. Puis, dans le cas où le pancréas artificiel aurait un problème de fonctionnement, le patient devrait repasser sur un système de multi-injections ; à nouveau, c'est le pharmacien d'officine qui est habilité à délivrer ce traitement et également à rappeler au patient les conditions d'utilisation.

Toutes ces innovations et progrès thérapeutiques pourraient nous faire penser qu'il s'agit d'un système révolutionnaire ; et ainsi, que tous les patients diabétiques de type I demandent à être traité par ces nouveaux systèmes. En revanche, après discussion avec des médecins endocrinologues et certains patients au comptoir de l'officine, j'ai pu me rendre compte que les avis étaient mitigés. Les patients présentent une certaine crainte par rapport au changement de traitement qui pourrait induire un risque de déséquilibre glycémique, puisqu'ils sont déjà stabilisés par leur traitement initial. Cependant, d'autres patients, notamment les plus jeunes, seraient prêts à prendre ce "risque" et bénéficier du pancréas artificiel. En revanche, lorsque l'on parle du pancréas bio artificiel, les patients (les jeunes) seraient prêts à payer pour pouvoir bénéficier d'un système révolutionnaire qui, pourquoi pas, « supprimerait » leur maladie.

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ P. Drouin, J-F. Blickle, B. Charbonnel, E. Eschwege, P-J. Guillausseau, P-F. Plouin, J-M. Daninons, N. Balarac, J-P. Sauvanet (Mai 1999) *Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères*, Elsevier Masson SAS, disponible à l'URL suivante : <http://www.em-consulte.com/en/article/79784>, consulté le 09/12/2016
- ² *** (Avril 2016) *Centre des médias : Diabète Aide-mémoire N°312*, tiré de *Organisation Mondiale de la Santé*, disponible à l'URL suivante : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>, consulté le 09/12/2016
- ³ *** (Novembre 2015) *Evolution des chiffres du diabète en France : les dernières études montrent une épidémie en forte hausse*, tiré de *Fédération Française des Diabétiques*, disponible à l'URL suivante : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>, consulté le 09/12/2016
- ⁴ *** (Novembre 2015) *Données épidémiologiques : Prévalence et incidence du diabète*, tiré de *Santé Publique France*, disponible à l'URL suivante : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>, consulté le 09/12/2016
- ⁵ L. Monnier, C. Colette (2010) *Evolution schématique de l'insulinothérapie au cours du temps*, tiré de *Diabétologie*, Elsevier Masson SAS
- ⁶ M. Rodier (2001) *Définition et classification du diabète*, tiré de *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* Vol. 25 N°2
- ⁷ A. Bégu-Le Corroller (2016) *Le diabète, un exemple de maladie chronique*, cours de l'école d'infirmière de Marseille
- ⁸ T. Augier (2012/2013) *Les maladies métaboliques*, tiré de *UE3 : Nutrition et Maladies Métaboliques*, cours de l'année L3 de Faculté de Pharmacie Marseille
- ⁹ L. Perlemuter (2006) *Les différents effets de la carence en insuline*, tiré de *Diabète et affections métaboliques*, Elsevier Masson SAS
- ¹⁰ *** *Chaine de l'insuline*, disponible à l'URL suivante : https://www.researchgate.net/profile/Akinyele_Akinlade/publication/268872215/figure/fig3/AS:295360640634882@1447430872254/Figure-3-Structure-of-pro-insulin-showing-C-peptide-and-the-A-and-B-chains-of-insulin.png, consulté le 10/02/2017

-
- ¹¹ *** (Mars 2017) *Prise en charge du diabète de type 1*, tiré du Vidal Recos, disponible à l'URL suivante : [https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete de type 1/prise en charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete%20de%20type%201/prise%20en%20charge/), consulté le 18/04/2017
- ¹² *** *Diabète de type 2 : prise en charge initiale*, disponible à l'URL suivante : [https://www.vidal.fr/recommandations/1440/diabete de type 2 prise en charge initiale/prise en charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1440/diabete%20de%20type%202%20prise%20en%20charge%20initiale/prise%20en%20charge/), consulté le 12/02/2017
- ¹³ C. Ducros (2014-2015) *Diabète de type 2*, tiré de *Conseil à l'officine 2*, cours de l'année M1S2 de Faculté de Pharmacie Marseille
- ¹⁴ T. Augier (2014/2015) *Les maladies métaboliques*, tiré de *Conseil à l'officine 1*, cours de l'année M1S1 de Faculté de Pharmacie Marseille
- ¹⁵ *** (Février 2012) *Diabète gestationnel*, tiré de *Moniteur des Pharmaciens N°2919 – cahier 2*, disponible à l'URL suivante : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2919/complications-de-la-grossesse.html>, consulté le 12/02/2017
- ¹⁶ *** *Lecteur de glycémie*, disponible à l'URL suivant : [http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2 lecteur de glycemie.html](http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2%20lecteur%20de%20glycemie.html), consulté le 10/02/2017
- ¹⁷ *** *Bandelettes d'auto-surveillance glycémique*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/bandelettes-d-autosurveillance-glycemique.php>, consulté le 10/02/2017
- ¹⁸ *** *ACCU-CHECK MOBILE*, disponible à l'URL suivante : <https://www.accu-check.fr/microsites/hcp/mobile/simple.html>, consulté le 09/12/2016
- ¹⁹ *** *Freestyle Libre*, disponible à l'URL suivante : <https://www.freestylelibre.fr/>, consulté le 09/12/2016
- ²⁰ Informations et résultats recueillis auprès d'un patient
- ²¹ *** *Diabète – Nouvelles technologies pour améliorer le suivi et la qualité de vie*, tiré de *Le Webzine de la HAS*, disponible à l'URL suivante : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2664181/fr/diabete-nouvelles-technologies-pour-ameliorer-le-suivi-et-la-qualite-de-vie, consulté le 09/12/2016
- ²² *** *Diabeo ouvre la voie au remboursement des applications mobiles de santé*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ticpharma.com/story.php?id=28>, consulté le 09/12/2016
- ²³ *** *Etiquette de référence (Bayer)*, disponible à l'URL suivante : <http://www.vivreavecundiabete.com/blog/dossier-diabete-analyses-durine/>, consulté le 10/02/2017
- ²⁴ Dr Colas (Septembre 2009) *Tout savoir sur l'HbA1c*, tiré de *Lilly Diabète, Vitamines-Studio*
- ²⁵ F. Le Thai (Septembre 2009) *Mémo hypo hyper*, tiré de *Lilly Diabète, Vitamines-Studio*

²⁶ D'après l'OMS Aide-mémoire N°138 – Avril 2008

²⁷ *** *Diabète : prévenir les complications du pied*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pedicures-podologues/exercer-au-quotidien/diabete-prevenir-les-complications-du-pied.php>, consulté le 10/02/2017

²⁸ D'après le schéma *Lien entre inflammation, flore et métabolisme* du laboratoire YVERY

²⁹ E. Serée, R. Burcelin, J-F. Savouret (Novembre 2009) *Le resvératrol en complément thérapeutique : une piste pour la prévention du diabète de type 2 ?* tiré de *Médecine des maladies Métaboliques* Vol. 3 N°5, Elsevier Masson SAS

³⁰ N. Sreng, E. Serée, S. Champion (2014) *Nouveaux traitements et perspectives dans le diabète de type 2 : Le Resvératrol au service du diabète*, tiré de *55^e Journées Nationales de Diététiques et Nutrition*

³¹ D'après le schéma *Glucoratrol*, tiré de *Maintien de l'équilibre métabolique* du laboratoire YVERY

³² J-M. Lecert (2012) *Effets métaboliques du Curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose)*, tiré de *Phytothérapie* Vol. 10, Springer-Verlag France, pages 100 – 104

³³ *** *Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimie – Section Médicaments du Diabète - Sous-section Insulines et Analogues*, disponible à l'URL suivante : <https://www.vidal.fr/classifications/atc/>, consulté le 10/02/2017

³⁴ *** *Abasaglar : nouvelle insuline glargine, biosimilaire de LANTUS*, disponible à l'URL suivante : https://www.vidal.fr/actualites/19000/abasaglar_nouvelle_insuline_glargine_biosimilaire_de_lantus/, consulté le 10/02/2017

³⁵ *** *Abasaglar® (Insuline Glargine)*, disponible à l'URL suivante : <https://www.lilly.fr/fr/medicaments/liste-medicaments/abasaglar-lilly.aspx>, consulté le 10/02/2017

³⁶ *** *Photo de l'Insuline Abasaglar*, disponible à l'URL suivante : http://cdn2.lequotidiendupharmacien.fr/sites/qph/files/public/styles/zoom_800x600/public/images/233101/672317_IMG_171008_HR.jpg, consulté le 19/04/2017

³⁷ Haute Autorité de Santé (Octobre 2015) *Toujeo 300 unités/mL, solution injectable en stylo pré-rempli Solostar de 1,5 mL*, tiré de *Avis de la COMMISSION DE LA TRANSPARENCE*, Sanofi

³⁸ Sanofi Diabète (Mars 2016) *Les patients sous insuline basale en France : Constats & innovations*, Diab Pharmacie

-
- 39 *** *Photo de l'Insuline Toujeo*, disponible à l'URL suivante : http://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/industrie/imgsmed/image_3835.png, consulté le 19/04/2017
- 40 *** *Les dispositifs d'injections d'insulines*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ajd-diabete.fr/wp-content/uploads/2014/06/Dossier-int%C3%A9rieur-031.png>,
<https://img.abcelectronique.com/soins-pour-l-animal/805462882222082/seringue-uu-insuline-g30-40-ui-1ml-aiguille-sertie-3-10-x-12-7-mm-boi.jpg>, <http://lukanawy-diabete.e-monsite.com/medias/images/stylo-gif-1.gif>, consulté le 10/02/2017
- 41 *** *Les sites d'injections de l'insuline*, disponible à l'URL suivante : http://proto.sanofi-diabete.fr/web/info_diabete/traitements/sites_injection_insuline, consulté le 10/02/2017
- 42 *** *Rotation des zones*, disponible à l'URL suivante : http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/1_2_rotation_sites_d_injections.html, consulté le 10/02/2017
- 43 *** *Les aiguilles*, disponible à l'URL suivante : http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_aiguilles.html, consulté le 10/02/2017
- 44 *** *Les lipodystrophies*, disponible à l'URL suivante : http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_lipodystrophies.html, consulté le 10/02/2017
- 45 *** *Injection d'insuline*, disponible à l'URL suivante : http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/module_administration_insuline_4.html, consulté le 10/02/2017
- 46 P. Rathelot (2013/2014) *Antidiabétique*, tiré de *UE3 : Maladies Métaboliques*, cours de l'année L3 de Faculté de Pharmacie Marseille
- 47 B. Guillet (2013/2014) *Diabète de type 2*, tiré de *UE3 : Maladies Métaboliques*, cours de l'année L3 de Faculté de Pharmacie Marseille
- 48 *Trulicity (Dulaglutide), antidiabétique*, disponible à l'URL suivante : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036398/fr/trulicity-dulaglutide-antidiabetique, consulté le 10/02/2017
- 49 *** *Trulicity® (Dulaglutide)*, disponible à l'URL suivante : <https://www.lilly.fr/fr/medicaments/liste-medicaments/trulicity-lilly.aspx>, consulté le 10/02/2017
- 50 *** *Trulicity (Dulaglutide) : nouvel antidiabétique de type 2 en une seule injection SC par semaine*, disponible à l'URL suivante : https://www.vidal.fr/actualites/18953/trulicity_dulaglutide_nouvel_antidiabetique_de_type_2_en_une_seule_injection_sc_par_semaine/, consulté le 10/02/2017
- 51 *** *Photo de l'Analogue du GLP-1 : Trulicity*, disponible à l'URL suivante : <https://www.lilly.fr/global/img/FR/Nos-medicaments/trulicity-boite.jpg>, consulté le 19/04/2017
- 52 *Le diabète*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/le-diabete/le-service-d-accompagnement-sophia.php>, consulté le 10/02/2017

⁵³ *** (2015) *Sécurité sociale : la prise en charge du diabète par l'assurance maladie*, disponible à l'URL suivante : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/aspects-juridiques-sociaux/affection-longue-duree>, consulté le 09/12/2016

⁵⁴ *Assurance maladie : le coût du diabète risque de s'envoler*, disponible à l'URL suivante : https://www.lesechos.fr/24/08/2016/LesEchos/22261-018-ECH_assurance-maladie---le-cout-du-diabete-risque-de-s-envoler.htm, consulté le 09/12/2016

⁵⁵ *Diabète et Ramadan*, disponible à l'URL suivante : http://diabete.fr/sites/default/files/upload/documents/livret_diabete_ramadan.pdf, consulté le 10/02/2017

⁵⁶ *** *Thèse Ramadan et Diabète*, disponible à l'URL suivante : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_GUNDESLI_DAGTEKIN_SERIFE.pdf, consulté le 10/02/2017

⁵⁷ L. Dufaitre (27 Avril 2017), *Prise en charge glycémique du diabète : hier, aujourd'hui, demain ...*, tiré de *Evolution technologique dans le suivi du diabétique*, Hôpital St Joseph à Marseille, consulté le 27/04/2017

⁵⁸ *** *L'histoire des pompes à insulines*, disponible à l'URL suivante : <http://www.terre-acadie.com/Xy5LJXob.html>, consulté le 17/04/2017

⁵⁹ *** *Histoire de la pompe à insuline*, disponible à l'URL suivante : <http://www.intercomsante57.fr/html/assoc/pdf/Histoire-de-la-pompe-a-insuline.pdf>, consulté le 17/04/2017

⁶⁰ *** *Choisir sa pompe à insuline*, disponible à l'URL suivante : http://www.endocrino.chu-besancon.fr/endoHT-UpFile.lasso?FicheID=1462&-session=Endo_Brb_pref:42F9403C0ccbf27B2DXuFF976C0A, consulté le 17/04/2017

⁶¹ *** *Comparaison entre la pompe à insuline et les multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement intensif du diabète de type 1*, disponible à l'URL suivante : http://www.endocrino.chu-besancon.fr/endoHT-UpFile.lasso?FicheID=1462&-session=Endo_Brb_pref:42F9403C0ccbf27B2DXuFF976C0A, consulté le 17/04/2017

⁶² *** *Optimisation de la revascularisation des ilots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique*, disponible à l'URL suivante : http://scd-theses.u-strasbg.fr/1582/01/LANGLOIS_Allan_2008.pdf, consulté le 17/04/2017

⁶³ *** *Diabpump : La pompe à insuline au quotidien*, disponible à l'URL suivante : <http://diabpump1.free.fr/index.htm>, consulté le 17/04/2017

-
- ⁶⁴ *** *La pompe à insuline : son fonctionnement*, disponible à l'URL suivante : https://www.dinnosante.fr/fre/21/le-materiel/pompes-insuline?mobile_bloc=le_materiel, consulté le 17/04/2017
- ⁶⁵ *** *Pompes à insuline externes et implantables dans le diabète de type 1 : bénéfiques et perspectives*, disponibles à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/24739628/209f22>, consulté le 17/04/2017
- ⁶⁶ A. Sola-Gazagnes, C. Vigerat (Décembre 2009), *Hospitalisation de jour en diabétologie : Evaluation des patients sous pompe à insuline externe*, tiré des *Expérience du service de diabétologie de l'Hôtel-Dieu* à Paris, consulté le 17/04/2017
- ⁶⁷ *** *Comment choisir une pompe à insuline pour diabétiques*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/24739628/209f22>, consulté le 17/04/2017
- ⁶⁸ *** *Comment choisir une pompe à insuline*, disponible à l'URL suivante : <http://www.terre-acadie.com/LOVz9gEO.html>, consulté le 17/04/2017
- ⁶⁹ *** *Quelle place pour le traitement par pompe à insuline externe dans le diabète de type 2 ?*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/23561034/0531ca>, consulté le 17/04/2017
- ⁷⁰ *** *La pompe à insuline : un traitement efficace chez les diabétiques de type 2*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/22515753/e7cd3c>, consulté le 17/04/2017
- ⁷¹ *** *La pompe à insuline au cours de la grossesse : expérience au sein du Réseau Diabète Provence*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/18040130/864082>, consulté le 17/04/2017
- ⁷² *** *La pompe à insuline améliore-t-elle la qualité de vie et la satisfaction des enfants et adolescents diabétiques de type 1*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/23525406/21f5e3>, consulté le 17/04/2017
- ⁷³ *** *Amélioration des fonctions cognitives de l'humeur et du comportement des enfants diabétiques de type 1*, suite à l'initiation d'un traitement par pompe à insuline sous-cutanée, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/8309510/851514>, consulté le 17/04/2017
- ⁷⁴ *** *Intérêt de la mesure continue du glucose couplé à la pompe à insuline dans le diabète néonatal*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/18039286/42de79>, consulté le 17/04/2017
- ⁷⁵ *** *Liste des produits et prestations remboursables*, disponible à l'URL suivante : http://www.arard.asso.fr/upload/arard_lpp.pdf, consulté le 17/04/2017
- ⁷⁶ *** *La prise en charge*, disponible à l'URL suivante : <http://www.isisdiabete.fr/qui-sommes-nous/prestation/la-prise-en-charge>, consulté le 17/04/2017

⁷⁷ J. Cohen (27 Avril 2017), *Prise en charge glycémique du diabète : hier, aujourd'hui, demain ...*, tiré d'*Histoire abrégée du diagnostic et de la surveillance du diabète*, Hôpital St Joseph à Marseille, consulté le 27/04/2017

⁷⁸ *** Comment une pompe à insuline est inséré ?, disponible à l'URL suivante : <http://www.terre-acadie.com/5OZv3EOa.html>, consulté le 17/04/2017

⁷⁹ *** *Comment changer une pompe à insuline site*, disponible à l'URL suivante : <http://www.terre-acadie.com/EOjE9VPy.html>, consulté le 17/04/2017

⁸⁰ *** *Animas® Vibe® Insulin Pump & Dexcom G4® PLATINUM CGM System*, disponible à l'URL suivante : <https://www.animascorp.co.uk/insulin-pumps/vibe-insulin-pump>, consulté le 17/04/2017

⁸¹ *** *Pompe à insuline Animas® Vibe®*, disponible à l'URL suivante : <http://www.animas.ca/fr/animas-vibe>, consulté le 17/04/2017

⁸² *** *Système de SGC Dexcom G4® Platinum*, disponible à l'URL suivante : <http://www.animas.ca/fr/dexcom>, consulté le 17/04/2017

⁸³ *** *Cathéter Accu-Check Insight Flex*, disponible à l'URL suivante : https://www1.accu-chek.fr/documents/AC_Insight_LinkAssistPlus_modeEmploi.pdf, consulté le 17/04/2017

⁸⁴ *** *Het Accu-Check Insight systeem voor diabetes beheer*, disponible à l'URL suivante : <https://www.accu-chek.be/be/producten/insulinepompen/insightfeatures.html>, consulté le 17/04/2017

⁸⁵ *** *Système MiniMed Paradigm® Veo*, disponible à l'URL suivante : https://www.medtronic-diabetes.be/sites/belgium/medtronic-diabetes.be/files/uc200905129fb_b2c_16.pdf, consulté le 17/04/2017

⁸⁶ *** *Le système Minimed*, disponible à l'URL suivante : <https://www.medtronic-diabetes.be/fr/systeme-minimed/mesure-glucose-continu/capteur-glucose-enlite-nouvelle-generation>, consulté le 17/04/2017

⁸⁷ *** *Paradim Veo and MiniMed® 640G features*, disponible à l'URL suivante : https://hcp.medtronic-diabetes.com.au/sites/default/files/minimed_veo_and_minimed_640g_features_flyer.pdf, consulté le 17/04/2017

⁸⁸ *** *Différents types de pompes à insulines*, disponibles à l'URL suivante : <http://www.terre-acadie.com/x2r6PBv2.html>, consulté le 17/04/2017

⁸⁹ *** *Une tablette tactile : contrôle et connectivité*, disponible à l'URL suivante : <http://www2.cellnovo.com/fr/handset>, consulté le 17/04/2017

-
- 90 *** *Perfusion d'insuline sans tracas*, disponible à l'URL suivante : <https://www.myomnipod.ca/content/fr/utilisation-d-omnipod/>, consulté le 17/04/2017
- 91 *** *mylife OmniPod*, disponible à l'URL suivante : <http://fr.mylife-diabetescare.ch/mylife-omnipod-decouvrir.html>, consulté le 17/04/2017
- 92 *** *Le PDM (Personnal Deabetes Manager)*, disponible à l'URL suivante : <http://fr.mylife-diabetescare.ch/mylife-omnipod-le-pdm.html>, consulté le 17/04/2017
- 93 *** *Les innovations du diabète*, disponibles à l'URL suivantes : <http://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-innovations/>, consulté le 17/04/2017
- 94 *** *Avis relatifs aux tarifs et aux prix limites de vente au public en euro TTC de la pompe implantable pour administration d'insuline MINIMED 2007D visée a l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale*, disponible à l'URL suivante : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031964392>, consulté le 17/04/2017
- 95 *** *Traitement du diabète de type 1*, disponible à l'URL suivante : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap03_Traitement_diab_type_1.pdf, consulté le 17/04/2017
- 96 *** *Diabète : Sanofi renonce à son insuline inhalée*, disponible à l'URL suivante : https://www.lesechos.fr/08/01/2016/LesEchos/22103-075-ECH_diabete---sanofi-renonce-a-son-insuline-inhalee.htm, consulté le 17/04/2017
- 97 *** *L'insuline par voie inhalée : un modèle pour l'absorption systémique pulmonaire*, disponible à l'URL suivante : https://www.lesechos.fr/08/01/2016/LesEchos/22103-075-ECH_diabete---sanofi-renonce-a-son-insuline-inhalee.htm, consulté le 17/04/2017
- 98 *** *Rapport européen public d'évaluation EXUBERA*, disponible à l'URL suivante : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000588/WC500054632.pdf, consulté le 17/04/2017
- 99 *** *Diabète : l'insuline à inhalée lancée en 2015*, disponible à l'URL suivante : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/diabete-l-insuline-a-inhaler-lancee-en-2015_20034, consulté le 17/04/2017
- 100 *** *Diabète : une insuline à inhaler en vente dès 2015 aux Etats-Unis*, disponible à l'URL suivant : <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/7504-Diabete-une-insuline-a-inhaler-en-vente-des-2015-aux-Etat-Unis>, consulté le 17/04/2017
- 101 *** *Vers une nouvelle approche thérapeutique du diabète : l'administration de l'insuline par voie orale*, disponible à l'URL suivante : <https://infos-diabete.com/vers-une-nouvelle-approche-therapeutique-du-diabete-ladministration-de-linsuline-par-voie-orale/>, consulté le 17/04/2017

-
- ¹⁰² *** *Technologie et fiabilité de l'auto-surveillance glycémique : historique et état actuel*, disponible à l'URL suivante : <http://www.em-consulte.com/en/article/80187>, consulté le 17/04/2017
- ¹⁰³ *** *Remboursement du contrôle en continu de la glycémie pour les diabétiques*, disponible à l'URL suivante : <https://www.senat.fr/questions/base/2016/sQE160421212.html>, consulté le 17/04/2017
- ¹⁰⁴ *** *Dexcom*, disponible à l'URL suivante : <http://www.dexcom.com/fr-FR>, consulté le 17/04/2017
- ¹⁰⁵ *** *Evaluation des mesures continues du glucose associées à la pompe à insuline*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/25304356/48c69d>, consulté le 17/04/2017
- ¹⁰⁶ *** *Insulinothérapie par pompe à insuline : auto-surveillance glycémique continue ou traditionnelle ?*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/18038272/a2d49b>, consulté le 17/04/2017
- ¹⁰⁷ *** *Types de pompes à insulines pour diabétiques*, disponibles à l'URL suivante : <http://www.terre-acadie.com/5y154aOK.html>, consulté le 17/04/2017
- ¹⁰⁸ *** *La recherche sur le diabète, les innovations*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-innovations/>, consulté le 24/09/2015
- ¹⁰⁹ *** *Pompe implantée / pancréas artificiel*, disponible à l'URL suivante : <http://www.vivreavecundiabete.com/blog/pompe-implantee/>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹⁰ *** *DIABELOOP, le nouveau pancréas artificiel français : la révolution attendue par les diabétiques de type I*, disponible à l'URL suivante : <http://www.cea.fr/presse/Documents/DP/2016/diabeloop-leti-pancreas-artificiel.pdf>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹¹ *** *Pancréas artificiel et pompe à insuline portable dans le diabète insulino-dépendant incipiens de l'adulte jeune : rémissions induites*, disponibles à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/24046082/1a3471>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹² *** *Diabeloop, le nouveau pancréas artificiel français*, disponible à l'URL suivante : <http://fr.ap-hm.fr/actu/diabeloop-le-nouveau-pancreas-artificiel-francais>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹³ *** *Pancréas artificiel : des résultats encourageants pour un projet français*, disponible à l'URL suivante : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/diabete/pancreas-artificiel-un-essai-clinique-aux-resultats-encourageants_109518, consulté le 13/05/2017

-
- ¹¹⁴ *** *Diabeloop, le premier pancréas artificiel français*, disponible à l'URL suivante : https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2016/03/08/diabeloop-le-premier-pancreas-artificiel-francais_799331, consulté le 13/05/2017
- ¹¹⁵ *** *Un pancréas artificiel pour lutter contre le diabète de type 1*, disponible à l'URL suivante : <http://www.diabeloop.fr/>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹⁶ *** *Le point sur Diabeloop : le pancréas artificiel contre le diabète de type 1*, disponible à l'URL suivante : <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/le-point-sur-diabeloop-le-pancreas-artificiel-contre-le-diabete-de-type-1>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹⁷ *** *Cellnovo : et Diabeloop font un point sur le programme de pancréas artificiel*, disponible à l'URL suivante : <https://www.zonebourse.com/actualite-bourse/Cellnovo-et-Diabeloop-font-un-point-sur-le-programme-de-Pancreas-Artificiel--23645031/>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹⁸ *** *Diabeloop, le nouveau pancréas artificiel français : une révolution très attendue par les diabétiques de type 1*, disponible à l'URL suivante : <http://hopital-territoires.com/?p=5238>, consulté le 13/05/2017
- ¹¹⁹ *** *Diabète : le pancréas artificiel soulage le quotidien des patients*, disponible à l'URL suivante : <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/10194-Diabete-le-pancreas-artificiel-soulage-le-quotidien-des-patients>, consulté le 24/09/2015
- ¹²⁰ *** *Diabeloop, le nouveau pancréas artificiel français : une révolution très attendue par les diabétiques de type 1*, disponible à l'URL suivante : <http://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/diabeloop-leti-pancreas-artificiel-diabete.aspx>, consulté le 13/05/2017
- ¹²¹ *** *Premier accouchement naturel d'une diabétique avec un pancréas artificiel*, disponible à l'URL suivante : http://www.allodocteurs.fr/maladies/immunite/diabete-de-type-1/premier-accouchement-naturel-d-une-diabetique-avec-un-pancreas-artificiel_16235.html, consulté le 13/05/2017
- ¹²² *** *Diabeloop : le nouveau pancréas artificiel*, disponible à l'URL suivante : <http://www.ladepeche.fr/article/2016/03/21/2308601-diabeloop-nouveau-pancreas-artificiel-iframe-width-650-height-366-src.html>, consulté le 13/05/2017
- ¹²³ *** *Diabeloop : un pancréas artificiel pour sauver des vies, pour sauver le bonheur de vivre*, disponible à l'URL suivante : <https://diabete-infos.fr/diabeloop-un-pancreas-artificiel-pour-sauver-des-vies-pour-sauver-le-bonheur-de-vivre/>, consulté le 13/05/2017

¹²⁴ *** *Diabeloop va changer le quotidien des diabétiques de type 1*, disponible à l'URL suivante : <http://www.cea-tech.fr/cea-tech/Pages/actualites/News/diabeloop-va-changer-le-quotidien-des-diabetiques-de-type-un-mnt-pour-la-sante.aspx>, consulté le 13/05/2017

¹²⁵ *** *La France engagé dans la course au pancréas artificiel*, disponible à l'URL suivante : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/08/24722-france-engagee-dans-course-pancreas-artificiel>, consulté le 13/05/2017

¹²⁶ *** *Système Dexcom® G4*, disponible à l'URL suivante : https://www.animascorp.co.uk/images/made/8543dc99f3cb16ab/DexcomG4_Transmitter_Sensor_1000w-v3_865_527.png, consulté le 25/05/2017

¹²⁷ *** *Découvrez le système de mesure continue du glucose (MCG) Dexcom G5® Mobile*, disponible à l'URL suivante : <http://www.dexcom.com/fr-FR>, consulté le 13/05/2017

¹²⁸ *** *Dexcom G4 Platinum : Système de mesure continue du glucose, guide d'utilisateur*, disponible à l'URL suivante : https://www.dexcom.com/sites/dexcom.com/files/international/user_guides/LBL-011900_Rev03-UG-G4-PLATINUM-OUS-mgdL_FR.pdf, consulté le 13/05/2017

¹²⁹ *** *Système Cellnovo®*, disponible à l'URL suivante : <http://i1.wp.com/pharmaon.fr/wp-content/uploads/2015/03/pompe-cellnovo.jpg>, consulté le 25/05/2017

¹³⁰ *** *Cellnovo, petite, discrète, connectée*, disponible à l'URL suivante : <http://www2.cellnovo.com/fr/pump>, consulté le 13/05/2017

¹³¹ *** *Un pancréas artificiel bi-hormonal susceptible de réduire les hypoglycémies*, disponible à l'URL suivante : <http://pompeainsuline.afd.asso.fr/un-pancreas-artificiel-bi-hormonal-susceptible-de-reduire-les-hypoglycemies/>, consulté le 13/05/2017

¹³² *** *Biochaperone® Glucagon Humain*, disponible à l'URL suivante : <http://www.adocia.fr/WP/produits/biochaperone-glucagon-humain/?lang=fr>, consulté le 13/05/2017

¹³³ *** *Le pancréas bionique bi-hormonal : plus efficace que la pompe à insuline !*, disponible à l'URL suivante : <https://www.univadis.fr/viewarticle/le-pancreas-bionique-bi-hormonal-plus-efficace-que-la-pompe-a-insuline-477418>, consulté le 13/05/2017

¹³⁴ *** *Greffe de pancréas et de rein : résultats métaboliques à long terme*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/4004185/659b86>, consulté le 13/05/2017

¹³⁵ *** *Diabète et greffe de pancréas*, disponible à l'URL suivante : <http://www.fondation-centaure.org/la-fondation/la-transplantation/diabete-et-greffe-de-pancreas/>, consulté le 13/05/2017

¹³⁶ *** *La greffe de pancréas dans le diabète de type 1 diminue-t-elle le risque podologique ?*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/18038843/1927ad>, consulté le 13/05/2017

-
- ¹³⁷ *** *Greffe de pancréas et d'îlots de Langerhans*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/23841087/ab4493>, consulté le 13/05/2017
- ¹³⁸ *** *Technique du prélèvement pancréatique pour l'isolement des îlots de Langerhans*, disponible à l'URL suivante : <http://booksc.org/book/3339148/44dd12>, consulté le 13/05/2017
- ¹³⁹ *** *Diabète de type 1 sévère : la greffe d'îlots fait mieux que les pompes à insuline externes sur les hypoglycémies*, disponible à l'URL suivante : <http://www.apmnews.com/>, consulté le 17/06/2016
- ¹⁴⁰ *** *Diabète : "le pancréas bio artificiel assurerait la sécrétion d'insuline"*, disponible à l'URL suivante : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-pancreas-bio-artificiel-assurerait-la-secretion-d-insuline-chez-les-diabetiques_18292, consulté le 13/05/2017
- ¹⁴¹ *** *Diabète : le pancréas artificiel bientôt testé chez l'humain*, disponible à l'URL suivante : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/diabete-le-pancreas-artificiel-bientot-teste-chez-l-humain_18293, consulté le 24/09/2015
- ¹⁴² *** *Diabète : un pancréas bio artificiel prometteur*, disponible à l'URL suivante : <https://www.sante-sur-le-net.com/diabete-pancreas-bio-artificiel-prometteur/>, consulté le 13/05/2017
- ¹⁴³ *** *Diabeloop, le pancréas artificiel "made in France" et pour bientôt*, disponible à l'URL suivante : http://francais.medscape.com/voirarticle/3602245_3, consulté le 13/05/2017

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

