

L'INSULINOTHÉRAPIE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

J.C. PHILIPS (1), R.P. RADERMECKER (1)

RÉSUMÉ : L'insulinothérapie du patient diabétique de type 1 a pour objectif d'assurer une qualité de vie, notamment éviter les hypoglycémies sévères, et une qualité d'équilibration glycémique, avant tout pour prévenir les complications à terme. Le schéma le plus approprié, appelé schéma basal-prandial ou basal-bolus, comporte une injection d'insuline à action rapide avant les 3 repas principaux, pour maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale, et une (ou éventuellement deux) injection d'insuline à action retard, pour assurer une couverture insulinique basale. Les analogues de l'insuline, à action ultrarapide (insuline lispro ou aspart) ou à action basale (insuline glargine ou detemir), offrent certains avantages pharmacocinétiques par comparaison aux insulines conventionnelles. Quels que soient le schéma et le type d'insulines utilisés, il est essentiel que le patient diabétique bénéficie d'une éducation poussée spécifique et s'astreigne à une autosurveillance glycémique régulière, de façon à pouvoir réaliser un véritable autocontrôle glycémique. L'insulinothérapie fonctionnelle s'inscrit dans cette dynamique.
MOTS-CLÉS : *Diabète de type 1 – Insulinothérapie fonctionnelle – Analogues de l'insuline*

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, on estime que son utilisation a permis de sauver plusieurs millions de vies de patients diabétiques de par le monde. Le diabète de type 1 résulte de la destruction complète (et jusqu'à présent définitive) des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas. Il en résulte une carence absolue en insuline (comme en témoigne la disparition du peptide-C), hormone indispensable à la vie. L'apport exogène en insuline devient alors crucial pour compenser le défaut de production endogène chez le patient diabétique de type 1 et assurer à la fois sa survie et une bonne qualité de vie.

Des progrès importants ont été réalisés récemment dans la production et les modalités d'administration de l'insuline. Les différents schémas ont pour but de mimer au mieux l'insulinosécrétion physiologique et de se rapprocher le plus près possible de la normoglycémie. Celle-ci est l'objectif thérapeutique prioritaire dans la prise en charge d'un jeune patient diabétique de type 1 afin d'éviter les redoutables complications chroniques de la maladie. Cependant, compte tenu des nombreuses imperfections du traitement insulinique conventionnel (1), cet objectif reste difficile à atteindre, surtout sur le

INSULIN THERAPY IN TYPE 1 DIABETES

SUMMARY : Insulin therapy of type 1 diabetic patients aims at insuring both a good quality of life, especially avoiding severe hypoglycaemia, and a good metabolic control, more particularly to prevent diabetic complications. The most appropriate insulin scheme comprises the injection of a short-acting insulin before each meal, to control postprandial hyperglycaemia, and one (or possibly two) injection of a long-acting insulin, to maintain adequate plasma glucose levels between meals and at night. Insulin analogues, with ultrashort activity (insulin lispro or aspart) or with a basal activity (insulin glargine or detemir), offer some pharmacokinetic advantages when compared to conventional insulins. What ever the insulin scheme and the type of insulin used, it is crucial that the diabetic patient benefits of a specific extensive educational programme and practices regularly home blood glucose monitoring, in order to adjust him or herself the antidiabetic treatment to reach near normoglycaemia. Functional insulin therapy may be part of this strategy.

KEYWORDS : *Type 1 diabetes – Insulin therapy – Insulin analogues*

long terme, et ne peut être approché que grâce à une insulinothérapie optimisée, tenant compte des progrès les plus récents dans le domaine.

Cet article décrit les schémas insuliniques permettant de se rapprocher le plus possible du modèle physiologique, présente les avantages potentiels des nouveaux analogues de l'insuline et insiste sur le concept de l'insulinothérapie dite fonctionnelle chez les personnes atteintes d'un diabète de type 1. Les aspects spécifiques de l'insulinothérapie chez l'enfant (2) et chez l'adolescent (3) sont envisagés dans deux articles séparés.

LE MODÈLE PHYSIOLOGIQUE ET LES DIFFÉRENTS SCHÉMAS INSULINIQUES

Le traitement idéal par insuline du patient diabétique de type 1 est celui qui mime les variations insuliniques du sujet sain : celles-ci sont suffisamment précoces pour limiter l'hyperglycémie post-prandiale et suffisamment brèves pour éviter les hypoglycémies entre les repas (4). La suppression de la production hépatique de glucose et la stimulation de l'entrée de glucose dans le muscle squelettique sont les éléments-clés de l'action anti-hyperglycémiant de l'insuline en période post-prandiale. La diminution progressive de l'insulinémie en parallèle à la glycémie, avec un retour à la normale 2 à 3 heures après ingestion d'un repas, permet au sujet normal de ne pas présenter d'hypoglycémie tardive, quelle que soit l'heure du repas suivant. Durant le jeûne nocturne, l'insulinémie se main-

(1) Résident-spécialiste, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques (Prof. A.J. Scheen), Département de Médecine, CHU de Liège.

tient remarquablement à des taux relativement bas, mais suffisants pour limiter la production hépatique de glucose et la lipolyse, permettant ainsi de prévenir l'hyperglycémie de fin de nuit (phénomène de l'aube) et une cétogenèse excessive (Figure 1).

L'insulinothérapie du patient diabétique de type 1, qui n'a plus aucune capacité sécrétoire en insuline, repose sur cette notion d'administration insulinique à chaque repas, tout en maintenant une imprégnation basale d'insuline entre les repas et la nuit. La terminologie de schéma «basal-prandial» ou «basal-bolus» fait référence à ce schéma d'administration d'insuline. Le recours à des stylo-injecteurs avec aiguilles siliconées ultra-fines a grandement facilité l'adhésion des patients diabétiques à ces schémas faisant appel à des multi-injections quotidiennes.

L'objectif théorique de la normoglycémie est cependant difficile à traduire sur le plan pratique, pour toute une série de raisons notamment liées à la voie d'administration (sous-cutanée plutôt qu'intra-portale) et aux caractéristiques pharmacocinétiques des insulines utilisées (1). La pharmacocinétique de l'insuline injectée dans le tissu sous-cutané ne permet pas une autorégulation aussi parfaite que celle observée chez le sujet non diabétique (5). La physiologie normale fait en sorte que l'insuline sécrétée par le pancréas atteint rapidement la circulation porte, et donc le foie de façon prioritaire. Pour avoir une efficacité métabolique comparable au niveau hépatique, un hyperinsulinisme périphérique est le prix à payer lorsque l'insuline est injectée en sous-cutané, en raison d'un circuit d'administration inversé. De plus, il est impossible de reproduire parfaitement la sécrétion physiologique d'insuline du sujet normal, autoréglée en fonction des variations instantanées de la glycémie.

La finesse d'adaptation de la cellule B en fonction des variations glycémiques n'est jamais égalée par les préparations d'insuline exogène dites rapides car celles-ci sont absorbées trop tardivement et restent trop longtemps dans le sang par rapport aux pics physiologiques. Quant aux préparations d'insuline dites de longue durée d'action, elles ne parviennent pas à maintenir ce taux d'insuline circulante remarquablement stable à distance des repas, notamment durant la nuit. Enfin, l'absorption sous-cutanée de l'insuline est susceptible de varier considérablement pour de nombreuses raisons (dont certaines restent mal connues), ce qui complique l'obtention de l'objectif thérapeutique et contribue à l'instabilité glycémique. Un problème

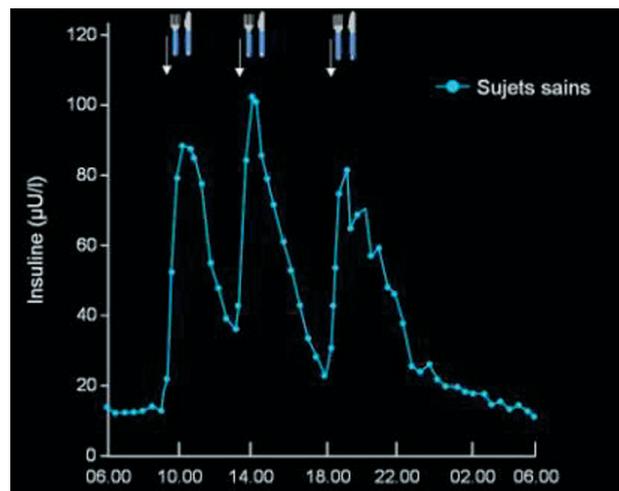


Figure 1. Exemple de sujets non diabétiques prenant 3 repas par jour. Les variations de l'insulinémie indiquent les pics induits par les repas (rapidement élevés et de courte durée) et le retour vers une insulinémie basale basse.

majeur lié à l'intensification des traitements insuliniques à la recherche de la normoglycémie est un risque hypoglycémique accru, qui peut parfois entraîner des accidents graves (6).

À côté du traitement par pompe à insuline (7), le schéma «basal-prandial», même imparfait, est considéré comme le «gold-standard» du traitement par insuline du diabète de type 1. Pour s'assurer du meilleur succès, il doit être couplé à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne et intégré dans une approche éducative multidisciplinaire intensive. Ce schéma s'est vu améliorer récemment avec l'introduction de nouveaux analogues de l'insuline dont la pharmacocinétique tend à se rapprocher davantage de la physiologie normale et permet de mieux reproduire la boucle de régulation «glucose-insuline».

LES DIFFÉRENTS TYPES D'INSULINE

À l'origine, l'insuline fut extraite de pancréas de bœuf ou de porc et purifiée par recristallisation. Dès les années 70, des techniques de purification plus adaptées (chromatographie) permirent de disposer de solutions moins immunogéniques, aboutissant à moins de réactions lipodystrophiques cutanées et à une moindre fréquence d'apparition d'anticorps anti-insuline. Un progrès supplémentaire a été apporté par la commercialisation des insulines humaines obtenues par la technique du génie génétique au début des années 80. Ce sont les seules insulines commercialisées en Belgique depuis le retrait de toutes les insulines animales. Ces insulines

humaines ont encore permis de réduire davantage les effets indésirables tels que réactions allergiques, pharmacocinétiques aberrantes (éventuellement liées à la présence d'anticorps), voire résistance à l'insuline.

Il existe de nombreuses préparations d'insuline, mais la pratique clinique nécessite deux grands types de préparations : les formes dites «rapides» qui couvrent les repas et les formes dites «à longue durée» d'action qui tendent à maintenir une imprégnation basale d'insuline entre les repas et durant la nuit. Dans les deux cas de figure, les analogues sont susceptibles d'apporter un avantage par rapport aux insulines conventionnelles (8). Le tableau I résume les différentes caractéristiques des insulines utilisées en clinique. Les insulines prémixées sont peu utilisées chez le patient diabétique de type 1, et plutôt réservées aux patients diabétiques de type 2. Leur utilité éventuelle sera présentée dans un autre article (9).

LES INSULINES RAPIDES «MEALTIME»

Elles comprennent les insulines naturelles solubles (ordinaires) et les analogues rapides de l'insuline (lispro et aspart) (Tableau I).

L'insuline humaine ordinaire ou soluble (Humuline Regular®, Actrapid®) a tendance à se dimériser, puis à former des hexamères, après son injection dans le tissu sous-cutané. Pour que l'insuline passe dans la circulation, les hexamères d'insuline doivent préalablement se dissocier. Le temps nécessaire à cette dissociation participe pour beaucoup dans le délai d'action de l'insuline rapide après injection sous-cutanée. Ainsi, le pic de concentration d'insuline rapide est retardé (45 à 120 minutes après injection), et ne correspond plus au pic précoce de sécrétion physiologique après repas du sujet non diabétique. Cette différence explique pourquoi il est conseillé aux patients de s'injecter l'insuline ordinaire environ 30 minutes avant les repas pour mieux prévenir et maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale. Par ailleurs, la durée d'action

des insulines rapides est de 4 à 6 heures, et l'hyperinsulinisme, persistant trop longtemps après l'injection, et parfois bien au-delà de l'absorption intestinale de glucose, peut conduire à des hypoglycémies à distance des repas. Cette particularité pharmacocinétique rend nécessaire la prise, parfois contraignante, de collations interprandiales et le respect des horaires des repas (notamment en fin de matinée). Pour pallier ces inconvénients, et grâce à la bonne connaissance de la structure de l'insuline et de son interaction avec son récepteur, des avancées technologiques d'ingénierie moléculaire ont permis de créer de nouveaux peptides mimant l'action de l'insuline. Ce sont les analogues de l'insuline.

Les analogues rapides de l'insuline (insuline aspart ou Novorapid®, insuline lispro ou Humalog®) sont dérivés de l'insuline humaine (8). Ils sont produits, respectivement, par inversion de l'acide aminé B29-Lys pour la lispro et par remplacement de l'acide aminé B28-Pro par de l'Asp pour l'insuline aspart (Figure 2). En modifiant les charges électriques, ces modifications sont responsables d'une dissociation rapide des hexamères spontanément après injection, ce qui résulte en une absorption, une action et une dégradation plus rapide de l'insuline. Ces analogues ont, dès lors, des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes. Ils ont, par contre, la même activité sur le récepteur à l'insuline et donc la même action pharmacodynamique hypoglycémiant intrinsèque.

Ces analogues sont absorbés plus rapidement que l'insuline soluble ordinaire et donnent un pic plasmatique d'insuline proche de la réponse post-prandiale du sujet sain. Lorsqu'ils sont injectés au moment de la prise du repas, ces analogues permettent de mieux contrôler l'hyperglycémie post-prandiale que l'insuline humaine ordinaire injectée 30 minutes avant le repas. Mieux, une injection d'analogue rapide 15 minutes après le début du repas exerce une action anti-hyperglycémiant aussi efficace que celle d'une injection d'insuline soluble 30

TABEAU I. PROFIL D'ACTION DES PRINCIPALES INSULINES UTILISÉES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

| | Début de l'activité (en min) | Pic de l'activité (heures) | Durée d'action (heures) |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Insulines «rapides» | | | |
| Soluble (regular) | 30-60 | 2-3 | 6-8 |
| Analogues rapides (lispro et aspart) | 20-30 | 1-2 | 3-4 |
| Insulines «basales» | | | |
| Insuline d'action intermédiaire (NPH) | 30-90 | 4-6 | 8-16 |
| Glargine | 40-100 | pas de pic | 16-24 |
| Detemir | plus de 120 | amorti (4-10) | 12-24 |

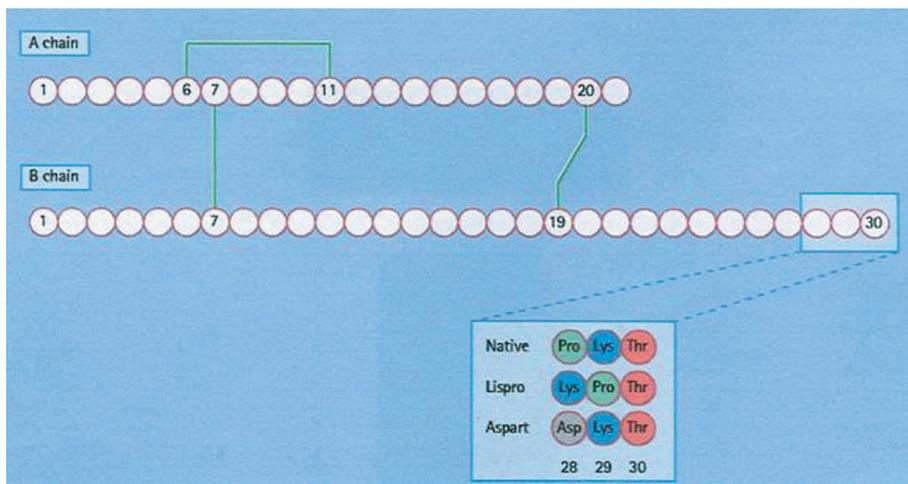


Figure 2. Structures des insulines analogues rapides, lispro et aspart, en comparaison avec l'insuline native humaine.

minutes avant le repas. Le fait de pouvoir injecter l'analogue juste avant le repas offre un avantage puisqu'il permet de combiner observance thérapeutique et qualité de vie. Ces analogues ont également une durée d'action moindre que l'insuline ordinaire et réduisent le risque d'hypoglycémie tardive (10). Dès lors, les collations ne sont plus indispensables et cet avantage peut avoir un impact positif sur la qualité de vie des patients. De plus, une moindre fréquence de phénomènes hypoglycémiques aide à préserver les défenses de la contre-régulation et à limiter le risque de mauvaise perception des hypoglycémies.

Le recours à ces analogues ultra-rapides de l'insuline ne s'accompagne pas nécessairement d'une diminution significative des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) (alors que l'hyperglycémie post-prandiale est mieux maîtrisée), sauf si les besoins en insuline basale sont également optimisés. Lorsque ceci est réalisé grâce à une injection sous-cutanée continue d'insuline (pompe à insuline) (7) ou via une adaptation du schéma basal d'insuline à longue durée d'action (voir ci-dessous), on peut espérer une diminution du taux d'HbA_{1c} de l'ordre de 0,5 % (11).

La sécurité de ces analogues est bien établie, y compris durant la grossesse, bien que ce ne soit pas encore une indication officiellement approuvée. Le coût modérément plus important par rapport à l'insuline ordinaire réduit l'utilisation à large échelle de ces analogues. En Belgique, ces insulines sont actuellement soumises à l'autorisation préalable du médecin conseil des mutuelles (renouvellement annuel de la demande par le généraliste ou le spécialiste, à condition que les patients soient inscrits dans une convention «autogestion du diabète») (12). Il est sans doute inutile de remplacer, de manière systématique, l'insuline ordinaire par ces ana-

logues rapides si la situation clinique ne le nécessite pas : patient observant bien les horaires de repas, ayant peu d'épisodes hypoglycémiques et maintenant une bonne équilibration au long cours. En pratique, lorsqu'un passage de l'insuline humaine ordinaire vers un analogue ultra-rapide est proposé, celui-ci peut se faire «dose pour dose». Les deux analogues commercialisés apparaissent équivalents et aucun avantage de l'un ou l'autre ne paraît justifier son emploi préférentiel (11).

LES INSULINES BASALES OU DE LONGUE DURÉE D'ACTION

Chez la personne non diabétique, l'homéostasie glucidique entre les repas et durant la nuit est régulée de manière fine par une sécrétion continue et faible d'insuline. Chez un patient diabétique de type 1, cet état basal correspond approximativement à 0,5-1,0 UI par heure. On perçoit, dès lors, l'importance d'une insulinothérapie basale aussi efficace et physiologique que possible. Ceci peut être obtenu grâce à trois possibilités thérapeutiques : l'injection deux (exceptionnellement 3 ou 4) fois par jour d'insuline intermédiaire ou retard conventionnelle, l'injection d'une (ou deux) doses d'un analogue de l'insuline de longue durée d'action et l'administration continue d'insuline rapide (ou ultra-rapide) par une pompe externe (7).

Les insulines conventionnelles de durée d'action intermédiaire (insuline NPH pour «Neutral Protamine Hagedorn», soit Humuline® NPH et Insulatard®) ont été inventées en 1936 et utilisées dès 1947. Cette préparation associe de l'insuline avec la protamine à un pH neutre qui forme un complexe insoluble d'apparence trouble blanchâtre (à bien homogénéiser avant toute injection). Les insulines dites «lentes» introduites au début des années 50 sont produites en ajoutant

des quantités variables de zinc (formes semi-lente, lente et ultralente). Les concentrations plasmatiques d'insuline et l'effet hypoglycémiant résultant augmentent progressivement, avec un pic 4 à 6 heures après l'injection, puis diminuent progressivement durant les heures suivantes, pour revenir aux valeurs de base environ 12-18 heures plus tard. Ce pic est souvent responsable d'hypoglycémies nocturnes, généralement en début de nuit si l'insuline NPH est injectée avant le repas du soir ou au milieu de la nuit si l'insuline est injectée au coucher. De plus, l'absorption cutanée de ces insulines est très variable, ce qui contribue certainement au manque de reproductibilité des glycémies, notamment au lever.

Les analogues «lents» de l'insuline sont apparus récemment sur le marché pour pallier ces deux inconvénients, une couverture basale imparfaite sur les 24 heures et une reproductibilité de résorption largement imparfaite.

L'insuline glargine (Lantus®), présentée en solution acide, forme des microcristaux insolubles lorsqu'elle est injectée dans le milieu sous-cutané à pH 7. La lente dissociation des microcristaux en complexes d'hexamères puis en monomères explique l'absorption retardée de la glargine dans la circulation sanguine. Après injection, la glargine adopte un profil plat et prolongé pour maintenir un certain degré d'imprégnation basale d'insuline durant environ 24 heures (13). L'absence de pic tel qu'observé avec les insulines lentes habituelles entraîne également un moindre taux d'hypoglycémies, en particulier nocturnes, ainsi qu'une diminution des variations glycémiques journalières, chez l'adulte et l'enfant. Un avantage important est que le profil de cette insuline permet une titration plus aisée de la dose d'insuline le soir, de façon à permettre un meilleur contrôle de la glycémie à jeun, tout en limitant le risque d'hypoglycémie en milieu de nuit. Enfin, un autre avantage potentiel est que l'insuline glargine peut être injectée à n'importe quel moment de la journée (et pas seulement au coucher), à condition de respecter le même moment d'un jour à l'autre, ce qui peut faciliter la vie de certains patients et contribuer à améliorer l'observance thérapeutique.

L'insuline detemir (Levemir®) devrait être prochainement disponible en Belgique (14). Les propriétés chimiques de cette nouvelle insuline lui permettent de se lier fortement à l'albumine dans le tissu sous-cutané et la circulation sanguine. Cette fixation, suivie d'une lente libération, explique sa plus longue durée d'action par comparaison à l'insuline NPH. Le profil de cette

insuline ne paraît pas modifié par une atteinte rénale ou hépatique, malgré d'éventuelles variations des concentrations d'albumine. Un des arguments principaux en faveur de cette insuline est sa meilleure reproductibilité et prévisibilité, ainsi qu'en atteste la nette diminution des variations intra-sujet des profils cinétiques. Par comparaison à l'insuline NPH, l'insuline detemir injectée au coucher réduit la variabilité des glycémies au lever, ce qui améliore la confiance du patient diabétique de type 1 vis-à-vis de la prise en charge de son diabète. Un autre avantage de l'insuline detemir, retrouvé dans toutes les études publiées même s'il est encore mal expliqué, est une moindre prise de poids lors d'une intensification de traitement par insuline, par comparaison à l'insuline NPH (phénomène non retrouvé avec l'insuline glargine). Par contre, l'insuline detemir a une durée d'action moins longue que l'insuline glargine de telle sorte qu'elle nécessitera probablement une administration deux fois par jour pour assurer une bonne couverture de 24 heures chez un certain nombre de patients diabétiques de type 1 (une injection par jour pourra sans doute être davantage recommandée dans le diabète de type 2) (9).

Des études visant à comparer ces insulines entre elles sont en cours afin d'évaluer l'impact en termes de sécurité (hypoglycémies notamment), de contrôle glycémique (HbA_{1c}) à court et long terme et de prise de poids. Des études prospectives de comparaison avec un système de perfusion continue d'insuline (pompe externe à insuline) sont également les bienvenues (7).

L'INSULINOTHÉRAPIE FONCTIONNELLE

Le schéma insulinaire basal-prandial, plus proche de la physiologie, constitue le traitement de choix pour la grande majorité des patients diabétiques de type 1. La gestion optimale de la maladie, et surtout de son traitement, par le patient lui-même est un but sans cesse recherché dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 1. Les patients sont censés adapter et corriger leur traitement insulinaire à chaque instant, dans le but de se rapprocher de la normoglycémie. Cependant, une approche dite «intensive», telle que décrite dans la littérature et plus particulièrement dans le DCCT («Diabetes Control and Complications Trial») (15), ne semble envisageable que pour une minorité de patients, en raison d'un nombre important de visites médicales et de conseils prodigués par téléphone, difficile à intégrer dans une activité clinique habituelle. De plus, la fréquence plus élevée d'hypoglycémies avec ce type d'approche

(hypoglycémies sévères multipliées par 3 dans le groupe intensif du DCCT) reste un frein pour bon nombre de patients (6,16). Enfin, il existe souvent une certaine incompréhension entre les objectifs à court terme du patient, qui juge son traitement et son état physique sur le moment même, et les objectifs à long terme du médecin, qui vise à retarder ou empêcher les complications chroniques du diabète au prix de contraintes immédiates, parfois mal perçues par le patient. Par exemple, le diabète et son traitement ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients, particulièrement en terme de restrictions alimentaires imposées par les régimes traditionnels. L'insulinothérapie dite «intensive fonctionnelle» est née de ce concept et se base sur l'hypothèse qu'il est possible de promouvoir une plus grande liberté alimentaire (et ainsi une meilleure qualité de vie) tout en gardant des objectifs métaboliques adéquats (17).

Différentes équipes dans le monde proposent, dès lors, des cours adaptés à certains patients diabétiques dans le but de leur apprendre à injecter la dose d'insuline la plus adéquate (le but étant la normoglycémie) en fonction de la quantité d'hydrates de carbone calculée par le patient lui-même avant la prise de son repas. Cette approche diffère du traitement intensif classique par le fait qu'un des objectifs est que le patient soit le plus autonome possible avec des visites dont la fréquence est compatible avec une activité médicale et paramédicale habituelle.

Les résultats publiés par les équipes proposant cette approche semblent prometteurs. Les données sur le court terme montrent une amélioration de l'équilibre glycémique (meilleure HbA_{1c}, avec une diminution moyenne de 1 % à 6 mois) avec, surtout, une absence de phénomènes hypoglycémiques plus fréquents ou plus graves. Malgré un nombre plus important d'autocontrôles glycémiques et parfois d'injections d'insuline, la qualité de vie semble meilleure sur base de nombreux questionnaires étudiant les différents aspects de celle-ci. Le fait d'élargir le régime alimentaire de ces patients n'influence pas de manière péjorative les différents risques cardio-vasculaires (poids corporel, pression artérielle, profil lipidique) (18,19).

Ces résultats encourageants engendrent, malgré tout, certaines interrogations. L'effet à plus long terme n'est pas encore bien connu (on observe, par exemple, une légère tendance à la hausse du taux d'HbA_{1c} après 6 mois). De plus, il est évident qu'il existe un certain biais de sélection puisque les patients recrutés pour ce genre d'approche sont particulièrement bien motivés et éduqués. Ces limites expliquent peut-

être pourquoi ce genre d'approche n'est pas courant en Belgique. Cette situation pourrait pourtant évoluer à l'avenir, notamment depuis qu'il est possible de placer des pompes à insuline capables de calculer un bolus préalable à un repas si le patient introduit certains éléments tels que la quantité de glucides ingérés (7).

CONCLUSIONS

Malgré le recours à des schémas d'insulinothérapie de plus en plus sophistiqués, le contrôle glycémique reste encore largement imparfait chez de nombreux patients diabétiques de type 1. Ce constat oblige le corps médical à une remise en question permanente qui doit faire avancer les sciences fondamentales et stimuler la recherche clinique. Bien sûr, les transplantations de pancréas, d'îlots de Langerhans ou de cellules B ainsi que les pompes implantables «intelligentes» font rêver les patients diabétiques. Cependant, la réalité actuelle est toute autre. Le traitement par multi-injections d'insuline est fastidieux et les résultats sont souvent insuffisants, particulièrement en terme de minimisation du risque hypoglycémique et de prévention de la macro- et microangiopathie. Le schéma basal-prandial est le «gold standard» à proposer en première intention à l'immense majorité des patients diabétiques de type 1, dans le cadre d'une éducation structurée et en combinaison avec une autosurveillance glycémique intensive. L'affinement de ce schéma avec une approche telle que l'insulinothérapie fonctionnelle est peut-être à envisager chez certains patients motivés et particulièrement bien éduqués. Enfin, les nouveaux analogues de l'insuline proposent certains avantages pharmacocinétiques et cliniques qui permettent d'améliorer la qualité de vie au quotidien, voire l'équilibre métabolique global. Jusqu'à une nouvelle révolution thérapeutique, plus de 80 ans après la découverte de l'insuline, c'est une superposition de petits progrès qui permettra d'approcher la normoglycémie de façon efficace et sûre et d'éviter l'apparition de complications au long cours chez de nombreux patients diabétiques de type 1.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ. — Essai de restauration de la boucle de régulation glucose-insuline chez le patient diabétique insulino-dépendant. *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 373-383.
2. Lebrethon MC, Philippart D, Rocour-Brumioul D, et al. — Le diabète de l'enfant et de l'adolescent. 1. Prise en charge par le Service Universitaire de Pédiatrie et la Cellule «Éducation-Diabète» en Pédiatrie. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 313-319.

3. Bourguignon J-P, Rocour-Brumioul D, Collard J, et al.— Le diabète de l'enfant et de l'adolescent : 2. Aspects particuliers chez l'adolescent. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 320-321.
4. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, et al.— Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA_{1c} in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 795-800.
5. Binder C, Lauritzen T, Faber O, et al.— Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care*, 1984, **7**, 188-199.
6. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
7. Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, Scheen AJ.— L'insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 329-334.
8. Hirsch IB.— Insulin analogues. *New Engl J Med*, 2005, **352**, 174-183.
9. Philips J-C, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 419-423.
10. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, et al.— Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*, 1997, **46**, 265-270.
11. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al.— Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes : continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia*, 2004, **47**, 1895-1905.
12. Nobels F, Scheen AJ.— Le rôle des centres de convention du diabète en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 619-623.
13. Scheen AJ.— Insuline glargine (Lantus.). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 110-114.
14. Chapman TM, Perry CM.— Insulin detemir : a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2004, **64**, 2577-2595.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
16. Bott S, Bott U, Berger M, et al.— Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*, 1997, **40**, 926-932.
17. Grimm J-J, Hegar K, Berger W.— L'insulinothérapie « fonctionnelle » chez le diabétique de type 1. In : *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 2000, 145-154.
18. DAFNE Study Group.— Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*, 2002, **325**, 746-751.
19. Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, et al.— Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care*, 1995, **18**, 625-630.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Docteur Jean-Christophe Philips, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.