

# L'insulinothérapie par pompe à perfusion sous cutanée d'insuline en pratique clinique: analyse rétrospective sur 508 patients-années

DA Legrand, RP Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liege, Belgique

**L**e traitement par pompe à perfusion continue sous cutanée d'insuline (PPCSCI) est apparu en 1979 en Grande-Bretagne. Il a suivi les travaux pionniers de l'équipe du Professeur Slama qui utilisa une pompe à perfusion d'insuline par voie intraveineuse à l'Hôtel Dieu de Paris. Le traitement par PPCSCI est actuellement considérée comme le gold standard dans le traitement du diabète de type 1. Cette technique permet d'obtenir une amélioration du contrôle métabolique et de l'équilibration nocturne (1). On observe aussi une réduction de l'écart des oscillations glycémiques en cas de diabète instable, un meilleur contrôle des hyperglycémies postprandiales (2) et une diminution de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies (3). L'apparition des analogues rapides de l'insuline a permis une amélioration du contrôle métabolique sans augmentation du risque d'accidents hypo et hyperglycémiques (2). En pratique clinique, ces résultats peuvent être obtenus en sélectionnant rigoureusement les patients selon les recommandations des sociétés savantes comme celles de l'ALFEDIAM (4) et à condition de leur offrir une prise en charge multidisciplinaire et soutenue. De plus, le suivi doit se faire par une

équipe habilitée, raison pour laquelle, en Belgique, il n'existe que quelques centres à recevoir l'agrément des institutions fédérales.

La fréquence des consultations ne devrait pas être supérieure à 3 mois, ceci afin de conserver les bénéfices des conseils éducationnels fournis lors de chaque visite par l'équipe soignante. Cet article présente les résultats d'une étude rétrospective concernant les patients diabétiques traités par PPCSCI dans le centre hospitalier universitaire du Sart Tilman (Liège, Belgique).

## Matériels et méthodes

Afin d'évaluer les résultats du traitement, nous avons réalisé une analyse rétrospective des dossiers cliniques de 97 patients diabétiques de type 1 traités par PPCSCI.

A partir des informations fournies lors des consultations, nous avons répertoriés:

1. les indications de traitements par pompe;
2. les valeurs d'HbA1c avant la pompe, à 6 mois et lors de la dernière consultation;
3. la valeur d'HbA1c moyenne (calculée sans inclure l'HbA1c mesurée le jour de la pose de la PPCSCI);

4. le nombre d'évènements hypoglycémiques;
5. le nombre d'évènements hyperglycémiques;
6. le nombre de pannes de pompe;
7. le nombre d'abcès cutanés et autres problèmes liés au cathéter.

Nous avons comparé nos indications de traitement par PPCSCI à celles recommandées par l'ALFEDIAM (4).

Les recommandations sont les suivantes:

- le diabète insulino-dépendant lorsque l'HbA1c reste supérieur ou égale à 8 % malgré trois voire quatre (ou plus) injections d'insuline discontinues et en dépit d'un autocontrôle glycémique et d'une diététique adaptés et bien respectés;
- le diabète insulino-dépendant lorsque l'HbA1c atteint une valeur inférieure à 8% au prix de plus de quatre hypoglycémies par semaines et/ou d'au moins une hypoglycémie sévères par an;
- l'impossibilité d'un contrôle métabolique nocturne après un essai de toutes les possibilités jouant sur les horaires d'injection et les cinétiques d'insuline administrées en multi-injections (hyperglycémies de fin de nuit appelé phénomène de l'aube);
- l'impossibilité de répondre aux objectifs glycémiques préconceptionnels (HbA1c reste supérieure à 7% ou est

inférieure à 7% au prix de quatre hypoglycémies par semaines et/ou d'au moins une hypoglycémie sévère par an), alors qu'une grossesse est désirée;

- la grossesse lorsque les objectifs glycémiques recommandés (glycémies préprandiales inférieures à 1,05 g/l et glycémies postprandiales inférieures à 1,20 g/l) ne sont pas atteints;
- le mal perforant plantaire compliqué ou l'ulcère artéritique;
- l'amélioration du confort de vie si le patient donne des garanties de sécurité suffisantes et fait preuve d'une motivation soutenue;
- l'allergie démontrée à la protamine ou au zinc, adjuvants qui n'existe pas dans les préparations d'insuline de pompe.

### Résultats

Ces patients (68 femmes), âgés de  $43 \pm 13$  ans, ont été suivis pendant  $5.2 \pm 4.5$  années en moyenne.

La durée de leur diabète est de  $22.8 \pm 12.5$  années en moyenne.

Les motifs de traitement par PPCSI sont les suivants :

- 51 pour diabète difficile à équilibrer malgré un schéma basal prandial
- 15 pour hypoglycémies graves
- 26 pour désir de grossesse
- 4 pour grossesse en cours
- 1 pour allergie à l'insuline

Ces indications de traitement sont en accord avec les recommandations formulées par l'ALFEDIAM (4).

Le taux d'HbA1c avant PPCSCI était de  $8.6 \pm 1.3$  %, à 6 mois il est de  $8 \pm 1.2$  %, soit une diminution de 0.6 % ( $p < 0,05$ ).

L'HbA1c moyenne sous pompe est de  $8.25 \pm 1.1$  %, et la moyenne lors de la dernière consultation de  $8.4 \pm 1$  %.

Nous observons ainsi une différence de 0.35 % entre les valeurs moyennes d'HbA1c lors du placement et celles calculée lors du suivi sous PPCSCI.

Comme le montre la figure ci-dessus, les taux se répartissent de manière très hétérogène avec une minorité de patients bien contrôlés (9 avec HbA1c <7%, 60 entre 7,1 et 8,5%, 28 > 8,5%).

Ces taux ne sont pas influencés par le sexe, par la durée du diabète ou par la durée du traitement sous PPCSCI.

Seule la grossesse influence favorable-

ment la valeur de l'HbA1c; l'HbA1c moyenne lors de la grossesse étant de  $6.8 \pm 1.35$  %.

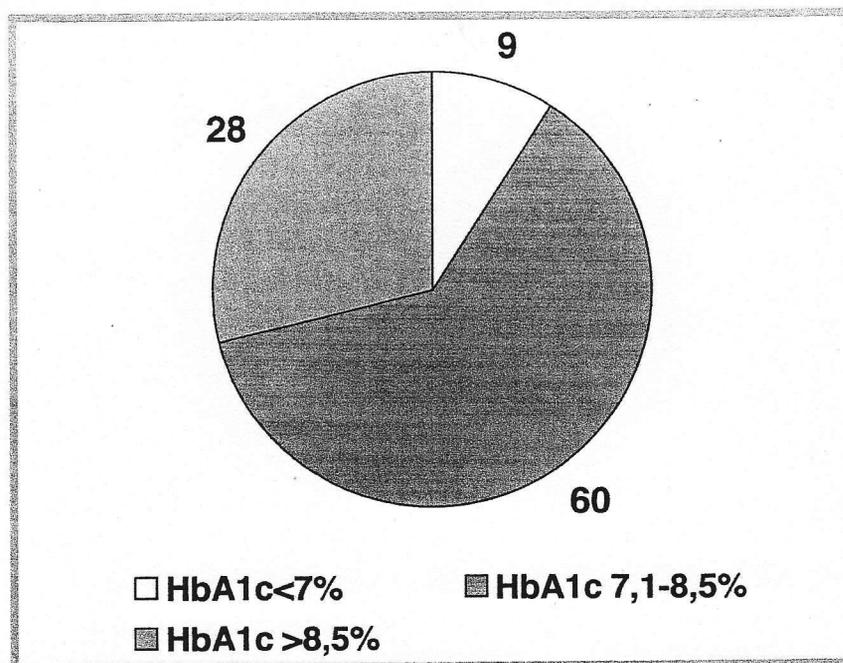
Dans notre série, 15 femmes ont bénéficié d'une pompe au cours de leur(s) grossesse(s).

Elles ont mené 25 grossesses à terme.

Trois enfants sont nés avec des malformations alors que l'équilibration glycémique de leur maman était satisfaisante pour deux d'entre eux.

Les malformations sont connues pour deux des trois enfants : un est né avec une malformation cardiaque mortelle (HbA1c m grossesse : 6.45%), l'autre avec une malformation rénale qui a nécessité une néphrectomie (HbA1c m grossesse : 6.68%).

Le troisième enfant dont la malformation est inconnue est le frère du



néphropathe, la maman ne s'est jamais présentée aux consultations pendant sa grossesse. Il est le seul à avoir été soumis à des valeurs élevées de glycémiées (2 valeurs connues 7.9 % et 9 %). Nous ne pouvons donc pas exclure une origine génétique à partir de ces informations.

Le nombre d'accidents hypoglycémiques sévères est de 0,2 patient-année. Nous avons regroupé sous le terme hypoglycémies sévères les hypoglycémies ayant nécessité un resucrage par un tiers, l'utilisation de glucagon ou les comas. Ces accidents hypoglycémiques ont été répertoriés chez 31 patients différents, parmi ceux-ci, 7 avaient reçu la pompe pour cette indication.

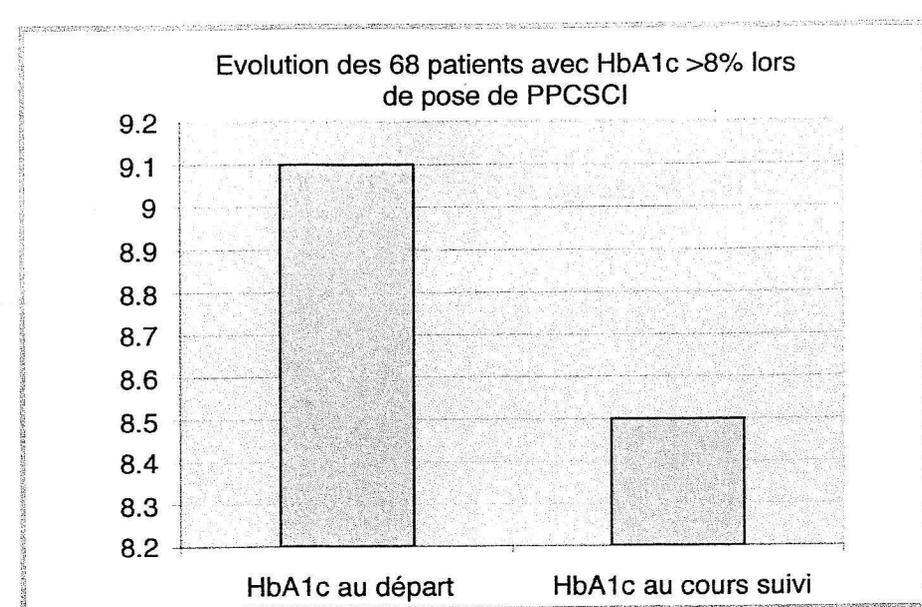
Le nombre d'acidocétoses hospitalisées est de 0.05 patient-année. 5 sur 29 sont corrélées à des pannes de pompe ou problème de cathéter.

Le nombre d'abcès cutanés nécessitant un traitement médical ou chirurgical (n=1) est de 20 chez 13 patients.

### Discussion

Parmi les 97 patients de notre série, 68 avaient des taux d'HbA1c supérieurs à 8 % ( $9.16 \pm 1.02\%$  en moyenne lors de l'instauration du traitement). Actuellement, l'HbA1c moyenne de ces 68 patients est de  $8.5 \pm 1.07\%$ . (Voir figure ci-contre)

Si le traitement par PPCSCI ne leur a pas permis d'atteindre les objectifs glycémiques, il les a protégés de la détérioration



glycémique souvent observée au fil des années.

Une méta-analyse récente comparant le traitement par PPCSCI au traitement par injections multiples a démontré une réduction de l'HbA1c de 0.35% (95% CI -0.1 à 0.80,  $p=0.08$ ) chez les patients traités par PPCSCI par rapport à ceux utilisant le schéma à injections multiples. Dans cette méta-analyse, le bénéfice attribué à la PPCSCI est plus important chez les patients qui ont un taux d' HbA1c élevé au départ (5).

On observe une réduction des hypoglycémies sévères sous PPCSCI (3), celle-ci peut s'expliquer par une meilleure anticipation des variations glycémiques liées au changement d'activité physique ou d'alimentation et par la couverture apportée par le débit de base. Celui-ci permet une adaptation plus flexible des bolus tant au niveau des horaires que des doses administrées.

Les infections cutanées et les accidents acidocétosiques sont plus fréquents sous PPCSCI (6).

Ces derniers ne sont cependant pas plus fréquents depuis l'apparition des analogues rapides de l'insuline (2).

Ces complications peuvent être évitées par des auto-contrôles fréquents de la glycémie capillaire et par le remplacement des cathéters tous les 2-3 jours.

Ces complications aiguës sont observées aussi chez les patients compliants, ce fait souligne l'importance du suivi et des conseils éducationnels fournis par l'équipe soignante.

Les infections cutanées et les accidents acidocétosiques sont (avec la fin de grossesse), les causes les plus fréquentes d'abandon du traitement par PPCSCI (7,8), il est donc important de pouvoir les prévenir.

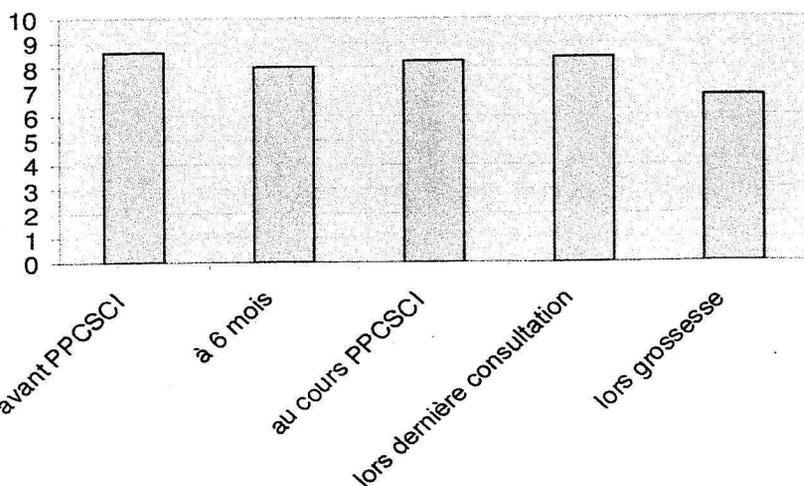
La grossesse est une période au cours de laquelle le traitement par PPCSCI est recommandé.

Cette technique permet l'atteinte des objectifs glycémiques de façon équivalente voire supérieure à celle obtenue grâce aux schémas à injections multiples (9,10,11).

Dans les cas difficiles, le traitement par PPCSCI est préférable car il s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie, d'une diminution des hypoglycémies, d'une réduction de la variabilité glycémique et du phénomène de l'aube (10,11).

Lors de la grossesse, les bolus d'insuline ajoutés au débit de base permettent un contrôle plus aisés des fluctuations dues aux troubles intestinaux et aux varia-

### Variations de l'HbA1c moyenne au cours du suivi.



tions de sensibilité à l'insuline (12).

### Conclusions

Notre analyse démontre qu'un traitement par PPCSCI seul ne suffit pas à obtenir un contrôle glycémique optimal chez les patients difficiles à équilibrer, en l'absence d'un suivi intensif spécialisé.

Comme en attestent les bons résultats obtenus lors de la grossesse, la motivation du patient joue un rôle majeur.

Pour entretenir cette motivation, la compréhension de la maladie et de ses complications à court et long terme est nécessaire.

La compréhension du métabolisme du glucose permet au patient de mieux gérer son alimentation, ses activités physiques et ses doses d'insuline.

Les bons résultats obtenus lors de la grossesse en terme d'HbA1c s'expliquent en partie par cette compréhension de la maladie et par le désir d'éviter au maximum les complications pour l'enfant.

Dès les consultations préconceptionnelles, l'importance de la normoglycémie est rappelée. Les possibilités de complications fœtales, néonatales et obstétricales en cas de non atteintes des objectifs glycémiques sont expliquées. Ces informations motivent de façon importante les futures mamans car la

naissance d'un enfant malformé n'est pas une complication abstraite comme peut l'être l'angiopathie, la néphropathie, la neuropathie ou la rétinopathie.

Ce fait souligne encore une fois l'importance d'une éducation ciblée et soutenue du patient diabétique, ce qui permettra en plus une réduction du nombre d'accidents aigus.

### Références

1. Hissa MN, Hissa AS, Bruin VM et al. Comparaison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy in type 1 diabetes mellitus : a 18 month follow-up. *Endocr Pract* 2000 ; 8:411-416.
2. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin : efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun;20(3): 178-88.
3. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long term continuous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996 ; 19:324-327.
4. Lassman -Vague V, Guerci B, Hanaire - Broutin H et al. Les pompes à insuline. *Recommandations de l'ALFEDIAM.* *Diabete Metab* 1995 ; 21 :371-377.
5. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH,

Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections : the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2005 ;28 (3):763.

6. Chantelau E, Spraul M, Mulhauser I, Gause R, Berger M. Long-term safety, efficacy and side effect of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia* 32:421-426,1989.

7. Guinn TS, Bailey GJ, Meckelenburg RS. Factors related to discontinuation of continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes care.* 1988 Jan,11(1):46-51.

8. Ronsin O, Jannot-Lamotte MF, Vague P, Lansman-Vague V. Factors related to CSII compliance. *Diabetes Metab.* 2005 Feb;31 (1):90-5.

9. Caruso A, Lanzone A, Bianchi V, Massidda M, Castelli MP, Fulghesu AM, Mancuso S. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in pregnant diabetic patients. *Prenat Diagn.* 1987;7(1):41-50.

10. Gottlieb PA, Frias JP, Peters KA, Chililara B, Garg SK. Optimizing insulin therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol.* 2002;1(4):235-40.

11. Jornsay DL. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) during pregnancy. *Diabetes Spectrum.* 1998;11:26-32.