



# DIABETE DE TYPE 1

Epidémiologie, physiopathologie, prise en charge thérapeutique (protocoles d'insuline, pompes, insulinothérapie fonctionnelle)

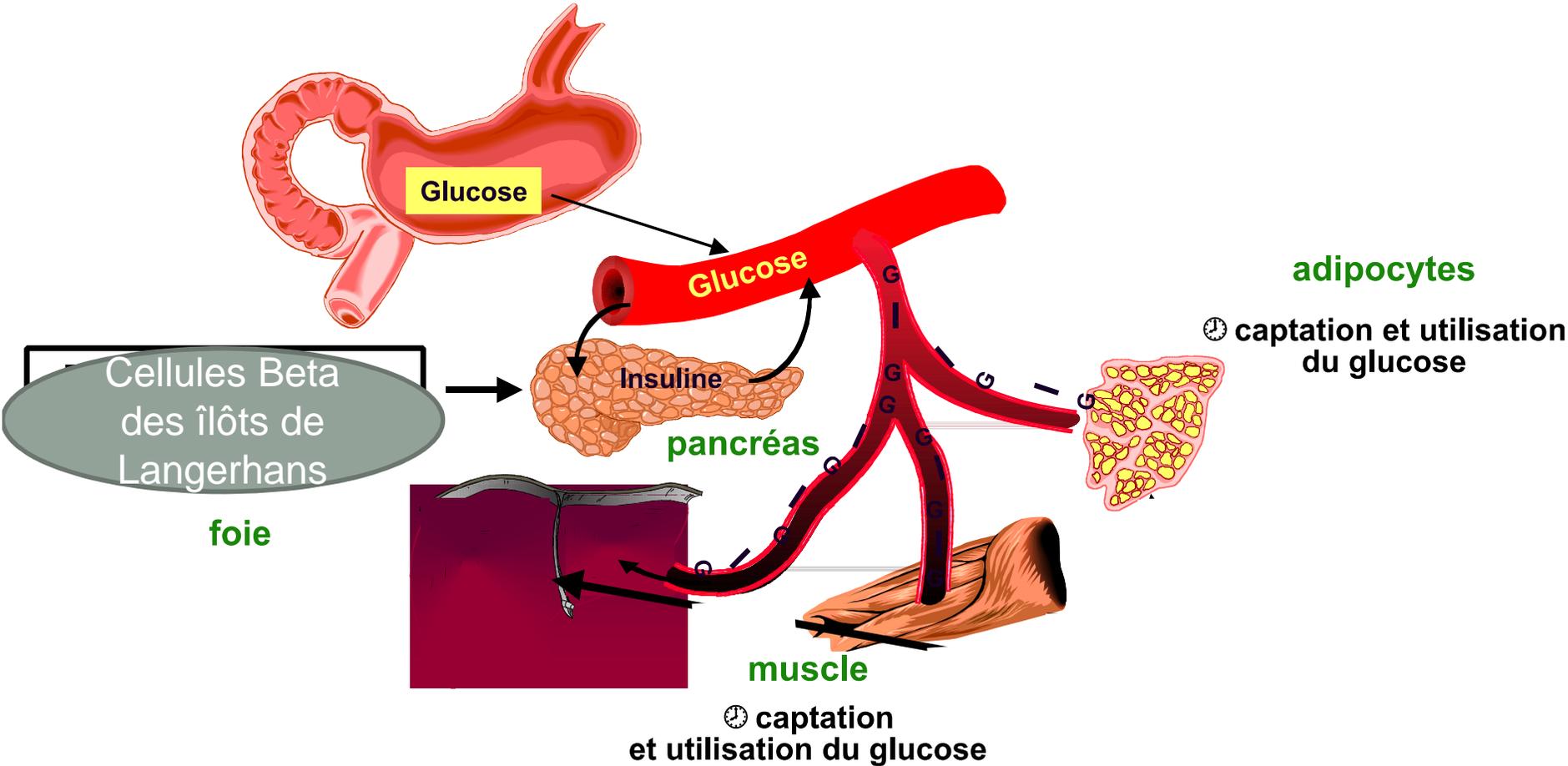
---

**Dr Bernard Colle**  
**Service d'endocrinologie-diabétologie-  
médecine interne**  
**HIA Desgenettes**  
**Lyon**

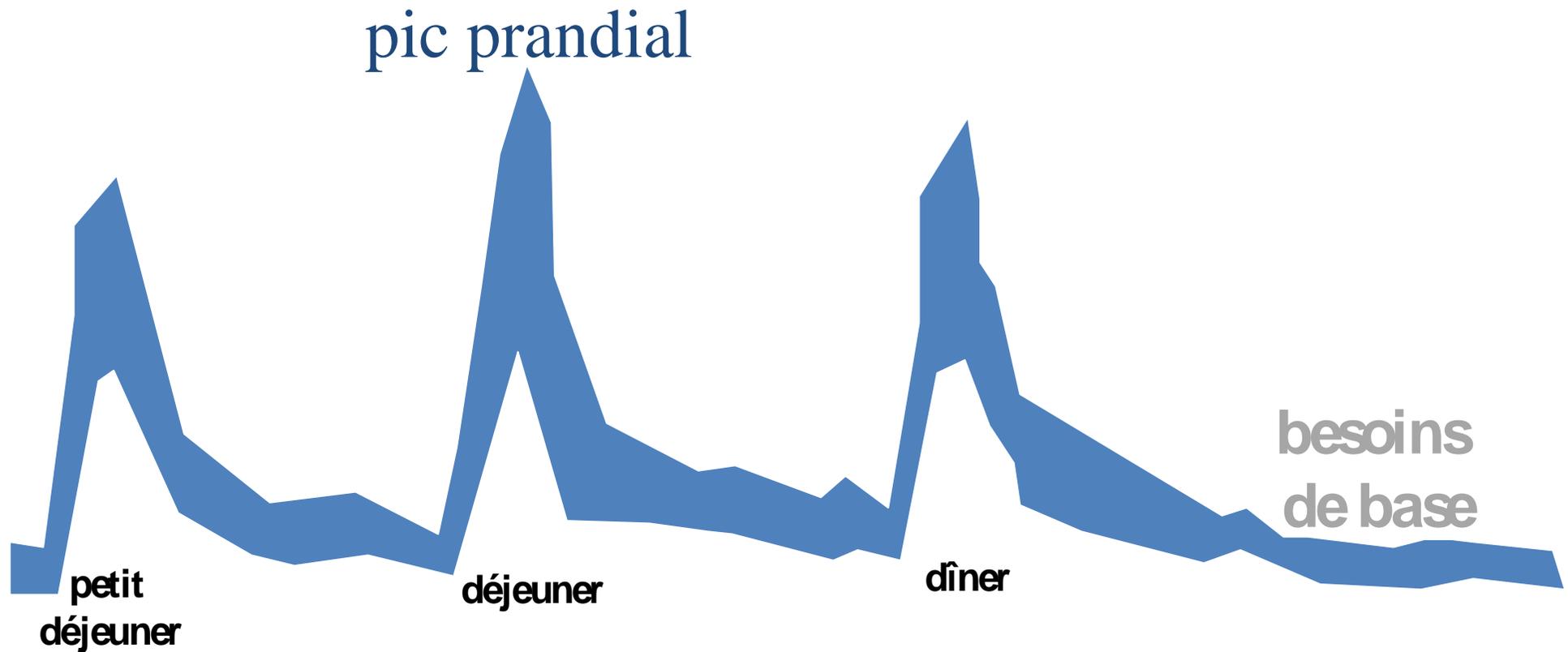
## Liens d'intérêts

- En qualité d'orateur, expert, investigateur, conseiller, invité à des congrès, pour les 5 dernières années et pour les laboratoires:
  - **Astra Zeneca**
  - **Lilly**
  - **Msd**
  - **Novartis**
  - **Novo nordisk**
  - **Sanofi**
  - **Takeda**
  - **Vitalaire**

# Rappel physiologique



# Insulino-sécrétion physiologique



# Epidémiologie

- DT1  $\approx$  150000 patients en France
- Incidence  $\approx$  7.8 / 100000 par an
- Environ 5% des diabètes
- En augmentation constante, surtout chez le petit enfant

# Prévalence du DT1 en Europe

Gradient Sud- Nord

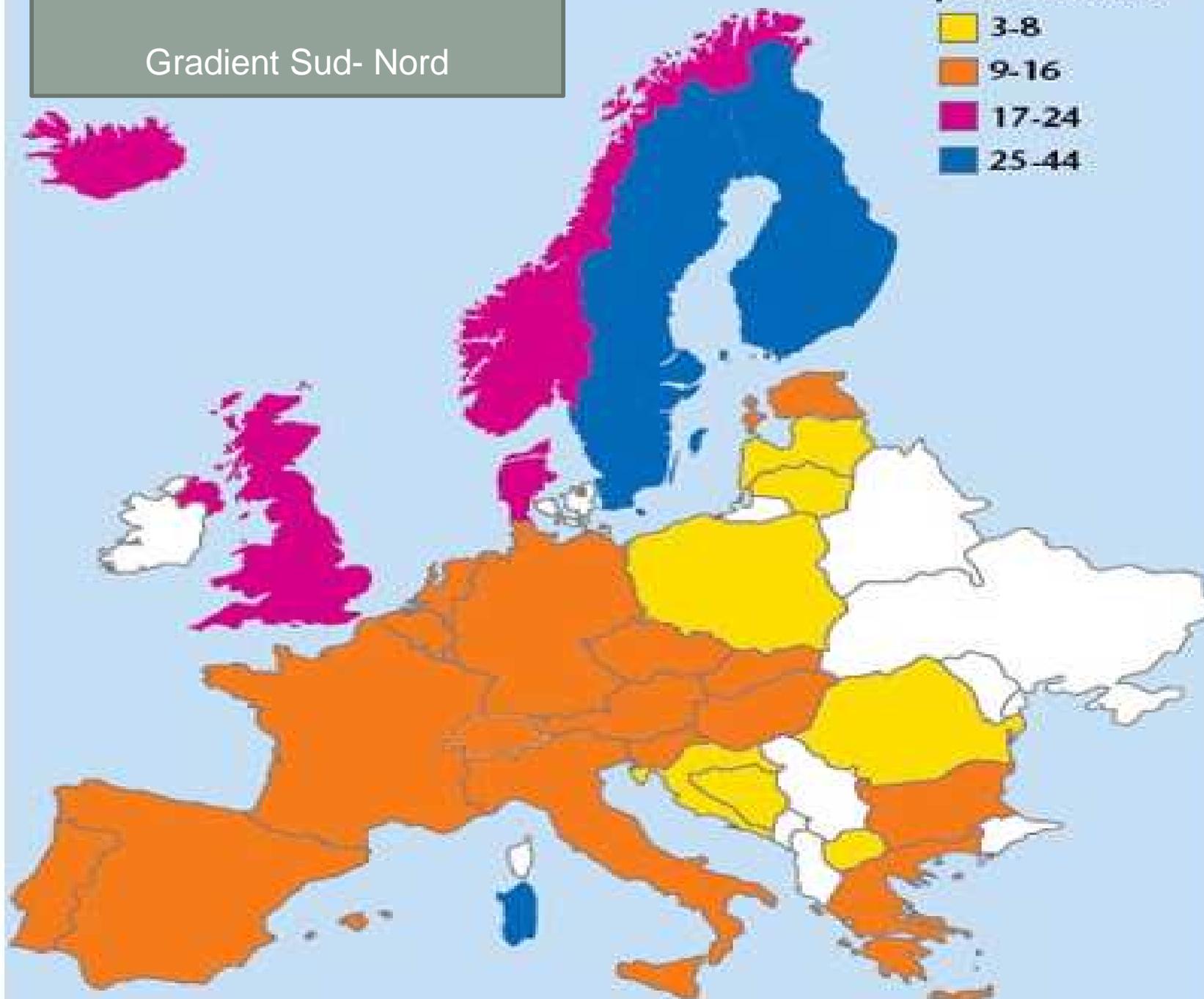
Nombre de cas  
pour 100 000.

3-8

9-16

17-24

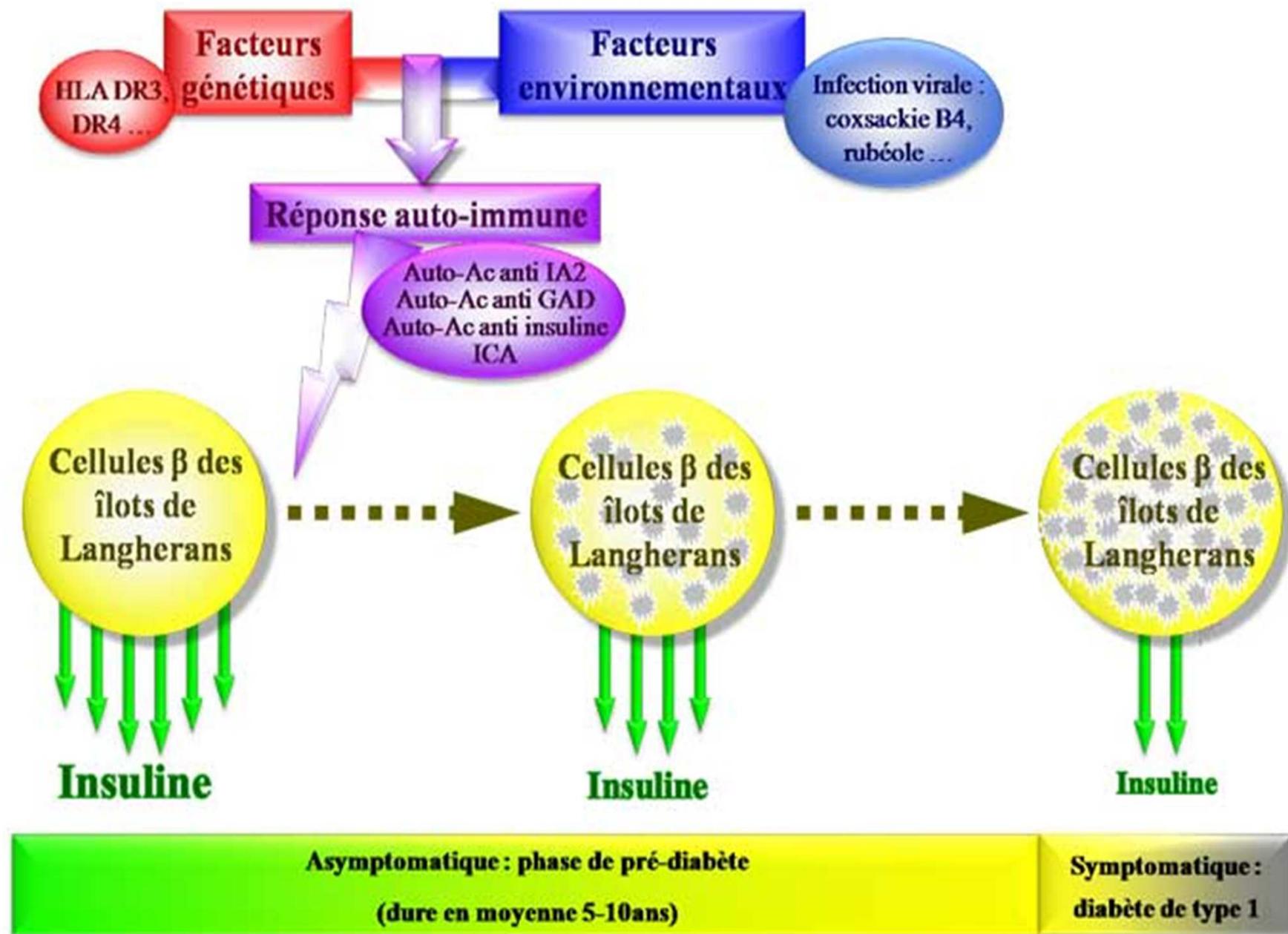
25-44

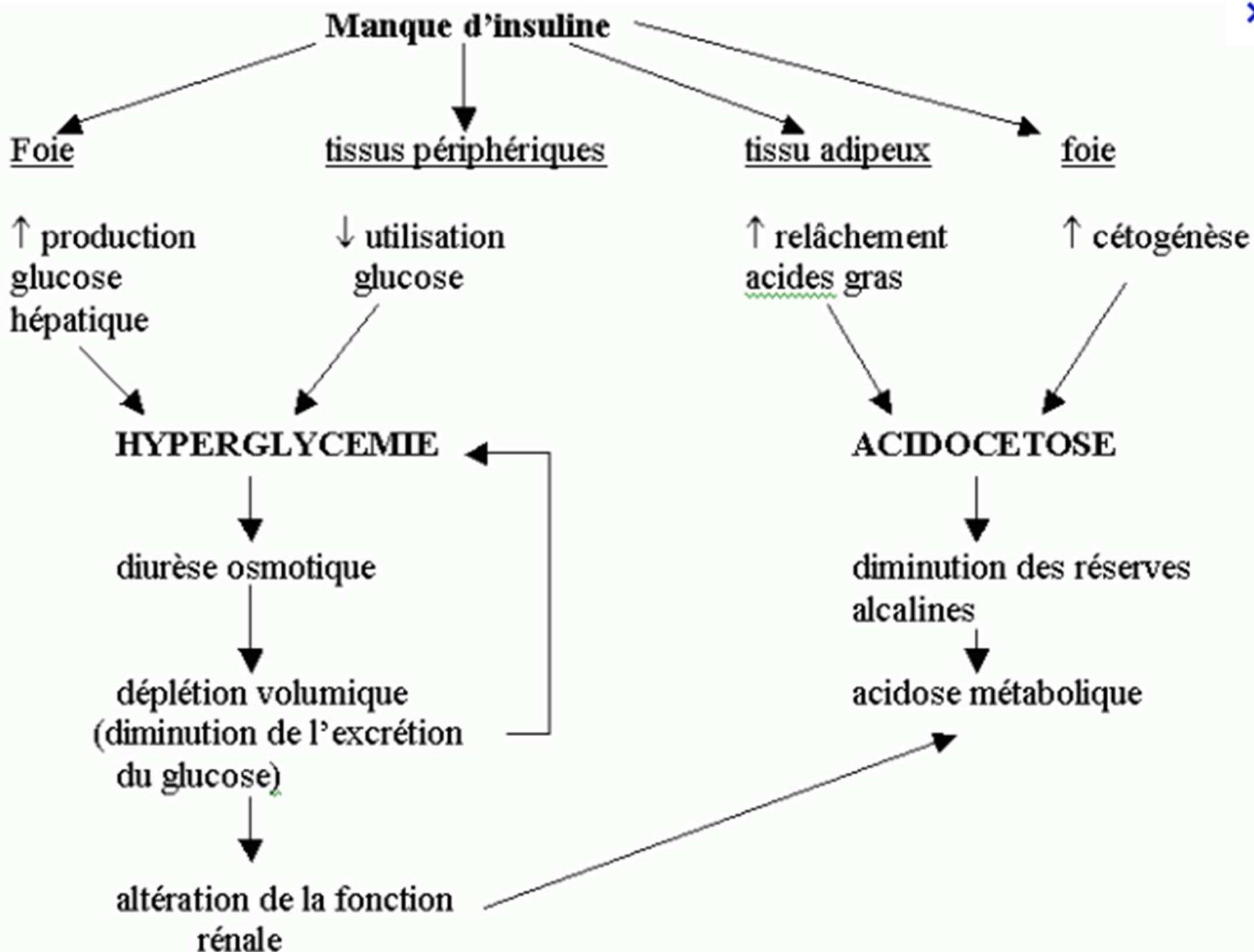


# Une pathologie auto-immune

- Destruction silencieuse des cellules Beta
- Auto-Ac spécifiques (anti-Gad, anti- Ia2)
- Antigène(s) inconnu (s), hypothèses nombreuses (virales, protéines du lait de vache, etc)
- Prédisposition génétique faible ( HLA DR3, DR4))
- **DT1 auto-immun = Type 1 a (ancien DID)**
- A distinguer de: - DT1 b (non auto-immun)
  - - Diabète de « l'africain »
  - - Diabète secondaire
  - - Mody-diabètes
  - - Diabète de type 2 insulino-requérant

# Diabète de type 1 : physiopathologie





# Circonstances de découverte du DT1

- Le + svt, enfant, adolescent, adulte jeune,
- Plus rarement, adulte voire sujet âgé,
- Facteur déclenchant (infection, stress, etc)
  
- - symptômes d'insulinopénie (soif, polyurie, perte de poids)
- Ou - acido-cétose
- voire coma diabétique
  
- -Plus rarement; « simple hyperglycémie asymptomatique » = LADA ( latent auto-immun diabetes in adult)

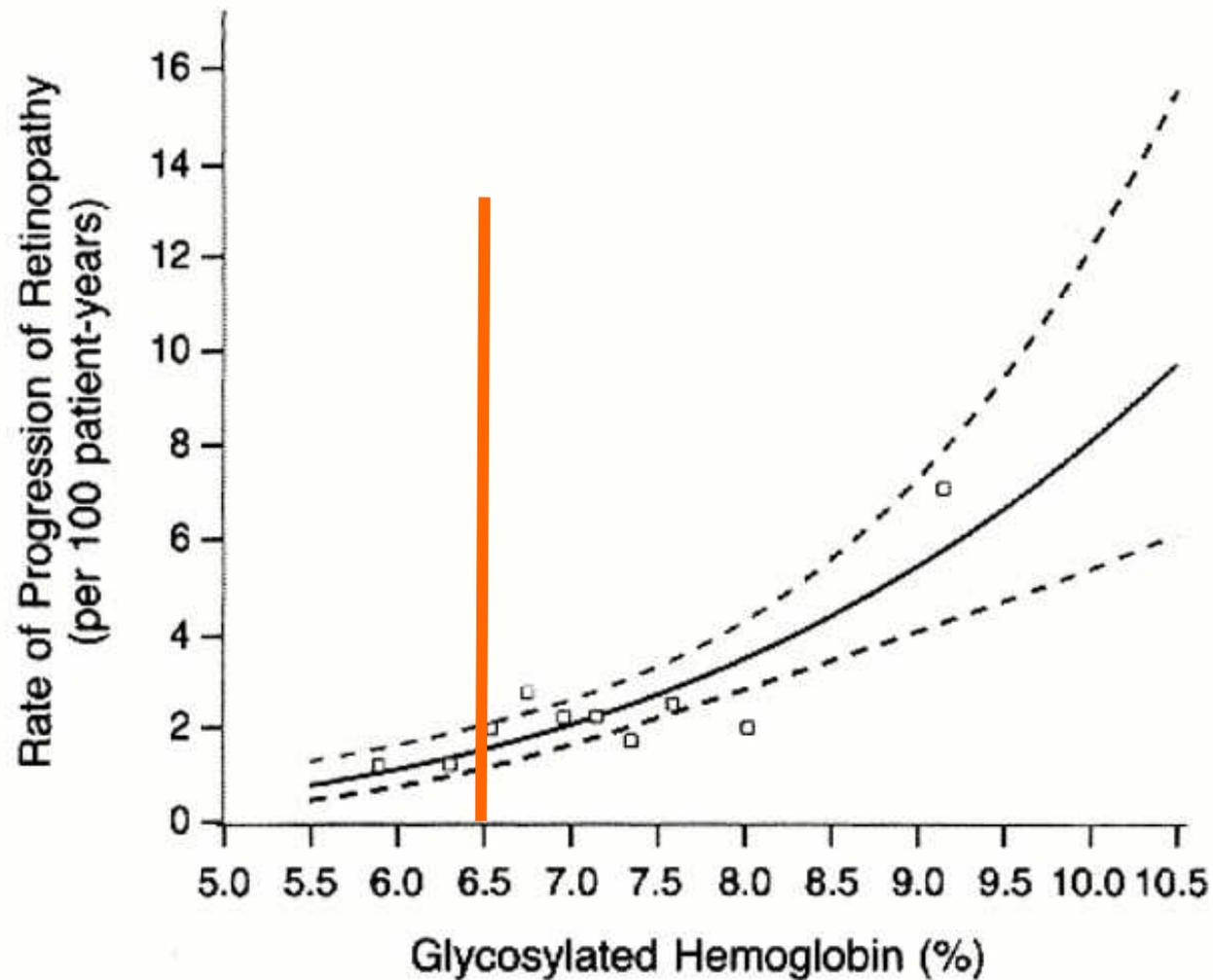
# Le diagnostic est facile

- Glycémie élevée
- Glycosurie  $\pm$  cétonurie ou cétonémie
- Parfois déshydratation  $\pm$  IRA
- Prise en charge (svt en urgence)  $\longrightarrow$  INSULINE IV + hydratation
- Puis mise en place protocole optimisé d'insulinothérapie + EDUCATION THERAPEUTIQUE
- Ultérieurement, la positivité des Ac anti Gad et anti-Ia2 confirmeront le dg de DT1

# La prise en charge actuelle du DT1

- 1- les objectifs
  - - la normoglycémie (Gaj entre 0.80 et 1.20g/l, des Gpp entre 1,20 et 1.60g/l, une Hba1c  $\neq$  6.5%)
  - - la prévention des hypoglycémies (sévères, nocturnes)
  - - l'absence à long terme de CPK micro et macro-vasculaires
  - - « une vie normale »

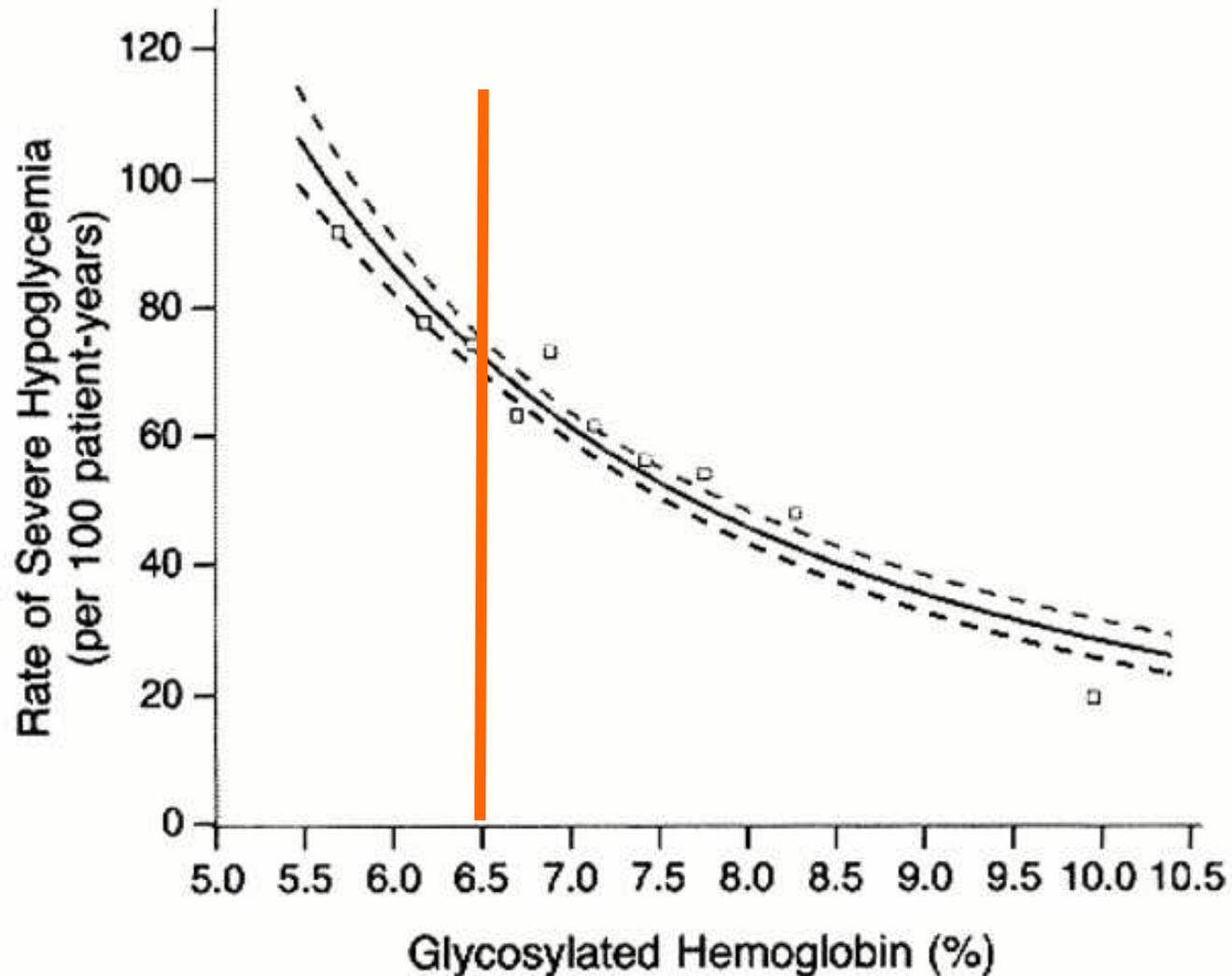
# Pourquoi ?



DCCT, NEJM 1993

**réduction des complications**

# mais risque augmenté d'hypoglycémie



# La prise en charge du DT1

- 2- Les outils du traitement

- 

- - l'insulinothérapie **optimisée** (protocole à 4 ou 5 injections d'insuline/j ou par pompe)

- - l'auto-surveillance glycémique discontinuë (voire continue par capteurs pour les pompes)

- - l'éducation thérapeutique =  
**INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE**

- - des traitements d'exception (greffe de pancréas, greffe d'ilôts)

- - des espoirs (« boucle fermée », insuline inhalée, orale, etc)

-

# Les insulines

- Insulines ultrarapides
- **Insulines rapides : c'est l'insuline humaine, pas si rapides que ça !**
- Insulines intermédiaires : NPH
- Insulines lentes



Mélanges d'insuline intermédiaire

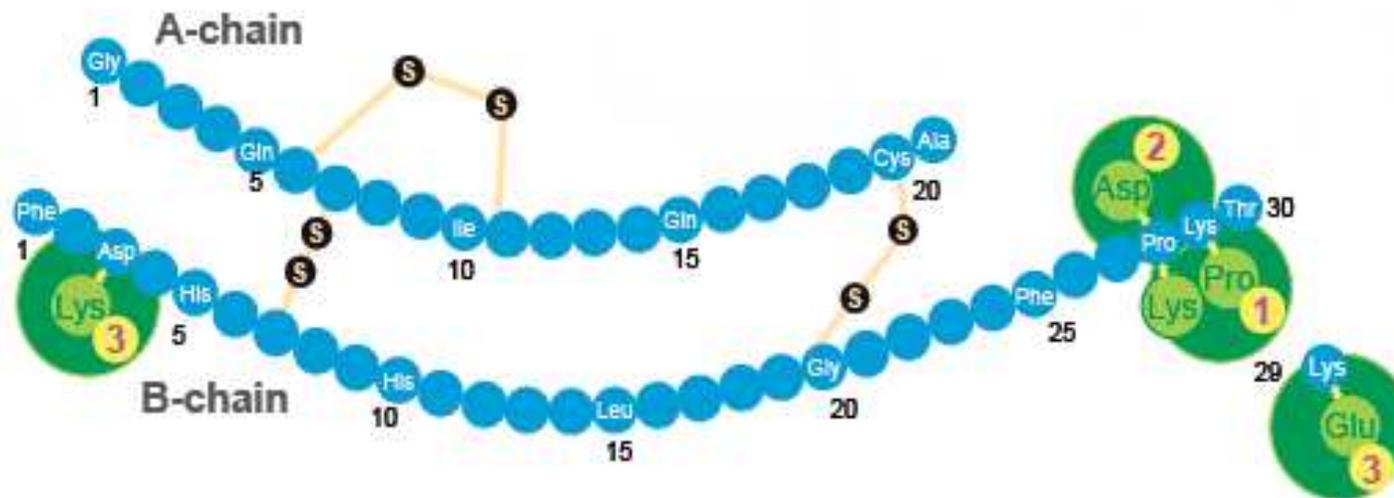
- Avec une insuline ultrarapide
- Avec une insuline rapide

# Durées d'action des insulines

	Insuline	Début de l'action	Pic d'action	Durée d'action
UR	<b>Analogues ultra-rapides</b>	5-15 min	1-2 h	4 h
	Humalog® (Lilly)			
	Novorapid® (Novo Nordisk)			
	Apidra® (Sanofi)			
R	<b>Insulines rapides (humaine)</b>	30-45 min	2-3 h	5-8 h
	Umuline® (Lilly)			
	Actrapid® (Novo Nordisk)			
I	<b>Insulines intermédiaires</b>	2-4 h	4-8 h	8-16 h
	Umuline NPH® (Lilly)			
	Insulatard® (Novo Nordisk)			
L	<b>Analogues lents</b>	2h	pas de pic	24 h (ou -)
	Lantus® (Sanofi)			
		Levemir® (Novo Nordisk)	2h	pic (dose dépendant)

# Analogues ultrarapides de l'insuline

## Human insulin



### Insulin lispro

Proline and lysine reversed  
at B28 and B29

#### 1 Insulin lispro

Humalog®  
(Lilly)

### Insulin aspart

Aspartate at B28  
instead of proline

#### 2 Insulin aspart

Novorapid®  
(Novo Nordisk)

### Insulin glulisine

Lysine at B3  
instead of Aspartate  
Glutamate at B29  
instead of lysine

#### 3 Insulin glulisine

Apidra®  
(Sanofi)

# Analogues lents de l'insuline

## Human insulin



### Insulin glargine

Glycine at position A21; Addition of two arginines at end of B-chain

#### 1 Insulin glargine

Lantus®  
(Sanofi)

### Insulin detemir

Fatty acyl at position B29  
B30 threonine removed

#### 2 Insulin detemir

Levemir®  
(Novo Nordisk)

# Les mélanges d'insulines

- **Insulines ultrarapides** (NovoRapid, Humalog, Apidra)



- **Insulines rapides** : pas si rapides que ça !



- Insulines intermédiaires : NPH, Insulatard, Basale



- Insulines lentes (Lantus, Levemir)

## Mélanges d'insuline intermédiaire

NOVOMIX 30,50,70

- Avec une **insuline ultrarapide**

Exemple, Novo Nordisk : NovoMix<sup>®</sup> 30 = 30% de NovoRapid<sup>®</sup> et 70% d'Insulatard<sup>®</sup> de NovoRapid<sup>®</sup> protamine



- Avec une **insuline rapide**

Exemple : Profil 30 = 30% d'insuline rapide et 70% d'insuline lente NPH

PROFIL 30  
COMB 25, 50

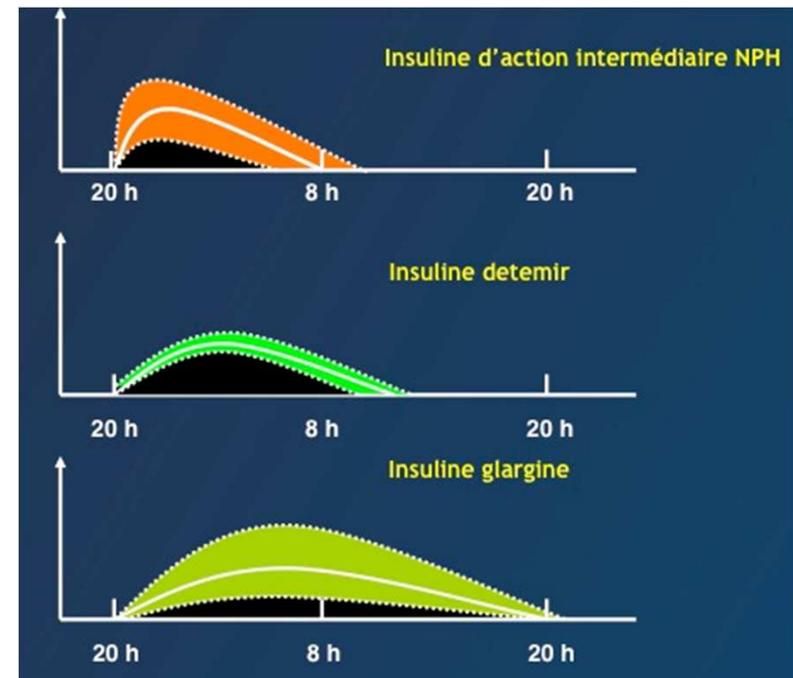


Pour savoir quelle proportion de rapide (qu'elle soit ordinaire ou analogue) contient le mélange, il faut lire le chiffre qui suit le nom de l'insuline. Ainsi une insuline Mixtard 30 contient 30% d'insuline rapide.

## Bénéfices de analogues lents (glargine, détémir) vs NPH

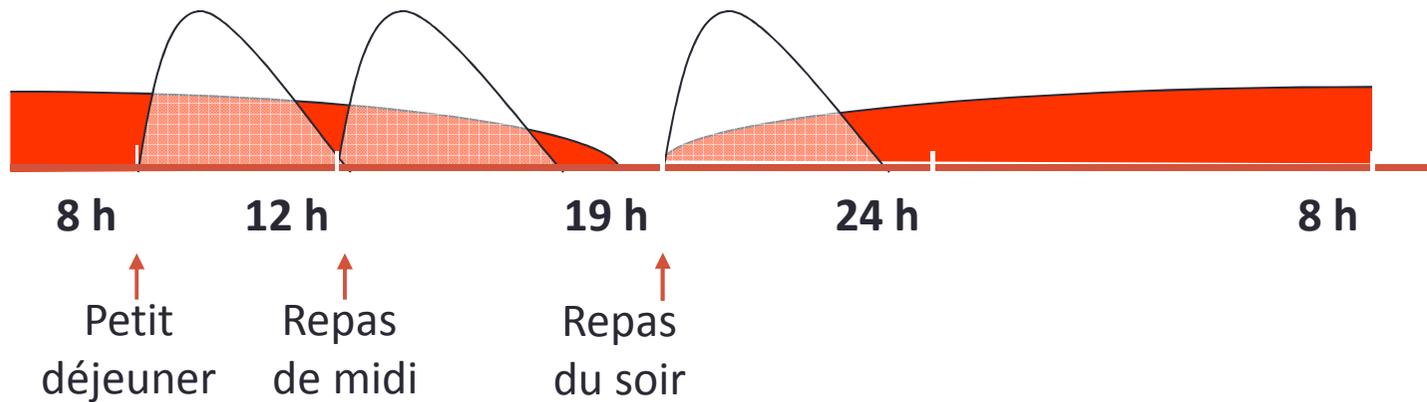
- Durée d'action prolongée
- Cinétique plus régulière, sans pic
- Bonne reproductibilité inter- et intra-individuelle
- Réduction du risque d'hypoglycémie nocturne
- Pas de remise en suspension
- Flexibilité (horaires d'injection)
- Moindre prise de poids (détémir)

**'Titration'  
plus facile**  
(ajustement des doses  
selon GAJ)

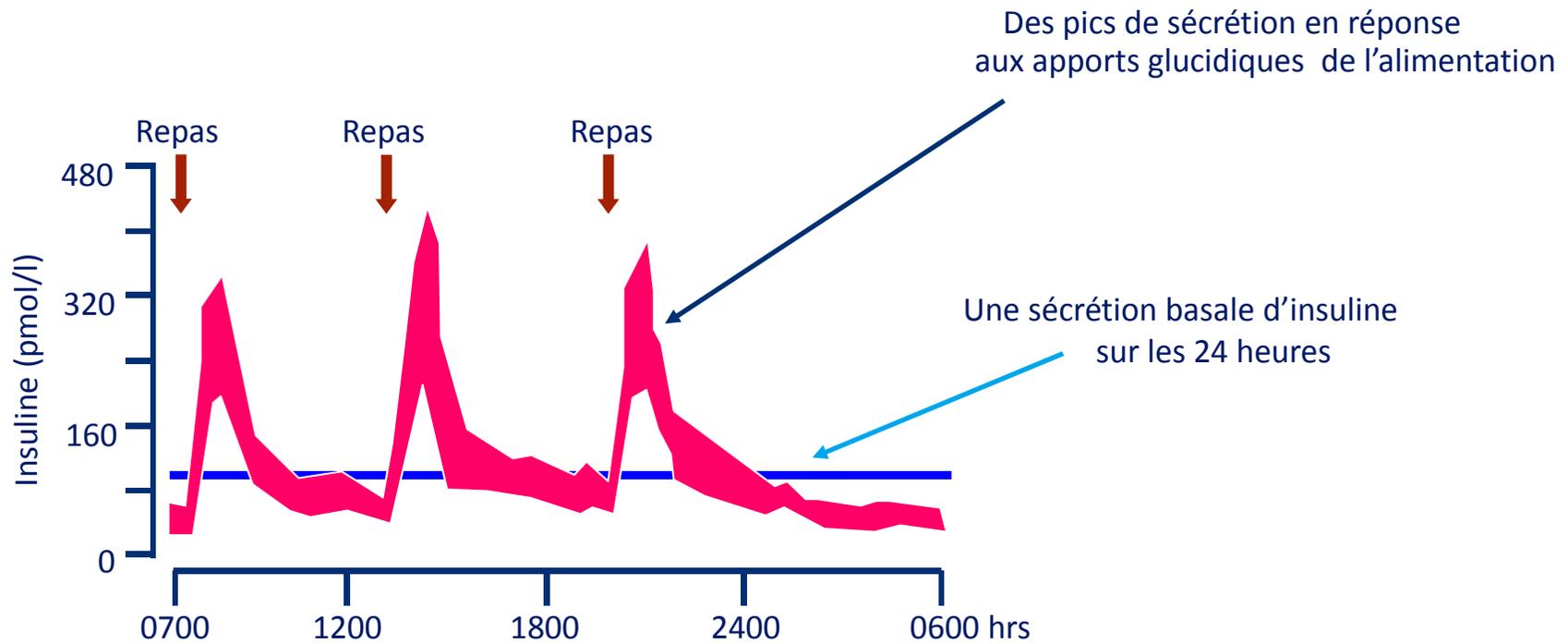


## Schémas insuliniques intensifiés personnalisés de type basal bolus

4 voire 5 injections par jour : 3 analogues rapide + 1 à 2 injections d'analogue lent



# Objectif du schéma basal-bolus : reproduire la sécrétion physiologique d'insuline



# Evènements indésirables

- La seule problématique; l'hypoglycémie
  - la prévenir, la reconnaître, la traiter.
  - protocole de resucrage
    - per os
    - Glucagon
    - Glucose 30%

Exceptionnellement; allergie à l'insuline

Réduction +++ des lipodystrophies depuis l'utilisation des insulines de synthèse



# L'insulinothérapie Fonctionnelle

---

Pour Qui ?

Pourquoi ?

Comment ?



# POUR QUI ?

- Tous les DT1 sans exception
- 3 impératifs néanmoins:
  - volontaires (ils le sont tous .....)
  - sous schéma basal-bolus ou pompe (ils le sont quasiment tous)
  - absence troubles cognitifs ou barrière linguistique

## POUR QUI ? (suite)

- Idéalement, pas plus de 8 patients par session
- Tous les âges
- Diabète ancien (>20 ans) ou récent (<3 mois)
- Pour les DT1 récents, problème éventuel de « la lune de miel »
- Possibilité de « redoubler » pour ceux qui ont « échappé » ou ont des difficultés

# Comment ? un peu d'histoire

- **en Autriche Waldshaul et Howorka et coll. milieu des années 80**  
insulinothérapie fonctionnelle  
« Phases of functional, near normoglycémique insulin substitution »

gestion séparée des besoins en insuline de base et prandiaux

- **école de Dusseldorf: W Berger et coll début des années 80**  
insulinothérapie flexible

devenir diabétique de type 1 ne pouvait et ne devait imposer un changement de personnalité ni une modification du mode de vie

1990- 97; BÂLE, Programmes ambulatoires

en France : 1998, mise en place progressive  
(avec des leaders; GRIMALDI à PARIS.....)

A Lyon: depuis 2002



1990- 97; BÂLE, Programmes ambulatoires

en France : 1998, mise en place progressive  
(avec des leaders; GRIMALDI à PARIS.....)

A Lyon: depuis 2002



# **l'insuline de BASE**

- **ou l'insuline pour VIVRE**
- **Indispensable** pour assurer les besoins vitaux : cœur, respiration ...
- **si arrêt** = cétose puis acidose puis réanimation

# **l'insuline de BASE**

- assurée par les **analogues lents**:  
Lantus et Levemir
- ou bien par une pompe à insuline
- évaluée par **l'épreuve de jeûne**

# l'insuline pour MANGER

- déterminer les besoins en insuline aux repas = prandiaux = ou pour manger
- il s'agit de la dose **d'insuline rapide** (Humalog, Novorapid, Apidra) ou de la pompe calculée en fonction de la **quantité de glucides aux repas**

# l'insuline de CORRECTION

- l'insuline de correction ou de compensation
- si la glycémie est trop élevée avant un repas, on fait un supplément d'insuline pour la ramener au niveau souhaité
- **= soigner sa glycémie**
- déterminer de combien 1 UI d'insuline fait baisser la glycémie ?

# insuline pour vivre



**insuline  
pour manger**

**insuline  
de correction**

# Intérêt de l'insulinothérapie fonctionnelle

## Des résultats sur l'équilibre glycémique :

- une amélioration de l'HbA1c... tant que le principe est bien appliqué !
- une diminution de la fréquence des hypoglycémies et des hypoglycémies sévères
- une quasi disparition des épisodes d'acidocétose sans déséquilibre alimentaire, sans prise de poids.

# Intérêt de l'insulinothérapie fonctionnelle

## les avantages

- une liberté horaire pour les repas
- la possibilité de « sauter » un repas sans risque d'hypoglycémie (chez l'adulte)
- la possibilité de participer aux repas festifs, de prendre un goûter... amenant à une liberté alimentaire tout en respectant l'équilibre alimentaire.
- une correction plus « facile » des hyperglycémies à distance des repas.

# Intérêt de l'insulinothérapie fonctionnelle

## Et surtout

- une plus grande confiance en soi parce que « JE SAIS COMMENT ÇA MARCHE »

- une amélioration de la qualité de vie, on ne se sent plus « handicapé » par le diabète (ce sont leurs termes)

**« Le traitement s'adapte à mon mode de vie »**

# POURQUOI ?

- Education à « l'ancienne » que l'on ne devrait plus voir: **le médecin décide des doses d'insuline**
- Education conventionnelle: **le patient adapte son mode de vie au diabète**( on adapte l'insuline rapide sur le delta glycémique de la veille)
- IF: **le patient adapte son diabète à son mode de vie**

# L' IF: Comment ?

- Une évolution permanente issue de notre expérience
- durée: initialement 3jours et demi, désormais 4 j et demi en hospitalisation
- meilleure formalisation de l' éducation thérapeutique (diagnostic éducatif, contrat d' objectifs, évaluation .....)
- Suivi glycémique sur 4j par capteur s/c depuis 2 sessions

## PROGRAMME INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

### LUNDI :

- 9h à 10h : Réunion informations ; déroulement de la semaine ;
- 10h – 12h : Diagnostic éducatif individuel ; pose de capteurs de glycémie
- 12h : Début de l'épreuve de jeûne glucidique, repas en chambre
- 14h à 15h : Suite diagnostic éducatif individuel
- 15h à 17h : Réunion intervenants pour définir les objectifs thérapeutiques

### MARDI :

9h -10h30 : Evaluation adaptation de la glycémie basale  
10h45- 12h00 : Education thérapeutique concernant l'insuline rapide aux repas  
12h : Repas en commun ; insuline rapide comme habituellement  
14h -16h30 : Diététiciennes. *Atelier à définir*

### MERCREDI :

9h – 10h30 : Evaluation adaptation Basale et Rapide  
10h45-12h : Diététique. *Atelier à définir*  
12h : repas en commun  
13h30- 14h30 : Atelier Hypoglycémie  
14h45 -16h30 : Pesée, Diététiciennes.

### JEUDI

9H- 10H30 : Evaluation adaptation Basale et Rapide  
10h45 – 12h : Diététique. *Atelier à définir*  
12h00 : Repas en commun  
13h30 – 14h30 : Atelier Hyperglycémie  
14h45 – 16 h 30 : Atelier Diététiciennes.

### VENDREDI

9h- 10h30 : Résolution de problèmes ; évaluation de groupe  
10h45h-11 h 30 : Réponses aux questions  
11h30 – 12h : Evaluation du programme  
12h : Repas en chambre puis sortie

# Les messages que le patient doit retenir

- **1- La dose d'insuline basale (ou les DB d'une pompe), une fois fixée, est stable**
- **2- les doses d'insuline rapide, pré-prandiales, sont variables et calculées à partir de 3 éléments:**
  - la ration de glucides (par portions de 10g)**
  - la glycémie d'avant le repas**
  - l'activité physique éventuelle prévue**

# Jeûne aglucidique

- Sur 24h, du lundi midi au mardi matin compris
- Insuline basale ou débits de base d' une pompe « comme d'habitude »
- Pas d'insuline rapide sauf pour correction selon protocole par IDE du service
- Contrôles glycémiques X 8 points ou désormais profil glycémique par capteur
- Commentaires individualisés tous les matins en salle de cours

# ADAPTATION DES DOSES D'INSULINE RAPIDE ET DES BOLUS

- - Rappel des objectifs glycémiques post prandiaux (pas de consensus sur l'heure: 2h, 1h30,3h ?? après le repas)
- - à partir du mardi midi, on utilise les coeff de sensibilité à l'insuline
  - **1U/10g de glucides à midi**
  - **1,5 U/10g de glucides le soir**
  - **2U/10g de glucides le matin**
- Si doses habituelles « trop éloignées » des besoins théoriques, on fait la dose habituelle et « on voit » !!

# Evaluation pratique des résultats glycémiques

- **Chaque matin (mardi au vendredi, ≈1h30)**
- **-Affichage pour chaque patient de la courbe glycémique des 24h qui précèdent**
- **-Commentaires sur les résultats des Gaj et des Gpp, des éventuelles hypo et resucrages**
- **- On propose progressivement l'application des coefficients de besoins en insuline rapide pour le PDJ, le repas de midi et du soir en fonction des résultats glycémiques**

# ORDONNANCE DE SORTIE (exemple)

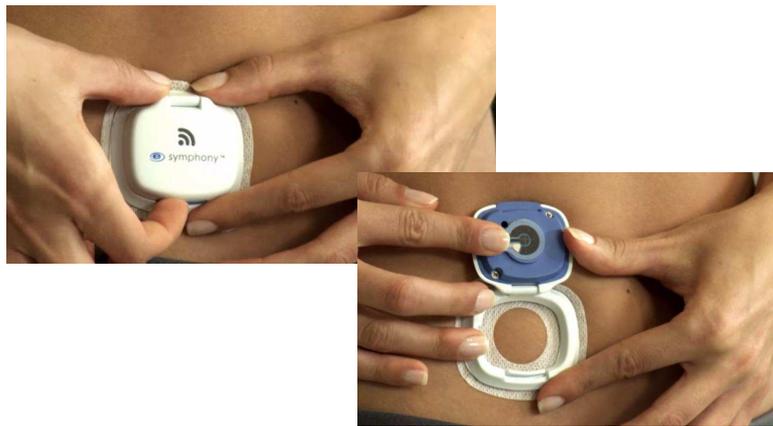
- **1- Insuline basale**
  - 24 u le soir au coucher (par ex)
- **2- Analogue rapide de l'insuline**
  - 2U pour 10 g de glucides au pdj
  - 1U pour 10 g de glucides à midi
  - 1,5U pour 10g de glucides le soir
  - Faire 1U pour corriger la glycémie de 0.5g
- 3- Aiguilles
- 4- Bandelettes + Lancettes
- 5- Ketodiastix
- 5- Glucagen

# Pompes à insuline et surveillance continue de la glycémie

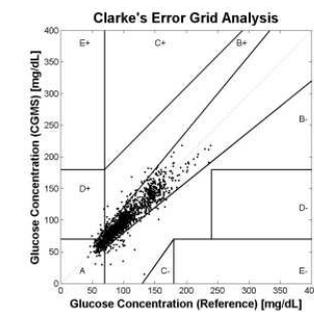
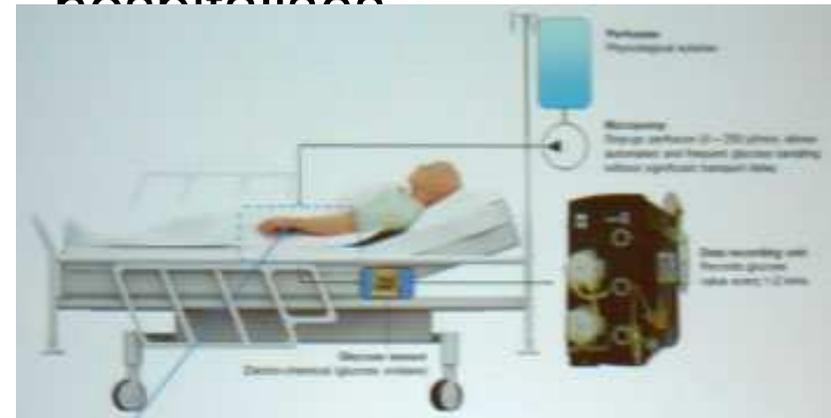
- Une technologie en progrès constant
- Quelles indications ?
- Quelles contraintes ?
- Les capteurs de glycémie

## De nouveaux systèmes pour la mesure du glucose en continu

- Système transdermique atraumatique



- Microdialyse pour les patients hospitalisés



## Il est possible de perfuser de l'insuline et de mesurer le glucose sur le même site

**Dispositifs séparés**



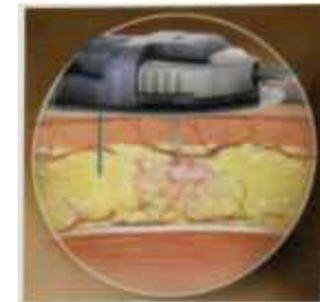
**Combo-Set®**



- 10 patients
- Performance de la MGC identique à celle du système iPro utilisé conjointement
- 1 seule obstruction de cathéter signalée

*MGC : mesure du glucose en continu*

**Système d'insertion**



**Schéma du dispositif**  
(illustration adaptée de Jones et al., JAAPA 2008;21:36)

# Les perspectives et les alternatives

- « La boucle fermée »
- Les greffes de pancréas
- Les greffes d'ilôts
- La thérapie cellulaire

# La surveillance

- -auto-surveillance glycémique (6 à 8/j)
- -tous les 3 mois: HBA1C
- -tous les ans: créatinine, DFG, profil lipidique, microalbuminurie, FO
- - en fonction du contexte:
- Psychologue, cardiologue, neurologue, néphrologue
- - association de diabétiques

Sommeil

Activité Physique

Nutrition

*\*Dr. Willianr*

