

**INTERET CLINIQUE ET ANALYSE CRITIQUE DU
TRAITEMENT PAR POMPE À PERFUSION D'INSULINE ET
DU MONITORING CONTINU DU GLUCOSE**

Travail réalisé par

Régis Radermecker

Docteur en Médecine

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques

Unité de pharmacologie Clinique

(Professeur AJ Scheen)

CHU Sart Tilman

Université de Liège

4000 Liège

Belgique

**Travail réalisé en vue de l'obtention du Doctorat en Sciences
Médicales**

A Corentin et Maxence, mes raisons d'être...

« *La vraie science est une ignorance qui se sait* »



Montaigne

Ecrivain français

Né à Château de Montaigne le 28 février 1533

Décédé à Bordeaux le 13 septembre 1592

PREAMBULE

Un travail ou des travaux de recherches ne peuvent, bien entendu, se réaliser sans une ou des hypothèses de travail, sans méthodologie stricte, sans équipe, sans matériel, sans expertise acquise parfois dans d'autres centres et, lorsqu'il s'agit de recherche clinique, sans la collaboration des patients.

Toutes ces personnes, à des degrés divers, seront remerciées dans la partie *ad hoc*.

Ce préambule me permet de souligner l'aide matérielle que j'ai pu obtenir pour mener à bien mes travaux.

Il s'agit d'un crédit FIRS du CHU de Liège, de trois bourses de Recherche Clinique du Fonds Léon Fredericq, d'un Subside de voyage du Fonds Léon Fredericq ainsi que de la bourse de recherche du Standard de Liège.

Ces aides, indispensables, n'ont en rien entravé ma liberté de chercheur et aucun conflit d'intérêt en rapport avec ce travail n'est présent.

Enfin, même si ces travaux m'ont accordée une certaine reconnaissance, cette dernière ne m'a en rien enrichi personnellement.

REMERCIEMENTS

Ils seront courts, sincères et certainement incomplets.

Merci à mes parents pour me permettre d'être là.

Merci à mon père pour m'avoir permis d'accéder à des études de Médecine tout en me rappelant que la pratique médicale ne doit se faire qu'avec respect, modestie et dénuée de tout esprit purement lucratif.

Merci à ma mère, ma « Mamy », qui m'a soutenu jours et nuits durant une certaine époque de ma vie durant laquelle, sans son aide et son entier dévouement, parfois au mépris de sa propre vie, je me serais laissé partir...

Merci, dans le même ordre d'idée, au Professeur Georges Fillet et au Docteur Marie-France Fassotte et à leur équipe.

Merci au Professeur Pierre Lefèbvre qui m'a d'emblée accepté dans son service sans conditions et donné le goût d'une discipline qui me passionne chaque jour davantage.

Merci au Professeur André Scheen, mon chef de service et promoteur pour son aide, son honnêteté scientifique et sa force de travail qu'il n'a cessé de tenter de m'inculquer.

Merci aux Professeurs Philippe Passa et Gérard Slama ainsi qu'à leurs équipes qui m'ont reçu dans leurs services, à savoir respectivement l'Hôpital Saint Louis de Paris et l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu de Paris, pour parfaire ma formation.

Merci au Professeur Jean-Louis Sélam qui, à une époque où le monitoring continu du glucose en était à ses balbutiements, m'a donné, sans concession, la responsabilité de cette technique lors de mon second séjour parisien et est donc à la base de mon engouement pour cette technique.

Merci au Professeur Eric Renard du CHU de La Peyronie de Montpellier de m'avoir accueilli dans son unité et suscité sans cesse ma curiosité scientifique en m'aidant à développer de nouvelles idées.

Merci à mes collaborateurs médecins. Ils sont nombreux : Jean-Christophe, Nicolas, Marcelle, Jenny, Vincianne, Bernard... Ils ont accepté mon tempérament parfois provocateur mais ne dérivant jamais d'une ligne éthique que je me suis toujours dressée.

Merci aux autres membres du service qui m'ont aidé à leur manière et je pense plus particulièrement à Angella Rombaux et Elidé Contessi ainsi qu'à toute l'équipe de paramédicaux.

Merci à Elisabeth Petit pour son écoute, sa disponibilité, sa confiance et sa tendresse.

Merci à mon jury de thèse.

Merci à tous les patients, malheureusement diabétiques, sans qui mes travaux n'auraient pu être réalisés. Je tenterai toujours modestement de rendre leur vie la moins pénible possible.

Enfin, merci à ma femme, Françoise Marquet, de m'avoir épousé, soutenu dans des moments de vie dramatiques, fait de moi un père heureux et fier en mettant au monde mes deux raisons de vivre. Elle a toujours compris et accepté mon projet, les sacrifices privés et financiers qu'il représentait. Sans elle, je ne serais rien et nulle part. C'est aussi et d'abord son travail !

TABLE DES MATIERES

RESUME FRANÇAIS

RESUME ANGLAIS

1. INTRODUCTION GENERALE

1.1. Position du problème

1.2. Buts du travail

2. POMPE EXTERNE A PERFUSION CONTINUE SOUS-CUTANEE D'INSULINE

2.1. INTRODUCTION

2.1.1. Position du problème

2.1.2. Objectifs du travail

2.2. POMPE ET ANALOGUES RAPIDES DE L'INSULINE

2.2.1. Equilibre glycémique et risque hypoglycémique

2.2.2. Détérioration métabolique en cas d'interruption de pompe

2.3. POMPE ET ANTICORPS ANTI-INSULINE

2.3.1. Anticorps anti-insuline et instabilité glycémique

2.3.2. Influence du traitement par pompe sur le taux des anticorps anti-insuline

2.3.2.1. Pompe administrant l'insuline par voie intrapéritonéale

2.3.2.2. Pompe administrant l'insuline par voie sous-cutanée

2.4. POMPE A PERFUSION SOUS-CUTANEE D'INSULINE : ANALYSE RETROSPECTIVE SUR PLUS DE 500 PATIENTS-ANNEES

2.4.1. Objectifs

2.4.2. Matériels et méthodes

2.4.3. Résultats

2.4.4. Discussion

2.5. DISCUSSION

3. MONITORING CONTINU DE LA CONCENTRATION DE GLUCOSE INTERSTITIEL

3.1. INTRODUCTION

3.1.1. Position du problème

3.1.2. Objectifs du travail

3.2. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

3.2.1. Etude de l'exactitude des capteurs du glucose

3.2.1.1. Exactitude du CGMS[®] chez le patient diabétique de type 1 (hospitalisé et ambulatoire)

3.2.1.2. Exactitude du Guardian[®] chez le patient diabétique de type 1 à l'effort

3.2.2. Apport du capteur du glucose (Guardian[®]) sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 1 sujets à des hypoglycémies

3.2.3. L'étude Capteur-Evadiac

3.2.4. Utilisation du capteur de glucose CGMS[®] en soins intensifs

3.3. DISCUSSION

4. DISCUSSION GENERALE

4.1. LES GRANDES ETUDES DE LA LITTERATURE UTILISANT LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE

4.2. VERS UN PANCREAS ARTIFICIEL

5. CONCLUSION

6. BIBLIOGRAPHIE

7. LISTE DES ARTICLES PERSONNELS RELATIFS AU TRAVAIL

8. ANNEXES :

- **ARTICLES ORIGINAUX ET DE REVUE SELECTIONNES**

INTERET CLINIQUE ET ANALYSE CRITIQUE DU TRAITEMENT PAR POMPE À PERFUSION D'INSULINE ET DU MONITORING CONTINU DU GLUCOSE

RESUME

L'objectif du traitement du diabète de type 1 est de rétablir une boucle de régulation fermée de l'homéostasie glycémique. Dans ce travail, nous porterons notre attention sur les deux avancées technologiques les plus innovatrices développées pour rencontrer cet objectif : d'une part, le traitement par pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline (PPCSCI), d'autre part le monitoring continu de la concentration du glucose interstitiel.

POMPE A INSULINE

Notre contribution personnelle dans le domaine de la PPCSCI comprend deux parties : d'abord, une revue systématique de la littérature à propos de problématiques spécifiques relatives à ce type de traitement (intérêt des analogues ultra-rapides, désensibilisation en cas d'allergie à l'insuline, survenue et influence d'anticorps anti-insuline, développement de lipodystrophies); ensuite, une étude rétrospective de plus de 500 patient-années de traitement par PPCSCI des patients suivis au CHU de Liège.

1) Revue systématique de la littérature

Cette partie du travail ne comprend pas d'expérimentations originales. Par contre, elle comporte 2 revues systématiques de la littérature concernant des thématiques, soit communes, soit très spécifiques, relatives au traitement par PPCSCI :

1) la comparaison de l'utilisation d'un analogue ultra-rapide *versus* une insuline humaine à action rapide, tant sur le contrôle glycémique global (hémoglobine glyquée ou HbA_{1c} et hypoglycémies) que sur le risque d'acidocétose diabétique (en cas d'interruption de la perfusion d'insuline);

2) le développement d'anticorps anti-insuline lors d'un traitement par pompe à perfusion sous-cutanée (et davantage encore avec l'administration intra-péritonéale) d'insuline et leur impact sur le contrôle métabolique et l'instabilité glycémique.

Il faut noter que nous avons également publié deux autres revues systématiques mais qui, par souci de concision, n'ont pas été présentées de façon exhaustive dans ce travail (Articles originaux disponibles en fin de travail) :

1) l'utilisation de la pompe à insuline comme moyen de désensibilisation en cas d'allergie à l'insuline; à noter que cette revue systématique fait suite à une observation originale publiée à laquelle nous avons contribué et qui sera également brièvement décrite dans le présent travail;

et 2) la survenue de lésions de lipohypertrophies ou de lipoatrophies lors d'un traitement chronique par PPCSCI dans le tissu sous-cutané abdominal.

L'analyse de la littérature démontre un certain avantage de l'utilisation d'un analogue ultra-rapide d'insuline plutôt que de l'insuline humaine ordinaire dans la pompe. En effet, on observe une légère amélioration du taux d'HbA1c, sans augmentation des épisodes d'hypoglycémie et sans aggraver, apparemment, le risque d'acidocétose en cas d'interruption de la perfusion d'insuline. Le risque de développement d'anticorps anti-insuline (AAI) est finalement faible avec le traitement par PPCSCI, en tout cas moindre qu'avec la pompe implantable perfusant l'insuline par voie péritonéale. Les répercussions de ces AAI sur le contrôle glycémique sont dans l'ensemble relativement mineures, en tout cas en ce qui concerne les événements cliniques significatifs, comme l'instabilité glycémique, en dépit d'interférences pharmacocinétiques démontrées.

Le traitement par PPCSCI peut occasionner des lipohypertrophies en raison de l'effet anabolique de l'insuline qui est perfusée de manière constante dans la même zone sous-cutanée. Les lipoatrophies, qui sont d'origine immunologique avec une composante inflammatoire, pose moins de problème avec la PPCSCI, et de telles lipoatrophies ont d'ailleurs été traitées avec succès avec une PPCSCI infusant des analogues rapides de l'insuline. Le traitement par PPCSCI peut aussi être utile dans la prise en charge de réactions allergiques qui peuvent apparaître avec une insulinothérapie traditionnelle. En effet, la PPCSCI peut offrir une stratégie de "désensibilisation", comme rapporté dans un cas clinique d'une jeune femme diabétique de type 1 dont le problème fût remarquablement amélioré avec l'utilisation d'une PPCSCI perfusant de l'insuline lispro. Une revue exhaustive de la littérature rapporte la description de 10 cas de ce genre, démontrant l'intérêt potentiel de la PPCSCI dans cette indication très spécifique.

2) Etude rétrospective de plus de 500 patients-années

Cette étude a pour but d'analyser les indications et les résultats obtenus avec le traitement par PPCSCI chez 97 patients diabétiques de type 1, traités par PPCSCI avec un suivi moyen de plus de 5 années (CHU de Liège).

Le taux d'HbA1c avant PPCSCI ($8,6 \pm 1,3$ %) est descendu après 6 mois de PPCSCI ($8,0 \pm 1,2$ % ; $p < 0,05$). Les résultats en termes d'HbA1c sont très hétérogènes avec une minorité de patients très bien contrôlés. Chez les 68 patients qui avaient des taux d'HbA1c supérieurs à 8 % (moyenne de $9,16 \pm 1,02$ %) à l'instauration du traitement par PPCSCI, la valeur d'HbA1c est redescendue à $8,5 \pm 1,07$ % au terme du suivi. Le taux moyen d'HbA1c a été de $6,8 \pm 1,35$ % chez 15 femmes difficiles à équilibrer qui ont mené à terme 25 grossesses.

L'incidence des comas ou hypoglycémies sévères a été de 0,2 épisodes/patient.année. Ces événements ont été observés chez 31 patients, dont 7 étaient précisément traités par pompe en raison d'un risque hypoglycémique élevé. Dans l'ensemble, les sujets à risque d'hypoglycémies graves avant pompe ont vu ce risque diminuer sous PPCSCI. Le nombre total d'acidocétoses nécessitant une hospitalisation est de 29 (incidence de 0,05 acidocétoses/patient.année), dont 5 liées à un problème technique identifié.

Les résultats démontrent qu'un traitement par PPCSCI améliore le contrôle métabolique avec une diminution modérée du taux d'hémoglobine glyquée et une réduction de l'incidence des hypoglycémies.

CAPTEURS DE GLUCOSE

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé trois types de dispositif d'enregistrement continu du glucose dans le milieu interstitiel : le CGMS® (« Continuous Glucose Monitoring System »), le Guardian® et le Navigator®. Cette partie du travail comporte 5 études originales. Nous rapporterons d'abord les résultats de deux études testant l'exactitude de deux de ces capteurs du glucose : le CGMS® chez le patient diabétique de type 1 au repos (à l'hôpital et en ambulatoire) et le Guardian® chez le patient diabétique de type 1 lors d'un effort physique. Nous présenterons également une application clinique originale réalisée avec le Guardian® chez le patient diabétique de type 1 à haut risque d'hypoglycémie.

Ensuite, nous présenterons les résultats d'une étude multicentrique randomisée d'un an visant à étudier quelle est la meilleure stratégie d'utilisation d'un dispositif de monitoring

continu du glucose (Navigator®), à savoir l'utilisation prescrite par le médecin selon des modalités définies entre autres par des paramètres d'équilibre glycémique ou par l'utilisation continue du dispositif faite par le patient lui-même.

Enfin, le dernier travail original, réalisé avec le CGMS® visait à détecter l'hyperglycémie méconnue chez des patients non diabétiques hospitalisés en soins intensifs cardiologiques.

1) Etude de l'exactitude des capteurs de glucose

L'étude concernant le GCMS® a comporté 3 parties distinctes, une étude intrahospitalière de 3 jours chez 12 patients, une étude ambulatoire de 6 jours (avec 2 capteurs posés consécutivement) chez 21 patients et une étude ambulatoire de 3 jours seulement chez 20 patients. Les glycémies capillaires (7 à 8 par jour) ont servi de données de comparaison. Les données ont été analysées par les méthodes de corrélation, d'erreur grid de Clarke, et par le calcul de la moyenne des différences absolues selon la méthode de Bland et Altman. Nous concluons que le CGMS® peut être utilisé pour apprécier les "tendances" glycémiques, même si son exactitude est plus proche de celle des lecteurs glycémiques que de celle d'un appareil de laboratoire. L'utilisation intrahospitalière s'est avérée plus sûre et un enregistrement sur 6 jours plutôt que 3 jours, dans les conditions ambulatoires, paraît plus approprié pour évaluer la reproductibilité journalière du profil glycémique.

L'étude concernant le Guardian® a concerné 10 patients diabétiques de type 1 traités par PPCSCI depuis plus d'un an qui ont été soumis à un exercice musculaire à charge constante et à haute intensité de 30 minutes sur bicyclette. La glycémie estimée par le capteur a été relevée toutes les 5 minutes de T-10 à T+30 min puis toutes les 10 minutes pendant la phase de récupération de T+30 à T+90 min, et comparée à la glycémie veineuse contemporaine, dosée à partir de prélèvements sur cathéter périphérique. Les résultats démontrent que la baisse glycémique observée lors d'un exercice intensif mené sous pompe à insuline peut être estimée en temps réel avec une exactitude cliniquement acceptable au moyen d'un capteur de glucose enzymatique sous-cutané. Le bon étalonnage du capteur avant l'effort est essentiel pour atteindre cet objectif.

2) Apport du Guardian® sur le contrôle du diabète et le risque d'hypoglycémie chez des patients traités par PPCSCI

Treize patients diabétiques de type 1 traités par PPCSCI et présentant plus de 6 valeurs de glycémie capillaire inférieures à 60 mg/dl durant les 14 derniers jours ont soit bénéficié d'un monitoring continu (Guardian RT®), soit continué leur seule autosurveillance glycémique et ce, en ordre croisé pendant deux périodes successives de 12 semaines. Les taux d'HbA1c diminuent de $8,3 \pm 0,7\%$ (baseline) à $7,7 \pm 0,6\%$ sous Guardian ($p=0,049$) vs. $8,0 \pm 0,8\%$ sous autosurveillance seule. En moyenne, le nombre de valeurs glycémiques inférieures à 60 mg/dl sur une période de temps de 14 jours diminue de $13,9 \pm 9,2$ (baseline) à $7,6 \pm 6,8$ sous Guardian® ($p=0,011$) vs. $11,1 \pm 4,5$ sous autosurveillance seule. Les résultats de cette étude pilote supportent l'hypothèse que l'utilisation d'un dispositif de mesure en continu de la concentration de glucose interstitiel (en l'occurrence ici le Guardian®) est capable d'améliorer significativement le contrôle glycémique global apprécié par le taux d'HbA1c tout en réduisant l'incidence des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type 1 enclin à présenter ce type de complications.

3) ETUDE MULTICENTRIQUE CAPTEUR-EVADIAC

Capteur-Evadiac est une étude multicentrique randomisée mise en place par l'association EVADIAC, groupe belgo-français d'experts dans le domaine de la technologie du diabète, dont l'objectif est de définir la meilleure utilisation des systèmes de mesure continue du glucose afin de permettre d'obtenir une amélioration de l'équilibre glycémique à 1 an. Le rationnel de cette étude était posé sous la forme d'une question simple et toujours sans réponse : «Les mesures continues de glucose permettent-elles d'améliorer l'équilibre glycémique à long terme chez des patients diabétiques de type 1 déséquilibrés ?»

En outre, la question de la meilleure stratégie de port de capteur est également posée à savoir « Faut il porter le capteur en continu ou d'une manière progressive en fonction de paramètres systématisés prescrits par le médecin? »

Les patients étaient tous des diabétiques de type 1 âgés ≥ 8 ans, avec un taux d'HbA_{1c} $\geq 8\%$ et étaient randomisés en 3 groupes (1:1:1). Les résultats concernant le contrôle glycémique étaient analysés en fonction de 2 modes d'utilisation de la mesure continue du glucose (MCG) (G 1: « patient-led » ou groupe utilisation *ad libitum* par le patient, G 2: « physician-driven »

ou groupe utilisation séquentielle du Navigator®) vs autosurveillance glycémique capillaire classique (G 3: groupe contrôle).

Parmi les 180 patients randomisés, 178 ont terminé l'étude. Après un an, le taux d'HbA_{1c} s'est amélioré de manière significative dans les 2 groupes utilisant la MCG: G1 vs G3: -0,52 %, p = 0,0006, G2 vs G3: -0,47 %, p = 0,0008, G1+G2 vs G3: -0,50 %, p < 0,0001). Les incidences des événements hypoglycémiques étaient semblables dans les 3 groupes. Les scores de satisfaction du patient (évaluée par le questionnaire DQoL) et de sentiment de bonne santé (évaluée par le questionnaire SF36) étaient améliorés dans les 2 groupes utilisant la MCG (respectivement p=0.004 et p=0.04). La consommation des capteurs était de 34% moindre dans le groupe 2 vs groupe 1.

Les résultats ont montré que les taux d'HbA_{1c} s'amélioraient de façon similaire dans les 2 groupes intervention et de façon significative par rapport au groupe contrôle (G1+G2 vs G3 : -0,50%, p<0,0001). Une notion importante est que l'adhésion (« compliance ») au port du capteur est significativement corrélée à l'amélioration du taux d'HbA_{1c}.

En conclusion, la MCG en ambulatoire améliore rapidement et de façon durable l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 1 en insulinothérapie intensifiée. En outre, l'observance au port du capteur est déterminante. Si l'on compare les deux stratégies, nous pouvons conclure qu'une utilisation raisonnée des capteurs peut conduire à des résultats comparables.

4) Utilisation du capteur de glucose CGMS® en soins intensifs

Les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs sont exposés à un risque d'hyperglycémie qui peut s'avérer délétère. Détecter les phases d'hyperglycémie méconnue de façon à pouvoir les traiter correctement, sans exposer le patient à un risque d'hypoglycémie, représente donc un objectif majeur. Nous avons évalué la capacité d'identification du temps passé à un niveau glycémique > 140 mg/dl par une mesure continue du glucose interstitiel (CGMS®) chez 21 patients non diabétiques connus admis pour syndrome coronarien aigu en Unités de Soins Intensifs Coronariens (USIC). L'objectif secondaire était la recherche de facteurs prédictifs d'hyperglycémie. Sur une durée cumulée de plus de 50.000 min d'enregistrement, les données des capteurs rapportent un temps passé

avec des valeurs glycémiques >140 mg/dl de plus de 9500 min (soit 17 % du temps cumulé). Bien qu'il existe une forte relation entre le nombre de glycémies capillaires > 140 mg/dl et le temps passé avec un taux de glucose > 140 mg/dl détecté par le capteur ($r=0,93$; $p<0,001$), seulement 22/136 glycémies capillaires étaient > 140 mg/dl chez les 17 patients présentant des périodes hyperglycémiques > 140 mg/dl. Nos résultats démontrent la meilleure capacité de repérage des périodes d'hyperglycémie par une mesure continue du glucose interstitiel par CGMS[®] que par des glycémies capillaires itératives chez des sujets non diabétiques connus et non hyperglycémiques à l'admission pour syndrome coronarien aigu. L'absence d'identification de facteur prédictif initial d'hyperglycémie encourage à promouvoir une surveillance glycémique intensifiée systématique chez ces malades. La disponibilité d'une mesure continue du glucose interstitiel avec affichage en temps réel pourrait contribuer à améliorer le rapport bénéfices/risques du contrôle de la glycémie dans des situations critiques comme celles des soins intensifs.

CONCLUSION

De nombreux progrès technologiques ont été enregistrés tant dans le domaine de la délivrance de l'insuline que dans celui de l'autosurveillance glycémique. Il convient de rester prudent et critique face à toute innovation de ce type et étudier les apports réels avant d'en répandre leur utilisation. Néanmoins le capteur de glucose est un outil séduisant actuellement répandu dans plusieurs centres de diabétologie et qui a fait l'objet de nombreux travaux de validation. Par ailleurs, l'efficacité du traitement du diabète de type 1 par pompe externe d'insuline est actuellement bien établie. Il n'est donc pas illusoire de voir, à relativement court terme, coupler ces deux techniques dans le but de viser une glycémie la plus proche de la normale sans risque hypoglycémique. Cet objectif doit permettre de réduire les complications liées à la maladie, tout en améliorant la qualité de vie des personnes avec un diabète de type 1. Nous espérons que nos différents travaux auront contribué, modestement, à cette formidable aventure qui devrait représenter, une fois la boucle de rétrocontrôle reconstituée pour garantir une homéostasie automatique, un progrès majeur dans l'histoire de la diabétologie.

CLINICAL INTEREST AND CRITICAL ANALYSIS OF EXTERNAL INSULIN PUMPS AND CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

SUMMARY

The main objective of the management of type 1 diabetes is to restore a closed loop of glucose homeostasis. In the present work, we will focus our attention on two technological advances that may be used to address this goal in the future: the insulin therapy using a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), on the one hand, and the interstitial glucose continuous monitoring, on the other hand.

INSULIN PUMP

Our personal contribution in the field of CSII consists of a systematic review of the literature focusing on several topics of interest with this mode of insulin administration (use of ultra-short insulin analogues, desensitization in case of allergy to insulin, occurrence and influence of anti-insulin antibodies, development of lipodystrophies), on the one hand, a retrospective study of more than 500 patient-years of CSII treatment among type 1 diabetic patients followed at the CHU Liège, on the other hand.

1) Systematic review of the literature

This first part of the work does not contain original experiments. However, it deals with 4 systematic reviews of the literature about common or specific topics relative to CSII:

- 1) the comparison of the use of an ultra-short insulin analogue *versus* regular human insulin on both overall glucose control (glycated haemoglobin or HbA_{1c} and hypoglycaemic episodes) and the risk of ketoacidosis (in case of CSII interruption);
- 2) the use of an external pump as a method of desensitization in case of insulin allergy; of note, this review follows the publication of an original personal observation also briefly reported in the present work;
- 3) the development of antiinsulin antibodies (AIA) when using CSII (and even more intraperitoneal continuous insulin infusion) and the impact of these AIA on the metabolic control and glucose instability;
- and 4) the occurrence of skin lipohypertrophies or lipoatrophy when using CSII in the abdominal subcutaneous tissue

An exhaustive analysis of the literature demonstrates a significant advantage of using an ultra-short insulin analogue instead of human regular insulin. Indeed, we demonstrated a modest, although significant, reduction in HbA1c level, without increasing the incidence of hypoglycaemic episodes and apparently without aggravating the risk of ketoacidosis episodes in case of CSII interruption. The risk of developing AIA seems to be rather low with CSII, and indeed lower than what has been reported with the use of implantable pump and continuous peritoneal insulin infusion. The consequences of higher AIA levels with CSII on glucose control seem rather modest, at least when clinical events are taking into account such as glucose instability, despite well demonstrated pharmacokinetic interferences. Lipodystrophies during CSII therapy may occur, especially lipohypertrophies due to the anabolic effect of insulin that is infused continuously in the same subcutaneous abdominal area. Lipoatrophy, of immunological origin with an inflammatory component, raise less problems with CSII, and such lipoatrophy have even been treated successfully with CSII infusing an ultra-short insulin analogue. CSII may also be helpful for the management of allergic reactions that may occur with classical insulin therapy. Indeed, CSII may offer a “desensitization” strategy, such as reported in a clinical case when a young type 1 diabetic woman was remarkably improved with the use of CSII infusion of lispro insulin. An exhaustive review of the literature reveals the description of 10 such cases, which demonstrates the potential interest of CSII in this very specific indication.

2) Retrospective study on > 500 patient-years

This study analyzes both the indications and the results obtained with CSII therapy in 97 patients with type 1 diabetes treated with CSII and a mean follow up of 5 years (CHU Liège).

HbA1c levels before CSII (8.6 ± 1.3 %) decreased after 6 months of CSII (8.0 ± 1.2 %; $p < 0.05$). However, results of HbA1c were quite heterogeneous, with a minority of well controlled patients. Among the 68 patients who had HbA1c levels above 8 % (mean 9.16 ± 1.02 %) before initiating CSII, HbA1c levels decreased to 8.5 ± 1.07 % at the last visit. HbA1c level averaged 6.8 ± 1.35 % in 15 women with unstable diabetes and who achieved 25 pregnancies. The incidence of comas or severe hypoglycaemic episodes averaged 0.2 episodes/patient.year. These events were observed in 31 different patients; among them, 7 were treated with CSII because of a high hypoglycaemic risk. Nevertheless, generally

speaking, the patients with such a high risk of hypoglycaemia had a lower such risk during CSII. The total number of ketoacidosis was 29 (incidence of 0.05 event/patient.year), among which 5 were related to an identified technical problem.

These results demonstrate that CSII therapy improves metabolic control, with a reduction of HbA1c level and a diminution of the incidence of severe hypoglycaemia.

GLUCOSE MONITORING

Three types of devices for continuous glucose monitoring in the subcutaneous interstitial milieu were used: CGMS® (« Continuous Glucose Monitoring System »), Guardian® and Navigator®. This part of our work comprises five original studies. We will first analyze the accuracy of these sensors in two specific studies: CGMS® in patients with type 1 diabetes (in- and out-patients) and Guardian® in type 1 diabetic patients submitted to a standardized physical exercise. Thereafter, we will report an original clinical application with the Guardian® in type 1 diabetic patients at high risk of hypoglycaemia. Afterwards, we describe the recent results of a one-year international randomised control trial called Capteur-Evadiac. This trial wanted to evaluate the best strategy (sensors used as the patients want or based on a strategy prescribed by the physicians).

Finally, the last original trial, with the CGMS®, aimed of detecting unrecognized hyperglycaemia in non diabetic patients hospitalized in coronary care unit.

1) Study of glucose sensor accuracy

The experiment concerning the assessment of GCMS® comprised 3 different parts : an in-patient study during 3 days in 12 hospitalized patients ; an out-patient study during 6 days (with 2 consecutive sensors) in 21 patients ; and an outpatient of only 3 days in 20 patients. Capillary glucose measurements (7 to 8 per day) were used as comparison. The glucose data were analyzed with correlation methods, Clarke error grid and the calculation of mean absolute differences using the Bland and Altman method. Our conclusion is that CGMS® may be used to appreciate “glucose trends », even if its accuracy was closer to that of glucometers rather than well-validated laboratory devices. Its use in the hospital was more accurate than in outpatients and a 6-day monitoring was more useful to appreciate inter-daily glucose reproducibility than a 3-day monitoring in such outpatient conditions.

The experiment concerning Guardian® involved 10 patients with type 1 diabetes treated with CSII for more than one year. They were submitted to a standardized physical exercise at a constant high workload of 30 minutes on a bicycle. The glucose concentration recorded by the sensor was noticed every 5 minutes from T-10 to T+30 min, and then every 10 minutes during the recovery phase from T+30 to T+90 min, and compared to concomitant glucose concentrations in blood drawn from a peripheral venous catheter. The results demonstrate that the glucose reduction observed during an intensive muscular exercise in diabetic patients treated with CSII can be estimated in real time with a clinically acceptable accuracy by the mean of a glucose sensor. A good calibration of the sensor before the effort is a prerequisite to obtain such objective.

2) Role of the Guardian® in glucose control and risk of hypoglycaemia in patients treated with CSII

Thirteen patients with type 1 diabetes treated with CSII and having more than 6 capillary glucose measurements below 60 mg/dl for the last 14 days were evaluated in the trial. They were randomized in a cross over design to two successive periods of 12 weeks with either a continuous glucose monitoring (Guardian RT®), or classical home blood glucose monitoring only. HbA1c levels decreased from $8.3 \pm 0.7\%$ (baseline) to $7.7 \pm 0.6\%$ with the use of Guardian ($p=0.049$) vs. $8.0 \pm 0.8\%$ with home blood glucose monitoring alone. On average, the number of glucose values below 60 mg/dl decreased from 13.9 ± 9.2 (baseline) to 7.6 ± 6.8 with the Guardian® ($p=0.011$) vs. 11.1 ± 4.5 with home blood glucose monitoring alone based on the last 14 days. The results of this pilot study support the hypothesis that the use of a continuous glucose monitoring with a subcutaneous sensor (here the Guardian®) is able to significantly improve overall glucose control, as assessed by the changes in HbA1c levels, while reducing the incidence of hypoglycaemic episodes in type 1 diabetic patients prone to present such hypoglycaemic complications.

3) Multicentric trial CAPTEUR-EVADIAC

CAPTEUR-EVADIAC is a multicentric randomised trial performed by EVADIAC association, a French-Belgian group of leaders in the fields of technological advances in the treatment of diabetes. Our aim was to assess and compare the effect of two approaches to use CGM for one year in poorly-controlled type 1 diabetic patients.

Patients with type 1 diabetes, age ≥ 8 yrs, HbA_{1c} $\geq 8\%$ were randomly assigned into 3 groups (1:1:1). Outcomes on glucose control were assessed according to two modes of using CGM (G 1: patient-led, G 2: physician-driven) vs. conventional Self Blood Glucose Monitoring (G 3: control).

Out of the 180 patients, 178 patients completed the study. At one year, the HbA_{1c} level improved similarly in both CGM groups, and was reduced when compared with the control group: G1 vs. G3: -0.52 %, p = 0.0006, G2 vs. G3: -0.47 %, p = 0.0008, G1+G2 vs. G3: -0.50 %, p < 0.0001). Occurrence of hypoglycaemia was similar in the 3 groups. Patient satisfaction (DQoL) and physical health (SF36) scores improved in both experimental CGM groups (respectively p=0.004 and p=0.04). Consumption of sensors was 34% lower in group 1 when compared with group 2.

In conclusion, a long-term use of CGM resulted in a significant improvement in glucose control and quality of life in poorly-controlled type 1 diabetic patients on intensified insulin therapy.

4) Use of a CGMS® glucose sensor in intensive care unit

Patients hospitalized in intensive care units are exposed to hyperglycaemia, which may be harmful. The detection of hidden hyperglycaemic phases in order to treat them appropriately, without exposing the patient to an unacceptable risk of hypoglycaemia, represents a major objective. We evaluated the ability of identifying the time period above 140 mg/dl with a continuous monitoring of glucose in the interstitial milieu (CGMS®) in 21 non diabetic patients hospitalized for acute coronary syndrome in intensive care unit. The secondary objective was the search for predictive factors of hyperglycaemia in such circumstances. The calibration of the sensor was performed by using the 4 daily capillary glucose measurements routinely made in the intensive care. On a cumulative period of more than 50,000 min of recording, sensor data revealed a time period with glucose values >140 mg/dl lasting more than 9,500 min (i.e. 17 % of cumulative time). Despite the fact that there exists a significant relationship between the number of capillary glucose measurements above 140 mg/dl and the time with a glucose level > 140 mg/dl recorded by the sensor (r=0.93 ; p<0.001), only 22/136 capillary glucose measurements were > 140 mg/dl among the 17 patients showing such hyperglycaemic phases. Our results demonstrate the better ability to detect hidden hyperglycaemic periods with the use of a continuous glucose monitoring

(CGMS[®]) than with iterative capillary glucose measurements in patients with unknown diabetes and without hyperglycaemia at admission in the coronary care unit. The absence of predictive factors of such hyperglycaemia should promote the systematic use of such intensive glucose monitoring in these patients. The availability of a continuous measure of interstitial glucose concentration with a real-time display may contribute to improve the benefits/risk ratio of the control of hyperglycaemia (without inducing severe hypoglycaemia) in such critical situations as hospitalisation in intensive care units.

CONCLUSION

Technological advances were registered in both the delivery of insulin and the glucose monitoring. However, caution is mandatory, and a critical evaluation is needed before the use of any new device in routine practice. Nevertheless, the glucose sensor is an attractive tool already widely used in specialized diabetes centres after numerous attempts to validate it. Furthermore, the efficacy of CSII for treating type 1 diabetes is well recognized. Thus, it seems to be realistic that a combination of these two techniques will be possible in a near future, allowing to restore normoglycaemia without exposing the patient to a significant risk of hypoglycaemia. Such an objective would result in a drastic reduction in the complications due to chronic hyperglycaemia while improving the quality of life of type 1 diabetic patients. Hopefully, the various pieces of our work would have, modestly, contributed to this wonderful adventure trying to restore the closed loop of glucose homeostasis, a major advance in the field of diabetes care.

1. INTRODUCTION GENERALE

1.1 Position du problème

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans. Cette maladie entraîne, plus ou moins rapidement, une carence totale en insuline et nécessite donc un apport d'insuline exogène à vie. L'insulinothérapie a pour but de mimer au mieux la sécrétion physiologique d'insuline, comme on l'observe chez les individus sains (sécrétion basale et sécrétion prandiale). Ce traitement, bien que salvateur, est, par sa nature, imparfait sur au moins deux plans, son efficacité imparfaite et ses contraintes nombreuses.

- L'insulinothérapie est incomplètement efficace, puisqu'elle n'est pas capable d'assurer un contrôle métabolique suffisant pour mettre tous les patients à l'abri des complications dégénératives. L'administration d'insuline est assurée, le plus souvent, de manière discontinue. Par ailleurs, l'insuline est administrée à la périphérie, dans le tissu sous-cutané, et non dans la veine porte : la pharmacocinétique de l'insuline injectée est trop longue ; le caractère périphérique de l'administration d'insuline explique l'existence d'un hyperinsulinisme pouvant favoriser la prise de poids et l'athérombose. Enfin, l'administration d'insuline n'est pas régulée, mais doit être adaptée au « coup par coup » par le patient, qui ne peut toujours éviter de « naviguer » entre des épisodes d'hypoglycémie, parfois sévères, et l'hyperglycémie dont on connaît les conséquences néfastes à long terme.
- L'insulinothérapie est, dans sa forme actuelle, perçue comme inconfortable et astreignante. En effet, elle nécessite de multiples injections d'insuline de façon quotidienne et doit, pour être pleinement efficace, être couplée à une autosurveillance glycémique intensive.

Les efforts de recherche en diabétologie visent à obtenir l'équilibre glycémique optimal pour retarder la survenue des complications micro- et macroangiopathiques et à améliorer la qualité de vie des patients (Paquot et al 2007), en évitant notamment les hypoglycémies graves qui représentent un problème majeur dans la prise en charge de nombreux patients diabétiques de type 1 (Radermecker et al 2003, Radermecker & Scheen 2004a, Radermecker 2005). De nombreux progrès existent tant sur le plan technique (stylos injecteurs, pompes à insuline, ...) que sur le plan pharmacologique, avec l'avènement récent d'analogues ultra-rapides et ultra-lents de l'insuline, mieux adaptés pour mimer l'insulinosécrétion

physiologique dans un schéma basal-bolus (Paquot et al 2007). Par ailleurs, les lecteurs glycémiques sont devenus de plus en plus performants et permettent de réaliser une autosurveillance glycémique et donc d'ajuster au mieux les doses d'insuline en fonction des résultats obtenus (Klonoff 2005). De plus, il a été démontré que plus les contrôles de glycémies capillaires seront fréquents, meilleur sera le taux d'hémoglobine glyquée obtenue (Davidson et al 2005). Cependant, les contrôles ne peuvent être, jusqu'à présent, qu'itératifs sur le nyctémère et ne donnent donc qu'un reflet bien imparfait de la courbe glycémique. La recherche d'une technologie fiable permettant de mesurer la glycémie en continu est devenue un objectif prioritaire.

1.2 Buts du travail

L'hypothèse sous-tendant ce travail est que les progrès technologiques récents devraient pouvoir offrir aux patients diabétiques un traitement plus efficace et plus sûr. Nous porterons notre attention sur les deux avancées technologiques les plus importantes dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte. Le premier grand chapitre s'intéressera au traitement par pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline (PPCSCI) (Radermecker et al 2005) ; le second grand chapitre sera consacré à l'enregistrement continu (« monitoring ») de la concentration du glucose interstitiel (Radermecker & Selam 2003, Thielen et al 2010) ou encore la mesure continue du glucose (MCG). Nous conclurons par une discussion générale dans laquelle seront intégrés les deux versants de la problématique. Nous y analyserons particulièrement l'importance de l'éducation thérapeutique ainsi que les implications économiques de ce type d'innovation technologique. Enfin, nous terminerons par les perspectives du traitement du diabète de type 1 visant à rétablir une boucle fermée de l'homéostasie glycémique chez ce type de patients.

2. POMPE EXTERNE A PERFUSION CONTINUE SOUS-CUTANEE D'INSULINE

2.1. INTRODUCTION

Pour obtenir le meilleur contrôle glycémique qui soit, il convient de sélectionner, d'une part, un schéma insulinique adapté et, d'autre part, les insulines les mieux appropriées (Philips & Radermecker 2005). Le traitement insulinique le plus utilisé dans le diabète de type 1 est le schéma à multi-injections, appelé basal-bolus ou basal-prandial. Il comprend généralement au moins quatre injections quotidiennes consistant en l'administration d'insulines à action rapide ou ultra-rapide avant les 3 repas principaux, pour limiter

l'hyperglycémie postprandiale, et d'insulines à action intermédiaire ou lente pour couvrir les besoins de base. Ce schéma est le plus répandu dans la pratique clinique, mais ne fait pas l'objet de ce travail à proprement parler. Nous concentrerons notre attention sur le traitement par pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline ou PPCSCI (Radermecker et al 2005).

2.1.1. Position du problème

La PPCSCI est définie comme un dispositif portable de perfusion continue d'insuline (ultra-) rapide par voie sous-cutanée. Elle est composée d'un boîtier contenant les piles et le réservoir à insuline. Ce réservoir est activé à l'aide d'un piston qui perfuse l'insuline en fonction des programmations préétablies. La perfusion d'insuline se fait au travers d'une tubulure stérile de longueur variable jusqu'à un cathéter placé par le patient dans le tissu sous-cutané, généralement au niveau abdominal. Le cathéter sera changé environ tous les 3 jours afin de s'assurer de sa bonne perméabilité et dans le but d'éviter des problèmes septiques. Le moniteur, quant à lui, dispose d'un écran où les données de la pompe sont visibles. On y trouve également les différentes touches nécessaires à la manipulation de la pompe. Son principe de fonctionnement repose sur la délivrance d'un ou plusieurs débits de base préprogrammables, visant à couvrir les besoins physiologiques de base, associée à des bolus d'insuline destinés à prévenir l'hyperglycémie liée à l'ingestion de glucides au moment des repas (Figure 1). Les débits de base sont exprimés en unités d'insuline par heure et sont programmés en fonction des besoins. Il n'est pas rare que le patient ait recours à des débits différents au cours des 24 heures. Les pompes actuelles permettent d'obtenir des débits de base nombreux au cours de la journée. Les bolus sont exprimés en unités d'insuline et représentent une quantité d'insuline perfusée « rapidement ». Le bolus peut être « direct », c'est-à-dire perfusé immédiatement, ou bien « carré », c'est-à-dire perfusé sur un temps déterminé, ou encore « duo-carré », c'est-à-dire combinant une certaine quantité d'insuline perfusée immédiatement et une autre dans un second temps. Conceptuellement, le traitement par pompe à insuline est séduisant car il évite la superposition d'action de différents types d'insuline (une seule insuline est perfusée, à action rapide ou ultra-rapide, ce qui permet une meilleure prédiction et reproductibilité du profil insulinique), la perfusion est continue mimant mieux une sécrétion basale et le site d'administration est le même améliorant, de ce fait, la résorption de l'insuline avec des variations de moins de 3 % seulement (Lauritzen T et al 1983). La PPCSCI est le traitement le mieux adapté pour réaliser une insulinothérapie dite fonctionnelle. Néanmoins, le traitement par PPCSCI comporte également certaines

contraintes et requiert une excellente « éducation diabétologique » du patient qui doit être par ailleurs motivé et bon observant. L'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques, actuellement devenue la SFD pour Société Francophone du Diabète) a publié des recommandations pour une utilisation optimale de la PPCSCI dans des indications où le rapport bénéfices/risques est particulièrement favorable (Lassmann-Vague et al 1995b). Néanmoins, depuis la mise sur le marché d'analogues de l'insuline à action ultra-rapide ou à action basale, les schémas en multi-injections avec ces analogues deviennent de plus en plus performants et peuvent entrer en compétition avec le traitement par PPCSCI. Par ailleurs, des progrès technologiques considérables ont été réalisés au cours des dernières années avec des pompes miniaturisées de plus en plus « intelligentes ».

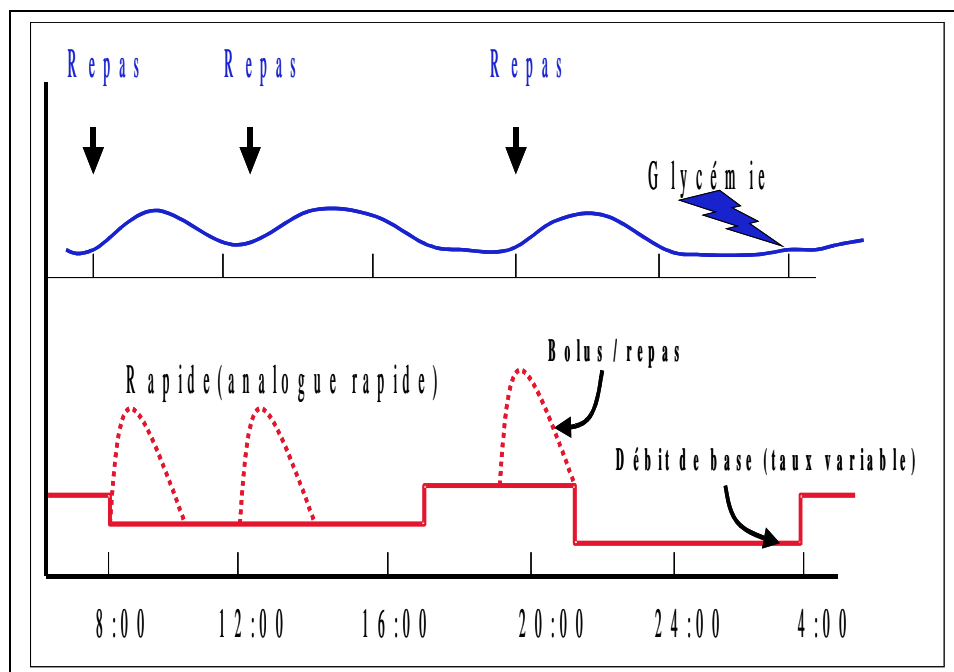


Figure 1 : Exemple arbitraire d'une glycémie pouvant être maîtrisée par des débits de bases préprogrammables (traits pleins) associés à des bolus préprandiaux (pointillés)

2.1.2. Objectifs du travail

Notre contribution personnelle dans le domaine de la PPCSCI consiste, d'abord, en une revue systématique de la littérature à propos de deux problématiques spécifiques relatives

à ce type de traitement, d'une part *la place des analogues ultra-rapides*, d'autre part les interférences liées à *la présence d'anticorps anti-insuline*. Ensuite, nous présenterons les résultats d'une étude rétrospective de plus de 500 patients-années de traitement par PPCSCI des patients suivis au CHU de Liège.

2.2. POMPE ET ANALOGUES RAPIDES DE L'INSULINE

Cette partie du travail comporte 1 revue systématique de la littérature concernant la comparaison de l'utilisation d'un analogue ultra-rapide *versus* une insuline humaine à action rapide, tant sur le contrôle glycémique global (taux d'HbA_{1c} et nombre d'hypoglycémies) que sur le risque d'acidocétose diabétique (en cas d'interruption de la perfusion d'insuline) (Radermecker & Scheen 2004b);

2.2.1. Equilibre glycémique et risque hypoglycémique

Au vu des propriétés séduisantes qu'offrent les analogues rapides de l'insuline, on est en droit de se poser la question du meilleur choix de l'insuline à utiliser dans la PPCSCI. Nous avons voulu tenter de répondre à cette question en faisant une revue de la littérature concernant les études ayant comparé l'insuline humaine rapide aux analogues ultra-rapides utilisés dans une pompe à insuline (Radermecker & Scheen 2004b). Les caractéristiques des 8 études répertoriées sont reprises dans le tableau 1. Ces études publiées entre 1997 et 2002 concernent toutes l'analogue lispro. Il est intéressant de remarquer que dans 6 études sur 8, il existe une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} lorsque l'on utilise l'analogue ultrarapide de l'insuline. Ce gain se fait essentiellement par réduction de l'hyperglycémie postprandiale qui est également significativement différente dans 6 études sur 8 en faveur de l'analogue. Cette amélioration de l'équilibre glycémique ne se fait pas au prix d'une augmentation des hypoglycémies puisqu'aucune différence significative n'est observée dans le nombre d'hypoglycémies et ce, dans les 8 études analysées (Tableau 1). Les détails de ces résultats se trouvent dans l'article original (Radermecker & Scheen 2004b) (voir article complet en annexe).

Tableau 1: Changements des valeurs glycémiques postprandiales, des taux d'HbA_{1c}, et incidences des épisodes hypoglycémiques dans les différents essais contrôlés comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine chez des patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline externe.

Références	n	Période (mois)	Proto-	Hyperglycémie Postprandiale Δ mmol/l		HbA _{1c} Δ %		Hypoglycémies Δ / 30 jours	
Zinman et al 1997	30	2 X 3	D-A OC	- 1,44	p=0,006	- 0,34	p<0,005	- 1,6	NS
Schmauss et al 1998	11	2 X 3	Ouvert OC	- 1,50	p=0,030	- 0,35	NS	+ 0,8	NS
Melki et al 1999	39	2 X 3	Ouvert OC	- 1,64	p=0,001	- 0,53	p<0,01	- 0,9	NS
Renner et al 1999	113	2 X 4	Ouvert OC	- 1,60	p=0,001	- 0,1	p<0,02	- 0,4	NS
Johansson et al 2000	41	2 X 2	Ouvert OC	- 1,50	p=0,001	- 0,2	p< 0,05	+ 1,7	NS
Raskin et al 2001	58	2 X 3	Ouvert OC	-2,04	P=0,012	- 0,23	p<0,005	0	NS
Garg et al 2000	62	2 X 20	Switch	NA	NA	- 0,50	p<0,001	- 0,4	NS
Bode et al 2002	59 + 28	4	Ouvert Parallèle	0	NS	+0,03	NS	- 0,4	NS

Δ : valeur avec l'insuline lispro moins la valeur avec l'insuline humaine
 OC : ordre croisé DA : double aveugle
 « Switch » : passage de l'insuline humaine vers l'insuline lispro
 NA : non accessible NS : non significatif

2.2.2. Détérioration métabolique en cas d'interruption de pompe

La PPCSCI libère de l'insuline à action rapide dont l'effet est fugace car la réserve d'insuline sous-cutanée est minime. Toute interruption non planifiée de l'administration de la dose requise pourrait occasionner chez l'utilisateur des conséquences métaboliques graves liées à une carence rapide en insuline. Cela peut arriver si le cathéter est obstrué ou se déloge, ou encore si l'utilisateur oublie de changer la cartouche. Si plusieurs heures s'écoulent avant que l'utilisateur ne s'aperçoive de la situation, la glycémie augmentera avec les conséquences métaboliques d'une carence aiguë en insuline (Krzentowski et al 1983). Toutefois, à l'instar

des personnes qui s'injectent de l'insuline, les utilisateurs de pompe peuvent diminuer les risques d'acidocétose en vérifiant fréquemment leur glycémie (quatre fois par jour), et en ayant accès constamment à des conseils médicaux quant à la gestion du diabète en cas de déséquilibre brutal (Castillo et al 1995).

Au vu des propriétés des analogues rapides de l'insuline, dont le début d'action est plus précoce que l'insuline humaine mais dont la durée d'action est plus courte, on peut se poser la question de savoir si la détérioration métabolique obtenue après arrêt d'une pompe à insuline utilisant un analogue rapide de l'insuline n'est pas plus sévère qu'avec une pompe utilisant de l'insuline humaine. Plusieurs équipes ont étudié la détérioration métabolique obtenue après arrêt de pompes utilisant les deux insulines (Radermecker & Scheen 2004b). Sur les trois études disponibles dans la littérature, deux ne montrent pas de différence significative entre les deux types d'insuline pour les paramètres étudiés que sont les concentrations plasmatiques de l'insuline, du glucose et du 3-hydroxybutyrate tandis que la troisième étude montre une différence significative pour ces trois paramètres. Il n'est donc pas possible de tirer, sur base de cette revue, de conclusion quant au risque de détérioration métabolique plus rapide en cas d'utilisation d'analogues rapides de l'insuline. Ces résultats sont détaillés dans le tableau 2 et dans l'article original (Radermecker & Scheen 2004b) (voir article complet en annexe). Par ailleurs, comme l'action de l'analogue est plus rapide, un schéma de correction de l'hyperglycémie devrait s'avérer plus rapidement efficace qu'avec l'insuline humaine normale dont les effets sont déjà remarquables si des bolus correcteurs sont administrés de façon appropriée (Krzentowski et al 1983).

Tableau 2: Changements de l'insulinémie, du glucose, et du 3 hydroxybutyrate (3-OHB) durant une interruption de pompe à insuline externe dans trois essais contrôlés comparant l'insuline humaine à l'analogue rapide de l'insuline lispro.

Références		Δ Insulinémie pml/l	Δ Glycémie mmol/l	Δ 3-OHB μ mol/l
Attia et al 1998	OFF/Regular (n = 9)	- 47	+ 13,0	+ 910
		NS	NS	NS
(8h-stop de PPCSCI; parallèle)	OFF/Lispro (n = 9)	- 60	+ 12,2	+ 1 220
Reichel et al 1998	OFF/Regular (n= 7)	NA	+ 10,0	- 2,39 EB (*)
		NA	NS	NS
(9h-stop de PPCSCI; ordre croisé)	OFF/Lispro (n = 7)	NA	+ 12,6	- 3,27 EB (*)
Guerci et al 1999	OFF/Regular (n = 10)	- 36	+ 4,9	+ 710
		p < 0,05	p < 0.01	p < 0,05
(5h-stop de PPCSCI; ordre croisé)	OFF/Lispro (n = 10)	- 43	+ 9,2	+ 1 120

Δ : Valeur à la fin de l'interruption de la pompe moins la valeur de base

(*) : EB = excès de base (à la place du 3-OHB non mesuré dans cette étude)

NA : non accessible NS : non significatif

2.3. POMPES ET ANTICORPS ANTI-INSULINE

Cette partie du travail comporte une revue systématique de la littérature concernant le développement d'anticorps anti-insuline lors d'un traitement par pompe à perfusion sous-cutanée (et intra-péritonéale) d'insuline et leur impact sur le contrôle métabolique et l'instabilité glycémique (Radermecker & Scheen 2009).

2.3.1. Anticorps anti-insuline et instabilité glycémique

L'instabilité glycémique est courante chez les malades traités par l'insuline et invalidante par les hypoglycémies répétées, soudaines, parfois sévères. La présence d'anticorps anti-insuline (AAI) a été incriminée dans certains cas d'instabilité glycémique, en particulier lors de l'utilisation d'insulines non purifiées ou animales qui pouvaient entraîner, chez certains patients, des taux très élevés d'AAI (Renard et al 2008). Les formulations d'insuline actuelles sont moins immunogènes, mais ont une réactivité croisée avec les AAI développés contre des insulines antérieures. Une résistance à l'insuline acquise inexplicable ou l'association d'hyperglycémies post-prandiales et d'hypoglycémies nocturnes sans proportion avec l'insuline administrée sont suggestives d'une interférence liée à la présence d'AAI. L'hypothèse du rôle des AAI dans l'instabilité glycémique doit être dûment documentée, grâce à une analyse rigoureuse des profils glycémiques et insulinémiques en hospitalisation, avant de pouvoir être retenue.

La production d'anticorps dirigés contre l'insuline administrée à visée thérapeutique est courante, mais généralement modérée avec les formulations d'insuline humaine et d'analogues actuellement disponibles. L'instabilité glycémique est aussi un phénomène fréquent mais, dans la grande majorité des cas, est plutôt liée à la pratique inadéquate de l'insulinothérapie. En dehors du cas très particulier de l'insulinothérapie intra-péritonéale, particulièrement immunogène chez certains sujets (Renard et al 2008, Radermecker et al 2009), l'instabilité glycémique ne peut qu'exceptionnellement être attribuée à la présence d'AAI. Cette hypothèse ne mérite d'être formulée que dans des cas très rares soit d'insulinorésistance inexplicable, soit d'alternances d'hyperglycémies post-prandiales et d'hypoglycémies nocturnes non concordantes avec l'insuline administrée.

2.3.2. Influence du traitement par pompe sur le taux des anticorps anti-insuline

2.3.2.1. Pompe administrant l'insuline par voie intra-péritonéale

La problématique des AAI sous pompe a été remise en avant récemment avec l'utilisation de pompes avec perfusion de l'insuline par voie intra-péritonéale dans l'expérience de plusieurs centres français regroupés dans le groupe EVADIAC. Par elle-même, l'insulinothérapie intra-péritonéale apparaît comme promotrice de la production d'anticorps anti-insuline chez environ la moitié des patients traités (Radermecker et al 2009, Renard et al 2008) (Tableau 3).

Tableau 3: Effets de la perfusion continue d'insuline par voie péritonéale à l'aide de pompe implantable (utilisant l'insuline HOE 21PH dans les centres français) sur le développement d'anticorps anti-insuline. Les valeurs chiffrées sont données à titre indicatif car les méthodes de dosage (RIA/ELISA) et les modes d'expression des résultats des anticorps anti-insuline (concentration or % de liaison – B0/T -) diffèrent selon les études.

Référence	Nombre de Cas n	Durée de suivi Mois	Taux d'anticorps anti-insuline	
			Base	Final
Olsen et al 1994	25	36	2 ± 2	109 ± 261 µU/ml ^a
Jeandidier et al 1995	62	24	3,1 (0-26)	8,3 (0-49) % ^b
Jeandidier et al 2002	13	6	21,8 ± 6,7	41,8 ± 6.9 % ^c
			4,1 ± 0,7	17,5 ± 4.6 U/ml
Lassmann-Vague et al 1995	17	24	25,4 ± 16,2	48,7 ± 25 % ^b
Duckworth et al 1998	52	12	7 ± 23	4 ± 10 %

Moyenne ± écart-type [sauf pour Jeandidier et al 1995 : moyenne (extrêmes)]

^a p<0,002 ^b p<0,001 ^c p=0,005

C'est la description d'un syndrome d'hypoglycémie du petit matin (« low morning syndrome ») dans deux séries de sujets traités par pompe implantée perfusant l'insuline par voie intra-péritonéale qui a attiré l'attention vers le rôle potentiellement délétère de taux élevés d'AAI dans ce contexte thérapeutique. Chez certains de ces sujets dits « répondeurs » (c'est-à-dire répondant par une élévation significative des taux d'AAI à l'administration intra-péritonéale d'insuline), des observations ont été faites d'augmentation des besoins d'insuline en période diurne associée à des hypoglycémies de fin de nuit alors que la perfusion d'insuline avait été réduite fortement ou même interrompue. Un phénomène d'association-dissociation insuline-anticorps, similaire à celui observé dans le syndrome d'hypoglycémie auto-immune, a été plus particulièrement suspecté chez ces sujets diabétiques traités par pompe à insuline. Des cas d'insulinorésistance sévère associée à des taux très élevés d'AAI ont été plus récemment observés sous insulinothérapie intra-péritonéale par pompe implantée. Le registre français d'EVADIAC n'identifie, cependant, que quatre cas dans un registre de plusieurs centaines de patients traités par pompe implantée perfusant l'insuline par voie péritonéale (Renard et al 2008).

2.3.2.2. Pompe administrant l'insuline par voie sous-cutanée

Chez les sujets traités par PPCSCI, le développement d'AAI est plus rare et les taux atteints sont, en général, plus faibles (Tableau 4). Néanmoins, quelques patients voient leur taux d'AAI augmenter assez rapidement et de façon suffisamment importante pour pouvoir éventuellement interférer avec la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'insuline.

Tableau 4 : Effet d'un traitement par PPCSCI sur les taux d'anticorps anti-insuline (AAI).

Les données sont indicatives car les méthodes de dosage (RIA/ELISA) et les modes d'expression des résultats des AAI (mU/ml ou % de liaison – B0/T -) sont différents entre les études.

Référence	n	Insuline Type	Durée Mois	AAI avant PPCSCI	AAI après PPCSCI
Beck-Nielsen et al 1984	11	Porcine	6	0,25 ± 0,47	0,21 ± 0,27 mU/ml
Beck-Nielsen et al 1985	13	Porcine	6	0,22 ± 0,42	0,18 ± 0,27 mU/l
Henrivaux et al 1985 (*)	21	Porcine	32	0,79 ± 0,26	1,43 ± 0,49 mU/ml
Scheen et al 1986	2	Humaine	48	0,31 ± 0,02	7,42 ± 0,25 mU/ml
Dahl-Jorgensen et al 1987	14	Porcine	12	20,1 ± 4,4 %	28,3 ± 5,1 %
De Beaufort et al 1989	15	Humaine	24	0,07 ± 0,02	0,11 ± 0,03 mU/ml
Jeandidier et al 2002	11	Hoe21PH	6	24,3 ± 8,5% 3,8 ± 0,8 U/ml	24,9 ± 8,5% 4,1 ± 0,7 U/ml

(*) p <0,05. Chez 4 patients, augmentation de 1,03 ± 0,40 à 4,67 ± 0,87 mU/ml

Ces AAI peuvent fixer l'insuline injectée et donc retarder l'action de l'insuline rapide, ce qui contribue à accentuer l'hyperglycémie post-prandiale. A l'inverse, les mêmes AAI peuvent libérer de l'insuline à distance de l'injection, ce qui expose alors le patient diabétique à des hypoglycémies tardives inexplicées. On retrouve donc les mêmes phénomènes que ceux décrits avec l'administration d'insuline par voie péritonéale (voir ci-dessus).

La présence d'AAI a été évoquée pour expliquer le retard au développement d'une cétose en cas d'interruption de la perfusion chez les malades porteurs de taux élevés d'anticorps. La libération d'insuline à partir des complexes immuns, formant une sorte de réservoir circulant d'insuline, lors de la baisse de l'insulinémie induite par l'interruption de la

PPCSCI a été invoquée pour expliquer la corrélation inverse entre les taux d'AAI et l'augmentation de la glycémie et des concentrations plasmatiques des acides gras non estérifiés dans les heures suivant l'arrêt de la PPCSCI (Scheen et al 1986, Montana et al 1990).

2.4. POMPE A PERFUSION SOUS-CUTANEE D'INSULINE : ANALYSE RETROSPECTIVE SUR PLUS DE 500 PATIENTS-ANNEES

Nous terminerons cette première partie consacrée au traitement par pompe à insuline en présentant brièvement les résultats d'une analyse rétrospective des données cliniques concernant les patients diabétiques de type 1 traités par PPCSCI au Centre Hospitalier Universitaire de Liège (Legrand et al 2005, Legrand et al 2006).

2.4.1. Objectifs

Cette étude rétrospective a pour but d'analyser les indications et les résultats obtenus avec le traitement par PPCSCI dans le diabète de type 1 dans notre institution et de les comparer aux recommandations de sociétés savantes comme l'ALFEDIAM (Lassmann-Vague et al 1995b).

2.4.2. Matériels et méthodes

Les dossiers cliniques de 97 patients diabétiques de type 1 (29 hommes et 68 femmes), traités par PPCSCI ont été analysés rétrospectivement. L'âge moyen est de 43 ± 13 années et la durée du diabète de 23 ± 12 années. Le suivi moyen sous PPCSCI a été de $5,2 \pm 4,5$ années.

A partir des informations disponibles, nous avons répertorié de façon systématique :

- les indications individuelles du traitement par PPCSCI
- les taux d'HbA_{1c} avant PPCSCI, après 6 mois et lors de la dernière visite
- la valeur moyenne d'HbA_{1c} durant la période sous PPCSCI (sans tenir compte de la valeur à l'entrée)
- le nombre d'événements hypoglycémiques
- le nombre d'événements hyperglycémiques
- le nombre d'abcès sous-cutanés ou autres problèmes liés au cathéter.

2.4.3. Résultats

Les indications de pompe étaient diverses avec, par ordre décroissant de fréquence,

- un diabète difficile à équilibrer malgré un schéma basal-prandial classique (n = 51)
- un désir de grossesse (n = 26),
- des comas hypoglycémiques ou des hypoglycémies sévères à répétition (n = 15)
- une grossesse en cours (n = 4)
- une allergie à l'insuline (n = 1)

Le taux d'HbA_{1c} avant PPCSCI était de $8,6 \pm 1,3$ %. Cette valeur est descendue significativement après 6 mois de PPCSCI à $8,0 \pm 1,2$ % ($p < 0,05$). La valeur moyenne d'HbA_{1c} sous pompe est de $8,25 \pm 1,1$ % et, lors de la dernière consultation, elle était de $8,4 \pm 1,0$ %.

Les résultats en termes d'HbA_{1c} sont très hétérogènes avec une minorité de patients très bien contrôlés : 9 avec une HbA_{1c} ≤ 7 %, 60 avec une HbA_{1c} entre 7,1 et 8,5 %, et 28 avec une HbA_{1c} $> 8,5$ %. Chez les 68 patients qui avaient des taux d'HbA_{1c} supérieurs à 8 % (moyenne de $9,16 \pm 1,02$ %) à l'instauration du traitement par PPCSCI, la valeur d'HbA_{1c} est redescendue à $8,5 \pm 1,07$ % au terme du suivi. Le sexe, la durée du diabète ou de la PPCSCI et le type de pompe n'influencent pas significativement le taux d'HbA_{1c} dans la population étudiée.

Le paramètre le plus discriminant quant à la valeur d'HbA_{1c} sous PPCSCI est la grossesse. En effet, le taux d'HbA_{1c} a été de $6,8 \pm 1,35$ % chez 15 femmes qui ont mené à terme 25 grossesses.

L'incidence des comas et hypoglycémies sévères nécessitant l'aide d'une tierce personne a été de 0,2 épisodes/patient.année. Ces accidents ont été répertoriés chez 31 patients différents et parmi ceux-ci 7 avaient été mis sous pompe pour cette indication spécifique. Dans l'ensemble, les sujets à risque d'hypoglycémies graves avant pompe ont vu ce risque diminuer sous PPCSCI.

Le nombre total d'acidocétoses nécessitant une hospitalisation est de 29 (incidence de 0,05 acidocétoses/patient.année), dont 5 liées à un problème technique identifié (pannes de pompe ou problèmes de cathéter). Le nombre d'abcès nécessitant un traitement médical ou chirurgical (1 seul patient nécessitant un évidement de l'abcès) est de 20 chez 13 patients.

2.4.4. Discussion

Les indications de PPCSCI dans notre série sont parfaitement en accord avec celles préconisées dans les recommandations de l'ALFEDIAM (Lassmann-Vague et al 1995b). L'amélioration des taux d'HbA_{1c} observée en moyenne dans notre étude est du même ordre de grandeur que celle rapportée dans littérature. Comme discuté par ailleurs (Legrand et al 2005, Radermecker et al 2005), une méta-analyse comparant le traitement par PPCSCI au traitement par injections multiples d'insuline a démontré une réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,35 % (intervalle de confiance à 95 % : - 0,80% à + 0,1% ; p = 0,08) chez les patients traités par PPCSCI par rapport à ceux sous schéma basal-bolus classique. Il faut cependant noter que, dans les études reprises dans cette méta-analyse, les patients n'étaient pas nécessairement sélectionnés pour un mauvais équilibre au départ. Cette méta-analyse confirme, par ailleurs, que le bénéfice attribué à la PPCSCI est le plus important chez les patients qui ont un taux d'HbA_{1c} élevé au départ. Nous avons rapporté ci-dessus que l'utilisation d'un analogue de l'insuline à action ultra-rapide permet d'obtenir une légère réduction supplémentaire des taux d'HbA_{1c} par rapport à l'utilisation d'insuline humaine ordinaire dans la pompe, sans doute grâce à une meilleure correction de l'hyperglycémie post-prandiale (Radermecker et al 2004b).

L'autre indication la plus fréquente de la PPCSCI est le risque d'hypoglycémies sévères. Notre étude confirme une réduction significative de l'incidence des hypoglycémies sévères sous PPCSCI. Cet effet favorable s'explique sans doute par l'utilisation d'un seul type d'insuline (à action rapide), ce qui garantit une meilleure reproductibilité de l'absorption sous-cutanée d'insuline. Par ailleurs, le débit basal complété par des bolus pré-prandiaux permet une meilleure répartition des doses d'insuline sur le nyctémère. Enfin, comme discuté précédemment, l'utilisation d'un analogue de l'insuline à action ultra-rapide ne réduit pas significativement le risque d'hypoglycémie grave chez les patients sous PPCSCI, mais permet d'améliorer le taux d'HbA_{1c} sans accroître le risque hypoglycémique (Radermecker et al 2004b).

La troisième indication est représentée par la grossesse, période durant laquelle la motivation de la patiente est particulièrement élevée, mais qui requiert aussi une équilibration glycémique optimale pour éviter des complications obstétricales et pour garantir le meilleur pronostic, tant pour l'enfant que pour la mère. La PPCSCI peut alors rendre de grands services car elle permet des ajustements insuliniques plus fréquents et plus adaptés en fonction d'une autosurveillance glycémique intensive (Radermecker et al 2005, Lassmann-Vague et al 1995b). Il conviendra cependant d'être particulièrement attentif à éviter les

problèmes techniques susceptibles de conduire à des détériorations métaboliques aiguës, voire à des acidocétoses dommageables pour le fœtus.

En conclusion, un traitement par PPCSCI ne suffit pas à garantir un bon contrôle glycémique chez des patients diabétiques difficiles à équilibrer, en l'absence d'un suivi intensif spécialisé. Le nombre d'accidents aigus, qu'ils soient hypoglycémiques ou hyperglycémiques ou encore cutanés, peut être réduit par une éducation ciblée par une équipe spécialisée.

2.5. DISCUSSION

La PPCSCI offre incontestablement une série d'avantages, mais comporte encore actuellement pas mal de lacunes. Ainsi, un traitement par PPCSCI ne suffit pas à garantir un bon contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 1 difficiles à équilibrer et requiert un suivi intensif spécialisé, comme l'ont montré les résultats de notre étude rétrospective (Legrand et al 2005 et 2006). Le nombre d'accidents aigus, de type hypoglycémique ou acidocétose, peut être réduit par une éducation ciblée. L'analyse de la littérature démontre un certain avantage de l'utilisation d'un analogue ultra-rapide d'insuline plutôt que de l'insuline humaine ordinaire dans la pompe. En effet, on observe une légère amélioration du taux d'HbA_{1c}, sans augmentation des épisodes d'hypoglycémie et sans aggraver, apparemment, le risque d'acidocétose de façon majeure en cas d'interruption de la perfusion d'insuline (Radermecker & Scheen 2004b). Néanmoins, depuis l'avènement des analogues lents de l'insuline pouvant s'associer aux analogues rapides dans des schémas multi-injections, on pouvait légitimement se demander si ces nouvelles insulines ne donneraient pas une supériorité à ce type de traitement multi-injections. Une revue de la littérature, revisitant les études de comparaison de ces 2 modalités de traitement, a permis de conclure que le traitement par pompe du patient diabétique de type 1 reste le traitement de choix, à condition que les patients soient sélectionnés rigoureusement (Pickup & Renard 2008). En outre, plusieurs études ont permis de conclure que le traitement par pompe à insuline est une opportunité intéressante chez les patients diabétiques de type 1 n'atteignant pas l'objectif glycémique requis sous schéma basal-prandial composé d'analogues rapides préprandiaux et d'une injection quotidienne de glargine (Doyle et al 2004, Hirsch et al 2005). De plus, une récente méta-analyse reprenant 12 études comparant le traitement par multi injections par rapport au traitement par PPCSCI chez les patients diabétiques de type 1

montre un effet significatif sur le taux d'HbA_{1c} en faveur du traitement par pompe (Fatourech et al 2009). Par contre, l'avantage potentiel d'un traitement par pompe à insuline pour réduire le nombre d'hypoglycémies sévères et/ou non ressenties reste sujet à controverse et ne semble pas démontré dans cette méta-analyse. Outre le fait d'améliorer l'équilibre métabolique, il est intéressant de constater que les besoins en insuline des patients étaient moindres lorsqu'ils étaient traités par pompe (Torres et al 2009).

Le risque de développement d'anticorps anti-insuline (AAI) est finalement faible avec le traitement par PPCSCI, en tout cas moindre qu'avec la pompe implantable perfusant l'insuline par voie péritonéale (Radermecker et al 2009). Les répercussions de ces AAI sur le contrôle glycémique sont dans l'ensemble relativement mineures, en tout cas en ce qui concerne les événements cliniques significatifs, comme l'instabilité glycémique (Renard et al 2008), en dépit d'interférences pharmacocinétiques démontrées (Radermecker et al 2009). En effet, les formulations d'insuline actuelles (humaines) sont moins immunogènes, mais ont une réactivité croisée avec les AAI développés contre des insulines antérieures (d'origine bovine ou porcine). Une résistance à l'insuline acquise inexplicable ou l'association d'hyperglycémies postprandiales et d'hypoglycémies nocturnes sans proportion avec l'insuline administrée sont suggestives de l'implication des AAI, mais est exceptionnelle en dehors de l'insulinothérapie intra-péritonéale. En effet, la plupart des cas récemment rapportés dans lesquels les AAI ont pu être identifiés ou fortement suspectés d'être à l'origine d'une instabilité glycémique ou d'une résistance à l'action de l'insuline sont survenus chez des sujets traités par pompe à insuline implantée utilisant la voie péritonéale (Renard et al 2008, Radermecker et al 2009). Les modifications structurales de l'insuline dans les systèmes implantés, siège de processus d'agrégation d'insuline, et la richesse de la population cellulaire macrophagique dans l'espace péritonéal paraissent impliquées dans cette production accrue et durable d'anticorps (Jeandidier et al 2002).

Un des inconvénients des pompes externes est l'insertion obligatoire d'un cathéter dans un site sous-cutané. Cette « barrière » constitue un obstacle naturel qui est susceptible d'exposer le patient à un certain nombre de problèmes spécifiques. Le plus fréquemment rencontré est certainement celui des abcès. Dans notre série, le nombre d'abcès nécessitant un traitement médical ou chirurgical est de 20 chez 13 patients sur les 97 analysés. Néanmoins, les données de la littérature à ce sujet montrent que le risque infectieux est minime si

l'utilisation du matériel de perfusion se fait de manière précautionneuse. Une étude rétrospective italienne, concernant 138 patients diabétiques de type 1, a montré $0,2 \pm 0,04$ infections/patient par an au niveau du site de cathéter. Ces infections étaient considérées comme de sévérité faible à modérée dans 90% des cas (Bruttomesso et al 2002).

Généralement, ces lésions guérissent avec un traitement local, mais nécessitent parfois une antibiothérapie générale voire, exceptionnellement, un drainage chirurgical comme ce fût le cas chez 1 seul patient de notre série nécessitant un évidement de l'abcès. Nous avons eu l'occasion de rapporter un cas d'endocardite chez une patiente âgée de 46 ans traitée par pompe à insuline depuis plusieurs années sans problème particulier. Ensuite, cette patiente a développé une endocardite à *Staphylococcus aureus* dont l'origine la plus vraisemblable était probablement une infection à point de départ du cathéter de la pompe. Cette patiente a, non seulement bénéficié d'une antibiothérapie intraveineuse, mais également d'une valvuloplastie mitrale dans le but d'éliminer la végétation bactérienne (Legrand et al 2006).

Une autre problématique cutanée relativement fréquente lors d'un traitement par PPCSCI est représentée par les lipodystrophies. Les lipohypertrophies sont liées à l'effet anabolique de l'insuline perfusée souvent au niveau du même site sous-cutané, généralement abdominal (Radermecker et al 2007). Des recommandations doivent être données au patient pour modifier les sites d'implantation du cathéter de façon régulière. Les lipoatrophies, d'origine immunologique avec une composante inflammatoire, sont plus rares ; certaines ont été améliorées par le recours à un traitement par pompe à insuline, notamment avec un analogue d'action ultra-rapide (Radermecker et al 2007).

De façon anecdotique, nous nous sommes intéressés à la problématique des réactions allergiques à l'insuline après avoir eu l'occasion d'observer un patient qui a bénéficié d'une « désensibilisation » par une PPCSCI (Sola-Gazagnes et al 2003). Une analyse exhaustive de la littérature a fait apparaître une série de 10 cas s dont nous avons pu faire une synthèse comparative et qui démontre l'intérêt potentiel de la PPCSCI dans cette indication très spécifique (Radermecker et al 2007).

L'handicap principal des PPCSCI actuelles est que ces pompes ne sont pas asservies de façon automatique aux variations de la glycémie. Dès lors, le patient diabétique doit continuer à pratiquer une autosurveillance intensive, fastidieuse et imparfaite, pour approcher la courbe complète des variations glycémiques sur le nyctémère. On voit ici tout l'intérêt de pouvoir

bénéficier d'un monitoring continu de la glycémie fiable qui pourrait, *in fine*, servir pour régler automatiquement le débit d'insuline d'une pompe, reproduisant alors un véritable pancréas artificiel.

3. MONITORING CONTINU DE LA CONCENTRATION DE GLUCOSE INTERSTITIEL

3.1. INTRODUCTION

3.1.1. Position du problème

Le patient diabétique de type 1 est souvent confronté à une instabilité glycémique avec alternance de phases hypoglycémiques, potentiellement délétères, et de phase hyperglycémiques, dommageables sur le plan vasculaire, toutes deux pouvant passer inaperçues et être sous-estimées même avec une autosurveillance classique. Il existe donc de multiples raisons pour inciter au développement d'un monitoring continu de la glycémie. Nous en citerons brièvement quatre qui nous paraissent particulièrement pertinentes.

La première raison réside dans la problématique des hypoglycémies. En effet, la recherche d'un bon contrôle glycémique pour éviter les complications angiopathiques expose le patient diabétique de type 1 à un risque accru d'hypoglycémies, dont certaines peuvent être graves (Radermecker et al 2003, Radermecker 2005, Radermecker & Scheen 2004a).

L'hypoglycémie est néfaste pour plusieurs raisons, parmi lesquelles :

- 1) l'hypoglycémie sévère est une complication que les patients redoutent particulièrement, du fait de son caractère angoissant et potentiellement dangereux ;
- 2) la survenue d'hypoglycémies mineures présente, en plus de son côté désagréable, un danger : celui de faire disparaître la survenue des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie, et d'augmenter le risque d'hypoglycémie sévère par atteinte de la contre-régulation hormonale ;
- 3) El'hypoglycémie représente un frein compréhensible au désir des patients d'améliorer leur contrôle glycémique dans le but de diminuer le risque de microangiopathie.

La problématique délicate des hypoglycémies doit motiver le développement d'un système d'alarme, ce qui passe obligatoirement par une mesure en continu de la glycémie (Radermecker & Selam 2003, Radermecker et al 2003).

La deuxième raison pour mesurer la glycémie en continu, et non de manière discontinue, réside dans la problématique des hyperglycémies trop souvent négligées : si les mesures sont pratiquées avant les repas, ce qui est le plus souvent le cas et permet d'ajuster la dose

d'insuline, le patient peut passer à côté de pics hyperglycémiques majeurs. Le développement d'un système de mesure en continu de la glycémie peut donc représenter un moyen d'étude du profil glycémique nyctéméral, à la façon d'un holter de 24 heures de fréquence cardiaque ou de pression artérielle (Figure 2). Cet enregistrement continu pourrait être utile au diabétologue, par exemple, pour ajuster l'insulinothérapie de façon à mieux maîtriser l'hyperglycémie postprandiale et pour vérifier secondairement l'amélioration éventuelle obtenue.

Une troisième raison de mettre au point un système de mesure en continu de la glycémie peut être avancée : si la mesure était fiable et obtenue en temps réel, elle pourrait être utilisée par le patient pour adapter son insulinothérapie, qu'il s'agisse d'un traitement par multi-injections ou par pompe à perfusion. Ces adaptations thérapeutiques pourraient se faire en fonction de l'influence de différents paramètres sur les valeurs observées comme l'alimentation, l'activité physique, le stress,... En outre l'observation de la durée des hypo- et des hyperglycémies ainsi que des effets des conduites alimentaires entreprises pour y remédier peuvent aider le patient à modifier certaines attitudes acquises et erronées.

Il y a, enfin, une quatrième raison de mettre au point un système de mesure en continu de la glycémie : elle pourrait être utilisée pour commander le débit d'une pompe administrant l'insuline. On disposerait alors d'un véritable pancréas artificiel, mimant la physiologie de l'insulinosécrétion, qui serait régulée minute par minute par le niveau de la glycémie, alors qu'actuellement les patients adaptent leurs doses d'insuline, en fonction de la glycémie du moment, et des résultats obtenus au cours des jours précédents. L'intérêt de reconstituer une boucle fermée de régulation glycémique automatique sera analysé plus avant dans la discussion générale du travail.

Toute technique novatrice susceptible d'améliorer la santé des patients mérite d'être prise en considération. Dans ce contexte, il ne fait guère de doute que le monitoring continu de la concentration de glucose pourrait rendre de nombreux services, certainement chez le patient diabétique de type 1 traité par insuline, surtout s'il est exposé à une instabilité glycémique et à des hypoglycémies fréquentes, mais aussi dans diverses circonstances où le contrôle optimal de la glycémie s'avère nécessaire (De Block et al 2008).

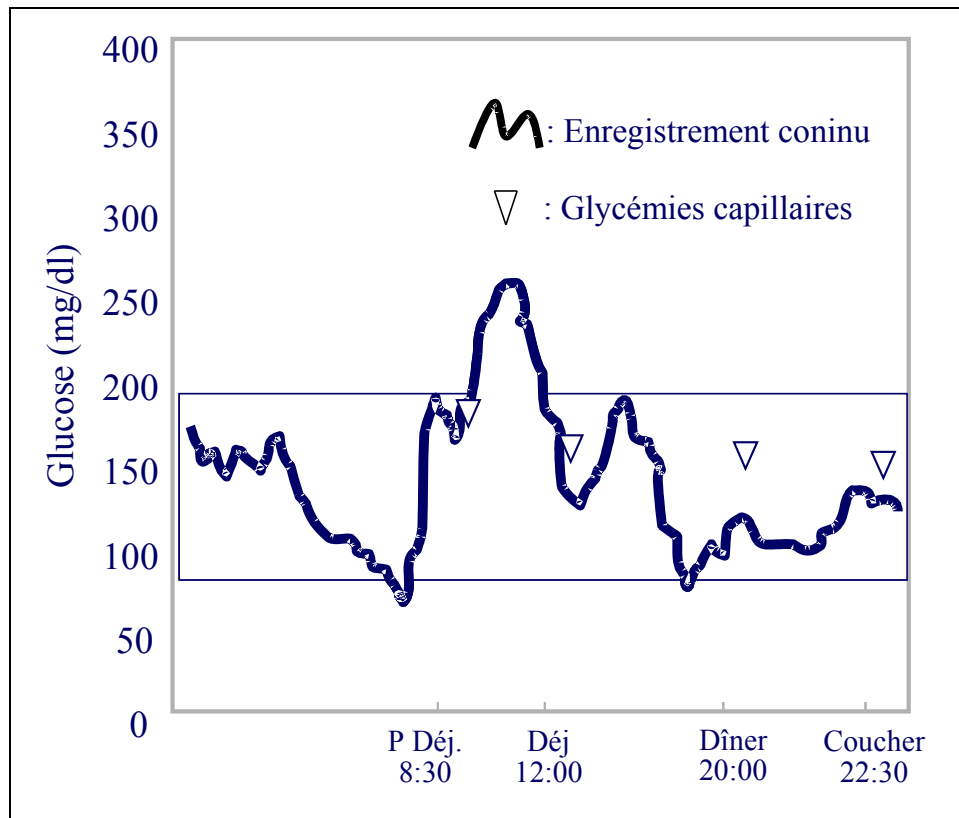


Figure 2 : Courbe d'enregistrement continu permettant d'authentifier des variations glycémiques non mises en évidence par une autosurveillance glycémique traditionnelle.

3.1.2. Objectifs du travail

L'hypothèse du travail était assez simple dans la mesure où la question posée était de savoir si l'utilisation des capteurs de glucose interstitiels pouvait améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1 traités de manière optimale, c'est-à-dire par pompe à insuline. Pour ce faire l'hypothèse de travail devait se vérifier en plusieurs étapes.

La première étape était de valider l'exactitude de tels capteurs de glucose en comparant les valeurs enregistrées avec ce qui représente à l'heure actuelle la méthode d'autosurveillance de référence, à savoir la réalisation des contrôles de glycémies capillaires. Nous avons voulu vérifier cette exactitude tant chez des patients hospitalisés que chez des patients en ambulatoires devant changer eux-mêmes leur capteur de glucose à domicile puisque si cette technique devait aboutir en pratique clinique courante, le patient serait amené

à gérer lui-même le placement de ses capteurs à l'instar de la gestion des cathéters de pompe à insuline.

La deuxième étape visait à évaluer les capteurs de glucose dans des situations particulières comme l'exercice physique aérobie à haute intensité chez des patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline. Cette partie du travail permettait non seulement de vérifier l'exactitude du dispositif dans une situation pouvant se rencontrer fréquemment chez de tels patients actifs, mais aussi d'évaluer l'exactitude dans des situations de décrets glycémiques importants et rapides.

Ensuite, **la troisième étape** visait à évaluer l'apport de capteurs de glucose procurant les données en temps réel chez des patients diabétiques de type 1 traités par PPCSCI et présentant de nombreuses hypoglycémies. La question posée était de savoir si de tels dispositifs, en *sus* de l'autosurveillance classique, permettraient de réduire la fréquence des événements hypoglycémiques sans néanmoins, altérer tant le contrôle glycémique estimé par le taux d'HbA_{1c} que la qualité de vie.

La quatrième étape, quant à elle, visait à évaluer si le port au long terme (1 an) d'un dispositif de mesure continue du glucose permettait d'améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1 traités par un schéma d'insulinothérapie basal-prandial utilisant des analogues de l'insuline ou porteurs d'une pompe à insuline. Cette évaluation voulait également cerner l'utilisation optimale d'un tel dispositif : faut-il le porter en continu ou une certaine proportion du temps ?

Enfin, une fois ces étapes validées, **une question annexe** a été étudiée à savoir si de tels dispositifs pourraient démasquer des phases d'hyperglycémie négligées par la surveillance glycémique classique chez une population à risque. Dans cette partie du travail, la population étudiée concernait des patients non-diabétiques connus admis dans une unité de soins intensifs coronariens pour infarctus aigu du myocarde.

Ces 5 travaux originaux, ayant tous abouti à des présentations en congrès internationaux et/ou à des publications dans des revues internationales soumises au *peer review*, sont présentés en détails ci-dessous.

3.2. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé trois types de dispositif d'enregistrement continu du glucose dans le milieu interstitiel : le CGMS® (« Continuous Glucose Monitoring System »), le Guardian® et le FreeStyle Navigator®. Nous présenterons d'abord une brève description des trois dispositifs utilisés. Ensuite, nous rapporterons les résultats de deux études testant l'exactitude de ces capteurs du glucose : le CGMS® chez le patient diabétique de type 1 au repos (à l'hôpital et en ambulatoire) et le Guardian® chez le patient diabétique de type 2 lors d'un effort physique. Puis, nous présenterons deux applications cliniques originales réalisées avec ces deux capteurs du glucose : la première, avec le Guardian® chez le patient diabétique de type 1 à haut risque d'hypoglycémie, la seconde, avec le CGMS® visant à détecter l'hyperglycémie méconnue chez des patients non diabétiques hospitalisés en soins intensifs cardiologiques. Enfin, nous présenterons les résultats d'une étude multicentrique randomisée d'une durée de 1 an, à laquelle nous avons activement participé dans le cadre du groupe CAPTEUR-EVADIAC, chez des patients diabétiques de type 1 insuffisamment contrôlés.

a) Le CGMS®

Le CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) est un système composé d'un capteur de glucose à insérer en sous-cutané au niveau de la paroi abdominale, d'un câble connecteur et d'un moniteur portable. Le principe repose sur la mesure du glucose interstitiel par oxydation du glucose par une enzyme située sur le capteur et appelée glucose-oxydase (Figure 3). L'oxydation du glucose génère un flux d'électrons qui est enregistré par le moniteur. La conversion du courant électrique en valeur de glucose se fait par l'intermédiaire de la calibration du CGMS®. Le patient est, dès lors, contraint à introduire 4 valeurs de glycémie capillaires par jour dans le moniteur pour effectuer cette calibration. Il n'est donc pas dispensé de son autosurveillance traditionnelle. De ce fait, les données ne sont pas données en temps réel, mais seulement au terme de l'enregistrement de 3 jours prévu par ce système. Le déchargement des résultats se fait via un logiciel adéquat et l'analyse des données, sous forme de tableaux et de courbes, se fait *a posteriori*. Le dispositif enregistre une valeur toutes les 5 minutes. Les limites de mesure sont de 40 à 400 mg/dl.

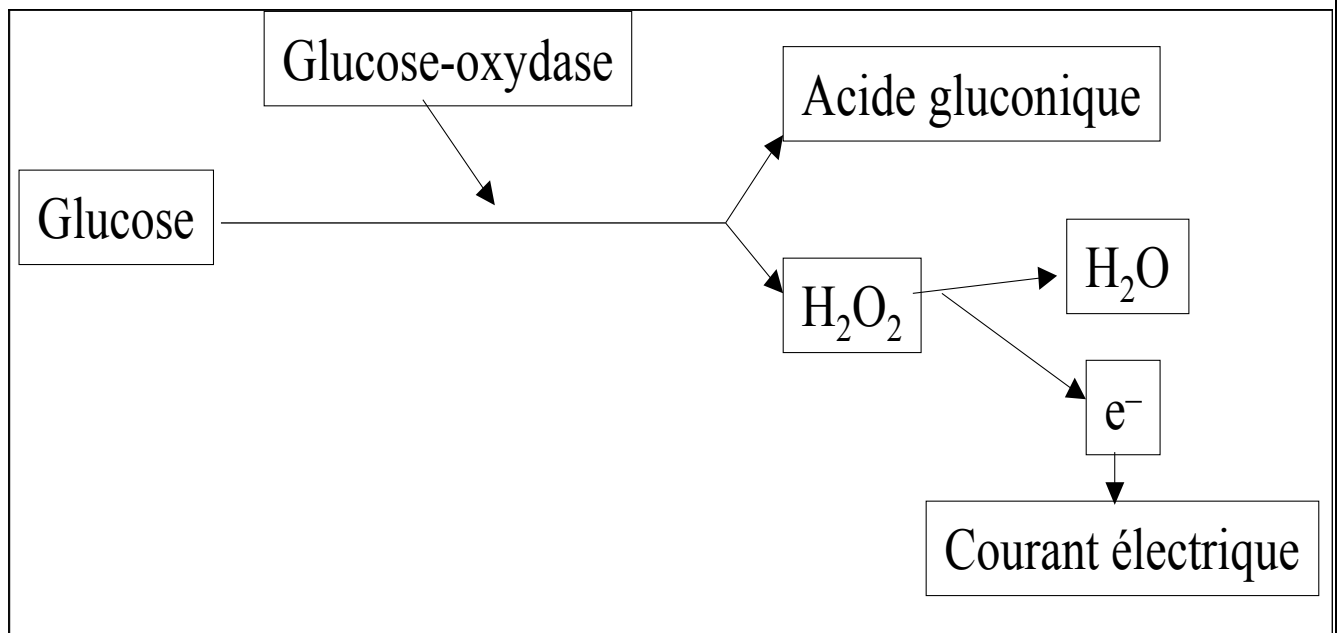


Figure 3 : Oxydation du glucose par l'enzyme glucose-oxydase générant un courant électrique proportionnel à la concentration de glucose dans le milieu. La correspondance peut se faire par un étalonnage approprié.

Le principe du CGMS® repose donc sur l'oxydation du glucose interstitiel et non du glucose plasmatique. La cinétique du glucose interstitiel est proche de celle du glucose sanguin, à l'exception des situations où la glycémie varie rapidement. Ces différences et, en particulier, la dynamique entre les fluides interstitiels et le glucose plasmatique ont été décrits en détail par Keenan et al (Keenan et al2009). Le préambule à toute utilisation du CGMS® en pratique courante est donc d'évaluer l'exactitude des valeurs mesurées en les comparant à des valeurs sanguines. Nous avons réalisé cette évaluation aussi bien chez des patients diabétiques hospitalisés que chez des patients ambulatoires.

b) Le Guardian®

Le principe de mesure repose sur celui de l'oxydation du glucose par la glucose-oxydase générant un courant électronique proportionnel à la concentration ambiante de glucose. Le capteur de glucose est le même que celui utilisé avec le CGMS® et sa durée de vie est également la même, c'est-à-dire 3 jours. Cependant, l'intérêt du Guardian®

(Medtronic-MiniMed, Northridge, CA, USA) est, qu'après la première calibration, il permet d'obtenir les valeurs en temps réel. De plus, il est possible de régler des alarmes d'hypo et d'hyperglycémies avertissant le patient par une alerte sonore ou vibrante. Un autre aspect novateur est le fait que le capteur n'est plus relié par un câble au moniteur, mais est connecté à un transmetteur collé sur la peau qui transmet au moniteur par télémetrie les valeurs actuelles. En outre, le dispositif nécessite seulement 2 calibrations par jour, au lieu de 4 comme c'est le cas avec le CGMS®.

c) Le FreeStyle Navigator®

Le FreeStyle Navigator® (Abbott, Illinois, U.S.A) est constitué d'un capteur, résistant à l'eau, à placer sur la peau (soit sur le ventre ou les avant-bras), d'un transmetteur sans fil fixé au capteur et d'un récepteur avec écran sur lequel il est possible de lire les données en temps réel. Le système FreeStyle Navigator® fournit des données de la concentration de glucose chaque minute. Les calibrations doivent se faire 10, 12, 24, et 72 h après la mise en place du capteur. L'avantage de ce dispositif, hormis la durée de vie de 5 jours de l'électrode, est que le moniteur fait également office de lecteur de tiges glycémiques, permettant dès lors de prendre en compte automatiquement la calibration. Il est possible de personnaliser des alarmes 10, 20, ou 30 minutes à l'avance afin de prévenir le risque hypoglycémique et/ou hyperglycémique. Des graphiques et des rapports indiquent les tendances de la concentration de glucose permettant au patient de mieux appréhender la conduite à suivre. Sur le plan technique, le capteur, fonctionnant également sur le principe de la glucose-oxydase, peut être porté sur le corps pendant 5 jours au maximum, avant son remplacement. L'émetteur et le récepteur peuvent être éloignés jusqu'à 3 mètres sans perte de liaison.

3.2.1. Etude de l'exactitude des capteurs du glucose

Tout capteur de glucose nécessite à la fois une composante sensible au glucose et un transducteur capable de produire un signal dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de glucose dans le milieu où le glucose est mesuré. En pratique, un moyen commode de restituer ce signal est de faire varier un courant électrique basal issu du moniteur. Le signal créé par le glucose du milieu de mesure doit être étalonné sur la glycémie simultanée

correspondante, de telle façon que les données du capteur seront présentées comme des valeurs glycémiques. Constitutionnellement, les données du capteur sont donc des estimations de la glycémie étroitement dépendantes des procédures d'étalonnage. Pour que ces estimations glycémiques soient valables, les variations de la concentration du glucose dans le milieu de mesure du glucose doivent, en outre, suivre au plus près les variations glycémiques.

Une condition-clé pour l'utilité clinique d'un capteur de glucose est l'exactitude de la mesure du glucose. Si un capteur de glucose est sensé alerter d'une excursion glycémique dangereuse ou adapter directement la délivrance d'insuline, un temps de réponse court est également nécessaire. Les écueils auxquels un capteur de glucose sont confrontés sont ainsi, respectivement, la dérive de la mesure à l'origine du signal, qui alors n'est plus proportionnel au taux de glucose du milieu de mesure, et le délai de mesure, qui ne permet pas de fournir des données "en temps réel". L'exactitude implique: une bonne sensibilité au glucose, une forte spécificité pour le glucose, une linéarité entre l'intensité du signal produit et le niveau de glucose et une stabilité de la mesure de glucose. Une utilisation au long cours du capteur nécessite une stabilité maintenue de la mesure du glucose, qui dépend du milieu où le glucose est mesuré. La biocompatibilité du capteur joue un rôle décisif sur la stabilité de la mesure car les réactions locales de l'organisme vont créer des interférences à l'interface entre le milieu où le glucose est mesuré et la composante gluco-sensible du capteur (Radermecker & Selam 2003, Radermecker et al 2003).

Parce qu'une dérive inévitable de la mesure s'installe avec le temps, le ré-étalonnage itératif du signal du capteur par référence à une glycémie mesurée est indispensable. La facilité de ce ré-étalonnage et la fréquence nécessaire de sa pratique apparaissent ainsi comme des points importants pour la qualification d'un capteur de glucose en vue de son utilisation clinique. Par ailleurs, si le capteur n'est pas placé directement dans un vaisseau sanguin (en raison du risque thrombo-embolique), mais plutôt dans le tissu sous-cutané, il ne mesure pas la glycémie, mais bien la concentration du glucose dans le tissu sous-cutané (c'est-à-dire dans le liquide interstitiel). Or, si cette dernière suit dans l'ensemble les variations de la glycémie, les deux valeurs ne sont pas toujours strictement identiques. Par exemple, la concentration du glucose dans le tissu sous-cutané augmente avec un certain retard par rapport à la glycémie, d'où un risque d'erreur dans l'estimation de la sensibilité du capteur et dans le calibrage du système. Pour résoudre cette difficulté, certains proposent de calibrer le plus de fois possible l'appareil, entraînant de ce fait une contrainte pour le patient qui attend justement d'un tel dispositif qu'il l'épargne des fastidieuses glycémies capillaires quotidiennes

Nous avons testé l'exactitude du GCMS® chez le patient diabétique de type 1 dans des conditions de vie réelle (hospitalisé et ambulatoire) et celle du Guardian® chez le patient diabétique de type 1 lors d'un effort physique.

3.2.1.1. Exactitude du CGMS® chez le patient diabétique de type 1 (hospitalisé et ambulatoire)

Objectifs

Le but de ce travail pilote est d'évaluer, dans des conditions d'hospitalisation et ambulatoire, l'exactitude du capteur de glucose CGMS® chez le patient diabétique de type 1. Nous en résumerons brièvement les données principales. L'article original complet (Djakouré et al 2003) est disponible en annexe.

Matériels et méthodes

Douze, 21 et 20 patients diabétiques ont participé, respectivement, à une étude intrahospitalière de 3 jours, une étude ambulatoire de 6 jours (avec 2 capteurs posés consécutivement ; changement par le patient à domicile) et une étude ambulatoire limitée à 3 jours seulement. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 5. Les glycémies capillaires (7 à 8 par jour) ont servi de données de comparaison. Les données appariées, excluant les 4 paires de données journalières utilisées pour la calibration automatique du CGMS®, ont été analysées par les méthodes de corrélation, d'erreur grid, et par le calcul de la moyenne des différences absolues.

Résultats

Deux tiers et la moitié des jours d'enregistrement ont été qualifiés d'optimaux, c'est-à-dire interprétables par le programme CGMS® chez les patients hospitalisés et au cours des études ambulatoires, respectivement. Les coefficients de corrélation entre les glycémies capillaires mesurées et les valeurs de concentration de glucose interstitiel estimées étaient de 0,92, 0,81 et 0,73 dans les études intrahospitalières, ambulatoires sur 6 jours, et ambulatoires sur 3 jours, respectivement. L'analyse de l'exactitude démontre que 98%, 93% et 96% des données se sont situées dans les zones A et B de l'erreur grid considérées comme zones "cliniquement acceptables" (Figure 4). En utilisant la méthode de Bland et Altman, la moyenne des différences absolues entre les glycémies capillaires mesurées et les valeurs de

concentration de glucose interstitiel estimées est de 25 ± 2 , 34 ± 5 et 32 ± 5 mg/dl dans les trois conditions d'utilisation sus-mentionnées, respectivement (Figure 5).

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques, à l'inclusion, des patients ayant participé à l'étude. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm écart-type.

	Patients hospitalisés	Patients ambulatoires (CGMS® porté 6 jours)	Patients ambulatoires (CGMS® porté 3 jours)
n	12	21	20
Sexe (H/F)	6/6	12/9	10/10
Age (années)	42 ± 15	46 ± 11	45 ± 12
Durée de diabète (années)	19 ± 11	21 ± 9	21 ± 12
HbA_{1c} (%)	$8,4 \pm 1,1$	$7,7 \pm 0,8$	$7,7 \pm 0,8$

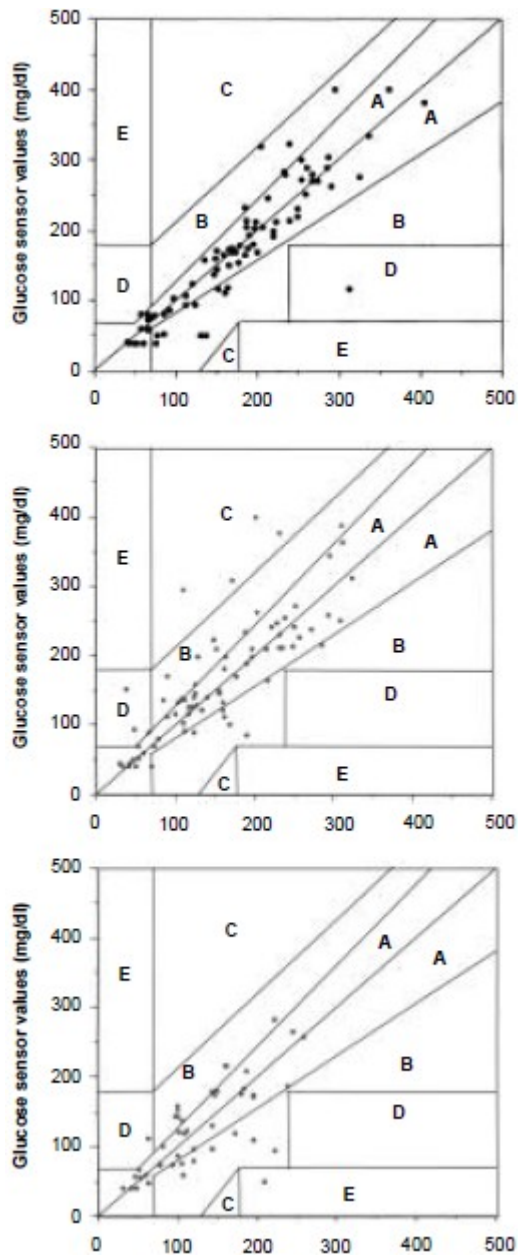


Figure 4 : Résultats de corrélation entre les valeurs glycémiques de référence (en abscisse, exprimées en mg/dl) et les valeurs mesurées par le capteur (en ordonnée, exprimées en mg/dl) selon la méthode de la Grille de Clarke. Les grilles supérieure, intermédiaire et inférieure concernent, respectivement, les patients hospitalisés, les patients ambulatoires ayant porté le CGMS® 6 jours et les patients ambulatoires ayant porté le CGMS® 3 jours.

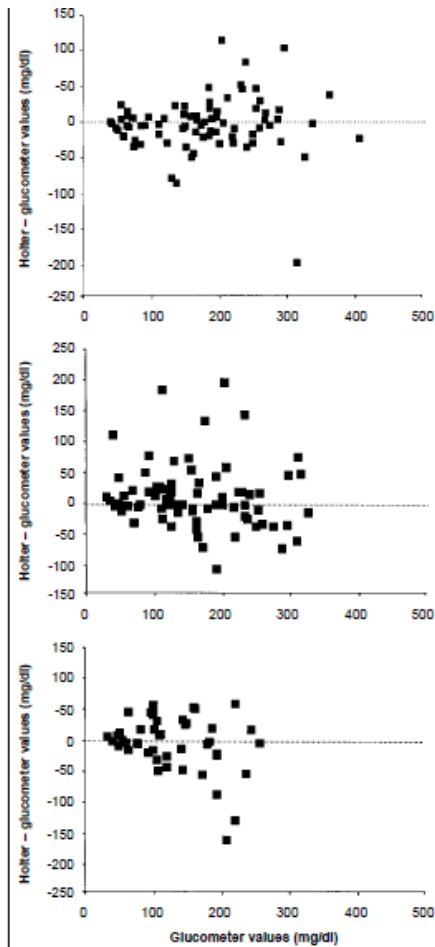


Figure 5 : Graphique illustrant la moyenne des différences exprimée par la méthode de Bland et Altman. L’abscisse représente les valeurs glycémiques de référence (mg/dl) et l’ordonnée la différence entre les mesures du capteur et les glycémies de référence (mg/dl). Les graphiques supérieur, intermédiaire et inférieur concernent, respectivement, les patients hospitalisés, les patients ambulatoires ayant porté le CGMS® 6 jours et les patients ambulatoires ayant porté le CGMS® 3 jours.

Conclusion

Le CGMS® peut être utilisé pour apprécier les “tendances” glycémiques, même si son exactitude est plus proche de celle des lecteurs glycémiques que de celle d’un appareil de laboratoire. L’utilisation intrahospitalière s’est avérée plus sûre et un enregistrement prolongé sur 6 jours, plutôt que 3 jours, dans les conditions ambulatoires paraît plus approprié pour évaluer la reproductibilité journalière du profil glycémique (Djakouré et al 2003).

3.2.1.2. Exactitude du Guardian® chez le patient diabétique de type 1 à l'effort

Le but de ce travail est l'évaluation de l'exactitude de l'estimation glycémique par un capteur de glucose enzymatique sous-cutané lors d'un exercice physique aérobie pratiqué par des patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline (Radermecker et al 2008a).

Objectifs

Disposer d'un suivi de l'évolution glycémique en continu et en temps réel lors de la pratique sportive répond à une demande courante des personnes diabétiques traitées par l'insuline, notamment les jeunes diabétiques de type 1 sportifs. Nous avons évalué l'exactitude d'un capteur de glucose enzymatique sous-cutané de type Guardian® dans ces conditions.

Matériel et Méthodes

Dix patients (5F/5H), âgés de 51 ± 12 ans, diabétiques de type 1 depuis 24 ± 11 ans, traités par pompe à insuline depuis plus d'un an (HbA_{1c} : $7,5 \pm 0,8\%$), ont réalisé un exercice musculaire à charge constante et à haute intensité (15% au dessus du seuil ventilatoire) de 30 minutes sur bicyclette. Tous étaient porteurs d'un capteur de glucose enzymatique sous-cutané relié à un moniteur portable (Guardian RT®) mis en place la veille du test, étalonné sur une glycémie capillaire juste avant l'épreuve. La glycémie estimée par le capteur a été relevée toutes les 5 minutes de T-10 à T+30 min, puis toutes les 10 minutes pendant la phase de récupération de T+30 à T+90 min, et comparée à la glycémie veineuse contemporaine, dosée à partir de prélèvements sur cathéter périphérique.

Résultats

Les capteurs ont été fonctionnels et bien tolérés durant toutes les épreuves, mais un capteur n'a pas pu être correctement étalonné et nous a procuré, pour ce patient, des résultats aberrants que nous avons, dès lors, exclus de l'analyse. Une baisse glycémique veineuse de 113 ± 63 mg/dl a été observée, contre 88 ± 49 mg/dl d'après le capteur. Au total, 136 valeurs glycémiques ponctuelles appariées ont pu être analysées. La corrélation entre glycémies mesurées et estimées pour les 9 patients évalués montre un coefficient r de 0,957 et un intercept de 0,275. La moyenne des différences calculées par la méthode de Bland-Altman est

de 12 ± 33 mg/dl pour les 9 patients évalués (Figure 6). La grille d'erreur de Clarke montre 91% des points dans les zones A et B, 0, 9 et 0% des points en zones C, D et E, respectivement pour les 9 patients évalués (Figure 7). Néanmoins, la mesure continue du glucose interstitiel tend à surestimer le niveau glycémique durant l'exercice aérobie lorsque l'on compare les valeurs enregistrées avec celles mesurées simultanément au bout du doigt. Ceci est probablement dû, d'une part, au fait qu'il existe un délai technique, mais aussi, d'autre part, un délai physiologique pour atteindre l'équilibre entre les concentrations de glucose entre les compartiments interstitiels et sanguins (Figure 8).

Conclusion

La baisse glycémique observée lors d'un exercice intensif mené sous PPCSCI peut être estimée en temps réel avec une exactitude cliniquement acceptable au moyen d'un capteur de glucose enzymatique sous-cutané. Le bon étalonnage du capteur avant l'effort est essentiel pour atteindre cet objectif. Néanmoins, une tendance à la surestimation par le capteur de valeurs glycémiques basses a été observée, ce qui pourrait amener à ne pas détecter suffisamment tôt une hypoglycémie à l'effort. La persistance de l'exactitude lors d'un effort plus prolongé ainsi que la validité d'alarme hypoglycémique, non évaluable ici, mériteront d'être explorées par des travaux complémentaires.

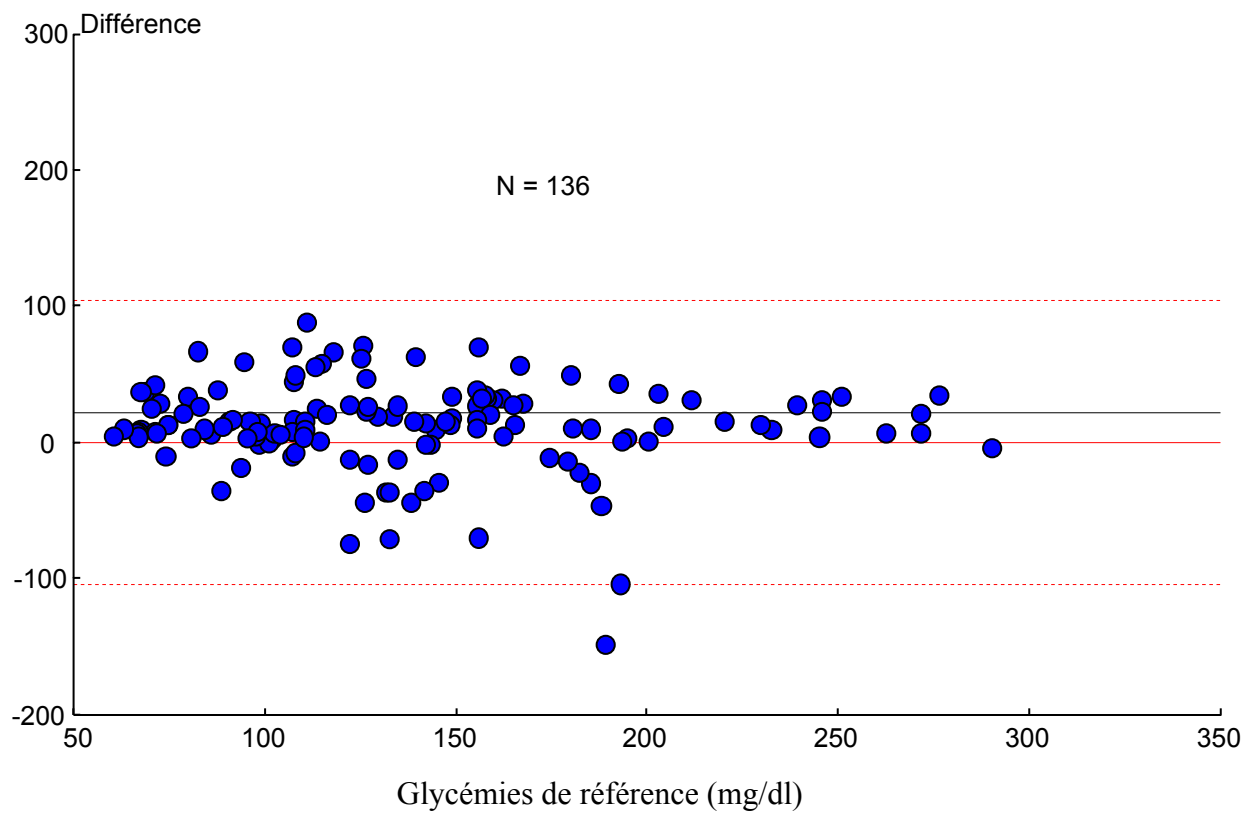


Figure 6 : Graphique illustrant la moyenne des différences exprimée par la méthode de Bland et Altman. L'abscisse représente les valeurs glycémiques de référence (exprimées en mg/dl) et l'ordonnée la différence entre les mesures du capteur et les glycémies de référence (exprimées en mg/dl)

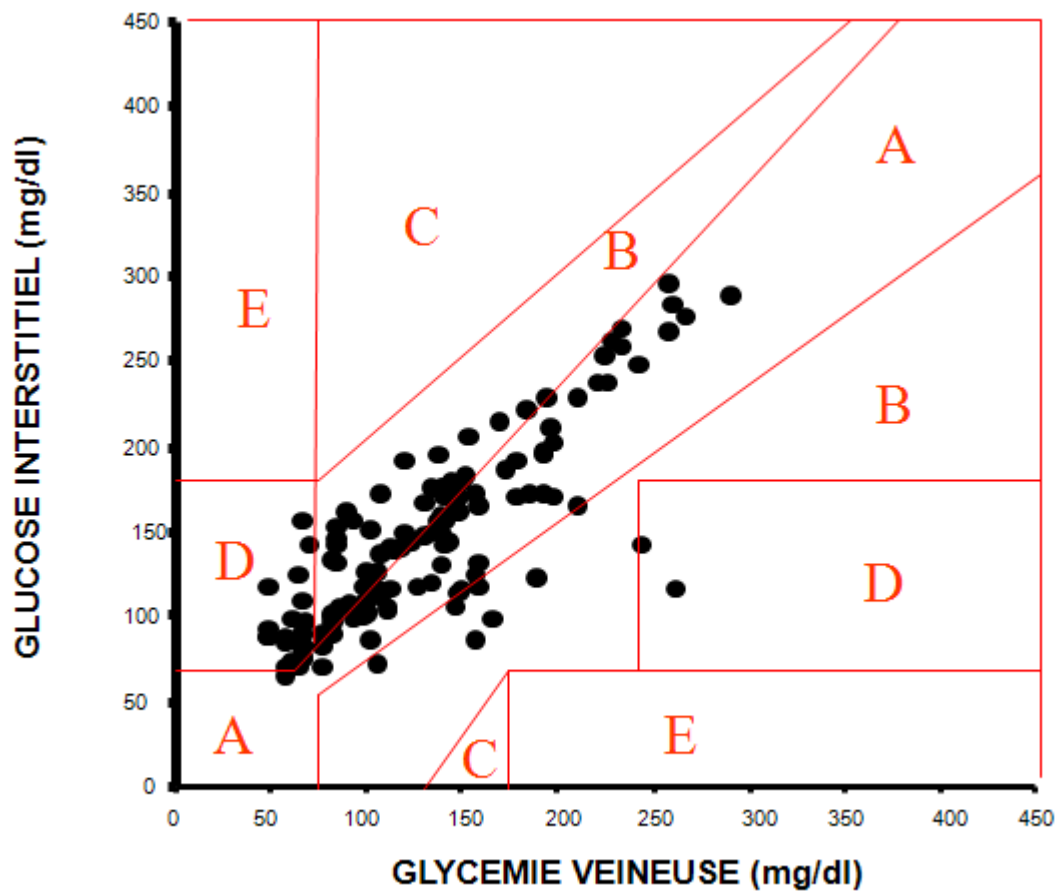


Figure 7 : Résultats de corrélation entre les valeurs glycémiques de référence (en abscisse, exprimées en mg/dl) et les valeurs mesurées par le capteur (en ordonnée, exprimées en mg/dl) selon la méthode de la Grille de Clarke.

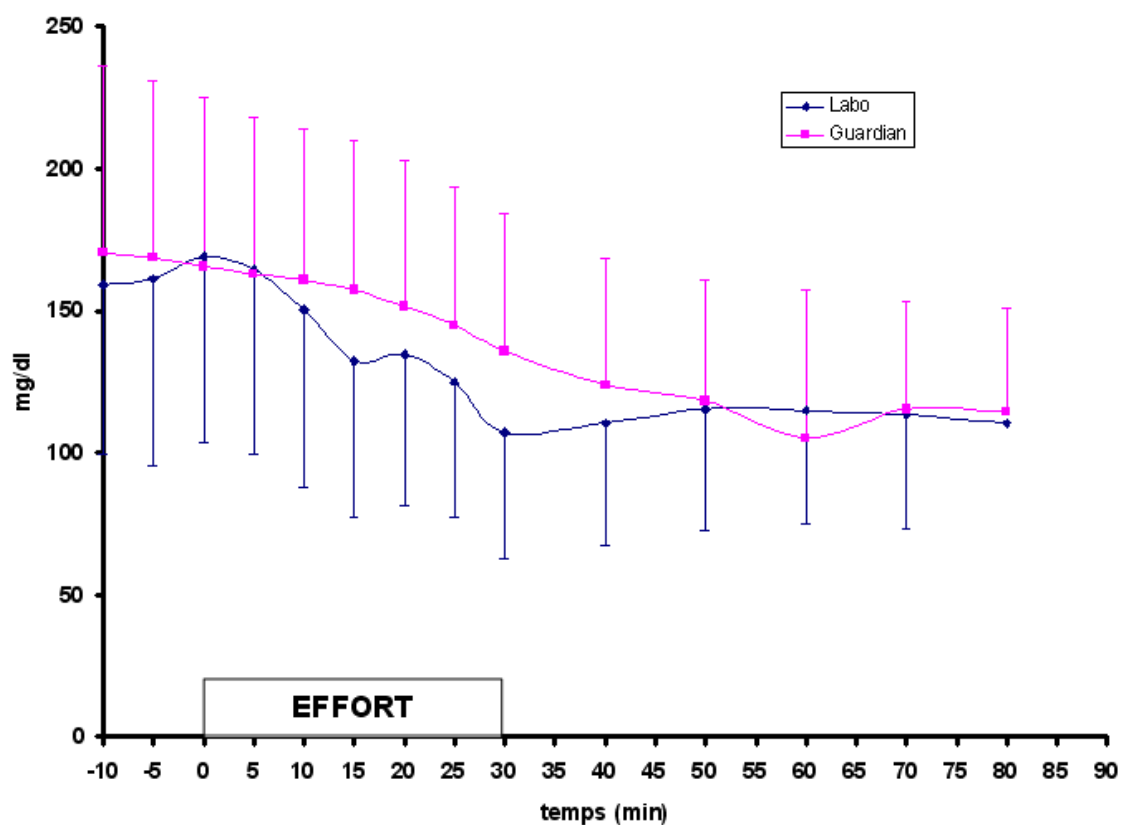


Figure 8 : Comparaison de la cinétique des concentrations de glucose (mg/dl) durant un exercice musculaire (EFFORT) à charge constante et à haute intensité de 30 minutes sur bicyclette. La courbe Guardian représente les valeurs des concentrations de glucose mesurées dans le liquide interstitiel tandis que la courbe Labo concerne les valeurs de glycémies capillaires contemporaines.

3.2.2. Apport du capteur du glucose (Guardian®) sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 1 sujets à des hypoglycémies

Objectifs

Le but du travail est d'évaluer l'efficacité du monitoring continu de la concentration du glucose interstitiel sur le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 1 traités par pompe portable à perfusion sous-cutanée d'insuline spécifiquement recrutés sur la base de la présence d'hypoglycémies fréquentes (Radermecker et al 2008c, Radermecker et al 2010). En effet, la plupart des études visent à réduire le taux d'HbA_{1c}, or celui-ci peut ne pas être mauvais mais au prix d'hypoglycémies récurrentes altérant la qualité de vie des patients. Le défi est donc de réduire la fréquence des hypoglycémies chez de tels patients mais sans augmenter leur taux d'HbA_{1c}. Nous avons étudié l'efficacité d'un système de mesure continue du glucose (Guardian ®) sur le contrôle glycémique d'un groupe de patients diabétiques de type 1 traités par pompe portable à insuline et à risque hypoglycémique.

Matériels et méthodes

Cette étude observationnelle comporte 13 patients, 5 hommes et 8 femmes, âgés de $47,4 \pm 10$ années, avec une durée de diabète de 25 ± 15 années, traités par PPCSCI depuis $5,5 \pm 7,0$ années. Tous ces patients présentaient plus de 6 valeurs de glycémie capillaire inférieures à 60 mg/dl enregistrées dans leur glucomètre durant les 14 derniers jours précédant leur inclusion dans l'essai. L'étude comprenait 2 périodes de 12 semaines en ordre croisé, avec soit le recours complémentaire à un système de monitoring du glucose (Guardian RT®) , soit seulement la poursuite de l'autosurveillance glycémique habituelle. Durant l'utilisation du Guardian RT®, des seuils d'alarmes ont été initialement fixés dans le dispositif, à savoir 80 mg/dl pour le seuil d'hypoglycémie et 240 mg/dl pour le seuil d'hyperglycémie. Toute alarme devait être confirmée par le patient par la réalisation d'une mesure de la glycémie capillaire avant d'entreprendre une quelconque démarche adaptatrice (resucrage ou réduction du débit de base de la pompe en cas d'hypoglycémie, injection d'un bolus correcteur en cas d'hyperglycémie). Le contrôle glycémique, évalué sur la base du nombre de glycémies capillaires inférieures à 60 mg/dl au cours des 14 derniers jours avant

chaque visite et du taux d'HbA_{1c}, et la qualité de vie ont été analysés à l'inclusion, après 12 semaines et après 24 semaines.

Résultats

Quatre patients se sont retirés de l'essai durant la première période (dont 3 alors qu'ils étaient sous monitoring continu). Chez les 9 patients ayant achevé l'étude, le nombre de valeurs glycémiques basses a diminué de $13,9 \pm 9,2$ à $7,6 \pm 6,8$ ($p=0,011$) lorsque les patients mesuraient en continu leur glucose, que ce soit en période 1 ou en période 2, tout en obtenant une réduction du taux d'HbA_{1c} de $8,3 \pm 0,7$ (baseline) à $7,7 \pm 0,6\%$ ($p=0,049$), alors qu'il n'y avait pas de différence significative durant la période sous simple autosurveillance glycémique habituelle (Tableau 6). La relation entre le nombre de glycémies capillaires inférieures à 60 mg/dl les 14 derniers jours avant l'inclusion ("baseline") et à la fin de chaque période (« semaine 12 » et « semaine 24 ») chez les patients ayant terminé l'étude est représentée sous forme de visualisation dite « en fagot » sur la Figure 9. Il est intéressant de noter que ces résultats bénéfiques sur le plan métabolique ne sont pas observés au détriment de la qualité de vie des patients lors du port du Guardian ainsi qu'en atteste la comparaison de divers paramètres d'évaluation résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats du contrôle glycémique et du score total de qualité de vie pour les 9 patients ayant terminé l'étude avec monitoring continu du glucose (Guardian RT®) et glycémies capillaires seules.

	Avant Guardian RT®	Avec Guardian RT®	p	Moyenne des différences (IC 95%)
HbA _{1c} (%)	8,3 ± 0,7	7,7 ± 0,6	0,049	0,53±0,66 (0,02 – 1,0)
Nombre d'hypoglycémies ^a	13,9 ± 9,2	7,6 ± 6,8	0,011	6,2±5,2 (2,2 – 10,2)
Patients sans hypoglycémies ^a	0/9 ^c	6/9 ^d	0,05 ^f	
Score total de qualité de vie ^b	64,7±11,0	67,0±7,6	0,32	-2,3±5,3 (-6,4 – 1,7)
	Avant glycémies capillaires seules	Pendant glycémies capillaires seules	p	Moyenne des différences (IC 95%)
HbA _{1c} (%)	7,9 ± 0,5	8,0 ± 0,8	0,48	-0,09±0,5 (-0,48 – 0,30)
Nombre d'hypoglycémies ^a	11,8 ± 7,1	11,1 ± 4,5	0,55	0,67±6,9 (-4,7 – 6,0)
Patients sans hypoglycémies ^a	0/9 ^c	1/9 ^e	NS ^f	
Score total de qualité de vie ^b	65,1±11,0	64,4±10,5	0,48	0,7±4,1 (-2,5 – 3,8)

^a Nombre de glycémies capillaires < 60 mg/dl les 14 derniers jours

^b Sur une échelle de 0 –100, le score le plus grand représentant la meilleure qualité de vie

^c Observé à l'inclusion

^d 2/4 patients qui ont commencé l'étude avec le Guardian RT® et 4/5 qui ont terminé l'étude avec le Guardian RT® (pas d'effet période statistiquement significatif)

^e 1 patient qui a débuté l'étude dans le groupe glycémies capillaires seules

^f Test Chi² vs Baseline

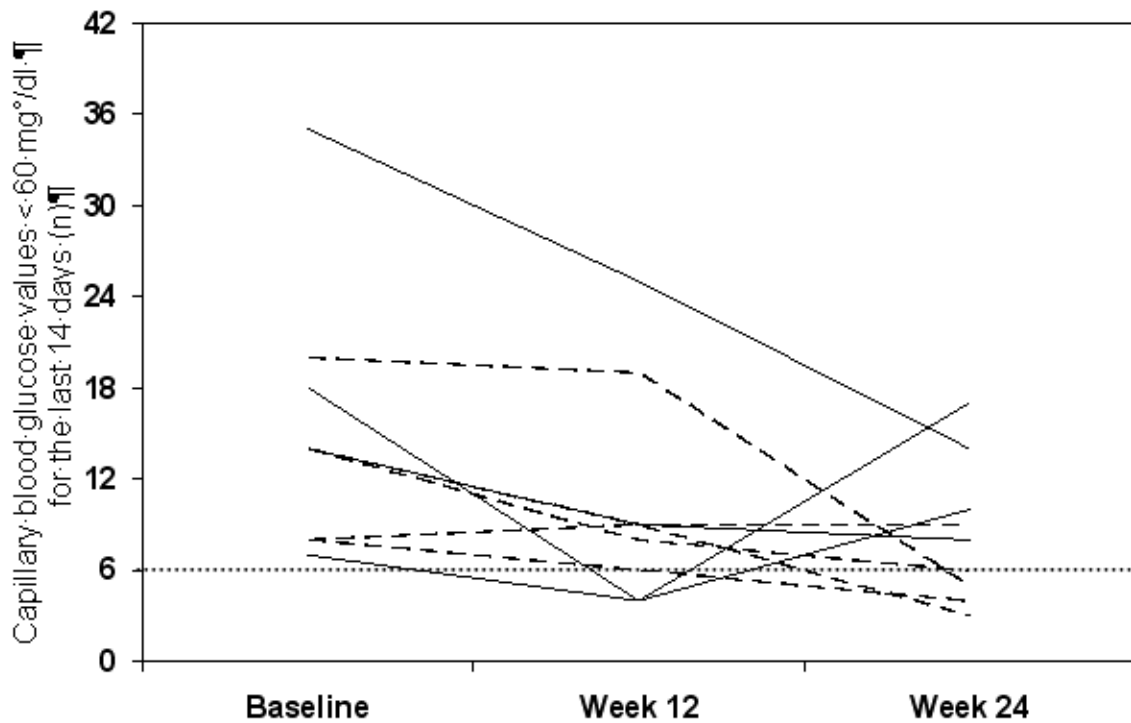


Figure 9: Relation entre le nombre de glycémies capillaires inférieures à 60 mg/dl les 14 derniers jours à l’inclusion (“baseline”) et à la fin de chaque période (« week 12 » et « week 24 ») chez les patients ayant terminé l’étude (n = 9). Les lignes continues représentent l’évolution des patients utilisant le Guardian® les 12 premières semaines (n=4). Les traits pointillés représentent l’évolution des patients utilisant le Guardian® durant la seconde partie de l’étude (n=5).

Conclusions

Les résultats de cette étude pilote supportent l'hypothèse que l'utilisation d'un dispositif de mesure en continu de la concentration de glucose interstitiel (en l'occurrence ici le Guardian RT®) est susceptible d'améliorer significativement le contrôle glycémique global apprécié par le taux d'HbA_{1c} tout en réduisant l'incidence des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type 1 enclins à présenter ce type de complications. Ces résultats devront être confirmés dans une étude de plus grande envergure, mais il est important de préciser que ce type de population, pourtant fréquemment rencontré en pratique clinique courante, suscite rarement l'intérêt des chercheurs dans des études d'intervention.

3.2.3. L'étude Capteur-Evadiac

Capteur Evadiac est une étude multicentrique randomisée mise en place par l'association EVADIAC, groupe belgo-français d'experts dans le domaine de la technologie du diabète, dont l'objectif est de définir la meilleure utilisation des systèmes de mesure continue du glucose afin de permettre d'obtenir une amélioration de l'équilibre glycémique à 1 an (Hanaire et al 2011). Le rationnel de cette étude était posé sous la forme d'une question simple et toujours sans réponse : «Les mesures continues de glucose permettent-elles d'améliorer l'équilibre glycémique à long terme chez des patients diabétiques de type 1 déséquilibrés ?»

En outre, la question de la meilleure stratégie de port de capteur est également posée à savoir « Faut-il porter le capteur en continu 24h sur 24, 7 jours sur 7 ou d'une manière progressive en fonction de paramètres systématisés en débutant par un port continu de 15 jours d'affilée par mois ? »

Cette étude multicentrique belgo-française randomisée contrôlée sur un an, à laquelle nous avons participé, vient d'être terminée et ses résultats préliminaires viennent d'être présentés au récent congrès de la Société francophone de Diabète (Genève 2011) et le seront également au prochain congrès de l'International Diabetes Federation (Dubai 2011). Il s'agit d'une étude concernant 178 patients diabétiques de type 1 mal équilibrés, traités soit par pompe à insuline, soit par multi-injections, mais utilisant tous des analogues de l'insuline. Après un

renforcement éducatif, ils ont été randomisés en 3 groupes: G1 : groupe utilisation *ad libitum* par le patient ; G2 : groupe utilisation séquentielle (allant de 50% du temps jusqu'à 100 % du temps en fonction de critères prédéfinis et détaillés dans la figure 10) du FreeStyle Navigator® ; G3 : groupe contrôle avec autosurveillance glycémique (ASG) simple. Le dessin de l'étude est repris dans la figure 10

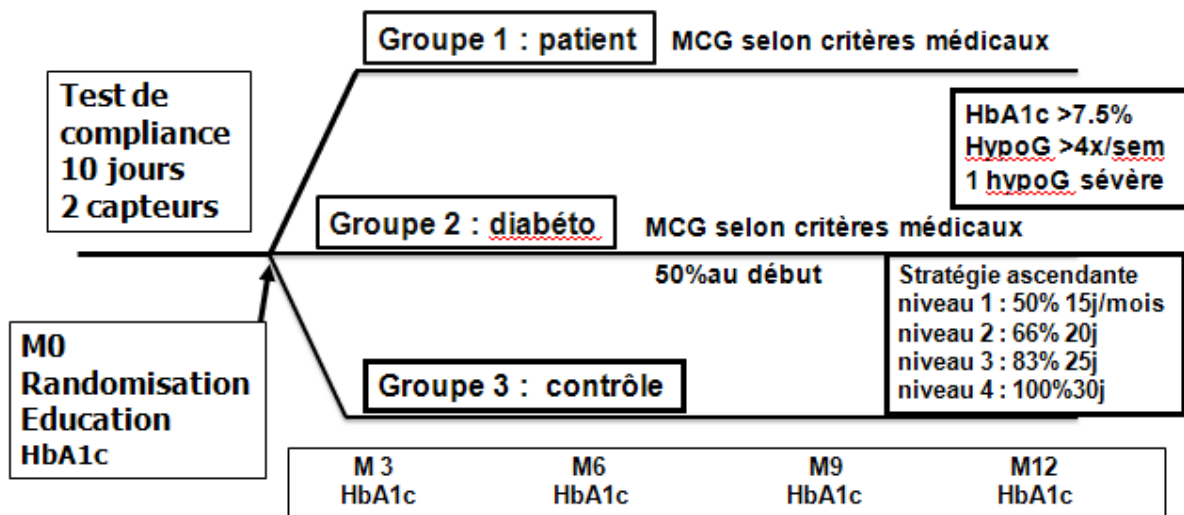


Figure 10 : Dessin de l'étude Capteur-Evadiac. Après un test de conformité au port du capteur (2 capteurs d'une durée de 5 jours chacun), les patients sont randomisés en 3 groupes. Le Groupe 1 (« patient ») dans lequel le capteur est censé être porté en continu tout le temps. Le Groupe 2 (« diabéto ») qui débute au niveau 1 c'est à-dire avec un port de capteur 50% du temps avec une stratégie ascendante décrite (taux d' $HbA_{1c} > 7\%$ et/ou une hypoglycémie plus de 4 fois par semaine et/ou une hypoglycémie sévère). Le Groupe 3 étant le groupe contrôle poursuivant son autosurveillance traditionnelle seule.

M0 : visite initiale. M3 : visite à 3 mois. M6 : visite à 6 mois. M9 : visite à 9 mois. M12 : visite à 12 mois

MCG : Mesure continue du glucose. HypoG : Hypoglycémie.

Les résultats ont montré que les taux d' HbA_{1c} s'amélioraient de façon similaire dans les 2 groupes intervention et de façon significativement plus marquée par rapport au groupe

contrôle ASG (G1+G2 vs G3 : -0,50%, $p < 0,0001$). Ces résultats sont exprimés dans la figure 11. Une notion importante est que l'observance par rapport au port du capteur est significativement corrélée à l'amélioration du taux d'HbA_{1c}. En effet dans le groupe 1 les patients ont utilisé les capteurs 57±20% du temps. Dans ce groupe, aucune corrélation entre la compliance aux capteurs et le niveau d'HbA_{1c} en fin d'étude n'a été observée ($p = 0,117$; $R^2 = 0,0449$). Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que les patients utilisent les capteurs à leur guise et non toujours de manière optimale notamment durant des périodes propices à une amélioration de la situation. Par contre dans le groupe 2 (stratégie ascendante), la prescription mensuelle des capteurs s'est faite comme suit: 3 capteurs pour chacun au début, à 3 mois, 3 capteurs pour 13% des patients et 4 pour 87% ; à 6 mois, 3 capteurs pour 7% des patients, 4 pour 56% et 5 pour 37%. A 9 mois, 3 capteurs pour 2 % des patients, 4 pour 45%, 5 pour 21% et 6 pour 32%. Dans ce groupe, les patients ont utilisé les capteurs 65±29% du temps prescrit. Cette compliance en terme d'utilisation a été négativement corrélée au taux d'HbA_{1c} en fin d'étude ($p = 0,026$; $R^2 = 0,1050$). Par ailleurs, il faut préciser que, bien que la population de l'étude était composée de moitié de patients traités par pompes (53%, les autres étant traités par multi-injections), c'est dans ce groupe que l'amélioration du taux d'HbA_{1c} observée a été la meilleure (-0,67% chez les patients traités par pompe vs -0,23% chez ceux traités par multi-injections).

En outre, la variabilité glycémique a également été étudiée, tout comme la problématique des hypoglycémies. En ce qui concerne la variabilité glycémique, la déviation standard de la glycémie a été étudiée. Elle a été réduite respectivement de 9,3 mg/dl (-19,0 ; -0,4), 15,7 mg/dl (-26,8 ; -4,6) et 0,6 mg/dl (-8,9 ; 7,7) dans les groupes 1, 2 et 3. Elle est donc restée plus marquée dans le groupe 3. La réduction de la déviation standard de la glycémie est statistiquement significative lorsque l'on compare les groupes d'intervention (groupe 1 + groupe 2) au groupe contrôle ($p = 0,018$). Pour les hypoglycémies, bien que cette étude ne s'adressait pas une population présentant de nombreuses hypoglycémies, contrairement à notre travail précédent, et tout en tenant compte du fait que l'on observe une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} avec le port du capteur, la fréquence des hypoglycémies sévères n'était pas différente dans les 3 groupes et aucune augmentation des hypoglycémies modérées n'a été retrouvée.

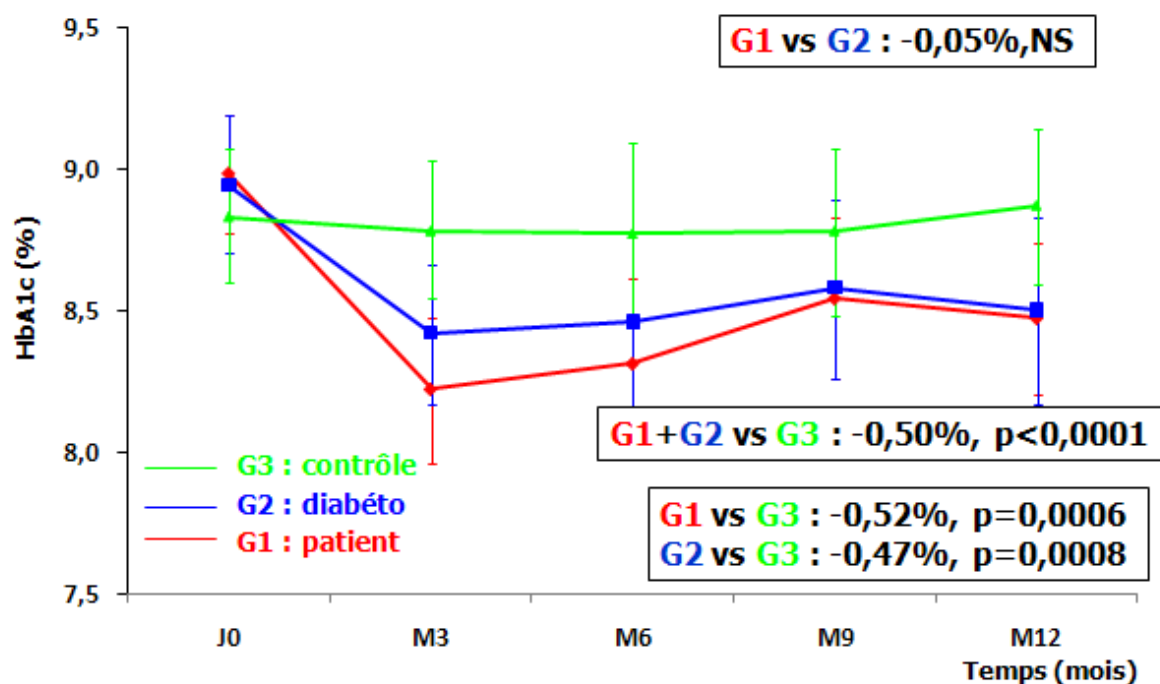


Figure 11 : Résultats de l'étude Capteur-Evadiac en terme de réduction du taux d'HbA_{1c}.

En conclusion, l'enregistrement continu du glucose en ambulatoire améliore, rapidement et de façon durable, l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 1 en insulinothérapie intensifiée. En outre, l'observance au port du capteur est déterminante. De plus, cette amélioration ne s'accompagne pas d'une augmentation du risque hypoglycémique. Si l'on compare les deux stratégies d'utilisation, nous pouvons conclure qu'une utilisation raisonnée des capteurs c'est-à-dire basée sur des critères objectifs (stratégie ascendante) peut conduire à des résultats comparables à ceux du groupe sensé l'utiliser en permanence ... mais qui, faut-il le souligner, est loin de l'utiliser 100% du temps, mais plutôt 57% du temps.

3.2.4. Utilisation du capteur de glucose CGMS® en soins intensifs

Le concept de monitoring continu du glucose interstitiel permet de se poser légitimement la question de savoir si ces outils peuvent être utilisés dans d'autres situations cliniques que l'amélioration du contrôle métabolique des patients diabétiques (Radermecker

2006, De Block et al 2008). Comme d'autres (De Block et al 2006), nous nous sommes intéressés à l'utilisation de ces holters dans les unités de soins intensifs médicaux. En effet, les patients admis dans de telles unités voient leurs glycémies augmenter, qu'ils soient diabétiques ou non. Cela est le fruit de modifications métaboliques complexes limitant l'insulinosécrétion, augmentant la production hépatique de glucose et aggravant l'insulinorésistance. Le mécanisme commun le mieux connu est celui de l'augmentation de la sécrétion des hormones de la contre-régulation et de cytokines inflammatoires dans le cadre de ce que l'on appelle le « stress métabolique ». En outre, les patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs bénéficient parfois de traitements et perfusion hyperglycémiantes comme les glucocorticoïdes, les catécholamines, le propofol, les solutions à base de glucose, ... Ils s'y ajoutent des modifications comme l'alitement, des apports nutritionnels variables ou encore d'autres complications (infectieuses, par exemple). Dès lors, il n'est pas étonnant que rencontrer d'énormes difficultés à maintenir un contrôle glycémique rigoureux dans de telles circonstances défavorables (Suhaimi et al 2010). Pourtant, le contrôle de l'hyperglycémie dans de telles situations s'avère bénéfique à condition d'éviter la survenue d'hypoglycémies qui, dans ce contexte particulier, peuvent passer inaperçues tout en aggravant la morbi-mortalité (Van den Berghe et al 2006, NICE-Sugar Study Group 2009).

Il nous a, dès lors, semblé intéressant d'étudier la possibilité d'utiliser des holters de glucose interstitiel afin d'enregistrer en continu la concentration de glucose à la manière de ce qui se fait avec la pression artérielle, la saturation en oxygène ou d'autres paramètres suivis régulièrement. Les questions posées étaient celles de l'exactitude et de l'intérêt de tels outils chez des patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs. L'évaluation du Glucoday® (Radermecker et al 2006a et 2006b, DeBlock et al 2006) et du CGMS® (objectif de ce travail) dans ces situations n'en est encore qu'à ses débuts, mais laissent entrevoir des perspectives encourageantes.

Objectifs

Nous avons évalué la capacité d'identification du temps passé à un niveau glycémique > 140 mg/dl (TP>140) par une mesure continue du glucose interstitiel chez de tels sujets admis pour syndrome coronarien aigu en Unités de Soins Intensifs Coronariens (USIC). L'objectif secondaire était la recherche de facteurs prédictifs d'hyperglycémie. Nous résumerons brièvement les données principales de ce travail dont les données complètes se trouvent dans l'article original (Radermecker et al 2009) en annexe.

Matériel et méthodes

Un capteur de glucose sous-cutané connecté à un moniteur d'enregistrement (CGMS[®]) a été placé chez 21 patients non diabétiques connus (17 hommes/4 femmes), âgés de 60 ± 13 ans et présentant un IMC de 26 ± 3 kg/m², hospitalisés depuis moins de 48h en USIC, pendant une durée moyenne de 40 heures (2400 min). L'étalonnage du capteur a été réalisé en utilisant les 4 contrôles de glycémie capillaire quotidiens réalisés en routine à l'USIC chez ces malades.

Résultats

Sur une durée cumulée de 50410 min d'enregistrement, les données des capteurs rapportent un temps passé avec des valeurs glycémiques >140 mg/dl de 9565 min (soit 17 % du temps cumulé). Bien qu'il existe une corrélation significative entre le nombre de glycémies capillaires > 140 mg/dl et le temps passé au-dessus de 140 mg/dl ($r=0,93$; $p<0,001$), seulement 22/136 glycémies capillaires étaient > 140 mg/dl chez les patients présentant des périodes > 140 mg/dl ($n=17$). La présence d'excursions glycémique > 140 mg/dl ainsi que les valeurs glycémiques les plus hautes observées durant l'enregistrement continu, tant par les glycémies capillaires (GC) que par le monitoring continu du glucose (MCG), chez ces 21 patients sont exprimées dans le tableau 7. Le pourcentage de temps passé en hyperglycémie n'apparaît pas corrélé significativement à l'âge, au sexe, à l'IMC ou aux antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire ou de diabète. En analyse multivariée, le modèle ne retient que l'IMC comme facteur prédictif à la limite de la significativité ($p=0,056$; coefficient $\beta= 0,42$). Les résultats détaillés sont disponibles dans l'article original de Diabetic Medicine repris en annexe (Radermecker et al 2009).

Tableau 7 : Présence d’excursions glycémiques > 140 mg/dl et valeurs glycémiques les plus hautes observées durant l’enregistrement continu tant par les glycémies capillaires (GC) que par le monitoring continu du glucose (MCG) chez 21 patients non diabétiques admis pour un syndrome coronarien aigu.

Patients (age, années/sexe)	GC>140 mg/dl	Nombre de GC >140 mg/dl	Valeur de GC la plus haute (en mg/dl)	MCG>140 mg/dl	Nombre d’excursions MCG >140 mg/dl	Valeur de MCG la plus haute (en mg/dl)
1 (85/F)	Non	0	137	Non	0	139
2(65/F)	Oui	1	148	Oui	3	153
3(65/M)	Non	0	112	Oui	2	171
4(49/M)	Non	0	105	Oui	1	144
5 (57/M)	Non	0	139	Oui	1	177
6(36/M)	Non	0	124	Oui	2	211
7(76/M)	Oui	5	211	Oui	6	186
8(64/M)	Non	0	101	Oui	2	151
9(62/F)	Non	0	123	Oui	1	153
10(56/M)	Oui	1	142	Oui	5	198
11(64/M)	Oui	3	142	Oui	7	177
12(58/M)	Oui	1	171	Oui	6	196
13(45/F)	Oui	6	184	Oui	5	202
14(49/M)	Oui	5	245	Oui	5	240
15(62/M)	Non	0	112	Non	0	128
16(61/M)	Non	0	133	Oui	5	207
17(77/M)	Non	0	130	Oui	1	148
18(31/M)	Non	0	110	Oui	3	196
19(58/M)	Non	0	101	Oui	1	195
20(77/M)	Non	0	119	Non	0	137
21(57/M)	Non	0	85	Non	0	112

Conclusions

Nos résultats démontrent la meilleure capacité de repérage des périodes d’hyperglycémie par une mesure continue du glucose interstitiel par CGMS® plutôt que par des glycémies capillaires itératives chez des sujets non diabétiques connus et non hyperglycémiques à l’admission pour syndrome coronarien aigu. L’absence d’identification de facteur prédictif initial d’hyperglycémie encourage à promouvoir une surveillance glycémique intensifiée systématique chez ces malades. La disponibilité d’une mesure

continue du glucose interstitiel avec affichage en temps réel pourrait contribuer à améliorer la prise en compte de l'hyperglycémie (Van den Berghe et al 2006). Le recours à ce type d'approche technologique devrait permettre d'améliorer le rapport bénéfices/risques du contrôle de l'hyperglycémie dans des situations critiques comme celles des soins intensifs, en particulier lorsqu'une insulinothérapie est instaurée et est susceptible d'accroître le risque d'hypoglycémies sévères bien que non détectées par les méthodes de surveillance classique (NICE-Sugar Study Group 2009). D'autres situations pourraient bénéficier de ce type d'approche, comme la prise en charge de patients admis pour un accident vasculaire cérébral aigu, situation où l'obtention d'un bon contrôle glycémique paraît être également essentielle (Radermecker & Scheen 2010).

3.3. DISCUSSION

En ce qui concerne le monitoring continu de la concentration du glucose interstitiel, la première étape est de démontrer son entière fiabilité et ce, dans diverses circonstances de la vie. C'est dans ce contexte que nous avons entamé divers travaux visant à vérifier l'exactitude des divers capteurs de glucose commercialisés, dont le Glucoday® (Radermecker et al 2006 a et b), le CGMS® (Djakouré et al 2002, Djakouré et al 2003, Radermecker et al 2002) et le Guardian® (Radermecker et al 2008a). Il ne suffit pas de démontrer que ces appareils sont fiables chez des patients hospitalisés dans des unités de diabétologie, au repos et bien surveillés par un personnel entraîné. Aussi, nous avons vérifié aussi l'exactitude de ces capteurs du glucose chez des patients diabétiques de type 1 en ambulatoire avec le CGMS® (Djakouré et al 2003), chez des sujets patients diabétiques de type 1 soumis à un effort musculaire standardisé avec le Guardian® (Radermecker et al 2008a) et chez des personnes hospitalisées dans une unité de soins intensif avec le Glucoday® (Radermecker et al 2006a et 2006b).

Une des problématiques majeures à laquelle est confrontée le patient diabétique de type 1 est celle des hypoglycémies. Celles-ci, nous l'avons déjà mentionné, peuvent hypothéquer la qualité de vie du patient, empêcher l'atteinte des objectifs en termes de qualité du contrôle glycémique et, dans les cas les plus sérieux, exposer à des complications potentiellement graves, dont le décès dans des cas extrêmes (Radermecker et al 2003, Radermecker & Scheen 2004a, Radermecker 2005). Aussi, le recours à un monitoring continu de la glycémie serait particulièrement le bienvenu chez les patients sujets à des hypoglycémies mal reconnues et

donc susceptibles de dégénérer en symptômes graves de neuroglucopénie (Radermecker et al 2008b). Des troubles du rythme cardiaque potentiellement mortels ont également été décrits chez des patients diabétiques de type 1 exposés à une hypoglycémie prolongée (Gill et al 2009). Cette situation dramatique a pu être particulièrement bien documentée chez un patient décédé dans son lit alors qu'il était porteur d'un monitoring continu de la glycémie (Tanenberg et al 2010). C'est pourquoi nous avons voulu tester l'influence de l'utilisation d'un capteur continu du glucose interstitiel sur la qualité de l'équilibration de patients diabétiques de type 1 difficiles à équilibrer en raison de la survenue de nombreuses hypoglycémies symptomatiques ou non (Radermecker et al 2008c, Radermecker et al 2010). Nous avons démontré, dans une étude pilote en ordre croisé, que le port du capteur permet de diminuer significativement le taux d'HbA_{1c} tout en réduisant la fréquence des hypoglycémies et sans altérer la qualité de vie. Ces résultats ouvrent certainement des perspectives encourageantes pour les patients diabétiques de type 1 confrontés à un risque élevé d'hypoglycémies graves

Enfin, nous avons testé l'utilité d'un capteur continu du glucose interstitiel dans une situation particulière, celles des soins intensifs cardiologiques. En effet, les personnes hospitalisées dans ces unités sont souvent confrontées à des épisodes d'hyperglycémie, même en l'absence de diabète connu, et cette hyperglycémie est susceptible de contribuer à aggraver la morbi-mortalité de ces patients. Notre travail démontre qu'un pourcentage non négligeable de patients passent des périodes relativement prolongées en hyperglycémie, identifiées par le capteur en continu, mais non détectées par les méthodes de surveillance couramment appliquées en soins intensifs. Par ailleurs, l'intérêt d'une insulinothérapie intensive pour corriger ces phases d'hyperglycémie a été démontré (Van den Berghe et al 2006) puis remis en question en raison d'un risque potentiel de survenue d'hypoglycémies potentiellement délétères (NICE-Sugar Study Group 2009). Il est évident que le recours à un capteur fiable susceptible de mesurer en continu la glycémie, et donc de dépister aussi bien les phases d'hyper- et d'hypo-glycémies, offrirait un avantage majeur dans de telles circonstances (De Block et al 2006, De Block et al 2008). Il n'y a pas que les sujets aux soins intensifs qui posent un problème de régulation de la glycémie et chez lesquels l'importance d'un contrôle rigoureux des concentrations plasmatiques de glucose est essentielle. C'est le cas, par exemple, des personnes qui présentent un accident vasculaire cérébral. En effet, cette circonstance expose souvent le sujet à un dérèglement de la glycémie. Il a été rapporté que

tant les phases d'hyperglycémie que celles d'hypoglycémie iatrogènes sont dommageables dans ces circonstances (Radermecker & Scheen 2010). Quelques travaux ont démontré l'intérêt du monitoring continu de la glycémie dans ces circonstances.

4. DISCUSSION GENERALE

Notre travail est consacré à l'utilisation des pompes à insuline (PPCSCI) et des capteurs permettant l'enregistrement continu du glucose chez le patient diabétique de type 1 adulte. La discussion générale comprendra deux parties distinctes. Dans la première, nous ferons une synthèse des grandes études cliniques récentes ayant évalué l'intérêt des capteurs du glucose pour améliorer le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 1. Ceci permettra de placer en perspective les résultats de l'étude EVADIAC-Capteur à laquelle nous avons participé récemment. Semblable analyse pour les pompes à insuline a déjà été réalisée antérieurement et ne sera pas reprise ici (voir par exemple Radermecker et Scheen 2004b). Dans la seconde, nous tenterons d'intégrer les deux grands axes du travail puisque le couplage d'un enregistrement continu de la concentration de glucose à une pompe à insuline asservie aux variations glycémiques permettrait l'obtention d'un véritable « pancréas artificiel »

4.1. Les grandes études de la littérature utilisant la mesure continue du glucose

Outre les résultats préliminaires de l'étude EVADIAC présentés ci-dessus, nous aborderons dans ce paragraphe un résumé synthétique des grandes études cliniques d'intervention utilisant la mesure continue du glucose (MCG) chez le patient diabétique de type 1.

L'étude **Guard Control** (162 patients âgés de 8 à 59 ans) est un essai qui visait à comprendre si des patients diabétiques de type 1 mal contrôlés (taux d'A1C >8%) antérieurement traités par insulinothérapie intensive (pompe à insuline ou schéma multi-injections) pourraient mieux contrôler leur glycémie à l'aide de la MGC (Deiss D et al 2006). Cette étude multicentrique randomisée contrôlée sur une courte période de 3 mois a montré une réduction significative du taux l'HbA_{1c} de 1% uniquement chez les patients ayant porté le système Guardian® de façon continue par comparaison aux patients dits contrôles. Les patients traités par pompe à insuline faisaient plus de bolus (6,67 versus 7,59/jour). L'étude a révélé une réduction de >1 % de l'A1C chez la moitié des sujets et de ≥2 % chez 26 % d'entre eux après trois mois de recours quasi quotidien à la MGC.

L'étude de **Garg et al** (Garg et al 2006) a utilisé un système de mesure continue du glucose, appelée DexCom®, pendant 3 périodes consécutives de 7 jours chez des patients insulino-traités diabétiques de type 1 ou 2. Les données du capteur étaient masquées pendant la période 1, démasquées pendant les périodes 2 et 3. Après que les données aient été démasquées, le temps passé en hypoglycémie (<55mg/dL) a été réduit de 0,3 h/Jour et celui passé en hyperglycémie (>240mg/dL) de 1,5 h/jour. En outre, le temps passé dans l'intervalle cible 81–140 mg/dL a augmenté de 1,4 h/jour.

L'étude **STAR 1** (Hirsch et al 2008), d'une durée de 6 mois, concernait 146 patients âgés de 12 à 72 ans, antérieurement traités par pompe à insuline. Elle visait à tester si la poursuite du traitement par pompe et ASG conventionnelle à un traitement par pompe Paradigm Real Time® -PRT®- (pompe + capteur, dispositif aussi appelé « Sensor Augmented Pump») permettait d'obtenir une amélioration significative du contrôle métabolique chez les patients utilisant la MCG. Le taux d'HbA_{1c} s'améliore dans les 2 groupes mais il n'y pas de différence entre les groupes (réduction de $-0,71 \pm 0,71\%$ dans le groupe utilisant la mesure continue et de $-0,56 \pm 0,072\%$ dans le groupe conventionnel). Néanmoins, il apparaît que le taux d'HbA_{1c} s'améliore d'autant plus que le capteur est porté plus de 60% du temps, plaidant de ce fait pour une observance minimale vis-à-vis du port du capteur. En outre, cette étude a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par pompe à insuline combiné à la MGC.

Il s'agit de l'étude sur l'exactitude de capteurs de glucose la plus prolifique publiée à ce jour, grâce à un appariement de plus de 60.000 données.

L'étude multicentrique française **RealTrend** (115 patients âgés de 2 à 65 ans), randomisée contrôlée sur 6 mois, s'appuyant sur le constat du rôle essentiel conféré à l'observance d'utilisation du capteur, a prédéfini ce paramètre dans l'analyse statistique de l'étude (port optimal du capteur > 70% du temps) (Raccach D et al 2009). Cette étude a examiné si des sujets traités par multi injections pouvaient bénéficier de la MGC dès la transition à une pompe à insuline. Les résultats ont démontré que les pompes à insuline (tant les pompes conventionnelles que celles intégrées à la MGC) mènent à une amélioration significative de l'HbA_{1c} par rapport aux traitements par injections. La réduction la plus marquée du taux d'HbA_{1c} est survenue lors du recours à la MGC plus de 70 % du temps. Les participants à l'étude utilisant la MGC ont réussi à réduire de près de 1 % leurs taux d'HbA_{1c} (-0,96 % vs -0,55 %, p=0,004), sans hausse du nombre d'hypoglycémies.

L'étude de la **JDRF** (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose monitoring study Group 2008), multicentrique randomisée contrôlée sur 6 mois, a concerné 322 patients diabétiques de type 1, adultes et enfants, dont le taux d'HbA_{1c} était compris entre 7 et 10%, et majoritairement traités par pompe à insuline. Après un renforcement éducatif, les patients ont été randomisés soit dans un groupe contrôle (ASG, 4/j), soit dans un groupe MCG avec l'un des 3 dispositifs PRT[®], Navigator[®] ou Dexcom[®]. Des sous-groupes ont également été pré-spécifiés selon l'âge: 8 – 14 (n=114), 14 – 25 (n=110), ≥25 ans (n=98) et selon le taux d'HbA_{1c}: ≤8% et >8%. La variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la fin de l'étude a montré une amélioration significative (-0.5%) dans le groupe MCG ≥25 ans et non dans les autres tranches d'âge. Pour le temps passé en hypoglycémie, il n'y avait pas de différence. Le temps passé dans la fourchette 71 –180 mg/dl est significativement plus élevé dans le groupe MCG versus contrôle. Dans le groupe MCG, la durée d'utilisation du sensor est plus importante chez les adultes que pour les autres tranches d'âge. C'est donc apparemment la compliance au port du capteur qui semble se confirmer comme étant un élément essentiel,

gache de réussite. Après 12 mois, près de 90 % des utilisateurs de MGC continuaient d'y avoir recours et les réductions des taux d'HbA_{1c} ont été soutenues malgré un suivi moins intensif.

L'étude **STAR 3** (Bergental et al 2010) a recruté des patients diabétiques de type 1 âgés de 7 à 70 ans et antérieurement traités par multi injections. Les patients étaient randomisés soit dans un groupe avec la poursuite du traitement multi injections et ASG conventionnelle, soit dans un autre groupe utilisant une pompe Paradigm Real Time® (pompe à insuline couplée à un capteur de glucose en continu, SAP). L'étude a duré un an et a concerné 485 patients dont 329 adultes. Le taux d'HbA_{1c} s'améliore dans les 2 groupes, mais il existe une différence entre les groupes en faveur du groupe portant le dispositif SAP. Bien qu'il s'agisse d'une étude à long terme d'un an, prospective, contrôlée et randomisée, la limite de cette évaluation était que la modalité de traitement insulinique dans les 2 groupes n'est pas la même puisque le groupe ne disposant pas de MCG était traité par multi injections et non par pompe à insuline comme c'est le cas dans le groupe disposant de MCG.

Tableau 8 : Brève description des grandes études contrôlées ayant utilisé la mesure continue du glucose (MCG), y compris l'étude Capteur-EVADIAC. Les références sont citées dans le texte et reprises dans la bibliographie. Seuls le nom ou les acronymes des études sont repris dans ce tableau.

Etudes	Caractéristiques (n, traitement, taux d'HbA _{1c} de	Résultats
---------------	--	------------------

	base et durée)	
Capteur EVADIAC	178 Pompe et multi-injections HbA _{1c} 8,9% 1 an	HbA _{1c} - 0,5% vs ASG (groupes MCG confondus) Pas de différence de réduction d'HbA _{1c} entre les 2 groupes MCG
Guardcontrol	162 Pompe et multi-injections HbA _{1c} 9,6% 3 mois	HbA _{1c} - 0,6% vs ASG
JDRF	322 Majoritairement pompes HbA _{1c} 7,6% 6 mois	HbA _{1c} - 0,5% vs ASG
STAR 1	146 Pompes HbA _{1c} 8,4% 6 mois	Diminution significative de l'HbA _{1c} seulement chez les patients compliant au port du dispositif (>60%)
RealTrend	115 Pompes HbA _{1c} >8% 6 mois	HbA _{1c} -0,41% vs ASG (population per protocole, compliance >70%)
STAR 3	485 Pompes+MCG vs Multi- injections+ASG HbA _{1c} >7,4% 1 an	HbA _{1c} -0,6% vs Multi- injections +ASG (compliance >80%)

Ainsi, les résultats obtenus dans l'étude franco-belge EVADIAC-capteur sont assez consistants par rapport aux autres études publiées récemment. Au vu de l'ensemble des données de la littérature, nous pouvons conclure que chez le patient adulte diabétique de type 1, une utilisation judicieuse de la mesure continue du glucose peut apporter un avantage substantiel en terme d'amélioration du taux d'HbA_{1c}. Il faut néanmoins rester critique sur cet apport. En effet, tout d'abord, la plupart des études s'adressent à des patients dont l'équilibre

glycémique n'est pas atteint c'est-à-dire présentant des taux d'HbA_{1c} supérieurs aux objectifs. Néanmoins de nombreuses autres indications pourraient s'avérer utiles comme les situations de patients présentant de nombreuses hypoglycémies et pour lesquels les taux d'HbA_{1c} sont corrects, témoignant dès lors une relative instabilité glycémique. En outre, hormis les études Star 3 et EVADIAC, aucune ne dure plus de 6 mois. Par ailleurs, ce type de dispositif nécessite une éducation minutieuse quant à leur utilisation et créera probablement, en pratique clinique, un biais de sélection en soi. Enfin, le rapport coût-efficacité restera certainement un frein au développement de ces techniques et nécessite, dès lors, des études visant à bien individualiser, d'une part, la meilleure stratégie de port de la mesure continue du glucose, comme dans l'étude EVADIAC, mais aussi, d'autre part, le surcoût réel que représente le port de ceux-ci à mettre en balance avec le bénéfice apporté.

Bien que ce travail ne concerne que les patients adultes diabétiques de type 1, nous nous devons d'aborder brièvement la problématique des patients pédiatriques diabétiques de type 1 ainsi que les adultes diabétiques de type 2 au vu des données publiées récemment dans la littérature.

En pédiatrie, il est nécessaire de prendre en considération, non seulement le taux d'HbA_{1c}, mais aussi la notion d'instabilité du diabète et, en particulier, les hypoglycémies. En effet, les hypoglycémies, dans cette population, sont souvent plus sévères, pouvant entraîner notamment des convulsions, volontiers nocturnes, parfois méconnues et plus fréquentes que chez l'adulte (Gonder-Frederick et al 2008). Le risque d'hypoglycémie augmente avec le jeune âge (fréquence multipliée par 2 chez les 9-16 ans, par 3 chez les 5-8 ans, par 5 chez les moins de 5ans) (Danne et al 2001). Ce problème est particulièrement préoccupant lorsque l'on connaît les conséquences potentielles des épisodes d'hypoglycémie sur le développement cérébral, mais également l'insertion sociale, scolaire et la qualité de vie de ces jeunes patients (et des parents). De plus, la peur de l'hypoglycémie conduit le patient et ses parents à viser un objectif glycémique plus élevé, ce qui contribue à un contrôle glycémique insuffisant, avec le risque que complications notamment microangiopathiques surviennent relativement tôt dans le décours de la maladie. Ainsi, l'objectif en diabétologie pédiatrique est double : réduire le taux d'HbA_{1c} afin de limiter les complications à long terme, tout en évitant les hypoglycémies, en particulier sévères, et leurs conséquences à court, moyen et long terme. L'apport du

monitoring continu a donc été relativement bien étudié dans des cohortes de patients diabétiques pédiatriques. Néanmoins, la plupart de ces études comprenaient des groupes mixtes associant des adultes et il convient de tenir compte d'analyse de sous groupes spécifiquement dédiés à la population pédiatrique. Si nous prenons, par exemple, l'étude STAR 3 décrite ci-dessus portant sur une durée d'un an, les résultats concernant les enfants et les adolescents sont maintenant bien connus. Cette étude comprenait un sous-groupe de 82 enfants âgés de 7 à 12 ans et de 74 adolescents âgés de 13 à 18 ans. Les résultats étaient en faveur du groupe dit « SAP » c'est-à-dire celui utilisant la pompe couplée à un capteur, tant chez les enfants que chez les adolescents et ce, sur des paramètres comme la réduction du taux d'HbA_{1c} mais aussi sur des paramètres évaluant la stabilité glycémique (aire sous la courbe des hyperglycémies, nombres et sévérité des hypoglycémies,...) (Slover et al 2011). Un groupe de travail appelé DirecNet pour Diabetes Research in Children Network Study Group s'est particulièrement intéressé à la mesure continue du glucose en pédiatrie. Ce groupe a d'ailleurs publié en 2009 une étude évaluant l'apport d'un système de mesure continue du glucose chez des enfants diabétiques de type 1 traités soit par pompe, soit par multi injections. Outre le bénéfice observé en terme de taux d'HbA_{1c}, les auteurs ont néanmoins souligné la diminution de l'utilisation du dispositif au fil du temps, soulignant par là l'intérêt d'appareils simples à utiliser pour en améliorer la compliance (Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group 2009). Néanmoins, il existe peu de doutes que dans les années à venir, l'étude de la mesure continue du glucose dans la population pédiatrique suscitera un intérêt croissant de la part des pédiatres.

La population diabétique de type 2 revêt d'autres caractéristiques. En effet, d'une part, sa physiopathologie et son histoire naturelle ne sont pas semblables à celles du diabète de type 1, mais, d'autre part, seuls les patients insulinorequérant auront besoin, par définition, d'un traitement par injection d'insuline. Même si de nombreux traitements non insuliniques, injectables ou non, ont vu le jour pour traiter cette maladie, nous ne sommes pas prêts de voir diminuer le nombre de patients diabétiques de type 2 traités par insuline. Cela est dû, d'une part, au fait que le nombre de patients diabétiques ne cesse de croître dans le monde, notamment en raison de la progression de l'obésité (Lefèbvre 2005). Par ailleurs, l'espérance de vie augmentant, nous serons confrontés de plus en plus à des patients dont l'histoire du diabète de type 2 sera longue avec une perte progressive de la fonction des cellules B. On rencontrera ainsi des patients en carence insulinique majeure et dont l'approche thérapeutique sera relativement proche de celle propre aux patients diabétiques de type 1. Peu de réels essais

cliniques concernant cette population et l'utilisation de la mesure continue du glucose sont actuellement disponibles. Seules quelques essais chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale ou par insuline prandiale ont été réalisés et montrent qu'effectivement l'apport d'un système de mesure continue du glucose améliorerait le taux d'HbA_{1c} (Ehrhardt et al 2011). Par ailleurs, dans une revue récente concernant l'enregistrement continu du glucose, les auteurs concluent que les données concernant certains groupes de patients comme les patients diabétiques de type 2 sont actuellement manquantes (Hoeks et al 2011). Nous partageons cet avis d'autant que les patients plus âgés sont confrontés à des difficultés pour maîtriser cette technologie (éducation thérapeutique plus laborieuse) et risquent de faire preuve d'une moins bonne observance (Thielen et al 2010), élément capital, nous l'avons vu, pour obtenir un bon résultat sur le plan du contrôle glycémique.

4.2. Vers un pancréas artificiel

Notre travail a analysé les deux versants de ce qui peut représenter une boucle fermée contrôlant l'homéostasie glycémique, à savoir, d'une part, la mesure en continu de la glycémie (ou plutôt, dans le cas présent, de la concentration de glucose dans le milieu interstitiel comme « proxy » de la glycémie), d'autre part, la perfusion continue de l'insuline grâce à une pompe portable.

Depuis le développement, dans les années 70, du Biostator[®], une unité de mesure invasive et peu mobile du glucose sanguin associée à une pompe à insuline intraveineuse contrôlée par ordinateur, on rêve d'une cellule β artificielle, soit un système "dosage des glycémies-injection automatique d'insuline" en circuit fermé. Ce système devrait idéalement être peu invasif, fiable, de durée de vie suffisante et d'un coût modéré. Il consisterait en un système mesurant de manière continue et instantanée la glycémie ou un substrat variant de manière identique à celle du glucose sanguin. Ce système devrait asservir une technique de délivrance continue d'insuline en fonction des valeurs instantanées de glycémies mesurées. Un capteur de glucose relié à une pompe à perfusion d'insuline semble être une des

possibilités à envisager. L'avenir nous dira si cette perspective pourra être utilisée en routine dans un futur proche.

Le recours à des technologies relativement sophistiquées n'a de sens que si le patient est capable d'utiliser le matériel mis à sa disposition de façon optimale. Ceci implique d'abord une bonne sélection des patients, ensuite la mise en place d'une équipe d'éducation capable d'assister le patient dans son écolage initial et dans la résolution rapide des éventuels problèmes techniques rencontrés lors du traitement. Il ne fait aucun doute que l'éducation thérapeutique joue un rôle essentiel en diabétologie, en général, mais plus particulièrement chez les patients traités par PPCSCI. En effet, les patients sous pompe sont certainement d'excellents candidats pour bénéficier de ce qu'il est convenu d'appeler l'insulinothérapie fonctionnelle. Par ailleurs, l'analyse avec le patient des courbes d'enregistrement continu de la glycémie représente un excellent outil pédagogique. Ceci est d'autant plus important que les patients commencent à disposer de système où l'affichage de la glycémie se fait en temps réel (« online ») et qu'ils devront donc être capables de prendre les bonnes décisions en temps opportun. Nous avons brièvement discuté de l'importance de l'éducation thérapeutique chez les patients diabétiques insulino-traités bénéficiant d'un enregistrement continu de la glycémie et pour ce qui concerne les patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline couplée à une mesure continue de la glycémie avec affichage en temps réel (Thielen et al 2010).

Ces progrès technologiques exposent cependant à des coûts non négligeables. C'est le cas pour les pompes à insuline, de plus en plus performantes mais aussi de plus en plus onéreuses, et pour les systèmes d'enregistrement continu de la glycémie. Une question essentielle est donc de prendre en considération le rapport coût-efficacité de ces innovations. Plusieurs études de la littérature ont tenté d'analyser cette problématique en détail. Ainsi, en ce qui concerne les pompes externes à insuline, une évaluation récente a été réalisée (Cummins E et al 2010). Celle-ci montre que le surcoût d'un traitement par pompe à insuline est du à l'achat de la pompe mais aussi du matériel disposables (tubulures, cathéters,...). Ce surcoût, évalué sur un modèle de 4 ans, représente 1700 Livres Sterlings par an en comparaison à un traitement multi-injection. Néanmoins, les auteurs considèrent qu'au vu des résultats apportés par un traitement par pompe en terme d'équilibre métabolique, le traitement par pompe est *cost-effective*. Pour ce qui concerne les pompes implantables, la situation est encore plus complexe. Il s'agit toujours d'une utilisation dans le cadre de protocoles

expérimentaux et dont certains écueils techniques, notamment d'aggrégation d'insuline, doivent être vaincus. En ce qui concerne les capteurs de glucose, plusieurs études récentes ont montré qu'une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} et une réduction de la variabilité glycémique, sans altérer la qualité de vie, pouvaient être obtenues mais au prix d'une bonne observance vis-à-vis du port du dispositif. Il est cependant évident que l'enjeu consistera en une bonne sélection des patients susceptibles de tirer le plus de bénéfices de ce type d'approche. A priori ce seront les patients potentiellement réceptifs à une éducation thérapeutique, comme discuté ci-dessus, et chez lesquels le bénéfice attendu est important au vu des risques encourus par une prise en charge classique (hypoglycémies non ressenties avec coma, équilibration insuffisante avec développement rapide de complications de microangiopathie, grossesse, ...). Ici aussi, le coût représente un frein non négligeable et alimente les arguments des scientifiques s'opposant à ce type de progrès. Récemment, un article résumant les arguments « pour » et les arguments « contre » les systèmes de mesure continue du glucose a été publié (Hermanides 2011). Il y souligne le surcoût que représente de tels dispositifs par rapport à l'autosurveillance glycémique classique et évoque le montant de 4930-7120 \$ par patient et par an contre 550-2740 \$ pour le matériel d'autosurveillance classique. Il s'agit ici aussi d'un argument renforçant l'idée que la sélection des patients susceptibles de tirer des bénéfices de tels progrès technologiques doit être ciblée et réalisée par des équipes expertes tout en respectant des critères objectifs.

5. CONCLUSION

Les progrès techniques tant dans le domaine de la délivrance de l'insuline que dans celui de l'autosurveillance glycémique sont nombreux. Il convient de rester prudent et critique face à toute innovation et étudier leurs apports réels avant d'en répandre leur utilisation. Une insulinothérapie intensive chez les patients diabétiques de type 1 nécessite un minimum d'autocontrôles glycémiques de manière à obtenir un bon équilibre glycémique et ainsi limiter les complications dégénératives du diabète. Le quotidien d'un patient diabétique de type 1 bien équilibré est accompagné chaque jour de 4 à 6 autocontrôles glycémiques, 4 à 5 injections d'insuline ou d'une pompe à insuline portée en permanence. Malgré cela, l'équilibre glycémique n'est souvent pas parfait et les hypoglycémies et complications chroniques menacent les patients.

L'utilisation optimale de ces outils, et plus particulièrement des t capteurs, par les patients

diabétiques n'est pas encore connue. Les patients doivent-ils utiliser ces appareils en permanence, à l'instar des auto-contrôles glycémiques ? Une utilisation temporaire de ces mesures continues plus économique pour les pouvoirs publics suffit-elle à améliorer l'équilibre glycémique des patients déséquilibrés ? Enfin, quelle méthode d'adaptation des doses d'insuline utiliser à partir de mesures obtenues ?

Néanmoins, le capteur de glucose est un outil séduisant actuellement répandu dans plusieurs centres de diabétologie et qui a fait l'objet de nombreux travaux. L'efficacité du traitement du diabète de type 1 par pompe externe d'insuline est actuellement clairement établie. Il n'est donc pas illusoire de voir, à moyen terme, se perfectionner ces deux techniques dans le but de viser une glycémie la plus proche de la normale sans risque hypoglycémique. Cet objectif doit permettre de réduire les complications liées à la maladie tout en améliorant la qualité de vie des patients diabétiques de type 1. Nous espérons que nos différents travaux auront contribué, modestement, à cette formidable aventure qui devrait représenter, une fois la boucle de rétrocontrôle reconstituée, un progrès majeur dans l'histoire de la diabétologie.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt directement lié à ce travail.

Remerciements

Les travaux présentés dans ce travail ont été partiellement financés par un crédit du Fonds d'Investissement de la Recherche Scientifique du CHU de Liège (FIRS) ainsi que par différentes bourses de recherche clinique du Fonds Léon Frédéricq du CHU de Liège.

6. BIBLIOGRAPHIE

Sont repris dans cette bibliographie uniquement les articles cités dans le texte et dans les tableaux. Le lecteur qui souhaite disposer d'une bibliographie plus complète sur les différents thèmes abordés dans ce travail pourra la trouver dans les articles de revue ou les articles originaux repris dans les annexes.

Sont repris dans cette bibliographie uniquement les articles cités dans le texte et dans les tableaux. Le lecteur qui souhaite disposer d'une bibliographie plus complète sur les différents thèmes abordés dans ce travail pourra la trouver dans les articles de revue ou les articles originaux repris dans les annexes.

Ampudia-Blasco FJ, Hasbun B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 953-954.

Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; **21**: 817-821.

Beck-Nielsen H, Richelsen B, Hasling C, et al. Improved in vivo insulin effects during continuous subcutaneous insulin infusion in patients with IDDM. *Diabetes* 1984; **33**: 832-837.

Beck-Nielsen H, Richelsen B, Sorensen NS, Nielsen OH. Insulin pump treatment: effects on glucose homeostasis, metabolites, hormones, insulin antibodies and quality of life. *Diabetes Res* 1985; **2**: 37-43.

Beltrand J, Guilmin-Crepon S, Castanet M, et al. Insulin allergy and extensive lipoatrophy in child with type 1 diabetes. *Horm Res* 2006; **65**: 253-260.

Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA, for the Star 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented pump insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; **363**:311-320

Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2002; **25**: 439-444.

Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, Scaldaferrì E, Lora L, Guarneri G, Mongillo A, Gennaro R, Miola M, Moretti M, Confortin L, Beltramello GP, Pais M, Baritussio A, Casiglia

E, Tiengo A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. *Diabet Med* 2002; **19**: 628-34

Castera V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, et al. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs : successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005; **31**: 391-400.

Castillo MJ, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes : from physiology to troubleshooting. *Diabetes Metab Rev* 1995, **11**, 161-177.

Chantelau E, Reuter M, Schotes S, Starke AA. Severe lipoatrophy with human insulin : successfully treated by CSII. *Diabet Med* 1993; **10**: 580-581.

Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, Waugh N. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; **14**: 1-181.

Dahl-Jorgensen K, Torjesen P, Hanssen KF, et al. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-injection therapy in contrast to conventional treatment. *Diabetes* 1987; **36**: 1-5.

Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeanu P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M., Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1342-1347.

Davidson P, Hebblewhite H, Bode B, Steed R. Increased Frequency of Self Blood Glucose Monitoring Improves A1c in Non-Insulin-Using Persons with Diabetes. *Diabetes* 2005, **54**, Suppl. 1, Abstract 408-P.

de Beaufort CE, Houtzagers CMGJ, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989; **6**: 766-771.

De Block C, Manuel-Y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; **29** : 1750-1756.

De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. Minimally-invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev* 2008; **4**:159-168.

Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; **29** : 2730-2732.

Diabetes Reserach in Children Network (DirecNet) Study Group. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatric Diabetes* 2009 ; **10** : 91-96.

Djakouré C, Radermecker R, Slama G, Selam JL. Holter glycémique CGMS : performances et stratégie d'utilisation en ambulatoire. *Diabetes Metab* 2002; **28**, 1S74.

Djakouré-Platonoff C, Radermercker R, Reach G, Slama G, Selam JL. Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 2003; **29**, 159-163

Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent LM, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using glargine. *Diabetes Care* 2005; **27**: 1554-1558.

Duckworth WC, Saudek CD, Giobbie-Hurder A, et al. The Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study: effect on cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1596-1602.

Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Anciaux ML, et al. Allergy to insulin in a woman with gestational diabetes mellitus : transient efficiency of continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 432-434.

Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitisation with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; **85**: 395-397.

Ehrhardt NM, Chellappa M, Walkers MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011, **5**: 668-675.

Fatourechi M, Kudva Y, Murad MH, Elamin M, Tabini C, Montori V Hypoglycemia with Intensive Insulin Therapy: A systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 729–740.

Gonder-Frederick L, Zrebiec J, Bauchowitz A, Lee J, Cox D, Ritterband L, Kovatchev B, Clarke W. Detection of hypoglycemia by children with type 1 diabetes 6 to 11 years of age and their parents: a fieldstudy. *Pediatrics* 2008, **121**: e489-95.

Garg SK, Anderson JH, Gerard LA, et al. Impact of insulin lispro on HbA1c values in insulin pump users. *Diab Obesity Metab* 2000; **2**: 307-311.

Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; **29**:44-50.

Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; **52**: 42-5

Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro in insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2001; **24**: 174.

Guerci B, Meyer L, Sallé A, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 2673-2678.

Hanaire H, Melki V, Monelle B, Schaepelynck P, Riveline J-P, Chaillous L, Renard E, Sola A, Penformis A, Tubiana-Rufi N, Sulmont V, Charpentier G, pour le groupe CAPTEUR-EVADIAC. L'utilisation prolongée de la mesure continue du glucose améliore l'équilibre glycémique chez des patients diabétiques de type 1 en traitement intensifié. *Diabetes Metab* 2011, **37**, A1-A23

Henrivaux P, Daubresse JC, Scheen A, et al. Effect of long-term continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on serum anti-insulin antibodies: comparison between porcine and semisynthetic human insulin (Abstract). *Diab Res Clin Pract* 1985 (**Suppl 1**): S234-235.

Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA1c; a randomized controlled trial. [EASD abstract 90]. *Diabetologia* 2009; **52** (Suppl 1): S43.

Hermanides J, Phillip M, DeVries HJ. Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes. Pros and cons? *Diabetes Care* 2011; **34**: s197-s201.

Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;**10**: 377-383.

Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injections of insulin aspart/glargine in type 1 diabetic patients previously treated untreated with CSII. *Diabetes Care* 2005; **28**:533-538.

Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2011, **28**: 386-394.

Imiela A, Tavernier J-Y, Carotte-Lefebvre I, et al. Allergie à l'insuline humaine recombinante: à propos de 3 cas avec manifestations immédiates généralisées. *Rev Franc All Immunol Clin.* 2003; **43**: 165-169.

Jeandidier N, Boivin S, Sapin R, et al. Immunogenicity of intraperitoneal insulin infusion using programmable implantable devices. *Diabetologia* 1995; **38**: 577-584.

Jeandidier N, Boullu S, Busch-Brafin MS, et al. Comparison of antigenicity of Hoechst 21 PH insulin using either implantable intraperitoneal pump or subcutaneous external pump infusion in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; **25**: 84-88.

Johansson UB, Adamson UCK, Lins PES, Wredling RAM. Improved blood glucose variability, HbA_{1c} Insuman Infusat® and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish multicenter lispro insulin study. *Diabetes Metab* 2000; **26**: 192-196.

Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil MG. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices : a review of current technology. *J Diabetes Sci Technol* 2009, **3**: 1207-1214

Klonoff DC. Continuous Glucose Monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy *Diabetes Care* 2005; **28**:1231-1239

Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T. Paediatric onset study to assess the efficacy of insulin pump therapy using the MiniMed Paradigm® REAL-Time system during the first year of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; **53**: 2487-2495.

Krzentowski G, Scheen A, Castillo M, et al. A six-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion : Metabolic and hormonal consequences and scheme for a prompt return to adequate control. *Diabetologia* 1983, **24**, 314-318.

Lassmann-Vague V, Belicar P, Raccach D, et al. Immunogenicity of long-term intraperitoneal insulin administration with implantable programmable pumps. Metabolic consequences. *Diabetes Care* 1995a; **18**: 498-503.

Lassmann-Vague V, Guerci B, Hanaire-Broutin H, et al. Les pompes à insuline. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabete Metab* 1995b;**21**: 371-377.

Lauritzen T, Pramming S, T. Deckert, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983 ; **24**: 326-329

Lefèbvre P. Le diabète hier, aujourd'hui et demain. L'action de la Fédération Internationale du Diabète. *Rev Med Liege* 2005 ; **60** : 5-6 : 273-277.

Legrand DA, Radermecker RP. L'insulinothérapie par pompe à perfusion sous continue d'insuline en pratique clinique : analyse rétrospective sur 508 patients-années. *Infusystemes* 2005; **22**: 26-29.

Legrand DA, Radermecker RP, Stassen MP, Soyeur DJ, Radermecker MA, Scheen AJ. Staphylococcus aureus endocarditis in a diabetic woman treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2007; **33**: 79-81.

Legrand DA, Scheen AJ, Radermecker RP. L'insulinothérapie par pompe à perfusion sous continue d'insuline en pratique clinique : analyse rétrospective sur 508 patients-années ». *Diabetes Metab* 2006; **32**, 1S71.

Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Suler G; STAR 1 Clinical Trial Investigators. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008 ; **10**: 385-390.

Matheu V, Perez E, Hernandez M, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005; **3**: 16.

Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, et al. Improvement of HbA_{1c} and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; **21**: 977-982.

Montana E, Fernandez-Castaner M, Rosel P, et al. The influence of insulin antibodies on metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 1990; **16**: 220-225.

Moyes V, Driver R, Croom A, et al. Insulin allergy in a patient with Type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2006; **23**: 204-206.

Näf S, Esmatjes E, Recasens M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care* 2002; **25**: 634-635.

NICE-Sugar Study Group. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; **360** : 1283-1297.

Olsen CL, Chan E, Turner DS, et al. Insulin antibody responses after long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems. *Diabetes Care* 1994; **17**: 169-176.

Paquot N, Philips JC, Radermecker R, Lefèbvre P. Actualités thérapeutiques en diabétologie. *Rev Med Liège* 2007 ; **62** : 317-323.

Philips JC, Radermecker RP. L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège* 2005; **60**: 322-328.

Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: S140-145.

Pratt EJ, Miles P, Kerr D. Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin. *Diabetic Med* 2001; **18**: 514-516.

Racah D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pumptherapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the Real Trend Study. *Diabetes Care* 2009; **32**:2245–50.

Radermecker R, Djakouré C, Réach G, Slama G, Selam JL. Evaluation de l'exactitude du capteur de glucose CGMS chez des patients hospitalisés. *Diabetes Metab* 2002; **28**, 1S75 C.

Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, et al. Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège* 2003a ; **58** : 361-368.

Radermecker RP, Selam JL. Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. *Med Hyg* 2003 ; **61** : 1540-1545.

Radermecker RP, Scheen AJ. Le coma hypoglycémique, un phénomène paroxystique redouté chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2004a; **59** : 265-269.

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* 2004b; **20**: 178-88.

Radermecker RP, Scheen AJ. Treatment of allergy to insulin using continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues. *Infusystems International* 2004c, **3**: 1-5.

Radermecker RP. Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège* 2005; **60**: 461-465.

Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, Scheen AJ. L'insulinothérapie par pompe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liege* 2005; **60**: 5-6 : 329-334.

Radermecker RP. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring: response to De Block et al (Letter). *Diabetes Care* 2006; **29**: 2762-2763.

Radermecker RP, Delanaye P, Warzée F, Scheen AJ, Lambermont B. Exactitude de la mesure continue de la concentration de glucose par microdialyse sous cutanée chez les patients de soins intensifs. *Diabetes Metab* 2006a; **32**, 1S92.

Radermecker RP, Delanaye P, Warzée F, Scheen AJ, Lambermont B. Exactitude de la mesure continue de la concentration de glucose par microdialyse sous cutanée chez les patients de soins intensifs. *Réanimation* 2006b; **15**: SP1.

Radermecker RP, Pierard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007; **8**: 21-28.

Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; **23**:348-355.

Radermecker R, Fayolle C, Brun J, et al. Evaluation de l'exactitude de l'estimation glycémique par un capteur de glucose enzymatique sous-cutané lors d'un exercice physique aérobique pratiqué par des patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline. *Diabetes Metab* 2008a; **34**, A10

Radermecker RP, Philips JC, Jandrain BJ, et al. Le cerveau, un organe gluco-dépendant. Effets délétères de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie. *Rev Med Liège* 2008b; **63**: 280-286.

Radermecker RP, Saint Remy A, Bringer J, Renard E. Permanent use of a continuous glucose monitor significantly reduces hypoglycaemia and HbA1c in type 1 diabetic patients treated by insulin pump with high occurrence of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2008c; **51**: S435.

Radermecker RP, Sultan A, Piot C, Saint Remy A, Avignon A, Renard E. Continuous glucose monitoring as a tool to identify hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Diabet Med* 2009; **26**:167-170.

Radermecker RP, Saint Remy A, Scheen AJ, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab* 2010; **36**: 409-13.

Radermecker RP, Scheen AJ. Management of blood glucose in patients with stroke. *Diabetes Metab* 2010; **36** Suppl 3:S94-99.

Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, et al. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; **15**: 295-300.

Reichel A, Rietzsch H, Kohler HJ, et al. Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy : comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998 ; **106**: 168-172.

Renner R, Pfützner A, Trautmann M, et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999; **22**: 784-788.

Scheen A, Henrivaux P, Jandrain B, Lefèbvre P. Anti-insulin antibodies and metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1986; **9**: 673-674.

Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [Lys(B28),PRO(B29)] : the ideal pump insulin ? *Diabetic Med* 1998; **15**: 247-249.

Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2011; DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x.

Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2961-2962.

Tanenbergh RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010 Mar-Apr;16(2):244-8.

The Juvenile diabetes research foundation continuous Glucose monitoring study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**:1464–1476

Thielen V, Radermecker RP, Renard E, Scheen AJ. Education thérapeutique et mesure continue de la glycémie diabétique insulino-traité. *Rev Med Suisse* 2010; **6** :1596-1600

Torres I, Ortego J, Valencia I, García-Palacios MV, Aguilar-Diosdado M. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections with once-daily glargine and pre-meal analogues. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; **117**:378-85.

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; **354**: 449-461.

Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L, et al. Insulin Lispro in CSII. Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; **46**: 440-443.

7. LISTE DES ARTICLES PERSONNELS RELATIFS AU TRAVAIL

7.1. POMPES A INSULINE

7.1.1. Articles originaux

Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin.

Diabetes Care 2003; **26**: 2961-2962.

Legrand DA, Radermecker RP. L'insulinothérapie par pompe à perfusion sous continue d'insuline en pratique clinique : analyse rétrospective sur 508 patients-années . *Infusystèmes* 2005; **22**: 26-29.

Legrand DA, Radermecker RP, Stassen MP, Soyeur DJ, Radermecker MA, Scheen AJ. Staphylococcus aureus endocarditis in a diabetic woman treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2007; **33**: 79-81.

7.1.2 . Articles de revue

Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, Philips JC, Contessi E, Lavigne M, Rinaldi AM, Scheen AJ. Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège* 2003 ; **58** : 361-368.

Radermecker RP, Scheen AJ. Treatment of allergy to insulin using continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues. *Infusystems International* 2004, **3**: 1-5.

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; **20**: 178-188.

Philips JC, Radermecker RP. L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège* 2005; **60**: 322-328.

Radermecker RP, M. P. Hermans, D.A. Legrand, A. J. Scheen. L'insulinothérapie par pompe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liege* 2005; **60**: 5-6: 329-334.

Radermecker RP, [Scheen AJ](#). Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; **23**:348-355.

Radermecker RP, Pierard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007; **8**: 21-28.

Renard E, Radermecker RP, Scheen AJ. Instabilité glycémique et anticorps anti-insuline. *Med Mal Metab* 2008; **2** : 531-535.

Radermecker RP, Renard E, Scheen AJ. Circulating insulin antibodies: influence of continuous subcutaneous or intraperitoneal insulin infusion, and impact on glucose control. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; **25**: 491-501.

7.1.3. Abstracts ou résumés de congrès

Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, Pietri L, Elgrably F, Slama G, Selam JM. Succès au long cours du traitement par pompe à insuline externe en débit constant d'insuline lispro au cours d'une allergie insulinique chez une diabétique de type1. *Diabetes Metab* 2002; **28**, 1S73.

Leonet J, Radermecker RP, Malaise J, Goffin E, Lefebvre C, Tennstedt D, Vandeleene B, Buysschaert M, Scheen AJ, Squifflet JP. Allergie systémique à l'insuline: traitement médical ou chirurgical (greffe de pancréas vascularisé). *Diabetes Metab* 2005; **31**, 1S43

Legrand DA, Scheen AJ, Radermecker RP. L'insulinothérapie par pompe à perfusion sous continue d'insuline en pratique clinique : analyse rétrospective sur 508 patients-années ». *Diabetes Metab* 2006; **32**, 1S71.

7.2 . CAPTEURS DU GLUCOSE

7.2.1. Articles originaux

Djakouré-Platonoff C, Radermercker R, Reach G, Slama G, Selam JL. Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 2003; **29**, 159-163.

Radermecker RP. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring: response to De Block et al (Letter). *Diabetes Care* 2006; **29**: 2762-2763.

Radermecker RP, Sultan A, Piot C, Saint Remy A, Avignon A, Renard E. Continuous glucose monitoring as a tool to identify hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Diabet Med* 2009; **26**:167-170.

Radermecker RP, Saint Remy A, Scheen AJ, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab* 2010; **36**: 409-13.

Radermecker RP, Saint Remy A, Scheen AJ, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab* 2010, **36**, 409-413

7.2.2. Articles de revue

Radermecker RP, Magis D, Selam JL, Scheen AJ. Comment j'explore la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel. *Rev Med Liège* 2003 ; **58** : 164-167.

Radermecker RP, Selam JL. Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. *Med Hyg* 2003 ; **61** : 1540-1545.

Thielen V, Radermecker RP, Renard E, Scheen AJ. Education thérapeutique et mesure continue de la glycémie diabétique insulino-traité. *Rev Med Suisse* 2010 ; **6** : 1596-1600.

7.2.3. Abstracts ou résumés de congrès

Radermecker R, Djakouré C, Réach G, Slama G, Selam JL. Evaluation de l'exactitude du capteur de glucose CGMS chez des patients hospitalisés. *Diabetes Metab* 2002; **28**, 1S75 C.

Djakouré C, Radermecker R, Slama G, Selam JL. Holter glycémique CGMS : performances et stratégies d'utilisation en ambulatoire. *Diabetes Metab* 2002 ; **28** : 1S74.

Radermecker RP, Delanaye P, Warzée F, Scheen AJ, Lambermont B. Exactitude de la mesure continue de la concentration de glucose par microdialyse sous cutanée chez les patients de soins intensifs. *Diabetes Metab* 2006 ; **32**, 1S92.

Radermecker RP, Delanaye P, Warzée F, Scheen AJ, Lambermont B . Exactitude de la mesure continue de la concentration de glucose par microdialyse sous cutanée chez les patients de soins intensifs. *Réanimation* 2006; **15** : SP1.

Radermecker RP, Saint Remy A, Bringer J, Renard E. Permanent use of a continuous glucose monitor significantly reduces hypoglycaemia and HbA1c in type 1 diabetic patients treated by insulin pump with high occurrence of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2008; **51**, S435.

Radermecker R, Fayolle C, Brun J, et al. Evaluation de l'exactitude de l'estimation glycémique par un capteur de glucose enzymatique sous-cutané lors d'un exercice physique aérobie pratiqué par des patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline. *Diabetes Metab* 2008; **34**, A10

8. ANNEXES :

- **ARTICLES ORIGINAUX ET DE REVUE SELECTIONNES**
 - POMPE
 - CAPTEURS

ANNEXES

L'INSULINOTHÉRAPIE PAR POMPE EXTERNE À PERFUSION CONTINUE D'INSULINE

R.P. RADERMECKER (1), M.P. HERMANS (2), D.A. LEGRAND (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 1 nécessite un apport exogène d'insuline visant à mimer au mieux l'insulinosécrétion d'un sujet sain. Ce traitement a pour but d'atteindre une glycémie la plus proche possible de la normale dans le but de retarder l'apparition des complications chroniques, tout en limitant le nombre d'hypoglycémies. De nombreux progrès ont été réalisés au cours des 10 dernières années, tant dans la nature des différentes insulines que dans le matériel d'autosurveillance glycémique et de délivrance d'insuline. Parmi les différentes possibilités d'administration d'insuline, les pompes externes à perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée représentent le traitement reproduisant le mieux la sécrétion physiologique d'insuline. Ce traitement permet d'obtenir un meilleur contrôle et une meilleure stabilité glycémique que le traitement classique par multi-injections d'insuline. Cependant, il convient de bien respecter les indications et d'assurer un suivi régulier par une équipe multidisciplinaire pour espérer obtenir le meilleur équilibre glycémique. Dans cet article, nous aborderons les recommandations, les avantages et les limites ainsi que le coût du traitement par pompe externe à perfusion continue d'insulines chez les patients diabétiques de type 1.

MOTS CLÉS : *Diabète de type 1 – Insulinothérapie – Acidocétose – Grossesse – Pompe à insuline*

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la destruction des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline. Il en résulte une carence totale en insuline qu'il conviendra de suppléer par un apport exogène d'insuline (1). L'approche consiste à remplacer la boucle de régulation endogène «glucose-insuline», déficiente chez ces patients, par une boucle externe comprenant 3 étapes successives: 1) la mesure itérative de la glycémie (autosurveillance glycémique ou «home blood glucose monitoring» des auteurs anglo-saxons); 2) l'interprétation des résultats obtenus, à intégrer dans un processus de réflexion complexe tenant compte, non seulement du résultat glycémique instantané, mais aussi de l'alimentation, de l'activité physique, des résultats glycémiques antérieurs, etc; et enfin 3) le choix du type et de la dose d'insuline à injecter dans le tissu sous-cutané, suivant une technique bien rôdée. Chaque étape pose des problèmes spécifiques si bien que la qualité de l'équilibration glycémique obtenue chez la plupart des

CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION WITH PORTABLE PUMPS

SUMMARY : Type 1 diabetes mellitus requires an exogenous supply of insulin that ideally mimics physiological insulin secretion. The treatment goal is to achieve normoglycaemia in order to prevent or delay chronic complications, while limiting the risk of hypoglycaemia. Numerous advances have been performed in the last 10 years, as far as nature of insulin formulations, home blood glucose monitoring devices and modes of insulin delivery. Among the latter, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) using portable pumps represents the most sophisticated treatment capable of best mimicking normal insulin secretion. Such treatment provides better glucose control and glucose stability as compared to conventional multiple injection insulin therapy. However, it is essential to respect well defined indications and to organize a structured management by a multidisciplinary team in order to get the best metabolic results. The present paper describes recommendations, advantages and limits as well as cost of CSII with portable pumps in type 1 diabetic patients.

KEYWORDS : *CSII - Type 1 diabetes – Insulin therapy – Ketoacidosis – Pregnancy - Insulin pump*

patients reste imparfaite, malgré un traitement composé de plusieurs injections quotidiennes d'insulines à action lente et rapide (1). Dans certains cas particuliers, un traitement par pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline (PPCSCI) peut être proposé pour améliorer la qualité du contrôle glycémique.

Se rapprocher le plus possible de la normoglycémie est devenu un objectif prioritaire depuis la publication des résultats du DCCT ("Diabetes Control and Complications Trial") en 1993 (2). Le DCCT consistait en une étude prospective à long terme - la plus importante jamais menée chez les patients diabétiques de type 1 - analysant les effets du contrôle glycémique sur l'incidence des complications du diabète. L'étude comportait deux groupes de sujets répartis de façon aléatoire. Le premier groupe gérait son diabète en utilisant un traitement conventionnel : une à deux injections d'insuline par jour et une à deux glycémies capillaires par jour. L'autre groupe utilisait un traitement «intensif» avec des glycémies fréquentes et des ajustements quotidiens des doses d'insuline pour garder une glycémie aussi proche de la normale que possible. Il est intéressant de noter que près de la moitié du groupe «traitement intensif» utilisait une PPCSCI. Cette étude a clairement démontré que les patients qui atteignaient un meilleur contrôle glycémique, avec une valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 7 % *versus* 9 % environ dans le groupe témoin, bénéficiaient d'une baisse remarquable de l'incidence

(1) Résident Spécialiste, (4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman

(2) Chargé de cours, Service de Diabétologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain

(3) Etudiante 2ème Doctorat Médecine, Université de Liège

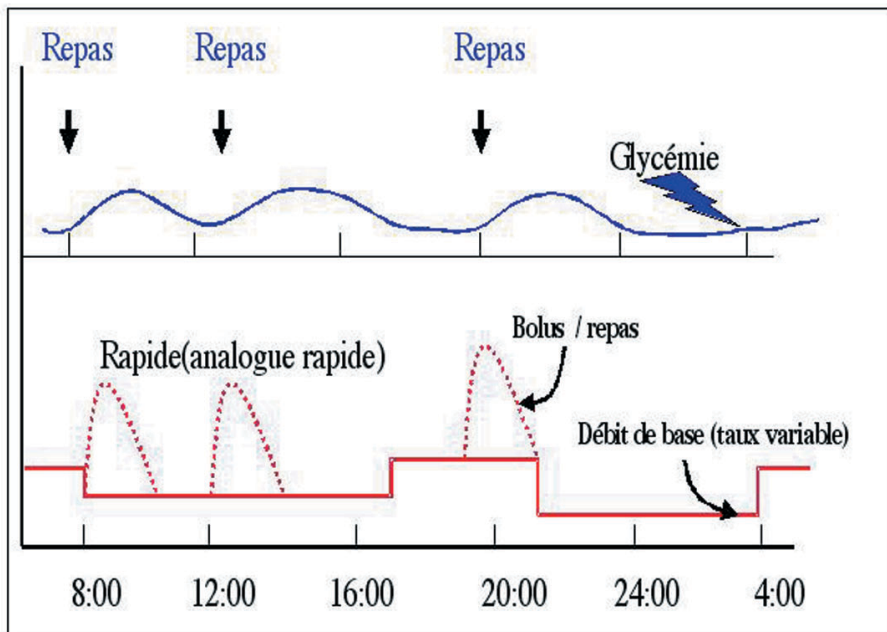


Figure 1 : Illustration du principe du traitement par pompe portable à perfusion continue d'insuline : Glycémie pouvant être maîtrisée par des débits de bases préprogrammables (traits pleins) associés à des bolus préprandiaux d'insuline (pointillés).

des complications à long terme du diabète. Ces résultats ont définitivement conforté l'importance du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 1 et contribué au développement du traitement par PPCSCI aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, dont notamment l'Allemagne et la France.

PRINCIPES DE LA POMPE EXTERNE À PERFUSSION CONTINUE D'INSULINE

Le traitement par PPCSCI a été introduit en 1979 par Pick Up en Grande-Bretagne, peu après les travaux de pionnier de Slama à l'Hôtel-Dieu de Paris avec une pompe à perfusion continue par voie intraveineuse (revue dans 3). La PPCSCI est définie comme un dispositif portable de perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée. Un seul type d'insuline est utilisé, à action rapide (insuline ordinaire ou analogue ultra-rapide : voir plus loin). La pompe est composée de 3 éléments clés : le système de propulsion, le réservoir d'insuline et le cathéter sous-cutané relié à la pompe par une tubulure de longueur variable (4). Son principe de fonctionnement repose sur la délivrance d'un ou plusieurs débits de base pré-programmables nécessaires à la couverture insulinique des besoins de base (objectif d'une normoglycémie au lever), associée à des bolus d'insuline destinés à prévenir l'hyperglycémie liée à l'ingestion de glucides lors des repas (hyperglycémie post-prandiale) (Figure 1).

Conceptuellement, le traitement par PPCSCI est séduisant car il permet une meilleure reproductibilité des valeurs glycémiques, notamment

à jeun : une seule insuline est perfusée, la perfusion est continue et le site d'administration est le même, améliorant de ce fait la résorption de l'insuline, avec des variations de moins de 3 % (5). En pratique, le dispositif de perfusion peut rester en place pendant 3 à 4 jours, notamment depuis la disponibilité de cathéters souples, et peut être déconnecté aisément pour la douche, la natation, les sports de contact, les moments intimes, etc. Par ailleurs, le patient remplira lui-même le réservoir d'insuline et programmera les différents débits de base, après avoir bénéficié d'une éducation appropriée.

POMPES COMMERCIALISÉES EN BELGIQUE

Trois firmes commercialisent des pompes externes à insuline en Belgique, Medtronic (pompe Minimed®), Roche (pompe Disetronic®) et, depuis peu, Animas (pompe Cozmo®). On est bien loin des premières pompes, volumineuses, dont le piston n'avancait qu'à une seule vitesse, de telle sorte que la seule façon de modifier le débit de base était de faire varier la concentration dans la seringue en diluant l'insuline avec du liquide physiologique ! (3). Par ailleurs, initialement, les cas d'interruption de la perfusion d'insuline n'étaient pas rares (voir plus loin), puisqu'aucun système d'alarme n'existait à l'époque. Toutes les pompes actuelles sont miniaturisées et dotées d'alarmes sophistiquées permettant de détecter les pannes les plus importantes (fin de vie de la pompe, épuisement de la pile, réservoir vide, obstruction du cathéter, ...). Elles comportent 24 débits horaires, ce qui permet de préprogrammer le débit de base en fonc-

tion des besoins individuels aux différents moments de la journée. Les suppléments d'insuline peuvent être administrés sous forme de bolus simple ou sous forme d'onde carrée d'amplitude et de durée variables. Il est même possible d'actionner le bolus avec une télécommande. Certaines pompes ont la caractéristique de pouvoir calculer le nombre d'unités d'un bolus en fonction de la sensibilité à l'insuline, par exemple estimée en fonction du poids, et de la quantité des glucides ingérés, selon le concept de l'insulinothérapie fonctionnelle détaillée dans un autre article (1). Enfin, les nouvelles pompes donnent un récapitulatif de la dose d'insuline administrée précédemment, ce qui permet au patient distrait de vérifier *a posteriori* s'il a bien ou non administré le bolus d'insuline qu'il devait recevoir. Bref, si les pompes ne sont pas encore capables d'ajuster le débit insulinique en fonction de la glycémie instantanée (un rêve peut-être bientôt accessible !), elles sont de plus en plus performantes, tout en étant à la fois plus petites et plus aisées à manipuler.

RECOMMANDATIONS

L'utilisation d'une PPCSCI ne peut être proposée à tous les patients en raison de la plus grande complexité d'utilisation et d'un coût plus élevé par comparaison à un schéma classique à plusieurs injections. Dès lors, différentes sociétés savantes ont établi des indications spécifiques pour l'utilisation d'une pompe externe. L'utilisation de la PPCSCI doit donc se référer aux recommandations officielles comme celles de l'Association de Langue Française d'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) (6). Ces recommandations sont les suivantes :

- Le diabète insulino-dépendant (type 1) lorsque le taux d'HbA_{1c} reste supérieur ou égal à 8 %, malgré 3, voire 4 (ou plus), injections d'insuline discontinues et en dépit d'un autocontrôle glycémique et d'une diététique adaptés et bien respectés.
- Le diabète de type 1 lorsque le taux d'HbA_{1c} atteint une valeur inférieure à 8 %, mais au prix de plus de 4 hypoglycémies par semaine et/ou d'au moins une hypoglycémie sévère par an.
- L'impossibilité d'un contrôle glycémique nocturne après un essai de toutes les possibilités jouant sur les horaires d'injection et les cinétiques des insulines administrées en multi-injections (risque d'hypoglycémie dans la première partie de la nuit et/ou hyperglycémie de fin de nuit appelée phénomène de l'aube), y compris l'utilisation des nouveaux analogues à action basale.

- L'impossibilité de répondre aux objectifs glycémiques préconceptionnels (l'HbA_{1c} reste supérieure à 7 % ou est inférieure à 7 % au prix de quatre hypoglycémies par semaine et/ou d'au moins une hypoglycémie sévère par an), alors qu'une grossesse est désirée.

Il existe des indications transitoires qui sont :

- 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'existent pas dans les préparations d'insuline de pompe. Il s'agit d'une indication rare, mais déjà expérimentée avec succès par l'un d'entre nous (7).

Les contre-indications sont :

- La rétinopathie ischémique non préalablement traitée par pan-photocoagulation (en raison de la possibilité d'une aggravation transitoire en cas de normalisation trop rapide des glycémies).
- L'isolement social chez des patients présentant des hypoglycémies nocturnes non ressenties.
- Les personnalités instables à risque d'accidents métaboliques par manque d'observance diététique ou par défaut d'adhésion à la technique.

AVANTAGES ET LIMITES

Si ces recommandations sont respectées, patient diabétique et médecin sont en droit d'attendre plusieurs bénéfices du traitement par pompe externe. En effet, il est démontré qu'aussi bien le contrôle métabolique global (attesté par la valeur de l'HbA_{1c}) que l'équilibration nocturne (glycémies au coucher, au milieu de la nuit et au lever) sont améliorés par rapport à un schéma recourant à des multi-injections d'insuline. Cet avantage semble persister en dépit de l'avènement de l'insuline glargine, analogue à action basale couvrant mieux les 24 heures que l'insuline conventionnelle intermédiaire de type NPH (8,9). De plus, une réduction de l'écart des oscillations glycémiques est observée en cas de diabète instable, attestée par une réduction des écarts-types de la glycémie ou par d'autres indices d'instabilité du diabète. Il semble cependant que le vrai diabète instable («brittle dia-

betes»)), dans lequel existe souvent une composante psychologique, ne soit guère amélioré par une PPCSCI. Enfin, une diminution de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies est démontrée grâce à l'utilisation judicieuse de la pompe à insuline, avec notamment une réduction, voire une disparition, des comas hypoglycémiques. Dans notre expérience, il s'agit assurément là d'un avantage majeur apporté par le traitement par PPCSCI (10). Tous ces bénéfices potentiels sont particulièrement importants en cas de grossesse diabétique, si bien que divers centres ont fait de la grossesse chez une patiente diabétique de type 1 une indication préférentielle du traitement par PPCSCI (11).

La condition préalable à l'obtention de tels bénéfices, outre une sélection rigoureuse des indications et des patients, est une éducation intensive. Celle-ci doit être donnée par une équipe pluridisciplinaire, ayant une large expérience de la pratique du traitement par PPCSCI. C'est une des raisons pour laquelle la convention INAMI «insulinothérapie» concernant le traitement par pompe à insuline ne concerne qu'un nombre limité de centres spécialisés dans le pays. L'équipe pluridisciplinaire d'éducation diabétique (diabétologue, infirmière spécialisée, diététicienne) a un rôle prépondérant. En effet, même si les différents articles de la littérature comparant l'équilibre glycémique de patients traités par PPCSCI par rapport à un traitement classique à multi-injections plaident pour un meilleur contrôle chez les patients porteurs de pompe, il n'en reste pas moins que ces études ont été réalisées dans le cadre d'un protocole strict, avec un suivi éducatif rigoureux. Il est donc essentiel d'essayer de reproduire au mieux ces conditions lors d'un suivi clinique de routine.

Parmi les problèmes rencontrés, il convient de signaler les interruptions inopinées de la perfusion continue d'insuline. Bien que l'interruption puisse être intentionnelle, il n'est pas exceptionnel de rencontrer une interruption résultant d'une cause technique : fin de vie prématurée de la pompe, obstruction du cathéter, mauvaise insertion ou désinsertion de ce dernier, infection locale (abcès sous-cutané débutant), ... Comme mentionné précédemment, le perfectionnement technique des nouvelles pompes à insuline commercialisées permet de réduire l'incidence de tels problèmes, grâce à différentes alarmes avertissant le patient en cas de problème technique. Néanmoins, certains incidents peuvent passer inaperçus (désinsertion du cathéter, réaction au site d'implantation du cathéter) et peuvent entraîner rapidement une hyperglycémie, voire à une (acido-)cétose. Lors d'un traitement par PPCSCI,

le patient n'est pas couvert par une insuline à action retard et toute interruption de la perfusion d'insuline mettra le patient en carence insulinaire significative après seulement 2 heures d'interruption, et majeure avec 6 heures d'arrêt. Toutefois, à l'instar des personnes qui s'injectent de l'insuline, les utilisateurs de pompe peuvent diminuer les risques d'acidocétose en vérifiant fréquemment leur glycémie (quatre fois par jour), et en ayant accès constamment à des conseils médicaux quant à la gestion des situations de crise. Toute hyperglycémie majeure (> 3 g/l) non expliquée doit faire évoquer un problème technique méconnu et inciter le patient à vérifier les différentes étapes conduisant à la perfusion d'insuline. Si aucune faille n'apparaît évidente, le patient sera invité à changer de cathéter, *ut aliquid*. Dans les années 80, l'équipe du CHU de Liège a été pionnière dans le domaine en étudiant systématiquement les conséquences métaboliques d'une interruption de pompe utilisant de l'insuline humaine ordinaire (revue dans 12).

Malgré certaines limites, le traitement par pompe externe reste le traitement de référence dans le diabète de type 1, sous réserve des indications qui doivent être correctement posées, de l'équipe pluridisciplinaire qui doit être habilitée à ce type de traitement et, enfin, à condition de minimiser les risques de problèmes techniques et cutanés.

SUIVI RÉTROSPECTIF AU CHU DE LIÈGE

Dans une enquête rétrospective sur dossiers, nous avons analysé récemment les résultats obtenus avec la PPCSCI, dans une pratique clinique courante au CHU de Liège (13). Nous avons particulièrement étudié l'équilibre glycémique (HbA_{1c}), les complications métaboliques graves (hypoglycémies sévères et acidocétoses) et les incidents (par exemple, abcès cutanés). Chez 95 patients diabétiques de type 1, le taux moyen d' HbA_{1c} était de 8,6 +/- 1,3 % avant l'instauration du traitement par pompe et de 8,3 +/- 1,1 % durant le suivi sous pompe ($p < 0,001$). En ce qui concerne les complications, nous avons relevé lors d'un suivi moyen d'environ 5 ans :

- 97 hypoglycémies sévères chez 30 patients (incidence de 0,2 épisodes/patient.année)

- 28 acidocétoses nécessitant une hospitalisation chez 19 patients (incidence de 0,05 acidocétoses/patient.année), dont 11 liées à un problème technique identifié

- 20 abcès nécessitant un traitement médical ou chirurgical ($n = 1$) chez 13 patients.

Il apparaît donc que, malheureusement, ce traitement est encore loin d'être idéal. Chez des patients difficiles à équilibrer, il ne permet pas d'obtenir une normalisation glycémique, même s'il permet une amélioration significative de l'HbA_{1c}, avec un nombre limité de complications. Les patients chez lesquels l'initiation de la PPCSCI avait été un risque élevé de comas hypoglycémiques se sont trouvés, pour la plupart, très améliorés, avec une nette réduction de l'incidence des hypoglycémies sévères sous pompe. Le paramètre le plus discriminant pour un bon contrôle métabolique est, sans discussion, la grossesse, période où la femme est particulièrement motivée (11). Dans notre série, le taux moyen d'HbA_{1c} a été de 6,8 +/- 1,4 % au cours de 24 grossesses chez 14 femmes.

CHOIX DE L'INSULINE À UTILISER DANS LA POMPE

La PPCSCI utilise uniquement de l'insuline à action rapide. Dans le cadre de l'insulinothérapie par pompe externe, deux types d'insuline sont à notre disposition : l'insuline humaine ordinaire (Veslosuline[®], Actrapid[®] et Humuline Regular[®]) et les analogues ultra-rapides de l'insuline (Humalog[®] et Novorapid[®]). Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces insulines sont différentes, avec une action plus précoce et plus courte des analogues de l'insuline, comme discuté dans un autre article du même numéro (1).

Au vu des propriétés séduisantes que proposent les analogues rapides de l'insuline, on est en droit de se poser la question du meilleur choix de l'insuline à utiliser dans la PPCSCI. Nous avons voulu tenter de répondre à cette question en faisant une revue de la littérature concernant les études ayant comparé l'insuline humaine ordinaire aux analogues ultra-rapides utilisés dans une pompe à insuline (14). Dans 6 études sur huit, il existe une amélioration, modeste mais significative, du taux d'HbA_{1c} avec les analogues ultra-rapides de l'insuline. Ce gain se fait essentiellement par réduction de l'hyperglycémie postprandiale qui est significativement améliorée dans 6 études sur huit. Il est intéressant de noter que cette amélioration de l'équilibre glycémique ne se fait pas au prix d'une augmentation des hypoglycémies dont l'incidence est comparable avec l'insuline humaine ordinaire et avec l'analogue ultra-rapide dans les 8 études disponibles.

Nous avons également réalisé une revue des différentes études ayant testé si la détérioration métabolique après interruption de pompe est plus rapide en cas d'utilisation d'analogues lis-

pro ou aspart plutôt que d'insuline humaine ordinaire (14). Sur les 3 études disponibles dans la littérature, deux ne montrent pas de différence significative entre les deux types d'insuline pour les paramètres étudiés que sont les concentrations plasmatiques de l'insuline, du glucose et du 3-hydroxybutyrate tandis que la troisième étude montre une différence significative pour ces trois paramètres (augmentation plus rapide avec l'analogue). Il n'est donc pas possible de tirer, sur base de cette analyse, de conclusion définitive quant au risque de détérioration métabolique plus rapide en cas d'utilisation d'analogues rapides de l'insuline. Quoiqu'il en soit, si celle-ci survient, sa correction par un bolus d'un analogue s'effectue plus rapidement qu'après un bolus d'insuline humaine ordinaire, en raison des caractéristiques pharmacocinétiques propres à l'analogue.

Au vu de l'ensemble des données disponibles dans la littérature, il apparaît que l'utilisation d'un analogue ultra-rapide représente dorénavant le premier choix lors d'un traitement par PPCSCI.

COÛT LIÉ À UN TRAITEMENT PAR POMPE EXTERNE

Comme toute technique médicale sophistiquée, le traitement par PPCSCI représente un coût financier additionnel par rapport au traitement classique par multi-injections. Celui-ci résulte essentiellement de l'achat de la pompe elle-même et du matériel de perfusion; à cet égard, il faut bien constater que les prix ne cessent d'augmenter, même si la durée de vie et les différentes fonctions des pompes sont régulièrement améliorées. Il convient également de prendre en compte le coût humain lié aux consultations médicales et paramédicales visant à éduquer et suivre régulièrement de tels patients. Enfin, il ne faut pas oublier le coût du matériel d'autosurveillance glycémique classique, composé du lecteur de glycémie, de l'autopiqueur et du matériel consommable, comme les tiges glycémiques et les aiguilles d'autopiqueur. L'équipe de diabétologie de l'Université Catholique de Louvain a récemment étudié le coût que représentait un traitement par PPCSCI d'un patient diabétique de type 1 (15). Cette évaluation concernait 94 patients diabétiques de type 1 (88 adultes et 6 enfants) suivis en routine. Elle a utilisé une méthode de calcul du coût appelée "Activity-Based-Costing" (ABC). Le coût est estimé à 3.045 euros par patient et par an pour les adultes et à 3.442 euros par patient et par an pour les enfants. De plus, la méthode

ABC permet d'évaluer le coût pour un suivi idéal (et non en routine) de tels patients traités par pompe. Il était majoré de près de 40 % puisqu'il est évalué à 4.218 euros par patient et par an. Il existe une convention INAMI spécifique allouant un montant forfaitaire par patient et par an de 3.077 euros. Cette convention concerne une vingtaine de centres hospitaliers de notre pays qui doivent disposer de l'équipe multidisciplinaire sus-mentionnée et de l'expérience requise pour ce type de traitement sophistiqué. L'aspect financier du traitement par PPCSCI doit faire réfléchir les praticiens quant à l'utilisation d'un traitement par pompe externe et renforce les arguments selon lesquels il convient d'être très rigoureux quant aux indications spécifiques.

CONCLUSIONS

Le traitement par PPCSCI est un outil séduisant dans l'approche du traitement des patients diabétiques de type 1. Il permet de mieux mimer l'insulinosécrétion physiologique en raison de la flexibilité de ce type de technique. Les données de la littérature sont claires à ce sujet : le traitement par pompe permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique que celui obtenu par un traitement multi-injections sous-cutanées. De nombreux progrès techniques ont été réalisés, tant dans la miniaturisation de la pompe que dans ses fonctionnalités. Il en est de même en ce qui concerne les cathéters de perfusion. Néanmoins, il s'agit d'une technique pointue nécessitant une éducation rigoureuse et imposant de nombreuses précautions. Seuls des centres spécialisés sont habilités à proposer ce type de traitement et ce, pour garantir un suivi optimal par une équipe expérimentée. En effet, le recours à une équipe multidisciplinaire et compétente est primordial. De plus, cette technique reste compliquée et ne peut être proposée à tous les patients diabétiques de type 1 insuffisamment contrôlés. Il existe des recommandations dictant les indications et contre-indications qui doivent être respectées. De plus, un traitement par pompe est plus onéreux, ce qui renforce l'importance d'un strict respect des indications. Une indication reconnue chez un patient motivé, une équipe d'éducation compétente et un suivi strict et régulier sont les seuls garants d'un succès thérapeutique au long cours.

BIBLIOGRAPHIE

- Philips J-C, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
- Lefèbvre P, Scheen A.— Où en est le traitement du diabète par pompe à insuline ? *Acta Clin Belg*, 1986, **41**, 229-240.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and the progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
- Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite... un patient diabétique de type 1 par pompe portable à insuline. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 678-680.
- Scheen AJ.— Pharmacocinétique de l'insuline administrée par voie sous-cutanée. Application au traitement par pompe portable. *Diab Metab*, 1989, **15**, 128-138.
- Lassmann-Vague V, Guerci B, Hannaire-Broutin H, et al.— *Recommandations de l'ALFEDIAM*. Pompes à insuline (pompe portable à perfusion sous cutanée d'insuline). *Diabetes Metab*, 1995, **21**, 371-377.
- Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, et al.— Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2961-2962.
- Hissa MN, Hissa AS, Bruin VM et al.— Comparison 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.
- Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, et al.— Effects of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin : an open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab*, 2004, **17**, 84-89.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Geronooz I.— Grossesse chez une femme diabétique : recommandations pratiques pour une prévention des complications. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 344-349.
- Castillo MJ, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes : from physiology to troubleshooting. *Diabetes/Metab Rev*, 1995, **11**, 161-177.
- Legrand DA, Scheen AJ, Radermecker RP.— Traitement par pompe externe à perfusion continue d'insuline chez les patients diabétiques de type 1 : étude rétrospective de 360 année-patients (Résumé). *Diabetes Metab*, 2005, **31** (Suppl), 1S98, P198.
- 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, **20**, 178-188.
- Tchoukachu Mbowe O, Buysschaert M, Hermans MP.— Institutional costs of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes : an assessment using Activity- Based Costing (A.B.C) method (Abstract). *Diabetes*, 2004, **53** (suppl 2), A294.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr RP Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège
E-mail : Regis.Radermecker@ulg.ac.be

Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness

Régis Pierre Radermecker
André Jacques Scheen*

Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Sart Tilman, University of Liège, Liège, Belgium

*Correspondence to: Prof. André Jacques Scheen, Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Sart Tilman, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium.
E-mail: andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Summary

Portable insulin infusion devices are effective and safe insulin delivery systems for managing diabetes mellitus, especially type 1 diabetes. Rapidly absorbed insulin analogues, such as insulin lispro or insulin aspart, may offer an advantage over regular human insulin for insulin pumps. Several open-label randomised crossover trials demonstrated that continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with insulin lispro provided a better control of postprandial hyperglycaemia and a slightly but significantly lower glycated haemoglobin level, with lower daily insulin requirement and similar or even less hypoglycaemic episodes. A CSII study comparing insulin lispro and insulin aspart demonstrated similar results with the two analogues, and better results than those with regular insulin. Because these analogues have a quicker onset and a shorter duration of action than regular insulin, one might expect an earlier and greater metabolic deterioration in case of CSII interruption, but a more rapid correction of metabolic abnormalities after insulin boluses when reactivating the pump. These expectations were confirmed in randomised protocols comparing the metabolic changes occurring during and after CSII interruption of various durations when the pump infused either insulin lispro or regular insulin. The extra cost resulting from the use of CSII and insulin analogues in diabetes management should be compensated for by better metabolic control and quality of life. In conclusion, CSII delivering fast-acting insulin analogues may be considered as one of the best methods to replace insulin in a physiological manner by mimicking meal and basal insulin requirements, without higher risk of hypoglycaemia or ketoacidosis in well-educated diabetic patients. Copyright © 2004 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords CSII; insulin analogue; insulin aspart; insulin lispro; insulin pump; ketoacidosis

Introduction

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), often called *insulin-pump therapy*, was introduced in the 1970s as a way of achieving and maintaining strict control of blood glucose concentrations in people with type 1 diabetes [1]. Administration by CSII has provided additional flexibility in meal timing and modifying basal insulin replacement in response to circadian rhythms [2]. In the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), although this trial was not specifically designed to compare CSII and multiple daily injection therapies, lower glycated haemoglobin (HbA_{1c}) levels could be achieved with

Received: 22 January 2003

Revised: 24 September 2003

Accepted: 14 November 2003

CSII because of a greater reproducibility and flexibility of insulin administration [3]. The superiority of CSII on multiple daily insulin injections, that is, better glycaemic control and stability with lower daily doses of insulin and reduction of hypoglycaemic episodes, has been confirmed in several studies [4,5] and in a recent meta-analysis of 12 randomized controlled trials comparing the two treatment modalities [6]. These advantages of CSII, as well as improvements in pump technology and new reimbursement modalities, have led to increasing acceptance and use of insulin-pump therapy [7–11].

Fast-acting insulin analogues offer the advantages of a faster and shorter hypoglycaemic action [12–14]. Numerous studies demonstrated that both insulin lispro [15–18] and insulin aspart [19–23] are able to better control postprandial hyperglycaemia, even when they are injected just before meals. Another advantage is a significant reduction in the risk of hypoglycaemic episodes and severe hypoglycaemia [16,24], as well as nocturnal hypoglycaemia [25], a favourable effect that has been confirmed in a meta-analysis of eight studies [26]. However, the positive impact on average blood glucose control, as assessed by HbA_{1c}, was less obvious and could only be demonstrated in clinical trials in which adjustment of basal insulin supplements [27] and/or reduction of snacks [28] were recommended. The interpretation of such results was that while early postprandial hyperglycaemia was reduced by fast-acting insulin analogue, late plasma glucose levels were higher because of the extremely short action of the insulin analogue and the imperfect basal supplementation using intermediate-acting insulin such as NPH insulin once daily [29]. Delayed hyperglycaemia could theoretically be avoided when using the portable pump, as CSII allows adequate insulin delivery throughout the day and night, using variable insulin delivery rates when necessary. In addition, because the concept of CSII is predicated on an immediacy of insulin action [30,31], a rapid-insulin analogue should be ideal. One study demonstrated that potency and purity of insulin lispro were practically unchanged after 2 days of pumping in two different insulin infusion systems when syringes and catheters are replaced at 48-h intervals [32]. Thus, fast-acting insulin analogues are considered as the gold standard insulin for pump therapy, allowing better postprandial and overall glucose control without increasing the risk of hypoglycaemia [33,34]. However, in the most recent meta-analysis of the metabolic and psychosocial impact of CSII therapy in adults, adolescents, and children, including a total of 52 studies, consisting of 1547 patients, no single consideration was mentioned about the possible influence of the type of insulin delivered by the pump, short-acting insulin analogue versus regular human insulin, on the various outcomes considered [11].

One of the problems associated with portable pump therapy may be a higher risk of ketoacidotic episodes [35–37]. Indeed, technical problems (pump failure, catheter occlusion or disconnection, skin infection) may impair insulin delivery or insulin absorption and cause

acute metabolic disorders. Properties of insulin analogues, that is, soluble, rapid-acting, and uniform absorption, should reduce the size of the subcutaneous insulin depot and, therefore, reduce the time interval between stopping of insulin delivery and occurrence of acute insulin deficiency, on the one hand, and reduce the time interval between administering recovery insulin boluses and reaching plasma-free insulin peaks, on the other hand. Thus, because of the peculiar pharmacokinetic profile of these two short-acting insulin analogues [15,18,22,23], an earlier insulin deprivation might occur in case of CSII interruption, while a more rapid metabolic correction of hyperglycaemia and ketosis might be attained after administration of insulin lispro or aspart than after that of human regular insulin.

This concise review aims at comparing both the efficacy on metabolic control, assessed by HbA_{1c} levels, and safety, assessed by hypoglycaemia and ketoacidosis incidence, in CSII-treated type 1 diabetic patients using either short-acting insulin analogues (lispro or aspart) or human regular insulin. Moreover, we will compare the consequences of CSII interruption in diabetic patients treated either with regular insulin or with insulin lispro, as well as the efficacy of a rescue insulin replacement scheme after restarting the pump following several hours of insulin delivery interruption. Safety concern will also be discussed, especially when using CSII and insulin analogues during pregnancy. Finally, possible advantages on quality of life and cost-effectiveness analysis of these modalities of insulin replacement therapy will be briefly presented.

CSII and metabolic control: insulin lispro versus human regular insulin

At least six controlled trials compared the efficacy and safety of insulin lispro versus human regular insulin in CSII-treated type 1 diabetic patients [38–45]. The first pilot, double blind, crossover, comparative study treated 30 diabetic patients for 3 months with insulin lispro and for 3 months with human regular insulin in a randomized order [38]. All boluses were given immediately before the three main meals. At the end of the three-month treatment period, HbA_{1c} levels were significantly lower with insulin lispro compared to those with human regular insulin (7.66 ± 0.13 vs $8.0 \pm 0.16\%$; $p < 0.005$). One-hour postprandial blood glucose concentrations were significantly improved after breakfast, lunch, and dinner with insulin lispro, compared to those with regular insulin. The incidence of hypoglycaemia tended to be lower (NS) with insulin lispro than with regular insulin. The authors concluded that insulin lispro improves glycaemic control in CSII without increasing the risk of hypoglycaemia.

Five open-label, randomized, crossover trials compared insulin lispro with human regular insulin (two successive experimental periods of 2 to 4 months) in type 1 diabetic patients treated with a portable pump [39–43]. In all

these open studies, except one [43], and in contrast to the previous double-blind trial [38], insulin boluses were given 0 to 5 min before meals for insulin lispro and 20 to 30 min before meals for regular insulin. Nevertheless, all trials reported reduced postprandial hyperglycaemia and lower HbA_{1c} levels with insulin lispro as compared to those with regular insulin (Table 1). However, the differences were rather small (from -0.10 to 0.53% for HbA_{1c}), although statistically significant, except in the study with the lower number of subjects [39]. The differences in the changes in HbA_{1c} across the studies may be related to duration of study, intensity of glucose control, or timing of insulin bolus doses relative to meals. Hypoglycaemic episodes (usually defined as blood glucose levels <3 mmol/L) were not significantly different between the two treatment modalities in every study (Table 1).

A study demonstrated a positive impact on clinical status and quality of life of switching from regular human insulin to insulin lispro among patients using insulin pumps [44]. These results were confirmed in a long-term study comparing the therapeutic efficacy of insulin lispro with that of buffered regular human insulin in 62 patients on insulin-pump therapy [45]. The patients, initially treated with regular human insulin for 20 months, switched to using insulin lispro for another mean of 20 months. HbA_{1c} level was significantly lower with insulin lispro than with regular insulin (7.4 vs 7.9%; $p < 0.001$). Basal insulin requirements were higher, while pre-meal insulin boluses were lower with insulin lispro than those with regular insulin, the total daily units of insulin being slightly but significantly lower during therapy with the fast-acting insulin analogue. The numbers of mild/moderate and severe hypoglycaemic episodes were similar in the two treatment periods. This first long-term study demonstrates the sustained efficacy of insulin lispro as compared to that of buffered regular insulin in decreasing HbA_{1c}, without increasing the incidence of hypoglycaemia, among insulin-pump users.

One case report compared glucose profiles, HbA_{1c} levels, and the risk of severe hypoglycaemia in one patient who successively moved from CSII using regular

acting insulin to CSII using insulin lispro, and finally implantable pump with intraperitoneal insulin delivery [46]. Longitudinal data in this patient suggested that insulin lispro only tended to reduce average glycaemia and glycaemic fluctuations as compared to regular insulin, whereas a much greater improvement could be achieved with the implantable pump delivering insulin intraperitoneally, a finding recently confirmed in a pilot controlled study [47].

Thus, one key advantage of insulin lispro in CSII is the similar or even reduced incidence of hypoglycaemic episodes despite a better overall metabolic control, as compared to that of regular human insulin [33]. One specific experimental trial demonstrated that the counter-regulatory hormone responses are maintained with the use of insulin lispro in CSII, compared to that of regular human insulin, resulting in improved hepatic glucose output in response to glucagon [48].

CSII and metabolic control: aspart insulin versus human regular insulin

It has been demonstrated that both insulin aspart and insulin lispro are indistinguishable from each other with respect to plasma glucose, free fatty acid, and ketone body levels and that they are equally effective in correcting abnormalities in carbohydrate and fat metabolism in patients with type 1 diabetes [49]. Contrasting with the numerous studies, essentially with a randomized crossover design, comparing insulin lispro and regular human insulin in CSII-treated diabetic patients (Table 1), only two studies, both using a parallel-group experimental protocol, compared insulin aspart with regular insulin [34,50].

One randomized open-label study compared the efficacy and safety of insulin aspart ($n = 19$) and buffered regular human insulin ($n = 10$) for 7 weeks [50]. Bolus doses of insulin aspart were administered immediately before meals and those of regular insulin 30 min before meals. The two insulins were both effective in controlling average daily blood glucose levels and maintaining HbA_{1c} levels (6.9% with insulin aspart vs 7.1% with regular

Table 1. Changes in postprandial hyperglycaemia, HbA_{1c} levels, and incidence of hypoglycaemic episodes in clinical trials comparing insulin lispro with human regular insulin in type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion

References	<i>n</i>	Period (months)	Design	Postprandial hyperglycaemia Δ (mmol/L)		HbA _{1c} Δ (%)		Hypoglycaemia Δ (30 days)	
Zinman <i>et al.</i> 1997 [38]	30	2 × 3	DB CO	-1.44	$p = 0.006$	-0.34	$p < 0.005$	-1.6	NS
Schmauss <i>et al.</i> 1998 [39]	11	2 × 3	Open CO	-1.50	$p = 0.030$	-0.35	NS	+0.8	NS
Melki <i>et al.</i> 1999 [40]	39	2 × 3	Open CO	-1.64	$p = 0.001$	-0.53	$p < 0.01$	-0.9	NS
Renner <i>et al.</i> 1999 [41]	113	2 × 4	Open CO	-1.60	$p = 0.001$	-0.1	$p < 0.02$	-0.4	NS
Johansson <i>et al.</i> 2000 [42]	41	2 × 2	Open CO	-1.50	$p = 0.001$	-0.2	$p < 0.05$	+1.7	NS
Raskin <i>et al.</i> 2001 [43]	58	2 × 3	Open CO	-2.04	$p = 0.012$	-0.23	$p < 0.005$	0	NS
Garg <i>et al.</i> 2000 [45]	62	2 × 20	Switch	NA	NA	-0.50	$p < 0.001$	-0.4	NS
Bode <i>et al.</i> 2002 [34]	28(*)	4	Open parallel	0	NS	+0.03	NS	-0.4	NS

Δ, Value with insulin lispro minus value with human regular insulin; CO, crossover; DB, double blind; Switch, from regular insulin to insulin lispro; NA, not available; NS, not significant; (*) 59 patients received human regular insulin.

insulin, NS). A similar number of patients experienced hypoglycaemia (blood glucose <2.5 mmol/L) during the study (74% with insulin aspart vs 60% with regular insulin; NS). The authors concluded that insulin aspart and regular human insulin were effective and well tolerated when used in CSII therapy.

Only one randomized study compared the three types of insulin, that is, insulin aspart ($n = 59$) versus buffered human insulin ($n = 59$) versus insulin lispro ($n = 28$) [34]. In this recent multicentre, open-label, randomized, parallel-group study, bolus insulin doses were administered 30 min before meals for regular insulin or immediately before meals for the two insulin analogues. After 16 weeks of treatment, mean changes in baseline HbA_{1c} values were not significantly different between the three groups (0.00% for aspart, 0.15% for regular, and 0.18% for lispro; NS). The rates of hypoglycaemic episodes per patient per month were similar in the three groups. The conclusion was that insulin aspart in CSII was as efficacious and well tolerated as regular insulin and insulin lispro and is a suitable insulin for external pump therapy.

Thus, the use of a short-acting insulin analogue in the pump improves HbA_{1c} and blood glucose stability, without increasing the risk of hypoglycaemia. However, frequent blood glucose self-monitoring is required in order to optimize insulin adjustments [51].

Interruption of CSII with regular insulin: comparison with normal functioning of the pump

CSII use was initially associated with an overall increased frequency of diabetic ketoacidosis [35,36]. However, as pointed out in a recent meta-analysis of 52 studies dealing with insulin-pump therapy [11], this increased risk of diabetic ketoacidosis was not evident in studies published after 1993, suggesting that CSII may no longer be associated with a greater risk of ketoacidotic episodes compared to other forms of insulin administration. It may be that earlier data on the increased risk of diabetic ketoacidosis led clinicians to emphasise ketoacidosis prevention with their patients and manufacturers to improve the security of insulin pumps by inserting several alarms in case of malfunction of the device. Thus, with proper education and pump practice, the frequency of ketoacidosis appears to be the same on CSII and insulin injection therapy [10].

In an original pilot study, our group investigated the changes in blood glucose, plasma non-esterified fatty acids (NEFA), 3-hydroxybutyrate (3-OHB), glucagon, and free insulin in eight C-peptide-negative type 1 diabetic patients whose pumps were deliberately stopped between 23.00 h to 05.00 h [52]. A control test with the pump functioning normally was carried out in each patient and the experimental protocols were carried out in a random order. Considering the values at 23.00 h as reference,

interruption of insulin infusion resulted in (1) a rapid decrease in plasma-free insulin levels, significant after 1 h and reaching a nadir after 6 h; (2) a rise in blood glucose that was significant at hour 3 and reached 17.4 ± 1.9 mmol/L at hour 6; (3) a moderate increase in plasma NEFA concentrations that remained in the range of 700 to 800 μ mol/L; (4) an early and linear rise in plasma 3-OHB, significant after 1 h and averaging 1290 ± 140 μ mol/L after 6 h, with presence of ketonuria; and (5) a late increase (hour 5) in plasma glucagon.

Besides insulin deprivation due to pump arrest, counter-regulatory hormones play a significant role in the increase of blood glucose and 3-OHB levels, as such increments were reduced almost by half after either continuous intravenous infusion of somatostatin or a single subcutaneous injection of octreotide (a long-acting somatostatin analogue) inhibiting both growth hormone and glucagon secretion [review in 37]. Our group demonstrated that several other factors significantly influence the amplitude and kinetics of metabolic deterioration: the residual insulin secretion (less deterioration in C-peptide positive diabetic patients), the quality of previous metabolic control (less deterioration in subjects with prevailing normoglycaemia), insulin concentration in the pump cartridge (less deterioration when using concentrated insulin), and the presence of insulin antibodies (less deterioration in patients with high circulating IgG antibodies) [37]. Finally, as expected, the duration of CSII interruption plays a crucial role. We demonstrated that 1-h pump arrest does not significantly alter the metabolic profile in well-controlled diabetic patients, while a 2-h period of CSII interruption is enough to induce a significant rise in plasma glucose and 3-OHB levels; in this condition, additional insulin boluses are required to prevent or correct the metabolic disorders [53].

Thus, the prolonged, either intentional or accidental, interruption of CSII delivering regular human insulin has metabolic consequences that should be carefully borne in mind. These consequences reflect the increased risk of ketoacidotic episodes reported in diabetic patients treated with CSII [37]. This risk can be markedly reduced if regular home blood glucose monitoring is performed and if the well-educated diabetic patient reacts rapidly to incipient metabolic deterioration with the administration of insulin supplements based on a regimen determined by blood glucose and the presence or absence of ketonuria [37,51]. From a practical point of view, in well-controlled diabetic patients, it seems reasonable to permit short-term interruption of CSII for up to 1 h, while longer interruption must be followed by insulin supplements [54].

Interruption of CSII with insulin lispro: comparison with regular insulin

Three controlled studies compared the metabolic consequences of CSII interruption when using insulin lispro versus regular insulin [55–57]. All trials studied C-peptide-negative type 1 diabetic patients, and measured

at regular intervals various metabolic (plasma glucose, NEFA, 3-OHB, ketonuria) and hormonal (plasma-free insulin, glucagon) parameters. However, the protocols differed as far as the study design (parallel vs crossover), the duration of CSII interruption (5 vs 6 vs 9 h), the time period of pump arrest (nocturnal vs diurnal), and the delay since the last insulin bolus administration were concerned (Table 2).

A total of 18 well-controlled type 1 diabetic patients were studied: 9 received human regular and 9 received insulin lispro. Basal insulin infusion was stopped from 03.00 to 09.00 h [55]. Plasma glucose concentrations rose to 13.8 ± 1.9 and 16.0 ± 1.7 mmol/L in the regular insulin- and insulin lispro-treated groups respectively (NS). No significant differences were seen between the therapy groups at any time in the insulin levels or in the concentrations of plasma glucose or 3-OHB. The authors concluded that interruption of the basal insulin infusion in the middle of the night does not result in more rapid metabolic deterioration in patients treated with lispro compared to those treated with regular insulin. However, this trial used a parallel-group study design rather than a crossover protocol, which may hinder the demonstration of differences between the two insulins as different groups of patients were used for the comparison.

An open-label randomized crossover trial investigated seven type 1 diabetic patients treated with portable pump. CSII was interrupted from 22.00 to 07.00 h the next day in two experimental conditions: either with regular insulin or with insulin lispro [56]. With insulin lispro, the metabolic changes developed 1.5 to 2 h earlier than with regular human insulin. After 3 h, blood glucose averaged 4.93 ± 2.87 mmol/L with regular insulin and 8.97 ± 3.48 mmol/L with insulin lispro ($p < 0.05$). Decreases in base excess were significantly greater with insulin lispro (-1.69 ± 0.83 mmol/L) than with regular insulin (-0.41 ± 1.04 mmol/L; $p < 0.05$).

Another randomized, crossover, open-label trial comparing insulin lispro and regular insulin was performed in 10 type 1 diabetic patients [57]. CSII was interrupted from 07.00 to 12.00 h. The plasma-free insulin level decreased significantly with the two treatments,

but was significantly lower with lispro than with regular insulin ($p < 0.05-0.01$). The plasma glucose level was significantly higher in the insulin lispro group than in the regular insulin group from 120 until 300 min after stopping CSII (13.93 ± 3.77 vs 10.77 ± 4.38 mmol/L, $p < 0.05$ at 180 min and 17.04 ± 3.27 vs 12.98 ± 4.33 mmol/L, $p < 0.01$ at 300 min). Plasma NEFA concentrations increased more rapidly and were significantly higher in the lispro group than in the regular group ($p < 0.05-0.01$). Plasma 3-OHB increased earlier with lispro (60 vs 120 min), but was not statistically different between the two treatments.

Thus, the two trials using a randomized crossover study protocol, allowing a direct comparison in the same diabetic patients, reported similar results and concluded that metabolic deterioration occurred earlier and was of greater amplitude with insulin lispro than with human regular insulin [56,57].

Metabolic correction with regular insulin versus insulin lispro replacement scheme

After a 6-h CSII nocturnal (23.00–05.00 h) interruption using regular insulin, a scheme for a prompt return to adequate control was tested in eight C-peptide-negative type 1 diabetic patients [52]. This scheme consisted of insulin supplements administered via the pump and based on blood glucose monitoring and semi-quantitative evaluation of ketonuria. Resetting the pump at its basal rate at 05.00 h and giving insulin supplements (2–8 U) at 06.45 h (with the usual breakfast dose) and again at 10.00 h have proved efficacious in restoring rapidly satisfactory metabolic control. Indeed, plasma glucose and 3-OHB levels were similar at noon, both after the CSII interruption test and in the test with normal functioning of the pump throughout the night. This study allowed establishing precise guidelines that permit the patient to restore adequate metabolic control within a few hours on the basis of simple blood and urine determinations performed by the patient himself/herself [54].

Table 2. Changes in plasma-free insulin, glucose, and 3-OHB levels during CSII interruption in three trials comparing regular insulin with fast-acting insulin lispro. When precise data were not directly available in the original paper, they were estimated from the curves of the corresponding figures

References		Δ Free insulin (pmol/L)	Δ Glucose (mmol/L)	Δ 3-OHB (μ mol/L)
Attia <i>et al.</i> 1998 [55]	Off/Regular ($n = 9$)	-47	+13.0	+910
		NS	NS	NS
(8h-stop of CSII; parallel)	Off/Lispro ($n = 9$)	-60	+12.2	+1220
Reichel <i>et al.</i> 1998 [56]	Off/Regular ($n = 7$)	NA	+10.0	-2.39 BE (*)
		NA	NS	NS
(9h-stop of CSII; crossover)	Off/Lispro ($n = 7$)	NA	+12.6	-3.27 BE (*)
Guerci <i>et al.</i> 1999 [57]	Off/Regular ($n = 10$)	-36	+4.9	+710
		$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.05$
(5h-stop of CSII; crossover)	Off/Lispro ($n = 10$)	-43	+9.2	+1120

Δ , Value at the end of CSII interruption minus baseline value; (*), base excess (instead of 3-OHB not measured in this study); NA, not available; NS, not significant.

In the study of Attia *et al.* [55], patients with plasma glucose levels >13.9 mmol/L or moderate ketonuria at the end of a 6-h pump arrest received a single subcutaneous injection of either human regular or insulin lispro. In this insulin-replacement phase, plasma-free insulin levels rose more rapidly in those treated with insulin lispro, reaching a greater peak value (150 ± 20 vs 94 ± 16 pmol/L, $p < 0.05$, at 60 min), while plasma glucose concentrations decreased to a lower nadir after insulin lispro (9.7 ± 0.4 vs 13.7 ± 0.7 mmol/L, $p < 0.01$, at 120 min after insulin administration). Plasma 3-OHB levels decreased rapidly in both groups, the slope of the reduction being more abrupt with insulin lispro, allowing finishing the test with roughly similar values.

In the study performed by Guerci *et al.* [57], the pump of each patient was reactivated at its usual basal rate at 12.00 h (after 5 h of CSII interruption), at which time the patients ate a similar calibrated lunch and activated their usual pre-lunch insulin boluses. Additionally, a correcting insulin scheme (0–4 U) was given each hour afterwards according to plasma glucose levels and ketonuria. After restarting the pump, the plasma-free insulin peak occurred earlier and was greater with lispro than with regular insulin (224 ± 121 vs 97 ± 31 pmol/L; $p < 0.05$). As a consequence, plasma glucose concentrations decreased with insulin lispro, but continued to increase with regular insulin during the first 2 h after restarting the pump (the difference being statistically significant 60 min after insulin replacement). Plasma NEFA and 3-OHB levels decreased significantly with the two treatments, but more dramatically with lispro treatment.

Thus, the two studies comparing correction schemes with insulin lispro and regular insulin concluded that the fast-acting insulin analogue is more effective in treating mild ketosis and hyperglycaemia following CSII interruption [55,57]. In well-educated patients, this may represent an advantage provided that early detection of the metabolic deterioration is made and prompt adequate response is brought.

Immunoallergic considerations with short-acting insulin analogues during pump therapy

It has been suggested that CSII [58] as well as long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems [59] may favour the development of insulin antibodies. However, the role of these insulin antibodies on metabolic control remains controversial [60,61]. These antibodies might play the role of reservoir in certain circumstances and, for instance, dampen the metabolic deterioration occurring after CSII interruption [62,63]. To our knowledge, no study specifically investigated the development of antibodies during CSII when delivering short-acting insulin analogues.

Insulin lispro and recombinant human insulin have similar immunogenicity [64]. Recently, a multinational, multicentre combination of controlled and non-controlled, open-label studies of 4.5 years' duration evaluated the long-term immunologic profile of subcutaneously administered insulin lispro [65]. By measuring lispro-specific, insulin-specific, and cross-reactive antibodies, it was concluded that the immunogenic profile of patients treated with insulin lispro was comparable to that of patients treated with recombinant human insulin. In addition, the incidence of insulin allergy was not different from that in patients treated with recombinant regular human insulin. Anecdotal reports suggested that both antibody-mediated insulin resistance [66] and generalised allergy to human insulin [67] could be successfully treated with insulin lispro. Insulin desensitization with CSII delivering insulin lispro has been reported in several type 1 diabetic patients [68–70], suggesting that the insulin pump and short-acting insulin may be useful as alternative treatments in insulin allergy.

Lipoatrophy as a cutaneous complication of insulin therapy has been extremely rare since the introduction of recombinant human insulin. Two cases of lipoatrophy associated with lispro insulin have been reported in two insulin-pump-treated diabetic patients [71]. Recently, a singular case in which lipoatrophy occurred in two different locations with both buffered regular human insulin and insulin lispro has been described in a patient treated by CSII [72]. Interestingly, the lispro-induced lipoatrophic area was smaller than that associated with human regular insulin, a difference that might be related to the reduced ability of insulin lispro to aggregate.

CSII with insulin analogues during pregnancy

CSII has been advocated as an alternative to multiple-dose insulin injections in diabetic pregnant women as it more closely mimicks physiological insulin delivery and allows better metabolic control [73–75]. Only few studies have investigated the safety of insulin lispro in human pregnancy as far as foetal and maternal outcomes are concerned [76–78]. The risk of severe hypoglycaemic or ketoacidotic episodes may be particularly dramatic in pregnant women, two complications that could be positively or negatively influenced by the use of both CSII and short-acting insulin analogues. Apparently, the metabolic observations made in non-pregnant women were confirmed during pregnancy with a trend to better blood glucose control with lower hypoglycaemic episodes and no significant increase in severe ketoacidotic episodes [73–75]. Because the risk of developing ketoacidosis is higher during pregnancy, the problem of pump arrest should be a matter of concern in pregnant diabetic women. One of the most important criteria in selecting patients for CSII is their willingness to test their capillary glucose levels several times each day [73].

This prerequisite is especially important when fast-acting insulin analogue is used in the pump in order to detect early metabolic deterioration and administer insulin bolus to promptly restore adequate metabolic control in well-educated women.

Despite better acceptability, less hypoglycaemia and possibly better glycaemic control, doubts were raised by a few reported cases of congenital anomalies using insulin lispro [77,78]. However, some controlled studies were unable to find any increase in the adverse outcome using insulin lispro in diabetic pregnancies, in either gestational or pre-gestational diabetes [77,79]. A recent report on pooled data from seven centres with experience in the use of insulin lispro during pregnancy mentioned comparable outcomes to other large studies using conventional insulin [80]. A recent study examined whether insulin lispro crosses the placenta using the technique of perfusing a human placental lobule *in vitro* [81]. It showed that insulin lispro is not likely to cross the placenta at a single standard dose and suggested that insulin lispro is unlikely to reach and harm the unborn baby. These results are in agreement with the absence of detectable insulin lispro in the cord blood of newborns from mothers who received continuous intravenous infusion of insulin lispro and dextrose during labour [76].

Only scarce data are available yet on the efficacy and safety of the use of insulin aspart in pregnant women. A recent study demonstrated that effective postprandial glycaemic control in women with gestational diabetes mellitus who required insulin was brought about by insulin aspart, as compared to regular human insulin, through higher insulin peak and lower demand on endogenous insulin secretion [82]. It has been suggested that large prospective randomized clinical trials should be performed for further evaluation of any possible association between the use of insulin lispro or insulin aspart during pregnancy and an increased rate of congenital malformations [79]. Up to now, rapid-acting insulin analogues are not approved for use in pregnancy [83].

In one report, rapid acceleration of proliferative retinopathy was seen during pregnancy in 3 of 10 women with diabetes treated with insulin lispro [84]. In other reports, insulin lispro was not associated with the progression of diabetic retinopathy during pregnancy [77,85]. A recent prospective open study of 69 pregnant women with diabetes (36 treated with insulin lispro and 33 treated with conventional regular human insulin) confirmed that insulin lispro improves glycaemic control during diabetic pregnancy compared to regular insulin, with no adverse impact on progression of diabetic retinopathy [86].

Education and patient's selection for CSII

Only well-educated diabetic patients are those who benefit more from CSII. As emphasised by the American Diabetes

Association recommendations [83], CSII therapy should ideally be prescribed, implemented, and followed by a skilled professional team familiar with CSII therapy and capable of supporting the patient. Experience with insulin-pump therapy indicates that candidates for CSII must be strongly motivated to improve glucose control and willing to work with their health-care provider in assuming substantial responsibility for their day-to-day care. They must also understand and demonstrate appropriate use of the insulin pump and self-monitoring of blood glucose [10,83]. Patients who are not compliant on insulin injection regimens will do badly on pump therapy and, in general, should not be selected [10]. All clinical trials demonstrating a significant advantage of short-acting insulin analogues, in comparison with regular human insulin, as far as metabolic control was concerned, were obtained in CSII-treated patients who satisfied all these prerequisites. We can also speculate that only those patients will benefit from an increased quality of life with an acceptable cost-effectiveness ratio when using such sophisticated methods of insulin delivery.

CSII with insulin analogues and quality of life

Quality of life is an important health outcome, particularly in persons with a chronic disease such as diabetes mellitus. It is therefore important that the ability of patients to comply and their satisfaction with treatment, together with the effect of therapy on overall quality of life, are taken into account by physicians. Both CSII and fast-acting insulin analogues may positively influence the quality of life of diabetic patients.

Among CSII-treated patients, the effectiveness and flexibility of CSII appeared to compensate for problems caused by both the external pump and the subcutaneous catheter, and for the interference with various activities like work, sex, and sport. The favourable disposition towards CSII appears to stem from the feeling that CSII is better than multiple daily injections in achieving good metabolic control and produces a sense of well-being, increased freedom, and greater autonomy [87]. Patient reactions to CSII have been largely enthusiastic and the discontinuation rates low [10,88].

Increased satisfaction with treatment and improved quality of life with insulin lispro relative to regular human insulin have been shown in a number of studies with quality of life as primary and secondary endpoints in diabetic patients [89]. A large majority of patients expressed a preference for insulin lispro over human soluble insulin on the grounds of increased freedom with meal timing and increased independence in everyday activities. However, it should be noted that most of these trials were conducted in an uncontrolled manner. Quality-of-life data were reported in great detail by Kotsanos *et al.* [90], who based their analysis on a large non-blind randomized comparative crossover trial

in 1008 patients with type 1 diabetes, of whom 468 were available for quality-of-life assessment. An expanded and modified form of the 'Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire' was used with two diabetes-specific domains (treatment satisfaction and treatment flexibility) being specified as primary outcomes. After 3 months' treatment, only mean treatment flexibility and treatment satisfaction scores were significantly increased relative to baseline to a greater extent with insulin lispro than with human soluble insulin. All other primary and secondary domains of health-related quality-of-life findings were comparable for insulin lispro and regular human insulin. Favourable results were also recently reported in a 6-month, multinational, randomized, large, open-label trial comparing insulin aspart with soluble human insulin in 424 adult type 1 diabetic patients on an insulin basal-bolus scheme, but not CSII [91]. Under the study conditions, insulin aspart improved treatment satisfaction and quality of life with regard to diet restriction when compared with human regular insulin, and this effect was judged as being 'not trivial'.

It should be emphasised, however, that none of these studies assessing quality of life included patients treated with CSII and that none of the above-mentioned studies comparing short-acting insulin versus human soluble insulin in CSII-treated patients with type 1 diabetes reported specific data on quality of life.

Pharmacoeconomical aspects of CSII and insulin analogues

It is inevitable that new treatments for diabetic patients will be considered critically by health-care planners and providers in the prevailing global environment of increasing costs of medical care and pressure for rational allocation of resources [89]. Both portable insulin pumps and short-acting insulin analogues represent an extra cost as compared to classical insulin therapy using conventional insulin injections of human regular insulin. Intensive insulin therapy reduces costs by decreasing complications [92]. However, neither CSII nor short-acting insulin analogues have proven their superiority in reducing the risk of microvascular or macrovascular complications in long-term studies. Thus, the only available data concern the possible reduction of acute metabolic complications, such as severe hypoglycaemic episodes.

A Markov model was recently constructed to estimate the costs and outcomes for patients with type 1 diabetes treated with CSII compared to those treated with multiple daily injections [93]. The primary outcome was quality-adjusted life years (QALYs). It was concluded that CSII is a worthwhile investment when targeted at those who might benefit most. Results were most sensitive to the number of hypoglycaemic events per patient. CSII was most cost-effective in patients who had more than two severe hypoglycaemic events per year and who required

admission to hospital at least once every year. Cases in which CSII might not be economically viable are cases in which diabetes is well controlled with few severe hypoglycaemic events on conventional insulin therapy.

Pharmacoeconomic studies of insulin lispro used surrogate or short-term clinical endpoints rather than longer-term effects such as vascular complications avoided, and study details were often lacking [89]. Participants in well-designed studies have expressed a preference for lispro-based insulins and have been shown to be willing to pay for the advantages they offer [89]. The limited cost-effectiveness data currently available for insulin lispro suggest that the additional cost associated with the insulin analogue relative to regular human insulin is justified in terms of cost per episode of severe hypoglycaemia avoided or per 1% reduction in HbA_{1c} level. However, details of methods and sources and determination of costs and robustness of data were often lacking in the available reports [89]. Thus, further research into the pharmacoeconomic implications of short-acting insulin analogue use in the long-term is needed, particularly with respect to effects of indirect costs and those associated with diabetic complications. It would be of much interest to perform such an analysis in a large cohort of type 1 diabetic patients treated in the long term by CSII delivering short-acting insulin analogues.

Conclusions

Approximately 80 years after the discovery and first human use of insulin, we are still striving to replace insulin in a physiological manner. Administration by CSII is best mimicking basal insulin secretion and meal insulin requirements. The fast-acting nature of insulin analogues provides patients with greater flexibility of their insulin requirements because the bolus can be administered immediately before meals instead of minus 20 to 30 min before meals as recommended for human regular insulin. This greater flexibility likely leads to improved compliance and a better quality of life for patients using CSII therapy. In addition, better control of postprandial hyperglycaemia leads to slightly improved HbA_{1c} levels, without increasing the risk of hypoglycaemia, as confirmed in a recent meta-analysis of clinical trials comparing CSII with short-acting insulin analogues versus human regular insulin [94]. Most studies tested insulin lispro, although the only clinical trial comparing directly lispro versus aspart insulin reported similar results with the two insulin analogues.

A several-hour interruption of CSII containing insulin lispro is associated with an earlier and greater metabolic deterioration than when the pump delivers human regular insulin. Consequently, patients treated with short-acting insulin analogues (either lispro or aspart) in an insulin pump have to be well educated about the pharmacokinetic properties of their insulin and about the possibility that ketoacidotic deterioration after an interruption of the insulin delivery may occur somewhat

earlier in comparison to regular human insulin. Finally, the fast-acting insulin analogue, owing to its more rapid absorption from the subcutaneous site, is more effective in correcting this metabolic deterioration after restarting the pump, which may partially compensate for the higher risk of ketoacidosis in case of CSII interruption.

Both CSII and short-acting insulin analogues may offer some improvements regarding quality of life relative to conventional administration of regular human insulin, especially as far as treatment flexibility is concerned. However, further research into the pharmacoeconomic implications of CSII and short-acting insulin analogues in the long term is needed, particularly with respect to effects on indirect costs and those associated with complications of diabetes mellitus.

In conclusion, improved insulins, better methods of insulin delivery, and advances in glucose monitoring will allow to progress towards physiological insulin replacement and, hopefully, reduce the long-term complications of diabetes mellitus.

References

- Pickup JC, Keen H, Pavsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978; **1**: 204–207.
- Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997; **18**: 716–738.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Implementation of treatment protocols in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; **18**: 361–376.
- Haardt MJ, Berne C, Dorange C, et al. Efficacy and indications of CSII revisited: the Hotel Dieu cohort. *Diabetic Med* 1997; **14**: 407–408.
- Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1232–1235.
- Pickup J, Martin M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2002; **324**: 705–708.
- Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion. A comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 2293–2300.
- Selam JL. External and implantable insulin pumps: current place in the treatment of diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; **109**(Suppl. 2): S333–S340.
- Pickup JC. Is insulin pump treatment justifiable? In *Difficult diabetes*, Gill GV, Pickup JC, Williams G (eds). Oxford: Blackwell Science, 2001; 205–223.
- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 593–598.
- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1079–1087.
- Lee WL, Zinman B. From insulin to insulin analogs: progress in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Rev* 1998; **6**: 73–88.
- Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; **42**: 1151–1167.
- Madsbad S. Insulin analogues: have they changed insulin treatment and improved glycaemic control? *Diabetes/Metab Res Rev* 2002; **18**(Suppl. 1): S21–S28.
- Wilde MI, McTavish D. Insulin lispro. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 1997; **54**: 597–614.
- Anderson JH, Bunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997; **46**: 265–270.
- Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; **337**: 176–183.
- Heller S. Insulin lispro: a useful advance in insulin therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2003; **4**: 1407–1416.
- Home PhD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P for the U.K. Insulin Aspart Study Group. Improved glycaemic control with insulin aspart. A multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1904–1909.
- Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23**: 583–588.
- Home PD, Lindholm A, Riis A for the European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetic Med* 2000; **17**: 762–770.
- Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokin* 2001; **40**: 641–659.
- Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; **62**: 1945–1981.
- Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1827–1832.
- Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1607–1611.
- Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EAM, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1726–1731.
- Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; **22**: 468–477.
- Rönnemaa T, Viikari J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetic Med* 1998; **15**: 601–607.
- Ebeling P, Jansson P-A, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Koivisto VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1287–1289.
- Kraegen EW, Chisholm DJ. Pharmacokinetics of insulin. Implications for continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Clin Pharmacokin* 1985; **10**: 303–314.
- Scheen AJ. Pharmacocinétique de l'insuline administrée par voie sous-cutanée. Application au traitement par pompe portable. *Diabete Metab* 1989; **15**: 128–138.
- Lougheed WD, Zinman B, Strack TR, et al. Stability of insulin lispro in insulin infusion systems. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1061–1065.
- Zinman B. Insulin pump therapy and rapid acting insulin: what have we learned? *Int J Clin Pract* 2001; **123**(Suppl.): 47–50.
- Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2002; **25**: 439–444.
- Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; **252**: 3265–3269.
- Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycaemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Audit of medical care. *Am J Med* 1985; **79**: 685–691.
- Castillo MJ, Scheen A, Lefebvre PJ. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes: from physiology to troubleshooting. *Diabetes/Metab Res Rev* 1995; **11**: 161–177.

38. Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII. Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; **46**: 440–443.
39. Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [Lys(B28),PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabetic Med* 1998; **15**: 247–249.
40. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, et al. Improvement of HbA_{1c} and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; **21**: 977–982.
41. Renner R, Pfützner A, Trautmann M, et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. *Diabetes Care* 1999; **22**: 784–788.
42. Johansson UB, Adamson UCK, Lins PES, Wredling RAM. The Swedish Multicenter Lispro Insulin Study. Improved blood glucose variability, HbA_{1c}, Insuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. *Diabetes Metab* 2000; **26**: 192–196.
43. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, et al. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; **15**: 295–300.
44. Campbell RK, Sclar DA, Robison LM, et al. Impact on clinical status and quality of life of switching from regular human insulin to insulin lispro among patients using insulin pumps. *Diabetes Educator* 1998; **24**: 95–99.
45. Garg SK, Anderson JH, Gerard LA, et al. Impact of insulin lispro on HbA_{1c} values in insulin pump users. *Diab Obesity Metab* 2000; **2**: 307–311.
46. Catargi B, Breihl D, Roger P, Tabarin A. Glucose profiles in a type 1 diabetic patient successively treated with CSII using regular insulin, lispro and an implantable insulin pump. *Diabetes Metab* 2000; **26**: 210–214.
47. Catargi B, Meyer L, Melki V, Renard E, Jeandidier N for the EVADIAC Study Group. Comparison of blood glucose stability and HbA_{1c} between implantable insulin pumps using U400 HOE 21PH insulin and external pumps using lispro in type 1 diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Metab* 2002; **28**: 133–137.
48. Tsui EY, Chiasson JL, Tildesley H, Barnie A, Simkins S, Strack T. Counterregulatory hormone responses after long-term continuous subcutaneous insulin infusion with lispro insulin. *Diabetes Care* 1998; **21**: 93–96.
49. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of insulin aspart and lispro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2027–2031.
50. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 69–72.
51. Guerci B, Jeandidier N, Lassmann-Vague V, Renard E, Hanairé-BROUTIN H. Comment utiliser l'analogie de l'insuline Lys-Pro en perfusion sous-cutanée continue par pompe portable? *Diabetes Metab* 2000; **26**: 513–519.
52. Krzentowski G, Scheen A, Castillo M, Luyckx AS, Lefèbvre PJ. A 6-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion: 1. Metabolic and hormonal consequences and scheme for a prompt return to adequate control. *Diabetologia* 1983; **24**: 314–318.
53. Scheen A, Henrivaux P, Jandrain B, Paolisso G, Lefèbvre P. Prevention of metabolic alterations by insulin supplements administered either before or after 2-h nocturnal interruption of CSII. *Diabetes Care* 1987; **10**: 567–572.
54. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Interruption inopinée ou délibérée d'une perfusion continue sous-cutanée d'insuline: conseils pratiques. *Diabetes Metab* 1993; **19**: 597–600.
55. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; **21**: 817–821.
56. Reichel A, Rietzsch H, Kohler HJ, et al. Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; **106**: 168–172.
57. Guerci B, Meyer L, Sallé A, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 2673–2678.
58. Dahl JS, Toriesen P, Hanssen K, Sandvik L, Aagenes O. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-injection therapy in contrast to conventional treatment. *Diabetes* 1987; **36**: 1–5.
59. Olsen CL, Chan E, Turner DS, et al. Insulin antibody responses after long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems. *Diabetes Care* 1994; **17**: 169–176.
60. Walford S, Allison SP, Reeves WG. The effect of insulin antibodies on insulin dose and diabetic control. *Diabetologia* 1982; **22**: 106–110.
61. Roach P, Varshavsky JA, Gantner K, Anderson JH. Insulin antibody-formation during treatment with human insulin or insulin lispro does not affect insulin dose requirements (Abstract). *Diabetes* 1996; **45**(Suppl. 2): 958.
62. Scheen A, Henrivaux P, Jandrain B, Lefèbvre P. Anti-insulin antibodies and metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1986; **9**: 673–674.
63. Montana E, Fernandez-Castaner M, Rosel P, Gomez JM, Vinzia C, Soler J. The influence of insulin antibodies on metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diab Metab* 1990; **16**: 220–225.
64. Fineberg NS, Fineberg SG, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys (B28), Pro (B29) human insulin]] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996; **45**: 1750–1754.
65. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 89–96.
66. Lahtela JT, Knip M, Paul R, Anttonen J, Salmi J. Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro: a case report. *Diabetes Care* 1997; **20**: 71–73.
67. Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1357–1359.
68. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitisation with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; **85**: 395–397.
69. Näf S, Esmatjes E, Recasens M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care* 2002; **25**: 634–635.
70. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin (Letter). *Diabetes Care* 2003; **26**: 2961–2962.
71. Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro in insulin pump therapy (Letter). *Diabetes Care* 2001; **24**: 174.
72. Ampudia-Blasco FJ, Hasbun B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 953–954.
73. Gabbe SG. New concepts and applications in the use of the insulin pump during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2000; **9**: 42–45.
74. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1283–1291.
75. El-Sayed YY, Lyell DJ. New therapies for the pregnant patient with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2001; **3**: 635–640.
76. Jovanovic L, Ilic S, Pettit DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1422–1427.
77. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; **94**: 255–260.
78. Calle-Pascual AL, Bagazgoitia J, Calle JR, Charro A, Maranes JP. Use of insulin lispro in pregnancy. *Diabetes Nutr Metab* 2000; **13**: 173–177.
79. Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, Sibai BM. Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; **11**: 232–237.
80. Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al. Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabetic Med* 2003; **20**: 46–50.
81. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1390–1394.

82. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**: 183–186.
83. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2003; **26**(Suppl. 1): S125.
84. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; **22**: 874–875.
85. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, et al. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 1162–1165.
86. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; **23**: 1193–1198.
87. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. *Diabet Med* 2002; **19**: 628–634.
88. Wolf FM, Jacober SJ, Wolf L, Cornell RG, Floyd JC. Quality of life activities associated with adherence to insulin infusion pump therapy in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1989; **42**: 1129–1136.
89. Dunn CJ, Plosker GL. Insulin lispro: a pharmacoeconomic review of its use in diabetes mellitus. *PharmacoEconomics* 2002; **20**: 989–1025.
90. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, et al. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro: assessing benefits of a new diabetes therapy. *Diabetes Care* 1997; **20**: 948–958.
91. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; **20**: 626–634.
92. De Witt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; **289**: 2254–2264.
93. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003; **20**: 586–593.
94. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; **20**: 863–866.

E. Renard¹, R.-P. Radermecker^{1, 2},
A.-J. Scheen²

¹Service des maladies endocriniennes,
Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier,
et UMR CNRS 5232, Université Montpellier I,
Montpellier.

²Service de diabétologie,
nutrition et maladies métaboliques,
Département de médecine,
CHU de Liège, Université de Liège,
Belgique.

L'instabilité glycémique est courante chez les malades traités par insuline et invalidante en raison des hypoglycémies répétées, soudaines, parfois sévères. Les formulations d'insuline actuelles sont moins immunogènes, mais ont une réactivité croisée avec les anticorps anti-insuline développés contre des insulines antérieures. Une résistance à l'insuline acquise inexplicable ou l'association d'hyperglycémies postprandiales et d'hypoglycémies nocturnes sans proportion avec l'insuline administrée sont suggestives de l'implication des anticorps anti-insuline, mais exceptionnelles en dehors de l'insulinothérapie intra-péritonéale. Vu la prédominance de la pratique inadéquate de l'insulinothérapie, l'hypothèse du rôle des anticorps anti-insuline dans l'instabilité glycémique doit être dûment documentée en hospitalisation avant de pouvoir être retenue.

Correspondance :

Eric Renard
Service des maladies endocriniennes
Hôpital Lapeyronie - CHU
34295 Montpellier cedex 5
e-renard@chu-montpellier.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Instabilité glycémique et anticorps anti-insuline

Bien que souffrant de l'absence d'une définition consensuelle au niveau scientifique, l'instabilité glycémique est une réalité courante pour le diabétologue clinicien. De façon pratique, elle consiste chez un malade diabétique en des variations glycémiques de part et d'autre de l'objectif de contrôle glycémique, dont le caractère invalidant vient de la fréquence, de la soudaineté et de l'intensité. Elle aboutit dans les cas les plus graves à la survenue d'hypoglycémies sévères, nécessitant l'intervention d'un tiers, d'épisodes acido-céto-siques et plus rarement des deux en alternance [1]. C'est surtout la répétition des hypoglycémies inattendues et inexplicables par le malade, parfois sévères, qui motive la consultation. Les erreurs et négligences dans la pratique de l'insulinothérapie en sont la cause principale [2]. La pharmacocinétique de certaines formulations d'insuline, caractérisées par un important coefficient de variation d'absorption sous-cutanée, peut contribuer à l'instabilité glycémique, et le recours aux analogues de l'insuline peut améliorer ce facteur [3, 4]. Le recours à la perfusion continue sous-cutanée par pompe peut apporter une solution aux sujets dont les besoins en insuline varient beaucoup, notamment du fait de leurs activités, avec un bénéfice particulier de l'utilisation des analogues rapides de l'insuline [5, 6]. L'insulinothérapie par voie intra-péritonéale ou la greffe d'îlots de Langerhans constituent des options ultimes, efficaces chez les sujets non ou insuffisamment améliorés par une édu-

cation renforcée à la gestion de l'insulinothérapie et les changements de mode d'insulinothérapie précités [7, 8]. La disponibilité récente des capteurs de glucose procurant une information en temps réel n'a pas pour l'instant convaincu de son efficacité pour remédier à l'instabilité glycémique invalidante.

Devant les cas rebelles, la question d'un mécanisme physiopathologique « rationnel » est généralement posée. Le défaut de contre-régulation glycémique et la perte de perception des signes neurovégétatifs initiaux d'hypoglycémie ont été clairement documentés chez les sujets diabétiques depuis longtemps et/ou présentant des hypoglycémies modérées fréquentes [9]. Les retards à l'absorption digestive du glucose, du fait d'une gastropathie diabétique, sont plus difficiles à explorer et à argumenter [10]. L'hypothèse de l'intervention d'anticorps anti-insuline altérant l'action de l'insuline administrée est régulièrement soulevée, bien qu'elle soit peu soutenue par les publications de revues sur le sujet [11]. L'objectif de cet article est de faire le point sur cette hypothèse.

Anticorps anti-insuline : qu'en est-il aujourd'hui ?

La production d'anticorps anti-insuline est un phénomène courant chez les sujets diabétiques traités par l'insuline exogène, pouvant toucher jusqu'à 80 % d'entre eux [12]. Elle est à distinguer de la présence d'auto-anticorps anti-insuline

dirigés contre l'insuline endogène, observée surtout chez les enfants diabétiques de type 1, avant même l'administration de toute insuline exogène. Les anticorps anti-insuline produits contre l'insuline exogène peuvent être des immunoglobulines de tout type, mais sont majoritairement des immunoglobulines G de différentes classes 1-4, à caractère polyclonal. Ces anticorps ont été rapportés initialement dans les années 1950 dans des contextes suggestifs d'allergie à l'insuline ou de résistance à l'insuline imposant une augmentation inhabituelle des doses. De nombreux facteurs favorisant leur production ont été identifiés : structure primaire de l'insuline différente de l'insuline humaine (insulines bovine et porcine), conformation hexamérique de l'insuline injectée, additifs (zinc, protamine), contaminants protéiques des insulines d'origine extractive (« dirty insulins »), conditions de stockage et dépôt sous-cutané conduisant à la formation de polymères immunogènes, traitement insulinaire intermittent, statut HLA DR4 des patients [13]. La disponibilité des insulines porcines « monocomposées » a réduit les taux d'anticorps circulants par rapport à ceux observés avec les insulines d'origine bovine ou porcine moins purifiées. L'avènement dans les années 1980 des insulines humaines semi-synthétique ou biogénétique a permis de constater une moindre immunogénicité chez les sujets initialement traités par ces insulines, mais de fréquentes réactivités croisées des anticorps sont produits chez les malades antérieurement traités par des insulines animales [12]. Des publications récentes concernant les sujets traités par des analogues de l'insuline d'action rapide, lispro ou asparte, ont rapporté l'extrême rareté des anticorps spécifiquement produits contre ces analogues, mais aussi une fréquente réactivité croisée avec les anticorps anti-insuline déjà présents et dirigés contre l'insuline humaine [14, 15]. L'introduction de l'analogue a souvent entraîné un rebond de production des anticorps durant quelques semaines ou mois. Rien n'a été publié sur le sujet concernant les analogues de l'insuline d'action prolongée (glargine, détémir) à notre connaissance.

La production accrue, sur une courte durée, d'anticorps anti-insuline a été

rapportée lors du recours au traitement par perfusion continue sous-cutanée par pompe d'insuline porcine purifiée [16]. Aucune publication spécifique n'a été réalisée concernant l'utilisation des analogues lispro ou asparte sous pompe à insuline. C'est le recours à des voies alternatives d'administration d'insuline, par voie intra-péritonéale ou plus récemment par voie pulmonaire, qui a remis la question au goût du jour, suite à l'identification d'une production accrue d'anticorps anti-insuline chez des sujets concernés [17, 18].

Implication des anticorps anti-insuline dans l'instabilité glycémique

L'action délétère des anticorps anti-insuline a été envisagée chez les sujets présentant des manifestations cutanées aux sites d'injection d'insuline, suggestives d'allergie [19] ou des modifications du tissu sous-cutané à type de lipodystrophies, hyper- ou atrophiques [20]. Dans le premier cas, l'intervention d'immunoglobulines anti-insuline de type E a pu être démontrée, bien que l'allergie observée ne soit pas toujours envers l'insuline, mais parfois due à d'autres constituants des solutions d'insuline injectées. Dans le cas des lipodystrophies, les formes hypertrophiques correspondent à des sites d'injection répétée d'insuline et relèvent de réactions fibro-inflammatoires locales mais ne font pas intervenir les anticorps anti-insuline, non retrouvés en immunofluorescence sur des biopsies de ces zones. Les formes lipoatrophiques demeurent d'étiologie non élucidée. Une action inflammatoire lipolytique sur le tissu sous-cutané, induite par l'insuline, mais pouvant se développer à distance des zones d'administration, a été évoquée sans que le rôle propre des anticorps anti-insuline n'ait pu être identifié.

La question qui nous intéresse ici est celle des altérations de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de l'insuline potentiellement induites par les anticorps anti-insuline.

Le phénomène est connu dans le syndrome d'hypoglycémie auto-immune, indépendant du diabète, rapporté surtout

au Japon, chez des sujets affectés souvent d'autres pathologies auto-immunes et soumis à des médicaments porteurs d'un radical sulfhydryle [21]. Ces sujets développent des anticorps se liant à l'insuline, et inhibant son action de façon rapide avec l'ascension de l'insulinémie en période prandiale, pour la libérer plus tard. Il en résulte des successions d'hyperglycémie après les repas et d'hypoglycémies à distance. L'effet « tampon » sur l'insuline exercé par des anticorps de faible affinité pour l'insuline a été bien documenté [22].

Le développement d'une résistance à l'insuline liée à la présence d'anticorps anti-insuline chez des patients diabétiques a été rapporté dans les années 1950-1960 essentiellement, très rarement depuis [23, 24]. Les sujets concernés avaient des besoins insuliniques quotidiens compris en général entre 200 et 500 UI, parfois supérieurs à 1 000 UI. L'insulinorésistance d'origine immunologique était associée à des anticorps anti-insuline dont le taux n'était pas toujours proportionnel à l'importance des doses d'insuline nécessaires. La capacité de liaison de l'insuline dans le sérum était variable, allant de 60 à 1 500 UI/l. L'insulinorésistance pouvait apparaître de façon rapide, quel que soit le sexe et l'ancienneté du diabète et de l'insulinothérapie. Une insulinothérapie intermittente était souvent constatée avant la résistance acquise à l'insuline. La durée du phénomène allait de moins de six mois pour la plupart des cas à plus d'un an, voire plusieurs années. Le changement d'insuline utilisée pouvait s'avérer efficace, comme le recours à des insulines modifiées (sulfatées ou phénylées). En cas d'inefficacité de ces mesures, la corticothérapie à base de prednisone à 60 mg/jour, répartie en plusieurs prises quotidiennes, apparaissait comme la méthode la plus efficace, en quelques semaines, avec réponse parfois précoce en quelques jours [24]. Des cas similaires d'insulinorésistance sévère associée à des taux très élevés d'anticorps anti-insuline ont été plus récemment observés sous insulinothérapie intra-péritonéale par pompe implantée [25]. Le registre d'EVADIAC n'en identifie que quatre cas dans un registre de plusieurs centaines de patients traités par pompe implantée

[7]. La solution à ces cas extrêmes a été apportée par l'interruption de l'insulinothérapie intra-péritonéale, le passage à la perfusion d'insuline intraveineuse et le recours à une corticothérapie, à des plasmaphéreses, au cyclophosphamide et/ou aux veinoglobulines [25]. La réduction de l'insulinorésistance avec la baisse du taux d'anticorps argumentait bien en faveur de l'origine immunologique de la résistance à l'insuline.

Des cas plus fréquents ont été observés sous insulinothérapie intra-péritonéale se limitant à des excursions hyperglycémiques postprandiales par défaut d'ascension de l'insulinémie libre lors de la programmation de *bolus* [26]. Aucune relation claire n'a pu être établie entre les taux d'anticorps et ce phénomène, d'autant plus que des taux élevés d'anticorps ne sont associés à aucune perturbation du profil glycémique ou des besoins en insuline chez de nombreux patients. Une publication plus ancienne rapporte des observations identiques avec une insulinothérapie sous-cutanée menée avec de l'insuline porcine ou humaine [27]. Une corrélation négative était observée entre les pics d'insulinémie libre postprandiale, les déviations hyperglycémiques et la liaison insuline-anticorps. Les anticorps de plus forte affinité pour l'insuline étaient davantage en cause dans ces observations.

Un phénomène d'association-dissociation insuline-anticorps, similaire à celui observé dans le syndrome d'hypoglycémie auto-immune, a été plus particulièrement suspecté chez les sujets diabétiques traités par pompe à insuline. Chez les sujets traités par perfusion sous-cutanée d'insuline, il a été évoqué pour expliquer le retard au développement d'une cétose en cas d'interruption de la perfusion chez les malades porteurs de taux élevés d'anticorps [28]. La libération d'insuline à partir des complexes immuns, formant une sorte de réservoir circulant d'insuline, lors de la baisse de l'insulinémie induite par l'interruption de la perfusion, était invoquée pour expliquer la corrélation entre les taux d'anticorps et l'évolution du profil glycémique et des acides gras non estérifiés plasmatiques [28, 29]. Un effet plutôt bénéfique des anticorps anti-insuline a été de la même façon invoqué lors de la per-

sion intra-péritonéale d'insuline porcine en solution acide ou neutre à partir de pompes externes. Les sujets porteurs de taux élevés d'anticorps présentaient en effet des besoins insuliniques moindres et un profil glycémique nocturne plus stable [30]. C'est la description d'un syndrome d'hypoglycémie du petit matin (« *low morning syndrome* ») dans deux séries de sujets traités par pompe implantée perfusant l'insuline par voie intra-péritonéale qui a attiré l'attention vers le rôle potentiellement délétère de taux élevés d'anticorps anti-insuline dans ce contexte thérapeutique [17, 31]. Par elle-même, l'insulinothérapie intra-péritonéale apparaît comme promotrice de la production d'anticorps anti-insuline chez environ la moitié des patients traités [17, 31, 32]. Chez certains de ces sujets dits « répondeurs », des observations ont été faites d'augmentation des besoins d'insuline en période diurne associée à des hypoglycémies de fin de nuit alors que la perfusion d'insuline avait été fortement réduite ou interrompue [17, 31]. L'analyse de l'ensemble de la population des sujets « répondeurs » ne permet pas d'établir de corrélation entre les taux d'anticorps et la survenue de ce phénomène. La prise de glucides au coucher a permis de réduire la survenue des hypoglycémies nocturnes, les cas résistants à cette mesure ayant pu être amenés à prendre de l'hydrocortisone au coucher [7].

Le rôle des anticorps anti-insuline dans la survenue d'hypoglycémies sévères a été récemment invoqué dans une population d'enfants diabétiques de type 1 [33]. Dans cette série de 73 enfants et adolescents, 22 avaient eu l'expérience d'hypoglycémies sévères et 38 étaient porteurs d'anticorps avec une capacité de liaison de l'insuline supérieure à 15 %. Une association significative a été identifiée entre l'expérience d'hypoglycémies sévères et la présence d'anticorps dépassant ce seuil de liaison (OR - *Odd ratio* : 4,8 [IC 95 % : 1,5-15,2]) et surtout entre la survenue d'hypoglycémies sévères inexpliquées et la présence de ces anticorps (OR : 22,1 [IC 95 % : 2,7-179,6]). Aucune caractéristique particulière n'était mise en évidence chez les enfants présentant des hypoglycémies sévères et/ou porteurs d'anticorps. L'étude n'a été rapportée que sous forme

de résumé (*abstract*) et mériterait d'être analysée plus en détail, l'instabilité glycémique et les hypoglycémies sévères étant fréquentes chez les enfants diabétiques de type 1 sans que la chronologie de survenue des hypoglycémies ne soit généralement suggestive d'un phénomène de liaison-libération d'insuline à partir d'anticorps.

Les essais réalisés ces dernières années avec l'insuline inhalée ont identifié une production accrue d'anticorps anti-insuline lors du recours à cette voie d'administration, essentiellement chez des diabétiques de type 1 [18]. Aucune traduction sur les besoins en insuline ni sur la survenue de variations glycémiques particulières n'a été mise en évidence.

En pratique, quand évoquer le rôle des anticorps anti-insuline face à une difficulté de contrôle glycémique et comment l'identifier ?

La plupart des cas récemment rapportés où les anticorps anti-insuline ont pu être identifiés ou fortement suspectés d'être à l'origine d'une instabilité glycémique ou d'une résistance à l'action de l'insuline sont survenus chez des sujets traités par pompe à insuline implantée utilisant la voie péritonéale. Les modifications conformationnelles de l'insuline dans les systèmes implantés, sièges de processus d'agrégation d'insuline et la richesse de la population cellulaire macrophagique dans l'espace péritonéal paraissent impliquées dans cette production accrue et durable d'anticorps [34]. Les sujets porteurs préalables de taux d'anticorps élevés avant le recours à ce mode d'insulinothérapie paraissent plus particulièrement exposés [31]. La production de types d'anticorps d'affinité particulière pour l'insuline, soit forte avec effet « bloquant », soit moyenne ou faible avec effet de liaison puis de libération de l'insuline, paraît probable chez certains sujets dont le profil d'action de l'insuline est perturbé. Les dosages habituels d'anticorps anti-insuline ne permettent pas de préciser ces caractéristiques et n'autorisent donc pas une identification de sujets à risque,

Tableau I : Procédure pratique d'argumentation du rôle des anticorps anti-insuline dans une situation de difficulté de contrôle glycémique chez un malade diabétique traité par l'insuline.

<p>Identifier un profil glycémique évocateur</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hyperglycémie permanente résistant de façon « inexplicable » à de fortes doses d'insuline (> 2UI/kg/j) ➤ Hyperglycémie postprandiale persistante malgré une forte augmentation de l'insuline rapide pré-prandiale ➤ Hyperglycémies post-prandiales malgré de fortes doses d'insuline rapide pré-prandiales associées à des hypoglycémies nocturnes malgré de faibles doses d'insuline basale au coucher (+++)
<p>Analyser les profils de glycémie et d'insulinémie libre et totale sur 24 heures en regard des doses administrées d'insuline</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lors de l'insulinothérapie habituellement pratiquée ➤ Lors d'une perfusion continue intraveineuse d'insuline
<p>Chercher dans les données recueillies des arguments en faveur de perturbations liées à la présence d'anticorps anti-insuline</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hyperglycémie permanente avec insulinémie totale élevée et insulinémie libre basse : anticorps « bloquants » de forte affinité ➤ Ascension glycémique et insulinémique totale post-prandiale sans ascension de l'insulinémie libre : anticorps « bloquants » ➤ Baisse glycémique et insulinémique totale nocturne contrastant avec une insulinémie libre ascendante ou stable : anticorps d'affinité moyenne à faible

ni même une explication formelle des phénomènes observés. C'est ainsi un argument de présomption qui permet, en pratique, de rattacher un profil inhabituel d'hyperglycémie postprandiale et/ou d'hypoglycémie nocturne, ou plus exceptionnellement une insulino-résistance sévère acquise, à un taux élevé d'anticorps anti-insuline, alors que la technique de perfusion est fiable et le

comportement thérapeutique du malade paraît adapté.

En dehors de cette population spécifique de malades, les troubles du comportement thérapeutique doivent toujours être envisagés, mais sont parfois très difficiles à identifier, y compris en milieu hospitalier. Une mise en évidence des besoins réels en insuline dans des conditions strictes (pratique contrôlée

de l'insulinothérapie habituelle, débit de pompe intraveineuse verrouillé, lavage des mains avant pratique des glycémies capillaires au moyen d'un lecteur hospitalier) et de la cinétique de l'insulinémie sur le nyctémère, en hospitalisation, nous apparaît nécessaire pour objectiver les problèmes posés (tableau I). L'analyse des profils glycémique et insulinémiques permet dans la plupart de ces cas d'exclure le rôle des anticorps anti-insuline, en identifiant soit des cinétiques normales, soit des manipulations pathologiques de la délivrance d'insuline ou des prises glucidiques dissimulées.

Références

- [1] Gill GV, Walford S, Alberti KGMM. Brittle diabetes – present concepts. *Diabetologia* 1985;28:579-89.
- [2] Casparie AF, Elving LD. Severe hypoglycemia in diabetic patients: frequency, causes, prevention. *Diabetes Care* 1985;8:141-5.
- [3] Colombel A, Murat A, Krempf M, et al. Improvement of blood glucose control in Type 1 diabetic patients treated with lispro and multiple NPH injections. *Diabet Med* 1999;16:319-24.
- [4] Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:285-92.
- [5] Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-7.
- [6] Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998;21:977-82.
- [7] Renard E, Schaepelynck-Belicar P; EVADIAC Group. Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. *Diabetes Metab* 2007;33:158-66.
- [8] Badet L, Benhamou PY, Wojtusciszyn A, et al; GRAGIL Group. Expectations and strategies regarding islet transplantation: metabolic data from the GRAGIL 2 trial. *Transplantation* 2007;84:89-96.
- [9] Cryer PE. Mechanisms of hypoglycaemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005;54:3592-601.
- [10] Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med* 2002;19:177-94.
- [11] Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev* 2007;28:625-52.
- [12] Greenbaum CJ, Palmer JP. Insulin antibodies and insulin autoantibodies. *Diabet Med* 1991;8:97-105.

Conclusion

La production d'anticorps dirigés contre l'insuline administrée à visée thérapeutique est courante, mais généralement modérée avec les formulations d'insuline et d'analogues actuellement disponibles. L'instabilité glycémique est aussi un phénomène fréquent mais, dans la grande majorité des cas, liée à la pratique inadéquate de l'insulinothérapie. En dehors du cas très particulier de l'insulinothérapie intra-péritonéale, particulièrement immunogène chez certains sujets, l'instabilité glycémique n'est qu'exceptionnellement rattachable à la présence d'anticorps anti-insuline. Cette hypothèse ne mérite d'être formulée que dans des cas très rares, soit d'insulino-résistance inexplicable, soit d'alternances d'hyperglycémies postprandiales et d'hypoglycémies nocturnes non concordantes avec l'insuline administrée. La vérification de cette hypothèse nécessite une analyse rigoureuse des profils glycémique et insulinémique en hospitalisation, dans une ambiance souvent « policière » pour exclure des comportements pathologiques dissimulés.

- [13] Pinget M, Pradignac A. Retentissement immunologique de l'insulinothérapie. In : Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P, éditeurs. *Traité de diabétologie*. Paris:Editions Pradel; 1990. pp.708-11.
- [14] Lindholm A, Jensen LB, Home PD, et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:876-82.
- [15] Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:89-96.
- [16] Dahl-Jørgensen K, Torjesen P, Hanssen KF, et al. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-injection therapy in contrast to conventional treatment. *Diabetes* 1987;36:1-5.
- [17] Olsen CL, Chan E, Turner DS, et al. Insulin antibody responses after long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems. *Diabetes Care* 1994;17:169-76.
- [18] Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3287-94.
- [19] Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348-55.
- [20] Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogues. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:21-8.
- [21] Virally ML, Timsit J, Chanson P, et al. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked. *Diabetes Metab* 1999;25:429-31.
- [22] Dozio N, Scavini M, Beretta A, et al. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:643-8.
- [23] Davidson JK, Debra DW. Immunologic insulin resistance. *Diabetes* 1978;27:307-18.
- [24] Shipp JC, Cunningham RW, Russell RO, et al. Insulin resistance: clinical features, natural courses and effects of adrenal steroid treatment. *Medicine* 1967;44:165-8.
- [25] Hanaire-Broutin H, Melki V, Tauber JP. Treatment of acquired immune insulin resistance with i. v. immunoglobulins. *Diabetologia* 1999;42:1378.
- [26] Lassmann-Vague V, Belicar P, Alessis C, et al. Insulin kinetics in type 1 diabetic patients treated by continuous intraperitoneal insulin infusion: influence of anti-insulin antibodies. *Diabet Med* 1996;13:1051-5.
- [27] Van Haeften TW, Heiling VJ, Gerich JE. Adverse effects of insulin antibodies on postprandial plasma glucose and insulin profiles in diabetic patients without immune insulin resistance. Implications for intensive insulin regimens. *Diabetes* 1987;36:305-9.
- [28] Scheen A, Henrivaux P, Jandrain B, Lefèbvre PJ. Anti-insulin antibodies and metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1986;9:673-4.
- [29] Montaña E, Fernández-Castañer M, Rosel P, et al. The influence of insulin antibodies on metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab (Paris)* 1990;16:220-5.
- [30] Bousquet-Rouaud R, Chante MA, Orsetti A, et al. Increase in anti-insulin antibody titer during continuous peritoneal insulin infusion. *Artif Organs* 1990;14(Suppl 3):241-4.
- [31] Jeandier N, Boivin S, Sapin R, et al. Immunogenicity of intraperitoneal insulin infusion using programmable implantable devices. *Diabetologia* 1995;38:577-84.
- [32] Lassmann-Vague V, Belicar P, Raccach D, et al. Immunogenicity of long-term intraperitoneal insulin administration with implantable programmable pumps. Metabolic consequences. *Diabetes Care* 1995;18:498-503.
- [33] Seewi O, Jaeger C, Bretzel RG, Schönau E. Insulin binding to antibodies is a risk factor for inexplicable severe hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(Suppl 1):S82 [abstract O185].
- [34] Jeandier N, Boullu S, Busch-Brafin MS, et al. Comparison of antigenicity of Hoechst 21 PH insulin using either implantable intraperitoneal pump or subcutaneous external pump infusion in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:84-8.

Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues

R. P. Radermecker*

A. J. Scheen

Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Sart Tilman, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium

*Correspondence to:

R. P. Radermecker, Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Sart Tilman, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium.

E-mail:

regis.radermecker@ulg.ac.be

Summary

The purification of animal insulin preparations and the use of human recombinant insulin have markedly reduced the incidence but not completely suppressed the occurrence of insulin allergy manifestations. Advances in technologies concerning the mode of delivery of insulin, i.e. continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), and the use of insulin analogues, resulting from the alteration in the amino acid sequence of the native insulin molecule, may influence the immunogenicity and antigenicity of native insulin. Instead of increasing allergy reactions, CSII has been reported to represent a successful alternative treatment in diabetic patients presenting local or generalized allergy to insulin or other components (zinc, protamine) of conventional treatment. Most recent reports concern CSII-treated patients using short-acting insulin analogues (essentially insulin lispro), although the precise role of these insulin analogues remains unclear as allergy to them has also been described. Finally, data on antigenicity and immunogenicity of long-acting insulin analogues (glargine, detemir), which may mimic the basal insulin delivery with CSII, remain scarce at present. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords CSII; diabetes; insulin allergy; insulin hypersensitivity; insulin pump; insulin analogues

Introduction

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), also called insulin pump therapy, was introduced by Pickup and Keen [1] and was proved to be superior on multiple daily insulin injections in a recent meta-analysis of 12 randomized controlled trials comparing the two treatment modalities [2]. Recent data shows that CSII with short-acting insulin analogues (insulin lispro, insulin aspart) provides better control of postprandial hyperglycaemia and further reduced risk of hypoglycaemia, leading to a significant improvement in glycated haemoglobin (HbA_{1c}) and quality of life [3,4]. Therefore, short-acting insulin analogues are now considered the first choice for CSII therapy [5,6]. In addition, this approach may offer new possibilities in the management of allergy to human insulin.

Soon after the introduction of insulin in the 1920s, clinicians became aware of the immunological complications and skin manifestations that result from reaction to its therapeutic use [7]. Animal (beef, pork) insulins are foreign proteins and have been reported as allergens, with a much higher skin reaction to beef insulin than to porcine insulin. In addition, non-insulin



Received: 3 August 2006

Accepted: 31 October 2006

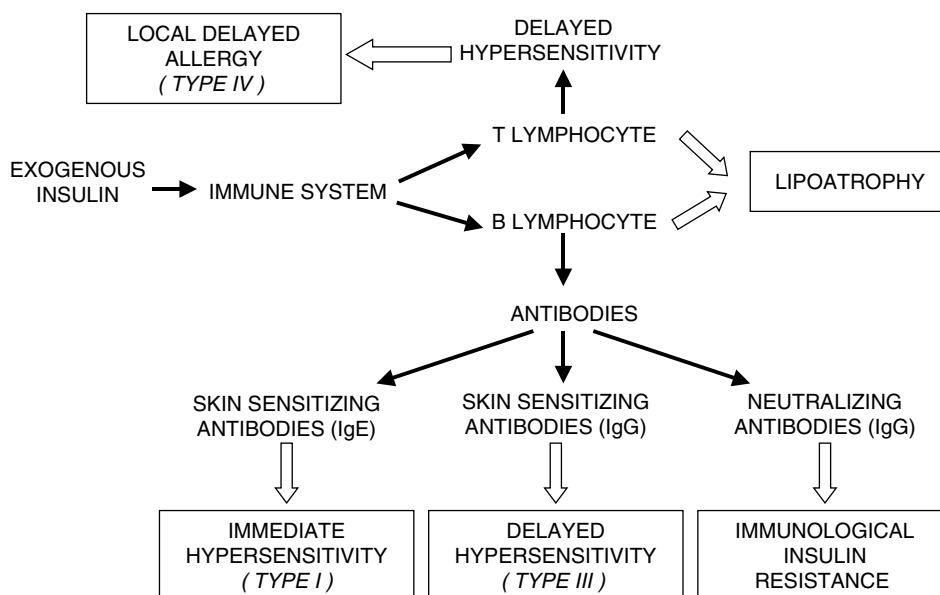


Figure 1. Immunological reactions to insulin (adapted from reference 23)

components of insulin preparations such as various impurities ('dirty insulin'), preservatives (metacresol) or agents to prolong action (zinc, protamine) may also act as allergens [8,9]. Primary allergy to recombinant human insulin has also been described, although the prevalence of hypersensitivity reactions (mostly localized to the injection site and more exceptionally generalized) has dramatically decreased from as many as 50–60% in the 1950–1960s [10,11] to less than 1–3% in the late 1990s [12–15]. However, the current prevalence of such insulin allergy reactions is not precisely known among the diabetic population.

Whereas clinical allergy has become a less-frequent observation, new modalities of insulin delivery may magnify its propensity. For instance, continued use of subcutaneous insulin-infusion pumps raises the important issue of stability of insulin within the delivery system as insulin aggregates may promote insulin hypersensitivity reactions [16]. Furthermore, insulin analogues, resulting from a modified sequence of amino acids of recombinant human insulin, may present new epitopes for recognition by the immune system, and thus potentially alter the antigenicity and immunogenicity of insulin in diabetic patients [17–19]. However, as previously suggested [16], the development of physically stable insulin monomers (thus reducing the risk of insulin aggregates) may further decrease the clinical incidence of cutaneous insulin allergy as compared to human regular insulin and minimize the complications associated with insulin-infusion therapy. Interestingly, insulin desensitization with CSII delivering insulin lispro has been reported in several diabetic patients, suggesting that the insulin pump and short-acting insulin may be useful as an alternative treatment in insulin allergy [20].

The present review aims at describing the effects of CSII and/or short-acting insulin analogues (lispro, aspart) on insulin allergy, i.e. localized and more exceptionally

generalized manifestations related to insulin hypersensitivity. As new long-acting insulin analogues (glargine, detemir) are able to provide a better basal insulin delivery as compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin and thus may be considered as an alternative to CSII [21,22], recent, albeit scarce, data concerning allergy reactions to these analogues or attempts of insulin desensitization with them will be also briefly summarized.

Hypersensitivity to insulin: brief overview

Insulin injected into the subcutaneous tissue of diabetic patients can elicit various reactions from the immune system (Figure 1) [9,23,24]. Although the frequency of insulin allergy has been reduced with the present availability of high purification technology and with the use of human insulin, reactions varying in severity from mild discomfort to life-threatening still occur in 0.1 to 3.0% of patients receiving human insulin [13,15,25,26]. Three types of allergic reactions to human insulin have been described [14,27]. A Type I immediate hypersensitivity reaction is by far the commonest. This is an IgE dependent reaction that is mediated by the release of vaso-active substances mainly from basophiles and mast cells. Symptoms start at the site of injection with swelling, erythema and itching, and may progress to a generalized reaction, ranging in severity from simple urticaria to anaphylaxis. Symptoms usually resolve after 1 h. The reactions typically occur 1 week after initiation of therapy and in patients who have restarted insulin treatment after a therapeutic gap. Sometimes, biphasic reactions occur, with an initial wheal-flare reaction, followed by a late-phase peaking at 4–6 h and lasting usually less than 24 h. However, induration at the injection site may last longer, occasionally for several days. These delayed reactions

are IgG-mediated and cell-mediated, characterized by a local mononuclear infiltration. Type III hypersensitivity (Arthus type) represents local insulin-antibody complex reactions that result in complement fixation and leukocyte attraction with resultant inflammatory response. This serum sickness type is very rare with insulin and is mediated by IgG antibodies. Skin reactions involve small, localized, subdermal tenderness and painful non-erythematous nodules with central hematomas at injection sites, occurring around 6–8 h after the insulin injection and lasting for 48 h [28]. Type IV reaction corresponds to tuberculin-like T lymphocyte-mediated delayed hypersensitivity. The cutaneous nodules could be distinguished from those of the type III hypersensitivity reactions as they occur usually 24 h or more after the insulin injection, lasting for 4–7 days.

Confirmation of the allergic nature of skin lesions (which might also be due to incorrect injection technique) can be obtained by intradermal testing using a 1:10 dilution of the insulin preparation [26]. Appearance of a lesion within 60 min of injection indicates immediate hypersensitivity, whereas delayed hypersensitivity would be shown by a response between 2 and 24 h [27].

Highly purified and recombinant insulin preparations are virtually free of protein contaminants, an advantage that has undoubtedly contributed to the decreasing prevalence of insulin allergies. Currently, allergic reactions to insulin preparations are induced not only by the insulin molecule, especially when the tertiary structure of insulin is altered, but also by the presence of non-protein contaminants, or pharmaceutical additives, such as protamine sulfate, zinc or metacresol [12,29]. Allergic reactions to protamine sulfate are common and should not be ignored. They can be easily detected with positive intradermal skin test reactions to protamine sulfate [26,30] and they can be managed by switching NPH insulin preparations to other lente insulin preparations free of protamine. Finally, insulin-injection-site reactions associated with type 1 latex allergy have also been reported in exceptional cases with type 1 diabetes [31–33].

Local skin reactions are usually short-lived and resolve spontaneously within a few weeks despite continuation of insulin [14]. A standardized investigative procedure of suspected insulin preparation allergy was associated with relief of symptoms in >90% in a retrospective series of 22 cases [26]. If the skin reactions persist longer than several weeks, a number of potential options may be considered, including changing insulin to a less allergenic type (i.e. insulin analogues) and/or varying the insulin delivery mode (i.e. CSII). These new options challenge the classical approach using desensitization procedure. A tolerance induction technique has been described to be successful in some cases, but is rather fastidious to implement in clinical practice [13,15,25,26].

CSII and insulin allergy

CSII raises the important issue of stability of insulin within the delivery system [16] because of prolonged contact

with plastic reservoirs and tubing, higher-temperature exposure, and possible agitation as described in the presence of a constant pumping motion [34]. Possible interaction between plastic catheter tubings and regular insulin preparations used for CSII [35] and the problem of insulin compatibility with polymer materials used in external pump infusion systems [36] have also been pointed out. Despite potential changes in the tertiary structure of insulin, no increase in the incidence of allergic reactions to insulin was described in CSII-treated patients. Only contact dermatitis has been reported in some diabetic patients resulting from the presence of acrylates, epoxy resin, components of glue or nickel needle in the insulin pump infusion sets [37].

CSII has been proposed to reduce allergy to insulin when injected conventionally [20]. Indeed, most desensitisation protocols involve the frequent administration of small and incrementally increasing doses of insulin to obtain low constant blood levels that gradually increase to therapeutic levels. Continuous delivery may be used to avoid repeated injections, and thus CSII would be an ideal method of desensitisation. Furthermore, if necessary, dermal hypersensitivity to insulin may be improved by simultaneous infusion of small amounts of corticosteroids with insulin in patients experiencing these reactions [38].

The successful treatment with an insulin pump delivering regular insulin was first reported in a young girl with type 1 diabetes who, within 2 months of insulin therapy, developed generalized allergy owing to both zinc and protamine in insulin preparation [39]. The first report of management of true insulin allergy using CSII was published in 1988 [40]. Three years after beginning insulin therapy with beef-pork insulin, a 34-year-old, non-atopic woman developed urticaria. Laboratory findings excluded the usual etiologies of generalized urticaria and/or pruritus, but specific IgE antibodies against bovine and porcine insulins were found. Antihistaminic treatment and desensitisation with highly purified porcine and human insulin were attempted without improvement. Therefore, CSII with human regular insulin was started. With this therapeutic regimen a rapid improvement of subjective symptomatology was observed with the gradual disappearance of allergic reactions over 2 months. Interestingly, local allergic reactions in injection sites recurred 1 year later, when the patient again underwent conventional insulin therapy. The presence of specific IgE against porcine, bovine and human insulins was confirmed. The patient was again treated with CSII with a rapid disappearance of allergic reactions. This therapeutic attempt was based on the theory that the infusion of insulin microdoses at a continuous basal rate could represent an effective desensitisation method. One proposed mechanism was that CSII is able to maintain the mast cells chronically degranulated in insulin-infusion areas and hence block the immunological reaction liable to allergic manifestations [40].

Despite this initial favourable report, the use of CSII delivering human regular insulin in diabetic patients with insulin allergy when treated with conventional injection

therapy remained exceptional, as only one single case has been described with continuous delivery of human insulin [41]. A 63-year-old insulin-dependent diabetic woman was hospitalized with itchy skin wheals at the injection sites of human insulin. After intradermal skin testing was performed, the erythema and wheal were recorded immediately, and the increased titer of human insulin-specific IgE antibody indicated immediate-type allergy against human insulin. Administration of an anti-allergic drug or desensitization for human insulin every 2 h was not effective. In contrast, after CSII therapy was performed, both itching and wheal disappeared. The authors concluded that the process may be a desensitisation through CSII and suggested that CSII may be useful in the treatment for human insulin allergy [41].

Several recent reports further confirmed the potential interest of CSII in the treatment of insulin allergy, but all concerned patients were treated with pump delivering short-acting insulin analogues (*vide infra*).

Insulin analogues and insulin allergy

To develop insulin analogues with more desirable pharmacokinetic properties, alterations have been made in the amino acid sequence of human insulin. The human insulin analogues lispro and aspart are produced by interchange of the positions of the amino acids B28-Pro and B29-Lys, and replacing B28-Pro with Asp, respectively. These changes cause rapid dissociation of hexamers into monomers spontaneously, resulting in rapid absorption, action, and degradation of insulin [5,6]. Ideally, insulin analogues should neither produce an immune response that results in local or systemic allergic manifestations in excess of those of human insulin preparations nor generate antibodies that bind to and neutralize insulin. However, insulin analogues may present new epitopes for recognition by the immune system.

Interestingly, *in vitro* data suggest that insulin aggregates rather than native monomers cause cutaneous allergy and that antigenicity of insulin preparations correlates with the relative concentration of aggregates [16]. Structural changes leading to insulin lispro and insulin aspart (monomeric insulins) were initially reported to result in decreased immunogenicity in *in vivo* studies [17,18]. However, recent studies with both insulin lispro [42,43] and insulin aspart [44] rather report results supporting similar immunogenicity of the two analogues when compared to human regular insulin. A multinational, multicentre combination of controlled and non-controlled, open-label studies of 4.5 years' duration showed that the incidence of insulin allergy in patients receiving subcutaneous administration of insulin lispro was not different from that in patients treated with recombinant regular human insulin [42]. Lindholm *et al.* [44] reported that insulin aspart caused allergic reactions as frequently as regular human insulin, although there was

no consistent relationship between antibody formation and adverse events.

Nevertheless, insulin lispro or insulin aspart analogues may be less antigenic for people with insulin allergy as they do not aggregate to form polymers [16]. Anecdotal reports suggest that local and generalized allergy to human insulin could be successfully treated with insulin lispro [45–49] or with insulin aspart [49–51]. In the series of 22 cases published by Bodtger *et al.* [26], 5 patients were treated with insulin analogues, among whom 3 had a clear success and 2 had partial improvement. Successful treatment of insulin allergy in a 1-year-old infant with neonatal diabetes by lispro and glargine insulin was reported recently [52]. However, insulin allergy has also been reported with insulin lispro [53–55] and with insulin aspart [19,56]. One case of insulin allergy to insulin aspart, associated with insulin resistance, occurred in a patient with lung cancer and was considered a paraneoplastic syndrome based on interleukin-6 secretion [56]. In a recent review of the literature focusing on systematic allergy to insulin, a series of 11 cases of lispro or aspart sensitization were reported, demonstrating that clinical allergy to these new insulin analogues exists as well [57]. Insulin allergy was not always treated successfully with insulin aspart [55,58]. Interestingly, one case report described the positive effect of using a short-acting insulin analogue instead of crystalline insulin in a patient already on CSII therapy [59]. This 22-year-old woman with type 1 diabetes developed pruritus and erythema at the injection site 3 months after starting treatment with crystalline insulin given through an infusion pump. Following various attempts of desensitisation, the short-acting insulin analogue lispro was used. It was first administered to increasing doses using classical subcutaneous injections. Urticaria disappeared within 3 days, and insulin lispro could be administered by pump infusion with no recurrence of urticaria over a follow-up of more than 18 months. The favourable course of this severe insulin allergy emphasizes the potential interest of insulin lispro in patients with insulin allergy, and opens new prospects in combining CSII and short-acting insulin analogues.

New long-acting insulin analogues such as insulin glargine and insulin detemir offer the potential advantage of a better basal insulin coverage over a 24-h period as compared to insulin NPH, with less hypoglycaemic events [5,6]. Therefore, a once-daily dose of insulin glargine has been proposed as an alternative to CSII as it provides more effective glycaemic control over 24 h as compared to intermediate insulin NPH [21,22]. Two case reports [52,60] showed that insulin glargine can resolve a generalized allergy to human insulin in type 1 diabetic patients. The first case was a 45-year-old type 1 diabetic Japanese man with generalized allergy to human insulin who was successfully treated with insulin glargine [60]. Although the precise mechanism to induce the tolerance across other insulins remains unclear, this is the first report to demonstrate that insulin glargine allows generalized insulin allergy to be overcome. The other case

concerns a 1-year-old infant with neonatal diabetes [52]. In this infant, intradermal tests confirmed the insulin allergy to different kinds of insulin and attempts of treatment with anti-allergic drugs and gradual insulin desensitization with low doses of regular insulin were not successful. As skin tests were negative with glargine insulin, treatment with this new basal insulin was initiated without any allergic reaction and an adequate glycaemic control over a 6-month period. However, glargine insulin cannot always be considered as an alternative in insulin allergy. Indeed, the first report of allergy with glargine insulin has been described in an 81-year-old man with type 2 diabetes [61]. In that particular case, skin-prick tests were positive for human and porcine insulin as well as for lispro and glargine insulin, but not for aspart insulin. Therefore, the patient was treated successfully with CSII of aspart with no local reaction and gradually improved metabolic control. Another preliminary report described the case of a 20-year-old diabetic woman, who presented delayed local manifestations after glargine injection, with negative intradermal reaction to all insulin preparations tested, except for a weak response for glargine [62]. A 60-year-old type 2 diabetic patient with allergy reactions to all kinds of human insulin and short-acting insulin analogues, showed similar cutaneous reactions to glargine as compared to other insulin preparations [63]. Finally, Castera *et al.* [57] described a case of allergy to all kinds of insulin commercially available in France at that time, lispro, aspart and glargine insulin included. However, they did not test the new rapid analogue glulisine and the new long-acting analogue detemir. Almost no information is available in literature concerning the allergenicity of these new insulin analogues or their use in the treatment of insulin allergy. Nevertheless, a first case of type III allergy to the new long-acting insulin analogue detemir has been recently reported in a 31-year-old man with type 1 diabetes for 20 years without any history of allergy, especially to previous insulin preparations, including insulin glargine and insulin aspart [64]. Thus, contradictory observations are available in the literature regarding the potential interest or the absence of deleterious effect of the new long-acting insulin analogues glargine and detemir as far as insulin allergy is concerned.

CSII with insulin analogues and insulin allergy

Because CSII with regular insulin has proven its efficacy to treat insulin allergy and as the use of insulin analogues could also reduce insulin allergy, one may expect that the combination of short-acting insulin analogue and CSII should be the best way to manage patients with insulin allergy [20]. One study demonstrated that potency and purity of insulin lispro were practically unchanged after 2 days of pumping in two different insulin infusion systems when syringes and catheters were replaced at 48-h intervals [65]. A recent study confirmed appropriate

physiochemical stability of insulin lispro for use in various pump devices [66].

Ten case reports have been recently published demonstrating the efficacy of CSII in delivering short-acting insulin analogues (eight with insulin lispro, two with insulin aspart) in patients with various types of diabetes presenting local cutaneous insulin reactions with conventional insulin treatment. They were concerned with various types of diabetic patients, i.e. a child with type 1 diabetes, two elderly patients with insulin-requiring type 2 diabetes, two middle-aged patients with type 2 diabetes, four adults with type 1 diabetes of various duration and a woman with gestational diabetes. These ten cases that illustrate successful desensitisation using CSII delivering insulin lispro or insulin aspart will be briefly described (Table 1). Such detailed description of individual cases will allow to emphasize the heterogeneity of demographic characteristics, clinical presentation, type of insulin responsible of allergy and attempts of management before trying CSII and short-acting insulin analogue.

In a 5-year-old girl with type 1 diabetes and insulin allergy, successful desensitisation could be obtained using an insulin pump and insulin lispro whereas additional oral antihistamine and co-administration of subcutaneous dexamethasone along with human insulin previously failed to control her symptoms [67]. In a 79-year-old man with a 28-year history of type 2 diabetes, the allergic reactions appeared to be variable in size and duration [68]. Three months after starting CSII with insulin lispro there was no sign of an allergic response with successful reduction in HbA_{1c} levels. In a 43-year-old-man with a 3-year history of type 1 diabetes, a treatment with CSII using insulin lispro was initiated to achieve insulin tolerance because of the increase in the intensity of the local reaction, despite antihistaminic therapy [69]. The allergic reaction immediately disappeared and optimal metabolic control was achieved. In a 31-year-old pregnant woman with gestational diabetes, an allergy to insulin was suspected because of local reactions and confirmed by skin-prick tests [70]. A treatment with CSII and insulin lispro was initiated with an oral antihistaminic drug without local reaction. However, 7 weeks after the initiation of such treatment, local reactions reappeared. In a 21-year-old woman, uncontrolled type 1 diabetes was observed due to severe cutaneous allergies to insulin resulting in poor compliance to intermittent insulin injections [71]. CSII using insulin lispro was initiated as a low-dose provider for both desensitisation and treatment of diabetes. Boluses were replaced with temporarily increased basal rates over 3 h starting 1 h before meals. No local reaction at the insertion site of the catheter or elsewhere was observed anymore and the metabolic control progressively improved. One year later, although intradermal tests remained positive, antihistamine treatment could be stopped and premeal boluses were introduced without reactivating cutaneous allergies. In a 55-year-old woman with type 1 diabetes, an allergy to insulin was diagnosed after 6 months of

Table 1. Brief description of ten clinical cases showing positive effects of continuous subcutaneous infusion (CSII) of a short-acting insulin analogue in diabetic patients presenting insulin allergy when on conventional therapy

References	Age (years)	Diabetes	Insulin therapy (months)	Insulin type	Hypersensitivity reaction	RAST	Skin tests	Insulin used in pump
Eapen <i>et al.</i> 2000 [67]	5	Type 1	36	Human Porcine	Local Rash (Type1)	Latex –	NPH +	Lispro
Pratt <i>et al.</i> 2001 [68]	79	Type 2	2	Human Bovine Porcine Lispro	Local (Type III)	Bovine + Porcine + Human +	Regular + 0	Lispro
Näf <i>et al.</i> 2002 [69]	43	Type 1	1	Human Lispro	Local Then systemic (Type I)	Human +	Human + Lispro + Additives –	Lispro
Durand-Gonzales <i>et al.</i> 2003 [70]	31	Gestational	0.5	Human	Local (Type I)	Human +	Human + Porcine + Additives –	Lispro
Sola-Gazagnes <i>et al.</i> 2003 [71]	21	Type 1	4	Human Lispro	Local (Type I)	0	Animal + Human + Porcine +	Lispro
Imiela <i>et al.</i> 2003 [72]	55	Type 1	72	Human	Local Then systemic (Type I)	0	Human + NPH + Regular + Zinc +	Lispro
Durand-Gonzales <i>et al.</i> 2003 [61]	81	Type 2	<12	Human	Local Then systemic (Type I)	0	Porcine + Human + Lispro +	Aspart
Matheu <i>et al.</i> 2005 [73]	25	Type 1	24	Human Lispro	Local (Type 1)	Protamine + Bovine + Porcine + Human +	Protamine + Regular + Aspart + Lispro + Glargine +	Aspart
Castera <i>et al.</i> 2005 [57]	50	Type 2	6	Lispro Human	Local Then systemic (Type I)	0	Porcine + Human + Protamine + Lispro + Aspart + Glargine +	Lispro
Moyes <i>et al.</i> 2006 [63]	60	Type 2	<12	Human Lispro Aspart Glargine	Local Then systemic (Type I)	0	Human + Lispro + Aspart +	Lispro

RAST, Reactive Allergen Specific Test; 0, not realized or not available; –, negative test; +, positive test.

treatment with human insulin. This allergy was confirmed by intradermo-reaction tests for all kinds of insulin, except lispro. A treatment with CSII and insulin lispro was initiated and continued with a good tolerance and a good metabolic control [72]. In an 81-year-old type 2 diabetic patient, hypersensitivity to insulin was described, consisting of local skin reaction followed by general urticarian lesions. The skin-prick tests were positive for human and porcine insulin forms and not for insulin aspart. Therefore, a treatment with CSII and insulin aspart

was initiated and gave good results on the skin reactions and the metabolic control [61]. In a 25-year-old type 1 diabetic patient, after an initial diagnosis of protamine allergy, an allergy for all kinds of insulin (human, short- and long-acting analogues) was confirmed. A treatment with CSII and insulin aspart associated with oral corticoid therapy was used with success as a desensitisation method [73]. In a 50-year-old type 2 diabetic patient, allergic reactions presented at the local injection site. Intradermal tests confirmed the allergy to all kinds of insulin. A

desensitisation with CSII and insulin lispro was conducted with real success [57]. In a 60-year-old uncontrolled type 2 diabetic patient, local skin reactions with uncomfortable feeling, sweat and feverishness were observed after all human insulin preparations, including insulin analogues aspart, lispro and glargine were administered. He was treated with an insulin pump infusing insulin lispro in addition to his oral hypoglycaemic agents and achieved fair control with little or no skin or systemic reaction [63].

Conclusions

Local hypersensitivity to insulin and lipodystrophies associated with subcutaneous insulin therapy have become rare complications since the generalized use of human insulin. Numerous recent observations, mainly published as short case reports, letters to the editor or abstracts, describe the positive impact on these complications of using either CSII or short-acting insulin analogues, although controversial data were reported with the latter. Extensive analysis of the literature reveals that combining CSII and the use of a short-acting insulin analogue has been shown to be a valuable strategy in the treatment of localized and generalized hypersensitivity reactions in diabetic patients with insulin allergy.

Acknowledgements

In the preparation of this review there were no sources of funding. The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this review.

References

- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 593–598.
- Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1079–1087.
- Colquitt J, Toyle P, Waugh N. Are analogues insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; **20**: 863–866.
- 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; **20**: 178–188.
- Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; **352**: 174–183.
- Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; **65**: 325–340.
- Lawrence RD. Local insulin reactions. *Lancet* 1925; **1**: 1125–1126.
- Vialettes B. L'allergie à l'insuline. *Diabete Metab* 1986; **12**: 169–172.
- Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; **16**(Suppl. 3): 155–165.
- Paley RG, Tunbridge RE. Dermal reactions to insulin therapy. *Diabetes* 1952; **1**: 22–27.
- Arkins JA, Engoring NH, Lennon E. The incidence of skin reactivity to insulin in diabetic patients. *J Allergy* 1962; **33**: 69–72.
- Patterson R, Roberts M, Grammer LC. Insulin allergy; re-evaluation after two decades. *Ann Allergy* 1990; **64**: 459–462.
- Grammer LC. Immunologic reaction to insulin and other proteins. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; **18**: 809–816.
- Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. Epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003; **4**: 661–667.
- Sola-Gazagnes A, Pecquet C. *Allergie à l'insuline en 2003*. Journées de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, Flammarion Médecine-Sciences: Paris, 2004; 161–179.
- Ratner RE, Phillips TM, Steiner M. Persistent cutaneous insulin allergy resulting from high-molecular-weight insulin aggregates. *Diabetes* 1990; **39**: 728–833.
- Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care* 1990; **13**: 923–954.
- Ottesen JL, Nilsson P, Jami J, et al. The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgene mouse model. *Diabetologia* 1994; **37**: 1178–1185.
- JiXiong X, Jianying L, Yulan C, Huixian C. The human insulin analog aspart can induce insulin allergy. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2084–2085.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Treatment of allergy to insulin using continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues. *Infusystems International* 2004; **3**: 1–5.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; **49**: 2142–2148.
- Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1554–1558.
- Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979; **2**: 283–295.
- Grammer L. Insulin allergy. *Clin Rev Allergy* 1986; **4**: 189–200.
- Messaad D, Outtas O, Demoly P. Hypersensibilité aux insulines. *Presse Med* 2004; **33**: 631–638.
- Bodtger U, Witttrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med* 2005; **22**: 102–106.
- De Shazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA. Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology. *J Allergy Clin Immunol* 1982; **69**: 229–237.
- Silva MER, Mendes MJM, Ursich MJM, et al. Human insulin allergy-immediate and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; **36**: 67–70.
- Katahira M, Hara I, Nishizaki T. Insulin allergy decreased by Humulin S (Humulin R) and not by insulin aspart or Actrapid Penfill (Penfill R). *Diabet Med* 2005; **22**: 1454–1459.
- Lee A-Y, Chey W-Y, Choi J, Jeon J-S. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol* 2002; **82**: 114–117.
- Primeau M-N, Adkinson NF Jr, Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**: 958–962.
- Shojaei AR, Haas DA. Local anesthetic cartridges and latex allergy: a literature review. *J Can Dent Assoc* 2002; **68**: 622–626.
- Roest MA, Shaw S, Orton DI. Insulin-injection-site reactions associated with type 1 latex allergy. *N Engl J Med* 2003; **348**: 265–266.
- Lougheed W, Albisser AM, Martindale HM, Chow JC, Clement JR. Physical stability of insulin formulations. *Diabetes* 1983; **32**: 424–432.
- Chantelau E, Lange G, Gasthaus M, Boxberger M, Berger M. Interaction between plastic catheter tubings and regular insulin preparations used for continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes Care* 1987; **10**: 348–351.
- Melberg SG, Havelund S, Villumsen J, Brange J. Insulin compatibility with polymer materials used in external pump infusion systems. *Diabet Med* 1988; **5**: 243–247.
- Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy Reactions to Insulin: Effects of Continuous Insulin Infusion and New Insulin Analogues. *Am J Clin Dermatol* (in press).

38. Grant W, de Shazo RD, Frentz J. Use of low-dose continuous corticosteroid infusion to facilitate insulin pump use in local insulin hypersensitivity. *Diabetes Care* 1986; **9**: 318–319.
39. Gin H, Aubertin J. Generalized allergy due to zinc and protamine in insulin preparation treated with insulin pump. *Diabetes Care* 1987; **10**: 789–790.
40. Valentini U, Cimino A, Rocca L, Pelizzari R, Rotondi A, Tosoni C. CSII in management of insulin allergy. *Diabetes Care* 1988; **11**: 97–98.
41. Nagai T, Nagai Y, Tomizawa T, Mori M. Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Intern Med* 1997; **36**: 575–578.
42. Fineberg NS, Fineberg SG, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [(Lys (B28), Pro (B29) human insulin)] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996; **45**: 1750–1754.
43. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 89–96.
44. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 876–882.
45. Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1357–1359.
46. Abraham MR, Al-Sharafi BA, Saavedra GA, Khardori R. Lispro in the treatment of insulin allergy. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1916–1917.
47. Lluch-Bernal M, Fernandez M, Herrera-Pombo JL, Sastre J. Insulin lispro, an alternative in insulin hypersensitivity. *Allergy* 1999; **54**: 186–187.
48. Panczei P, Hosszafalusi N, Horvath MM, Horvath A. Advantage of insulin lispro in suspected insulin allergy. *Allergy* 2000; **55**: 418–419.
49. Adachi A, Fukunaga A, Horikawa T. A case of human insulin allergy induced by short-acting and intermediate-acting insulin but not by long-acting insulin. *Int J Dermatol* 2004; **43**: 597–599.
50. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2001; **24**: 2000.
51. Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, et al. Human insulin analog insulin aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care* 2001; **24**: 2008–2009.
52. Kara C, Kutlu AO, Evliyaoglu O, Bilgili H, Yildirim N. Successful treatment of insulin allergy in a 1-year-old infant with neonatal diabetes by lispro and glargine insulin. *Diabetes Care* 2005; **28**: 983–984.
53. Hermoso F, Vazquez M, Chaves G, Reviriego J, Andion R. Generalized allergy to human insulin treated with insulin lispro (Abstract). *Diabetologia* 1997; **40**(Suppl. 1): A349.
54. Barranco R, Herrero T, Tomero P, et al. Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy* 2003; **58**: 536.
55. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; **61**: 161–166.
56. Mizuhashi S, Nakamura K, Mori Y, Noda M, Nakanishi K. Insulin allergy and immunologic insulin resistance caused by interleukin-6 in a patient with lung cancer. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1711–1712.
57. Castera V, Dutour-Meyer A, Koeppl M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005; **31**: 391–400.
58. Takata H, Kumon Y, Osaki F, et al. The human insulin analogue aspart is not the almighty solution for insulin allergy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 253–254.
59. Frigerio C, Aubry M, Gomez F, et al. Desensitization-resistant insulin allergy. *Allergy* 1997; **52**: 238–239.
60. Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, et al. Treatment with human analog (Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}) insulin glargine (HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 411–412.
61. Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2216.
62. Vernassière C, Tréchet P, Guerci B, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Deux premiers cas de sensibilisation retardée aux insulines humaines recombinantes modifiées (Abstract). *Ann Dermatol Venerol* 2004; **13**: P1.
63. Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA. Insulin allergy in a patient with Type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2006; **23**: 204–206.
64. Darmon P, Castera V, Koeppl M-C, Petitjean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2980.
65. Lougheed WD, Zinman B, Strack TR, et al. Stability of insulin Lispro in insulin infusion systems. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1061–1065.
66. Defelippis MR, Bell MA, Heyob JA, Storms SM. In vitro stability of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2006; **8**: 358–368.
67. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitisation with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; **85**: 395–397.
68. Pratt EJ, Miles P, Kerr D. Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin. *Diabet Med* 2001; **18**: 514–516.
69. Näf S, Esmatjes E, Recasens M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care* 2002; **25**: 634–635.
70. Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Anciaux ML, Hentschel V, Gayno JP. Allergy to insulin in a woman with gestational diabetes mellitus: transient efficiency of continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 432–434.
71. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2961–2962.
72. Imiela A, Tavernier J-Y, Carotte-Lefebvre I, Deverny F, Delaporte E, Lamblin C. Allergie à l'insuline humaine recombinante: à propos de 3 cas avec manifestations immédiates généralisées. *Rev Franc Allergol Immunol Clin* 2003; **43**: 165–169.
73. Matheu V, Perez E, Hernandez M, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005; **3**: 16, Doi:10.1186/1476-7961-3-16.

OBSERVATIONS

Missense Mutation of Pro387Leu in Protein Tyrosine Phosphatase-1B (PTP-1B) Is Not Associated With Type 2 Diabetes in a Chinese Han Population

Type 2 diabetes is both a phenotypically and genotypically heterogeneous disease. It is caused by defective insulin secretion and action. Protein tyrosine phosphatases (PTPases) play important roles in insulin cascade signal transduction and have been suggested to be related to insulin resistance (1,2). PTP-1B, a member of the PTP family, is expressed widely in many tissues, acting as a negative regulator in the insulin receptor signal transduction pathway (3–5). The PTP-1B gene is located on the long arm of human chromosome 20, in the region of q13.1–q13.2, which has been linked to quantitative trait loci of obesity and insulin (6,7). A recent study by Echwald S.M. et al. (8) demonstrated that a Pro387Leu variation of the PTP-1B gene, which resulted in the impairment of the serine phosphorylation of the PTP-1B peptide (in vitro experiment), was associated with type 2 diabetes in a Danish Caucasian population with a genotype relative risk of 3.7 (CI 1.26–10.93, $P = 0.02$). Since studies involving the association between the genetic variations and type 2 diabetes are often controversial and inconsistent in different ethnic populations, we tested the association between the Pro387Leu variation of PTP-1B gene with type 2 diabetes in a Chinese Han population for the first time.

The Pro387Leu variation of PTP-1B gene was detected using PCR and restriction fragment–length polymorphism in 589 subjects chosen from the Han population living in southern China, including 329 type 2 diabetic patients (men/women 143/186, age 59.4 ± 9.9 years, BMI 23.9 ± 3.5 kg/m²) and 238 control subjects (men/

women 100/138, age 57.5 ± 8.3 years, BMI 23.8 ± 3.1 kg/m²). The control subjects underwent a 75-g oral glucose tolerance test and were diagnosed with normal glucose tolerance (NGT) in accordance with the 1997 American Diabetes Association criteria. The study was approved by the ethnics committee of our institution. All the subjects gave informed consent.

In our study, only two subjects heterozygous for the mutation were found in the NGT control group, with genotype and allele frequencies of 0.008 and 0.004, respectively. We found another two heterozygotes in the diabetic patient group; the genotype and allele frequencies were 0.006 and 0.003, respectively. The differences did not reach statistical significance between groups ($P > 0.05$ for both). The distribution was consistent with Hardy-Weinberg equilibrium. We then examined the impacts of the mutation on metabolic and anthropometric parameters in both groups. Among NGT control subjects, there were no significant differences in age, fasting plasma glucose (FPG), or lipid profile between the two subgroups with or without the Leu387 mutation ($P > 0.05$), while BMI was significantly higher in subjects with the Leu387 allele (23.74 ± 3.05 vs. 28.55 ± 2.19 kg/m², $P = 0.027$). In the diabetic patient group, no differences were observed in age, BMI, FPG, HbA_{1c}, C-peptide, or lipid profile ($P > 0.05$). Since the mutation rate was quite low in the examined Chinese Han population and at the same time there were 31 subjects with a BMI >27 kg/m² in the subgroup without the Leu387 mutation, the difference found in BMI between the mutation carriers and noncarriers in the control group was likely attributed to individual variance rather than the true difference caused by the presence of the mutation.

In conclusion, our data indicated that the mutation of Pro387Leu in PTP-1B gene was present in the Chinese Han population examined, but this variation was not associated with type 2 diabetes.

JIANPING WENG, MD, PHD

JINHUA YAN, MD

ZHIMIN HUANG, MD

YI SUI, MD

LINGLING XIU, MD, PHD

From the Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China.

Address correspondence to Prof. Jianping Weng,

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China 510080. E-mail: gzwengjp@pub.guangzhou.gd.cn.

© 2003 by the American Diabetes Association.

Acknowledgments—This study was supported by Molecular Genetics of Type 2 Diabetes Grant 2KM05001S from the Natural Science Foundation of the Guangdong Province Government.

We thank all the participants involved for their dedication to the study.

References

- McGuire MC, Fields RM, Nyomba BL, Raz I, Bogardus C, Tonks NK, Sommercorn J: Abnormal regulation of protein tyrosine phosphatase activities in skeletal muscle of insulin-resistant humans. *Diabetes* 40: 939–942, 1991
- Kusari J, Kenner KA, Suh KI, Hill DE, Henry RR: Skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and tyrosine phosphatase 1B protein content are associated with insulin action and resistance. *J Clin Invest* 93:1156–1162, 1994
- Kenner KA, Hill DE, Kusari J: Regulation of protein tyrosine phosphatases by insulin and insulin-like growth factor I. *J Biol Chem* 268:25455–25463, 1993
- Ahmad F, Li PM, Meyerovitch J, Goldstein BJ: Osmotic loading of neutralizing antibodies defines a role for protein-tyrosine phosphatase 1B in negative regulation of the insulin action pathway. *J Biol Chem* 270:20503–20508, 1995
- Kenner KA, Anyanwu E, Olefsky JM, Kusari J: Protein-tyrosine phosphatase 1B is a negative regulator of insulin and insulin-like growth factor-I-stimulated signaling. *J Biol Chem* 271:19810–19816, 1996
- Lembertas AV, Perusse L, Chagnon YC, Fisler JS, Warden CH, Purcell-Huynh DA, Dionne FT, Gagnon J, Nadeau A, Lusis AJ, Bouchard C: Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 20q. *J Clin Invest* 100:1240–1247, 1997
- Lee JH, Reed DR, Li WD, Xu W, Joo EJ, Kilker RL, Nanthakumar E, North M, Sakul H, Bell C, Price RA: Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am J Hum Genet* 64:196–209, 1999
- Echwald SM, Bach H, Vestergaard H, Richelsen B, Kristensen K, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O: A P387L variant in protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) is associated with type 2 diabetes and impaired serine phosphorylation of PTP-1B in vitro. *Diabetes* 51:1–6, 2002

Retinopathy Is Associated With Cardiovascular and All-Cause Mortality in Both Diabetic and Nondiabetic Subjects

The Hoorn Study

Diabetic retinopathy has been associated with increased cardiovascular and all-cause mortality risks among diabetic populations (1). The exact mechanism of this association, however, still remains unclear (1). Recently, we reported (2) that hypertension, dyslipidemia, and obesity are associated with retinopathy in diabetic and nondiabetic individuals. Conceivably, these associations with cardiovascular risk factors, which explain the occurrence of retinopathy in a nondiabetic population, may also explain the association of retinopathy and mortality. Therefore, the purpose of this population-based, prospective cohort study was to describe the association of retinopathy with cardiovascular and all-cause mortality in diabetic and nondiabetic individuals. Further investigation was directed toward the contribution of cardiovascular risk factors and risk factors of retinopathy to the association of retinopathy and mortality risk. The study population consisted of an age-, sex-, and glucose tolerance-stratified random sample of the Hoorn Study ($n = 631$), a study of diabetes and diabetes complications. At baseline, the years 1989–1990, extensive physical and ophthalmological examinations were performed (2). Follow-up on mortality until January 2002 was available (median duration 10.7 years; range 0.5–12.2). Cox proportional hazards analyses were conducted to assess mortality risks and independent contributions of cardiovascular risk factors to the association of retinopathy with mortality. Retinopathy was detected in 85 (44 nondiabetic and 41 diabetic) subjects (13.6%), 88% of whom had nonproliferative retinopathy. During the follow-up period, 157 (25.1%) participants died, 62 (9.9%) of whom had a cardiovascular cause of death. The cardiovascular mortality risks for subjects with retinopathy adjusted for age and sex were 1.75 (0.60–

5.08) and 2.20 (1.03–4.70) in nondiabetic and diabetic subjects, respectively. The all-cause mortality risks were 1.43 (0.74–2.79) and 2.05 (1.23–3.44) in nondiabetic and diabetic subjects, respectively. After adjustment for diabetes and diabetes duration, the mortality risks in diabetic subjects were 1.67 (0.72–3.86) for cardiovascular mortality and 1.61 (0.92–2.81) for all-cause mortality. BMI, prior cardiovascular disease, and triglycerides explained smaller portions of the association in diabetic subjects, whereas the mortality risk was only lowered by glycated hemoglobin in nondiabetic subjects. Adjustment for other cardiovascular risk factors, such as hypertension, smoking, and homocysteine, did not considerably change the estimates. Finally, after adjustment for all explanatory risk factors in diabetic and nondiabetic subjects together, a 1.4-fold (0.7–2.8) higher risk for cardiovascular mortality and a 1.4-fold (0.9–2.1) higher risk for all-cause mortality in subjects with retinopathy remained unexplained. The contribution of several cardiovascular risk factors to the increased risk of (cardiovascular) mortality might suggest shared pathophysiological mechanisms in microvascular and macrovascular disorders. Other mechanisms that could possibly contribute to the unexplained 40% increased mortality risk include inflammation, endothelial dysfunction, or advanced glycation end products.

MANON V. VAN HECKE, MD^{1,2}

JACQUELINE M. DEKKER, PHD²

GIEL NIJPELS, MD, PHD^{2,3}

ANNETTE C. MOLL, MD, PHD^{1,2}

HENDRIK A. VAN LEIDEN, MD^{1,2}

ROBERT J. HEINE, MD, PHD^{2,4}

LEX M. BOUTER, PHD²

COEN D.A. STEHOUWER, MD, PHD^{2,5}

BETTINE C.P. POLAK, MD, PHD^{1,2}

From the ¹Department of Ophthalmology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; the ²Institute for Research in Extramural Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; the ³Department of General Practice, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; the ⁴Department of Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; and the ⁵Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Address correspondence to Manon V. van Hecke, MD, VU University Medical Center, Department of Ophthalmology, P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, Netherlands. E-mail: m.van_hecke.emgo@med.vu.nl.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL: Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44:S54–S64, 2001
2. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Polak BCP: Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 25: 1320–1325, 2002

The Antilipidemic Effects of Ezetimibe in Patients With Diabetes

The Adult Treatment Panel (ATP)-III guidelines list diabetes as a coronary heart disease (CHD) risk equivalent (1). Therefore, the LDL cholesterol goal of <100 mg/dl for patients with diabetes is equivalent to that of patients with known CHD (1,2). Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor (statin) therapy is recommended as first-line treatment in diabetic patients with elevated LDL cholesterol levels (2,3). Despite maximum statin doses, not all patients are able to reach this goal. In addition, some patients experience drug-induced side effects when statin doses are titrated upwards in an attempt to reach that goal. In such cases, lipid-lowering combination therapy may be warranted because doubling the statin dose has been shown to only incrementally improve LDL cholesterol reduction, whereas the use of lipid-lowering medications with different mechanisms of action have demonstrated synergistic effects (4).

Ezetimibe (Zetia; Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, North Wales, PA) is the first in a novel class of antihyperlipidemic agents called 2-azetidionones, which act as a selective cholesterol absorption inhibitor. Ezetimibe is indicated for the treatment of primary hypercholesterolemia, alone or in combination with statin therapy (5). Compared with placebo, ezetimibe as monotherapy decreases LDL cholesterol levels by 16–19% (6–8). When it is added to statin therapy, ezetimibe demonstrates a significant 15–

20% additional mean percent reduction in LDL cholesterol levels compared with statin use alone (9–11). To date, the safety and efficacy of ezetimibe in a diabetic population has not been reported. The objective of this report was to retrospectively determine the effectiveness and safety of ezetimibe in patients with diabetes at a private endocrinology practice.

The study population consisted of patients with diabetes who were prescribed Zetia, had no medication changes between baseline and follow-up visits, had fasting values obtained at baseline and follow-up, and received ezetimibe for a minimum of 6 weeks. The 23 identified patients were elderly (63.2 ± 12.4 years of age), were obese (95.8 ± 24.9 kg), and had long-standing diabetes (16.3 ± 12.2 years), but had excellent control of glucose levels (HbA_{1c} $6.9 \pm 1.1\%$) and blood pressure (115.9 ± 9.3 and 69.1 ± 4.1 mmHg for systolic and diastolic, respectively). Of the 23 patients, 2 had type 1 diabetes. At baseline, 74% (17 of 23) of patients were receiving statin therapy (for a minimum of 6 months), including 3 patients who received combination therapy with micronized fenofibrate, gemfibrozil, and sustained-release niacin, respectively. Two additional patients were receiving sustained-release niacin and micronized fenofibrate monotherapy, respectively. The remaining four patients received no antilipidemic medication at baseline.

The average time of follow-up was 83 days. With the addition of ezetimibe, there was a statistically significant 21% mean reduction in total cholesterol (219.6 ± 44.5 to 174.3 ± 39.9 mg/dl; $P < 0.001$) and a 34% average decrease in LDL cholesterol levels (129.3 ± 36.2 to 85.9 ± 27.2 mg/dl, $P < 0.001$). There were no significant changes in triglycerides ($P = 0.215$), HDL cholesterol ($P = 0.06$), aspartate aminotransferase ($P = 0.444$), or alanine aminotransferase ($P = 0.319$) values. Seventy percent of patients (16 of 23) had an LDL cholesterol level < 100 mg/dl.

Ezetimibe represents a safe and effective treatment for patients with diabetes who are not at their LDL cholesterol goals. Clinicians should consider ezetimibe as a reasonable addition to statin therapy for diabetic patients unable to tolerate statins at high doses or for patients who fail to reach therapeutic end points on maximum-dose statin therapy.

JEFFREY S. STROUP, PHARMD^{1,2}
MICHAEL P. KANE, PHARMD, FCCP, BCPS^{1,2}
ROBERT S. BUSCH, MD, FACE²

From the ¹Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, Albany, New York; and the ²Endocrine Group, Albany, New York.

Address correspondence to Michael P. Kane, PHARMD, FCCP, BCPS, Associate Professor, Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, 106 New Scotland Ave., Albany, NY 12208. E-mail: kanem@acp.edu.

R.S.B. has received honoraria from Merck Pharmaceuticals.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497, 2001
- American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S83–S86, 2003
- Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21: 160–178, 1998
- Schectman G, Hiatt J: Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 125:990–1000, 1996
- Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals: Zetia [package insert]. North Wales, PA, Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, 2002
- Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, LeBeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP, Ezetimibe Study Group: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 23:1209–1230, 2001
- Stein E: Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 3 (Suppl. E):E11–E16, 2001
- Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP, Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 90:1092–1097, 2002
- Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, Mellars L, Maxwell

SE, Patrick JE, Cutler DL, Batra VK, Afrime MB: Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 54:309–319, 2002

- Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B, Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 90:1084–1091, 2002
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 40:2125–2134, 2002

Severe Diabetic Ketoacidosis Associated With Acute Myocardial Necrosis

We describe a case of a 28-year-old woman who was admitted to our hospital with severe diabetic ketoacidosis. She was known to have had type 1 diabetes for 10 years. During the previous 2 days, she had gone to a party, drank a considerable amount of alcohol, and did not administer her regular dose of insulin.

On admission, she was semicomatose and tachypnoic, her blood pressure was 90/70 mmHg, and her heart rate 80 bpm. Laboratory tests showed severe metabolic acidosis (pH 6.92, bicarbonate 2.2 mmol/l, pCO_2 1.49 kPa), very high blood glucose (75 mmol/l), hyponatremia (104.3 mmol/l), hypochloremia (70 mmol/l), severe hyperkalemia (8.5 mmol/l), and elevated blood urea (20.3 mmol/l) and creatinine (317 μ mol/l). Blood ethanol level was 0.2 g/l. Screening for possible intoxication, including cocaine, opiates, and amphetamines, was negative. Electrocardiogram (ECG) showed sinus rhythm with wide QRS complexes and diffuse nonspecific ST changes.

The patient was treated with continuous intravenous saline and insulin infusion. After 12 h, her blood glucose decreased to 17.5 mmol/l (pH 7.23, bicarbonate 12.0 mmol/l, potassium 5.12 mmol/l, and sodium 127.8 mmol/l).

Blood urea decreased to 14.6 mmol/l and creatinine to 154 μ mol/l. ECG was also normalized. After 36 h, the patient experienced transient stabbing chest pain, which was partially relieved by the change of body position. Complex ventricular arrhythmias, including short runs of ventricular tachycardia, were noticed. Repeat ECG revealed mild ST elevations in leads II, III, and aVF with negative T-waves in leads V2–V4. Echocardiography revealed somewhat depressed left ventricular systolic function (LVEF 45%) with hypokinesis of the posterior and inferior walls. Serum troponin I increased to 343 ng/ml (normal value \leq 0.4 ng/ml). On day 3 she was pain free but still had frequent premature ventricular beats. Troponin gradually decreased to 178 ng/ml. ECG showed ST segment normalization with flattening of T-waves in leads II, III, and aVF. Repeat echocardiography on day 5 showed reversal of posterior/inferior wall hypokinesis and normalization of left ventricular systolic function. The patient had an uneventful recovery. Coronary angiography on day 13 revealed normal coronary arteries with no evidence of coronary artery disease.

Different electrocardiographic patterns, including acute pseudoinfarction, have already been described in patients with ketoacidosis and hyperkalemia (1,2). None of these patients, however, had evidence of myocardial necrosis, as seen in our case. Despite very high levels of cardiac specific troponin I, echocardiography demonstrated rapid reversibility of wall motion abnormalities that corresponded to ECG changes. This is in contrast to previous observations showing no compromise but even increased myocardial contractility during diabetic ketoacidosis (3). The mechanism of myocardial necrosis in our patient is unclear. It might have been a late consequence of severe acid-base and electrolyte disturbances that might have triggered coronary spasms leading to ischemic myocardial necrosis. The coincidence of infectious myocarditis is less likely, but cannot be excluded.

In conclusion, severe diabetic ketoacidosis might be associated with myocardial necrosis of unknown mechanism leading to transient wall motion abnormalities and ventricular arrhythmias.

MARTIN TRETJAK, MD¹
FRANC VEROVNIK, MD¹

BOJAN VUJKOVAC, MD¹
CIRILA SLEMENIK-PUSNIK, MD¹
MARKO NOC, MD, PHD²

From the ¹Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovenia; and the ²Center for Intensive Internal Medicine, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

Address correspondence to Martin Tretjak, MD, Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Gosposvetska 3, 2380 Slovenj Gradec, Slovenia. E-mail: martin.tretjak@siol.net.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

- Sweterlitsch EM, Murphy GW: Acute electrocardiographic pseudoinfarction pattern in the setting of diabetic ketoacidosis and severe hyperkalemia. *Am Heart J* 132:1086–1089, 1996
- Moulik PK, Nethaji C, Khaleeli AA: Misleading electrocardiographic results in patient with hyperkalemia and diabetic ketoacidosis. *BMJ* 325:1346–1347, 2002
- George AK, Shih A, Regan TJ: Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes. *Am J Med Sci* 311:61–64, 1996

A Novel Approach to Preventing Diabetic Ketoacidosis in a Patient Treated With an Insulin Pump

A 56-year-old man with brittle type 1 diabetes and unaware of the effects of hypoglycemia was started on a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in April 2000. After 12 months, he achieved excellent glycemic control, and his HbA_{1c} values averaged 6.5%. During this time, however, the patient required admission to the hospital on four separate occasions for diabetic ketoacidosis despite frequent self-monitored blood glucose (SMBG) (six to eight times per day) and frequent catheter insertion site changes. The patient insisted that he administered subcutaneous injections, as directed, when there was any question of pump dysfunction. Medical teams noted that the patient developed diabetic ketoacidosis very rapidly on several occasions. During one admission, he reported an SMBG value of 99 mg/dl at 10:00 A.M. Within 95 min, the patient was brought to the emergency room with a glucose level of 510 mg/dl

and an anion gap of 35 mmol/l. Because of the frequent episodes of diabetic ketoacidosis, the patient's insulin therapy was switched from CSII to multiple daily insulin injections. However, the patient preferred CSII therapy for the quality-of-life benefits provided by the insulin pump, particularly the greater flexibility in meal planning, fewer subcutaneous injections, and less frequent hypoglycemic episodes. To accommodate the patient's wishes and prevent diabetic ketoacidosis, we devised the following treatment strategy. Sixty percent of basal insulin was provided by a daily injection of glargine insulin, and his bolus requirements were provided by the insulin pump. The basal rate of the pump was programmed for 0.2 units/h to prevent the insulin from crystallizing within the catheter. After 18 months, the patient has experienced no further episodes of diabetic ketoacidosis and has maintained acceptable glycemic control with HbA_{1c} values averaging 7.1%.

With CSII treatment, our patient had frequent occurrences of diabetic ketoacidosis, which is a morbid and potentially lethal consequence of the failure to deliver adequate amounts of insulin. When basal insulin infusion rates are interrupted in patients treated with CSII, the subcutaneous reserves of short-acting insulin are insufficient to prevent the metabolic processes that lead to hyperglycemia and ketogenesis (1). Glargine insulin is an alternative to CSII therapy for mimicking physiological basal insulin secretion. Glargine insulin kinetics demonstrate relatively consistent insulin levels for \geq 24 h after a single subcutaneous injection (2,3). In our patient, glargine insulin limited the ketosis and the associated complications that occurred with temporary infusion interruptions with the CSII. By combining daily glargine insulin injections with short-acting insulin boluses from an insulin pump, our patient had no episodes of diabetic ketoacidosis and maintained the lifestyle benefits provided by the insulin pump.

We must note that ketoacidosis rates have diminished in patients treated with CSII. Currently, the rates of diabetic ketoacidosis are similar in patients treated with CSII or multiple daily injections (4). However, our strategy may benefit some patients who have recurrent diabetic ketoacidosis on insulin pump therapy.

BEN D. PHILLIPS, MD^{1,2}
 LISA A. AURAND, MD^{1,2}
 MICHELE M. BEDWELL, CDE, RD¹
 JAMES R. LEVY, MD^{1,2}

From the ¹Department of Endocrinology and Metabolism, McGuire Veterans Affairs Hospital, Richmond, Virginia; and the ²Department of Endocrinology and Metabolism, Virginia Commonwealth University/Medical College of Virginia, Richmond, Virginia.

Address correspondence Ben Phillips, MD, McGuire VAMC, Department of Endocrinology 111P, 1201 Broad Rock Blvd., Richmond, VA 23249. E-mail: phillibe@aol.com.

© 2003 by the American Diabetes Association.



References

- Pickup JC, Viberti GC, Bilous RW: Safety of continuous subcutaneous insulin infusion: metabolic deterioration and glycaemic autoregulation after deliberate cessation of infusion. *Diabetologia* 22:175–179, 1992
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49:2142–2148, 2000
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T: Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 23:644–649
- Bending JJ, Pickup JC, Keen H: Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 79:685–691, 1985

Successful Treatment of Insulin Allergy in a Type 1 Diabetic Patient by Means of Constant Subcutaneous Pump Infusion of Insulin

A 21-year-old white woman (BMI 21.2 kg/m²) was admitted for management of uncontrolled diabetes with cutaneous allergies to insulin. Past medical history was marked by several al-

lergies, including coconuts and penicillin with laryngeal edema.

Type 1 diabetes was diagnosed 4 years previously and treated by three daily injections of semisynthetic human insulin (48 units/day). Four months later, the patient developed a local allergic reaction, a nettle rash without systemic manifestation that involved all injection sites. This reaction began <5 min after each injection despite H1 antihistamine treatment and subsided after 3–4 h, suggesting a type 1 IgE-mediated hypersensitivity reaction. She had a significant eosinophilia at 800.10⁶/l (normal 0–500). Prick skin testing was negative but intradermal tests with animal or human insulin, NPH or regular, and protamine were both positive without dilution. Unfortunately, rapid-acting analogs of insulin were not tested, but the patient developed a cutaneous reaction after a premeal injection of lispro (Eli Lilly), which is a recombinant analog of insulin that may be less antigenic because it does not aggregate to form polymers (1,2). Poor compliance resulted in intermittent insulin administration and poor metabolic control. HbA_{1c} was 13.5% (normal <6%) at entry.

Gradual desensitization with low doses of insulin was not appropriate because of the subject's strict insulin requirements. Based on the few literature reports available (3–5), we initiated a treatment with continuous subcutaneous insulin using lispro insulin at a basal rate of 1.6 units/h. We chose to use an external insulin pump infusion as a low-dose provider for both desensitization and treatment of diabetes. Boluses were replaced with temporarily increased basal rates (2 units/h) over 3 h starting 1 h before meals, which were based on low-glycemic index foods (6), to avoid potential allergy reactivation by the necessarily large premeal doses of insulin. The Quickset infusion set (MiniMed) was used because there was no need for additional adhesive. The usual antihistamine oral treatment (cetirizine) was maintained.

Since the beginning of constant lispro infusion, we have not observed any local reaction at the insertion site of the catheter or elsewhere. The patient's glycemic profile improved significantly. HbA_{1c}, which was initially at 13.5%, was reduced to 8.2% after 3 months and remained between 7.5 and 8% during follow-up. The average capillary blood glucose values over the last month were 5.66 ± 1.65

mmol/l premeal and 8.25 ± 1.10 mmol/l 2-h postmeal. She reported less than two minor hypoglycemic episodes every week, and two severe episodes occurred because of physical activity. A hyperglycemic episode without ketosis that followed transient corticosteroid therapy to treat an allergic reaction to a wasp sting was successfully treated with temporarily increased basal rates (3.5 units/h) of insulin.

Although our patient developed an allergy to the insulin molecule itself, she was successfully treated using continuous subcutaneous infusion of lispro insulin with only an external insulin pump. One year later, although intradermal tests remained positive, particularly with rapid-acting insulin analogs, we could stop antihistamine treatment and introduce premeal boluses (<8 units) without reactivating cutaneous allergies.

AGNES SOLA-GAZAGNES, MD¹
 CATHERINE PECQUET, MD²
 RÉGIS RADERMECKER, MD¹
 LAURENCE PIÉTRI, MD¹
 FABIENNE ELGRABLY, MD¹
 GÉERARD SLAMA, MD¹
 JEAN-LOUIS SÉLAM, MD¹

From the ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Hôtel Dieu Hospital, Paris, France; and the ²Department of Allergy, Tenon Hospital, Paris, France.

Address correspondence to Agnes Sola-Gazagnes, Department of Endocrinology and Metabolism, Hôtel Dieu Hospital, 1 Place du Parvis Notre Dame, 75 181, Paris, Cedex of France. E-mail: agnes.sola@htd.ap-hop-paris.fr.

© 2003 by the American Diabetes Association.



References

- Kumar D: Lispro analog for the treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 20:1357–1359, 1997
- Abraham MR, Al-Sharafi BA, Saavedra GA, Khardori R: Lispro in the treatment of insulin allergy. *Diabetes Care* 22:1916–1917, 1999
- Eapen SS, Connor EL, Gern JE: Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85:395–97, 2000
- Näf S, Esmatjes E, Recasens M, Valero A, Halperin I, Levy I, Gomis R: Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin (Letter). *Diabetes Care* 25:634–635, 2002
- Pratt EJ, Miles P, Ker D: Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin (Letter). *Diabet Med* 18: 515–516, 2001

6. Lafrance L, Rabasa-Lhorret R, Poisson D, Ducros F, Chiasson J: Effects of different glycaemic index foods and dietary fibre intake on glycaemic control in type 1 diabetic patients on intensive insulin therapy. *Diabet Med* 15:972–978, 1998

Glycyrrhizin and Serum Testosterone Concentrations in Male Patients With Type 2 Diabetes

Extracts of licorice root are widely used in many countries as flavoring agents, breath fresheners, and candy. Licorice consumption had been reported to decrease serum testosterone concentrations (1). An explanation for this result was that glycyrrhizic acid, the active component of licorice, interfered with 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, which catalyzes the conversion of androstenedione to testosterone. We were very interested in the effects of glycyrrhizic acid to decrease serum testosterone concentrations. Glycyrrhizin, which is extracted from the roots of the plant *Glycyrrhiza glabra* (licorice), is widely used for the treatment of chronic hepatitis in Japan and reportedly reduces the progression of liver disease to hepatocellular carcinoma. The efficacy of glycyrrhizin treatment is currently under investigation in Europe (2). There are few data available on the effects of glycyrrhizin on serum testosterone concentrations (3). We have recently reported that reduced serum testosterone concentrations could cause insulin resistance (4) and atherosclerosis (5) in male patients with type 2 diabetes. Therefore, we attempted to determine the effects of glycyrrhizin on serum testosterone concentrations in male patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis.

This study included 18 male patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis who were given weekly glycyrrhizin, which contained 240–525 mg glycyrrhizic acid, for >1 year and 21 male patients not given glycyrrhizin. We measured serum concentrations of total and free testosterone (normal range 2.7–10.7 ng/ml and 14–40 pg/ml, respectively) and performed carotid ultrasonography (5), which is used increasingly in clinical re-

search concerning pathophysiology of atherosclerosis, in those patients.

Clinical characteristics of patients treated with ($n = 18$) and without ($n = 21$) glycyrrhizin are as follows: mean age (66.9 ± 7.1 vs. 66.8 ± 6.7 years), duration of diabetes (13.7 ± 7.3 vs. 12.6 ± 10.3 years), BMI (23.0 ± 2.3 vs. 22.7 ± 1.8 kg/m²), levels of HbA_{1c} (7.4 ± 1.5 vs. $7.0 \pm 0.9\%$), presence of hypertension (77.8 vs. 66.7%), presence of hyperlipidemia (33.4 vs. 38.1%), and history of cigarette smoking (61.1 vs. 57.1%) were not significantly different between groups. Serum concentrations of total and free testosterone were significantly lower in patients given glycyrrhizin than those in patients not given glycyrrhizin (4.3 ± 2.2 vs. 5.9 ± 1.7 ng/ml, $P = 0.0113$; 6.7 ± 3.8 vs. 11.1 ± 3.8 pg/ml, $P = 0.0009$, respectively). Mean intima-media thickness and plaque score by carotid ultrasonography were significantly greater in patients given glycyrrhizin than in patients not given glycyrrhizin (1.12 ± 0.29 vs. 0.89 ± 0.23 mm, $P = 0.0385$; 6.8 ± 3.1 vs. 3.7 ± 3.3 , $P = 0.0326$, respectively). Glycyrrhizin treatment was an independent risk factor ($\beta = 0.464$, $P = 0.0433$) for atherosclerosis (plaque score) after adjustment for age, hypertension, hyperlipidemia, smoking history, and glycemic control (HbA_{1c}).

Despite a major limitation of small sample size, this study suggests that glycyrrhizin decreased serum testosterone concentrations in male patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis. Reduced serum testosterone concentrations may cause insulin resistance and atherosclerosis, as well as sexual dysfunction and decreased libido in men. Special attention should be directed at serum testosterone concentrations in male patients with type 2 diabetes and chronic hepatitis treated with glycyrrhizin.

MICHIKI FUKUI, MD¹
YOSHIHIRO KITAGAWA, MD¹
NAOTO NAKAMURA, MD²
TOSHIKAZU YOSHIKAWA, MD²

From the ¹Department of Endocrinology and Hematology, Osaka General Hospital of West Japan Railway Company, Osaka, Japan; and the ²First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

Address correspondence to Michiaki Fukui, MD, Department of Endocrinology and Hematology, Osaka General Hospital of West Japan Railway Company, 1-2-22 Matsuzaki-cho, Abeno-ku, Osaka

545-0053, Japan. E-mail: sayarinapm@hotmail.com.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Armanini D, Bonanini G, Palermo M: Reduction of serum testosterone in men by licorice (Letter). *N Engl J Med* 341:1158, 1999
2. van Rossum TGJ, Vulto AG, Hop WCJ, Schalm SW: Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 96: 2432–2437, 2001
3. Sakamoto K, Wakabayashi K: Inhibitory effect of glycyrrhethinic acid on testosterone production in rat gonads. *Endocrinol Jpn* 35:333–342, 1998
4. Fukui M, Koyama M, Nakagawa Y, Itoh Y, Nakamura N, Kondo M: Castration and diabetes (Letter). *Diabetes Care* 23:1032–1033, 2000
5. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T: Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:1869–1873, 2003

ACE Insertion/Deletion Genotypes and Angiotensin II Receptor Blockade in Diabetic Nephropathy

Is there a light at the end of the tunnel?

Pharmacogenetics is the study of genetic influence on response to drugs. This is an area of increasing attention due to the possibilities of improving overall treatment effects in patients through individual strategies. Mogensen (1) addresses this subject and diabetic renal disease in relation to our study. In the study in question (2), we masked and prospectively investigated the renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade (ARB) in hypertensive type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy homozygous for the insertion (I) or deletion (D) allele of the ACE/ID polymorphism during 36 months of fol-

low-up (2,3). We demonstrated that ARB by losartan confers similar beneficial renoprotective effects in patients with II and DD genotypes (2,3). Mogensen points out a contradiction between our present study (2) and our previous observational follow-up study of the influence of the ACE/ID polymorphism on the long-term efficacy of ACE inhibition in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy (4). The previous observational follow-up study demonstrated that DD patients have an accelerated rate of decline of the glomerular filtration rate during 7 years of ACE inhibition compared with patients with the I allele (4). We want to point out that the studies were carried out using two distinctly different types of drugs for blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system, thus the results should not be expected to be identical. The present study using ARB was designed in an attempt to overcome the impeding interaction between ACE/ID genotypes and ACE inhibition by blocking the renin-angiotensin-aldosterone system at the receptor site (2,3). Therefore, demonstration of equal renoprotection in patients with DD or II ACE genotypes during ARB treatment is indeed distinct from our first study of ACE inhibition (4) and provides new and important information by identifying homozygous DD patients as a group that may receive specific benefits from ARB treatment. In addition, our present study is the first prospective pharmacogenetic study in diabetic nephropathy (2). The results indicate that there is a new light ahead in the treatment of diabetic nephropathy, but further pharmacogenetic studies should be carried out to identify patients who will benefit from treatment with particular drugs.

STEEN ANDERSEN, MD¹

PETER JACOBSEN, MD¹

HANS-HENRIK PARVING, MD, DMSC^{1,2}

From the ¹Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark; and the ²Faculty of Health Science, University of Aarhus, Aarhus, Denmark.

Address correspondence to Steen Andersen, Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte, Denmark. E-mail: stan@steno.dk.

S.A. has received research support from Merck. H.-H.P. holds stock in Novo Nordisk, has received honoraria from Merck and Sanofi-synthelabo, and has received grants from Merck, Astra, and Sanofi-synthelabo.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Mogensen CE: Genetics and diabetic renal disease: still a big black hole (Editorial). *Diabetes Care* 26:1631–1632, 2003
2. Andersen S, Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Juhl TR, Deinum J, Parving HH: Long-term renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype? *Diabetes Care* 26:1501–1506, 2003
3. Andersen S, Tarnow L, Cambien F, Rossing P, Juhl TR, Deinum J, Parving HH: Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype? *Kidney Int* 62:192–198, 2002
4. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Lecerf L, Poirier O, Cambien F: Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *BMJ* 313:591–594, 1996

Early Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis in Type 1 Diabetes

The possible role of eosinophilia

Type 1 diabetes is often associated with other autoimmune diseases (1), including primary biliary cirrhosis (2). Furthermore, type 1 diabetes and primary biliary cirrhosis may share similar pathogenetic pathways (3). In type 1 diabetic patients, the identification of markers for associated autoimmune diseases may permit earlier diagnosis and more effective treatment.

A 46-year-old man with type 1 diabetes (age of onset 26 years) was admitted into our hospital due to poor glycemic control (HbA_{1c} 11.3%) with severe daily hypoglycemia and significant hyperglycemic spikes. At admission, routine blood tests showed mild eosinophilia (6.7%, 482.4/mmc versus normal 1–4%, 72–282/mmc) and markedly elevated values for γ -glutamyl transpeptidase (γ GT) (203 units/l versus normal, 8–61) and alkaline phosphatase (571 units/l versus normal, 91–258). Aspartate, alanine aminotransferase, and bilirubin values were normal. Alkaline phosphatase gradually increased during hospitalization (from 571 to 683

units/l), whereas γ GT did not change significantly. Mild eosinophilia (5.9%, 403.9/mmc) occurred ~18 months before hospitalization, but all common causes of eosinophilia were excluded. Twelve months before hospitalization, γ GT and alkaline phosphatase values were normal. The patient did not show any history of jaundice, pruritus, or dyspepsia. During hospitalization, any causes of hepatobiliary disease, including viral infections, were accurately excluded. Moreover, common causes of eosinophilia were also excluded. Screening for autoimmunity showed normal values for the common panel of autoantibodies (antinuclear, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin, and anti-cardiolipin) except for anti-mitochondrial antibodies (titer 1:40).

Abdominal ultrasonography did not reveal any abnormal findings. Extrahepatic biliary tracts were not dilated. Ultrasound-guided liver biopsy was then performed. Histological findings showed flogistic infiltration of the portal tract and hepatic lobules. Moreover, there was portal tract fibrosis with focal infiltration of lobules, including a picture of intrahepatic biliary duct disease. This picture was consistent with stage 2 primary biliary cirrhosis according to Scheuer classification (4). Ursodesoxicholic acid treatment was begun, and since then cholestasis values have decreased and glycemic control has improved.

The present case shows an association between type 1 diabetes and asymptomatic primary biliary cirrhosis. One year before hospitalization, the patient did not show abnormal markers for cholestasis, but 18 months beforehand, he did show mild eosinophilia. In the last decade, evidence for an association between mild eosinophilia and primary biliary cirrhosis has constantly increased. Moreover, according to most recent studies, mild eosinophilia seems to be an indicator of early disease stages and is considered a strong predictor of good response to ursodesoxicholic acid treatment and of better prognostic outcomes (5).

To the best of our knowledge, this is the first case of mild eosinophilia associated with primary biliary cirrhosis in type 1 diabetic patients. This case suggests that in type 1 diabetic patients, isolated mild eosinophilia should be carefully regarded when common causes of eosinophilia have been excluded. Indeed, when con-

sidering the possible association between type 1 diabetes and primary biliary cirrhosis (1–3) in type 1 diabetic patients with unexplained eosinophilia, γ GT, alkaline phosphatase, and anti-mitochondrial antibodies should be evaluated to discern which subjects are at risk for primary biliary cirrhosis. In patients with positive anti-mitochondrial antibodies but normal γ GT and alkaline phosphatase values, the latter should be strictly monitored. Patients with anti-mitochondrial antibodies and elevated γ GT and alkaline phosphatase values should undergo a liver biopsy. In this way, mild eosinophilia may be considered a marker of asymptomatic primary biliary cirrhosis at earlier stages, when biochemical and clinical responses to ursodesoxicholic acid treatment can lead to better results. In addition, an early and effective treatment of primary biliary cirrhosis may permit better diabetes control.

CARMINE GAZZARUSO, MD
STEFANO GIORDANETTI, MD
PASQUALE DE CATA, MD
GUIDO POGGI, MD
PIETRO FRATINO, MD

From the Internal Medicine Unit, Metabolic Diseases Clinic, IRCCS Maugeri Foundation Hospital, Pavia, Italy.

Address correspondence to Carmine Gazzaruso, MD, IRCCS Maugeri Foundation Hospital, Internal Medicine Unit—Metabolic Diseases Clinic, Via Ferrara 8, 27100 Pavia, Italy. E-mail: cgazzaruso@fsm.it.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

- Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, Levine A, Somech E, Lehmann D, Tuval M, Boaz M, Golander A: Extrapaneatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care* 26:1235–1240, 2003
- Prince MA, Vialettes B, Zevaco-Mattei C, Vague P: Clinical characteristics and etiological markers in insulin-dependent diabetes associated with an organ-specific autoimmune disease. *Acta Diabetol Lat* 20: 221–229, 1983
- Mason AL, Xu L, Guo L, Munoz S, Jaspan JB, Bryer-Ash M, Cao Y, Sander DM, Shoenfeld Y, Ahmed A, Van de Water J, Gershwin ME, Garry RF: Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet* 351:1620–1624, 1998
- Scheuer PJ: Ludwig Symposium on biliary disorders, part II: pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 73:179–183, 1998
- Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, Sato S, Masuda T: Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 91:516–522, 1996

Plasma Levels of Adiponectin Are Associated With Insulin Resistance and Serum Levels of Triglyceride in Japanese Metabolically Obese, Normal-Weight Men With Normal Glucose Tolerance

Adiponectin is expressed in and secreted from visceral fat, and its plasma level has been reported to correlate with insulin resistance and triglyceride metabolism in nondiabetic subjects (1,2). However, these relationships have not been evaluated in Japanese metabolically obese normal-weight (BMI <25 kg/m² and visceral fat areas [evaluated by abdominal CT scanning] \geq 100 cm²) men with normal glucose tolerance (NGT) (3–5).

The present study comprised 16 metabolically obese normal-weight men (aged 35.6 ± 1.8 [mean \pm SE] years, BMI 23.8 ± 0.3 kg/m², visceral fat areas 130.8 ± 5.2 cm²) and 15 age-matched normal men (BMI <25 and visceral fat areas <100 cm²) (aged 33.6 ± 1.8 years, BMI 20.9 ± 0.3 kg/m², visceral fat areas 56.5 ± 5.1 cm²) with NGT.

The plasma levels of adiponectin were measured using a radioimmunoassay kit (Linco Research, St. Charles, MO).

Comparisons between metabolically obese normal-weight and normal subjects were done using the Mann-Whitney *U* test, and correlations were evaluated by Spearman's rank correlation.

There were no significant differences in plasma levels of adiponectin between metabolically obese normal-weight (10.2 ± 1.3 ng/ml) and normal subjects (12.0 ± 0.8 ng/ml). The BMI ($P < 0.01$)

and serum levels of triglyceride (1.67 ± 0.14 vs. 0.92 ± 0.09 mmol/l, $P < 0.01$) were significantly increased in metabolically obese normal-weight subjects compared with normal subjects. The glucose infusion rate (index of insulin resistance during the euglycemic-hyperinsulinemic clamp study) in metabolically obese normal-weight subjects (53.9 ± 3.4 μ mol \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹; $P < 0.01$) were significantly decreased compared with normal subjects (65.8 ± 2.7 μ mol \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹) (4,6).

The plasma levels of adiponectin were significantly correlated with glucose infusion rate ($r = 0.509$, $P < 0.05$), serum levels of triglyceride ($r = -0.730$, $P < 0.01$), and the visceral fat areas ($r = -0.597$, $P < 0.05$) in metabolically obese normal-weight subjects.

There were not significant correlations between plasma levels of adiponectin and glucose infusion rate ($r = 0.146$, $P = 0.584$), serum levels of triglyceride ($r = -0.446$, $P = 0.095$), or visceral fat areas ($r = -0.214$, $P = 0.423$) in normal subjects.

Visceral fat is an important determinant factor of the plasma level of adiponectin, which is known to exert an insulin-sensitizing effect (2,7). Unexpectedly, similar plasma levels of adiponectin and different glucose infusion rates were observed in metabolically obese normal-weight and normal subjects. The small number of patients may be the explanation for this unexpected result. Further study should be carried out in a larger population of Japanese metabolically obese normal-weight subjects.

Significant correlation between plasma levels of adiponectin and glucose infusion rate was observed in metabolically obese normal-weight subjects. Plasma adiponectin levels may play an important role in the development of insulin resistance in Japanese metabolically obese normal-weight subjects.

The plasma levels of adiponectin were significantly correlated with the serum levels of triglyceride in metabolically obese normal-weight subjects. Cnop et al. (2) demonstrated that association of adiponectin with increased visceral fat may shift the fate of apolipoprotein B away from degradation toward secretion from the liver, resulting in elevated triglyceride concentrations. This phenomenon might have occurred in our Japanese metaboli-

cally obese normal-weight subjects with NGT.

AKIRA KATSUKI, MD¹
 YASUHIRO SUMIDA, MD¹
 HIDEKI URAKAWA, MD¹
 ESTEBAN C. GABAZZA, MD¹
 SHUICHI MURASHIMA, MD²
 KAZUTAKA MATSUMOTO, MD¹
 KANAME NAKATANI, MD³
 YUTAKA YANO, MD¹
 YUKIHIKO ADACHI, MD¹

From the ¹Third Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Mie, Japan; the ²Department of Radiology, Mie University School of Medicine, Mie, Japan; and the Department of Laboratory Medicine, Mie University School of Medicine, Mie, Japan.

Address correspondence to Y. Sumida, MD, Third Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan. E-mail: sumidaya@clin.medic.mie-u.ac.jp.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, Stumvoll M: Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 52:239–243, 2003
2. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46:469–469, 2003
3. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S: The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47:699–713, 1998
4. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, Morioka K, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y: Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 26:2341–2344, 2003
5. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S: A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obesity* 7:437–445, 1983
6. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214–E223, 1979
7. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita

Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Med* 8:731–737, 2002

Apolipoprotein B Is an Independent Risk Factor for Microalbuminuria in Taiwanese Patients With Type 2 Diabetes

Microalbuminuria, a predictor for overt nephropathy and early cardiovascular mortality, is always associated with hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia (1). In the study of Tai et al. (2), performed in Taiwanese type 2 diabetic patients, albumin excretion rate was significantly associated with hypertension but not with glycemic control. To further examine the association between lipid profile and microalbuminuria in Taiwanese type 2 diabetic subjects, a total of 260 nonsmoking patients (117 men, 143 women; mean age \pm SD, 60.7 \pm 11.0 years) with normal renal function and not using antihypertensive or lipid-lowering agents were cross-sectionally recruited. Normoalbuminuria ($n = 152$) and microalbuminuria ($n = 108$) were defined as urinary albumin-to-creatinine ratios (ACRs) <30 and $30\text{--}299 \mu\text{g}/\text{mg}$, respectively. Lipid parameters included serum total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B (ApoB). Potential confounders (age, sex, BMI, duration of diabetes, insulin therapy, systolic and diastolic blood pressure, and HbA_{1c}) were adjusted for in multivariate analyses. Mann-Whitney *U* test, Spearman correlation coefficients, and logistic regression were used.

The results showed that among the lipid profile, only total cholesterol and ApoB were significantly ($P < 0.05$) different between patients with microalbuminuria and those with normoalbuminuria (208.5 ± 40.9 vs. 197.5 ± 38.6 mg/dl for total cholesterol and 123.1 ± 37.9 vs. 106.4 ± 29.0 mg/dl for ApoB). For cor-

relation coefficients, only ApoB was significantly correlated with ACR ($\gamma = 0.166$); total cholesterol showed borderline significance ($\gamma = 0.113$, $0.05 < P < 0.1$). Multivariate-adjusted odds ratios (ORs) (95% CI) for microalbuminuria were significant only for ApoB (1.016 [1.007–1.024]) and total cholesterol (1.007 [1.000–1.014]), but total cholesterol was nonsignificant with additional adjustment for ApoB. While the lipid parameters were treated as binary variables with cut points at medians and using the lower halves as reference groups, only ApoB (cut point: 108 mg/dl) showed significant multivariate-adjusted OR for microalbuminuria (2.209 [1.303–3.746]).

Atherogenic lipoproteins can infiltrate into the glomerular endothelium and mesangial cells, initiating a cascade of events similar to atherosclerosis (3). Samuelsson et al. (4) reported that ApoB was associated with a declining glomerular filtration rate in patients with chronic renal disease and that renal dyslipidemia was predominantly associated with the accumulation of ApoB-containing lipoproteins in both sclerotic and nonsclerotic glomeruli (5). The observation of the present study in Taiwanese type 2 diabetic patients suggests that ApoB-containing lipoproteins could also initiate early glomerular injury leading to incipient diabetic nephropathy with microalbuminuria.

CHIN-HSIAO TSENG, MD, PHD

From the Division of Metabolism, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital Taipei, Taiwan; the College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan; and the Division of Environmental Health and Occupational Medicine, National Health Research Institutes, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to Chin-Hsiao Tseng, MD, PhD, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, 7 Chung-Shan South Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: ccktsh@ms6.hinet.net.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Weir MR: Microalbuminuria as a cardiovascular and renal risk factor in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Proc* 3:7–14, 2002
2. Tai TY, Chuang LM, Tseng CH, Wu HP, Chen MS, Lin BJ: Microalbuminuria and diabetic complications in Chinese non-insulin-dependent diabetic patients: a prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 9:59–63, 1990

3. Kamanna VS, Roh DD, Kirschenbaum MA: Hyperlipidemia and kidney disease: concepts derived from histopathology and cell biology of the glomerulus. *Histol Histopathol* 13:169–179, 1998
4. Samuelsson O, Aurell M, Knight-Gibson C, Alaupovic P, Attman PO: Apolipoprotein-B containing lipoprotein and progression of renal insufficiency. *Nephron* 63:279–285, 1993
5. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, Weiss L, Wedel H, Alaupovic P: Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12:1908–1915, 1997 Observations

Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes

The significance of microalbuminuria and different risk factors for atherosclerosis

Microalbuminuria is a well-established risk factor for atherosclerosis in patients with type 2 diabetes (1,2). In this cross-sectional study, we examined the effect of microalbuminuria on the intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries, an index of early atherosclerosis (3), in patients with type 2 diabetes.

We studied a total of 120 subjects with type 2 diabetes (60 men and 60 women, aged 61.4 ± 6.8 years, duration of diabetes 10.4 ± 7.7 years, and HbA_{1c} $7.9 \pm 1.7\%$ [mean \pm SD]) randomly selected from the outpatient diabetes clinic. Microalbuminuria was diagnosed when albumin excretion (measured by radioimmunoassay) was >20 and <200 $\mu\text{g/ml}$ in two of three overnight, timed urine collections. Subjects were divided into two groups based on the presence of microalbuminuria.

All carotid B-mode real-time ultrasound measurements were performed by the same experienced physician, who was blinded to the patient's urine albumin status. Measurements of the IMT were performed in both the right and left common carotid arteries (CCAs) and internal carotid arteries (ICAs), as previously described (4).

Forty-six (38.3%) subjects had mi-

croalbuminuria. There were no significant differences between the study groups in terms of sex, age, blood pressure, BMI, waist-to-hip ratio, duration of diabetes, HbA_{1c} , type of antidiabetic treatment, smoking habit, fasting plasma glucose, insulin, triglycerides or HDL cholesterol, and the use of statins and ACE inhibitors. Plasma total and LDL cholesterol levels were higher in the microalbuminuric group ($P < 0.02$). The IMT/CCA values were higher in the microalbuminuric group compared with the normoalbuminuric group (0.99 ± 0.14 vs. 0.89 ± 0.15 mm, respectively; $P = 0.001$), but this was not the case concerning the IMT/ICA values (0.94 ± 0.14 vs. 0.93 ± 0.16 mm, respectively; $P = 0.69$).

Multivariate analysis, after adjustment for a number of confounding factors, such as age, sex, blood pressure, BMI, waist-to-hip ratio, duration of diabetes, HbA_{1c} , type of antidiabetic treatment, smoking status, plasma lipids, and the use of ACE inhibitors and statins, demonstrated that only the presence and degree of microalbuminuria were independently associated with IMT/CCA ($B = 0.01$, $SE[B] = 0.003$, $P < 0.0001$ and $B = 0.0001$, $SE[B] = 0.00001$, $P = 0.02$, respectively). In addition, it is noteworthy that microalbuminuric patients treated with ACE inhibitors tended to have lower IMT/CCA values than patients not treated with this class of medication ($P = 0.06$), whereas no such difference was found with the use of statins. The lack of association between microalbuminuria and the IMT/ICA value is explained by the fact that ICAs at the bifurcation are more sensitive to local atherosclerosis and do not necessarily reflect the status of the arterial tree. In nondiabetic subjects, the IMT/CCA shows a graded association with various cardiovascular risk factors and thus can be used as an indicator for the presence of atherosclerosis in other arteries (3).

It is concluded that microalbuminuric subjects with type 2 diabetes have higher IMT/CCA values than normoalbuminuric subjects and that the presence as well as the degree of microalbuminuria are independent predictors of IMT/CCA.

MARIA MATSAGOURA, MD¹
EMANOUIL ANDREADIS, MD²
EMANOUIL J. DIAMANTOPOULOS, MD²
CHARALAMBOS VASSILOPOULOS, MD²
NICHOLAS TENTOLOURIS, MD¹
NICHOLAS KATSILAMBROS, MD¹

From the ¹First Department of Propaedeutic Medicine, Athens University Medical School, Laiko Hospital, Athens, Greece; and the ²Fourth Department of Internal Medicine, Evangelismos Hospital, Athens, Greece.

Address correspondence to Nicholas Tentolouris, MD, 33 Lakonias St., 115 23 Athens, Greece. E-mail: ntentol@med.uoa.gr.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH: Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 44:1303–1309, 1995
2. Mykkanen L, Zaccaro D, O'Leary D, Howard G, Robbins D, Haffner S: Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 28:1710–1716, 1997
3. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: Carotid artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340:14–22, 1999
4. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B: Urinary albumin excretion is associated with the intima-media thickness of the carotid artery in hypertensive males with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 13:463–469, 1995

COMMENTS AND RESPONSES

Association Between Elevated Testosterone and Development of Microalbuminuria During Puberty in Female Subjects With Type 1 Diabetes

Response to Amin et al.

We read with great interest the recent article by Amin et al. (1), reporting that differences in IGF-1 and androgen concentrations and disruption of glycemic control accom-

pany development of microalbuminuria at puberty. A possible association of diabetic microvascular complications with hormonal abnormalities related to this developmental period is important because risk of microvascular complications increases at puberty, especially in female subjects.

The effect of testosterone on insulin resistance is opposite between men and women; low testosterone concentrations in men (2) but high testosterone concentrations in women (3) favor insulin resistance. Accordingly, the authors might have chosen to evaluate the effect of testosterone for each sex, presenting testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) concentrations and the free androgen index (FAI) (FAI = testosterone \times 100/SHBG) according to sex in Table 2. We also consider the effects of other sex hormones such as estrogen and progesterone on the development of microalbuminuria to be important questions. Low testosterone concentrations promote insulin resistance and atherosclerosis in aging men (2,4). However, low testosterone concentrations may be such a rarity that they have little effect on the development of microalbuminuria in male subjects with type 1 diabetes at puberty.

The authors showed testosterone concentrations and FAI to be higher in female subjects with microalbuminuria. The age-specific normal range and the proportion of subjects with testosterone concentrations and FAI beyond upper normal limits would be important to know because these patients would be especially prone to insulin resistance. Insulin resistance secondary to hyperandrogenism might play a role in the development of microalbuminuria during puberty in female subjects with type 1 diabetes, and these patients should be carefully investigated for early signs of macrovascular and microvascular complications. The authors found that free IGF-1 and testosterone concentrations did not differ between male subjects with and without microalbuminuria, stating that when sexes were considered separately, microalbuminuria was significantly associated with poor glycemic control only among male subjects. Thus, the report's title should have stressed low IGF-1 and high testosterone in female subjects with type 1 diabetes at puberty who develop microalbuminuria as opposed to normoalbuminuric control subjects.

MICHIKI FUKUI, MD¹
YOSHIHIRO KITAGAWA, MD¹
NAOTO NAKAMURA, MD²
TOSHIKAZU YOSHIKAWA, MD²

From the ¹Department of Endocrinology and Hematology, Osaka General Hospital of West Japan Railway Company, Osaka, Japan; and the ²First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

Address correspondence to Michiaki Fukui, MD, Department of Endocrinology and Hematology, Osaka General Hospital of West Japan Railway Company, 1-2-22 Matsuzaki-cho, Abeno-ku, Osaka 545-0053, Japan. E-mail: sayarinapm@hotmail.com.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Amin R, Schultz C, Ong K, Frystyk J, Dalton RN, Perry L, Orskov H, Dunger DB: Low IGF-1 and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects. *Diabetes Care* 26:1456–1461, 2003
2. Fukui M, Koyama M, Nakagawa Y, Itoh Y, Nakamura N, Kondo M: Castration and diabetes (Letter). *Diabetes Care* 23:1032–1033, 2000
3. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL: Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 25:55–60, 2002
4. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadohira M, Mogami S, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yoshikawa T: Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:1869–1873, 2003

Acute Stress Is Not Responsible for Glucose Dysregulation in Chronic Schizophrenia

Response to Shiloah et al.

The article by Shiloah et al. (1) in no way answers the question of whether the glucose dysregulation observed in patients with acute psychotic episodes is due to the stress of the psychosis. The design of this study has major flaws that make it impossible to draw any firm conclusions from the findings pre-

sented. First, the term “acute psychotic stress” is not defined by the authors and is certainly not found in the DSM-4 handbook as indicated by the authors. Furthermore, no diagnostic criteria are used to confirm the diagnoses of “chronic schizophrenia” or indeed “residual or paranoid schizophrenia.” Though we are told that patients with “acute psychotic stress” were hospitalized, we are also told on page 1463 that “All patients were well controlled before admission.” Exactly what this statement means is not explained.

Patients taking medications that could influence insulin or glucose activity were excluded. Yet we are given a list of medications in “Patients and study design” in the second point prefaced by “i.e.,” implying that the list given is complete. Yet what of other atypical and typical agents that have been alleged to induce glucose dysregulation? Leaving aside the issue of medication, no severity of illness or indeed abnormal movement scales are given, so we have no idea as to how sick these patients actually are. Instead we are told that a “subjective impression” of their “stress” was documented using a seven-point clinical global impression (CGI). The authors state that it is “similar to the Global Assessment Scale,” but there are no references provided that indicate it has been adequately validated. In contrast, in a recent study using DSM-4 criteria and well-validated scales (Brief Psychiatric Rating Scale and Schedule for the Assessment of Negative Symptoms & Abnormal Involuntary Movement Scale), we found no association between severity of illness or abnormal movements related to fasting insulin, glucose, or insulin resistance (2), indicating the acute presentation was not responsible for the glucose dysregulation observed in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia.

In Table 1 we are told that their mean \pm SD age was 39 ± 10.5 years but the age range was 19–37 years. How can the average age be higher than the maximum age range given? The range of the BMI was from 16.0 to 40.1 kg/m², which means that some patients were potentially anorexic and others were morbidly obese. Was it really appropriate to measure such metabolic parameters in patients with such vastly differing BMIs? Lastly, in Table 1 we are told that patients had a host of cardiovascular risk factors and diseases. Is it not likely that the insulin insensitivity and abnormal β -cell function was present

many years before the time of admission as some of the “background diseases” are consequent upon having problems with glucose regulation?

Table 2 clearly shows that patients were most insulin sensitive on admission and following discharge, least sensitive with corresponding changes in β -cell function, and that fasting plasma glucose levels did not vary throughout the study, which would indicate that treatment with typical antipsychotic medication may have contributed to their findings. However, if on admission, patients were divided into “low and high” categories according to their CGI scores, significant differences began to emerge. The “low and high” scores were either ≤ 6 or > 6 (the maximum being 7), respectively. Therefore, the authors compared the most extremely ill with all of the other patients. The cutoff figures were picked arbitrarily with no scientific reasons given for doing so. Furthermore, we were not told how many patients fit into each category. From a statistical perspective, the correlation coefficient for CGI and insulin was $r = 0.37$ and for CGI and fasting blood glucose was 0.47; the respective r^2 values are 0.22 and 0.14, implying that 71% of the variance cannot be explained by these findings. Namely, that “acute psychotic stress” was not primarily responsible for their results. Indeed, we are told later in the RESULTS section that there was a negative correlation between insulin sensitivity and “psychotic stress” on admission, but we are not given any r value or indeed any indication of the numbers of patients in each group, making it impossible to judge what real significance these findings have.

The authors state in the CONCLUSIONS that prestudy medications cannot explain their findings because atypical antipsychotics were not used. However, typical antipsychotics have been implicated in the abnormal glucose regulation seen in schizophrenia, as the authors themselves state. In addition, we are not told how long patients were free of their medications before admission, as certain intramuscular preparations can have effects for many months after their last administration. Finally, the importance of chronic stress as a potential pathogenetic mechanism in the development of type 2 diabetes in schizophrenia is evident; however, the results presented by Shiloah et al. (1)

do not provide any evidence for acute stress causing such glucose dysregulation.

JOGIN H. TAKORE, PHD

From the Neuroscience Center, St. Vincent's Hospital, Dublin, Ireland.

Address correspondence to Jogin H. Takore, PhD, St. Vincent's Hospital, Fairview, Dublin 3, Ireland. E-mail: jthakore@indigo.ie.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Shiloah E, Witz S, Abramovitch Y, Cohen O, Buchs A, Ramot A, Weiss M, Unger A, Rapoport M: Effect of acute psychotic stress in nondiabetic subjects on β -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 26:1462–1467, 2003
2. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH: Impaired fasting glucose and elevation of cortisol in drug-naïve first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:284–289, 2003

The Effect of Weight Loss on Endothelial Functions in Obesity

Response to Sciacqua et al.

We read with interest the article by Sciacqua et al. (1) showing improvement of endothelial function in healthy obese subjects (no sex specified) after short-term (12–16 weeks) weight loss. By adopting a low-calorie diet associated with exercise, only two-thirds of the subjects enrolled in the study were able to achieve a reduction of at least 10% of initial weight (due to a high drop-out rate). In these subjects, maximal vasodilator response to the highest dose of acetylcholine increased from 211 to 358% of baseline, indicating improved endothelium-dependent vasodilation. The choice of obese subjects without known additional risk factors was the right one to make, thus avoiding the many possible confounders affecting endothelial function.

However, we disagree with the conclusions of the authors that “this is the first study to prospectively evaluate the effects of weight loss and physical activity on endothelium-dependent vasodilation of obese normotensive subjects,” as our study of a multidisciplinary program, including low-calorie Mediterranean-type diet, exercise, and behavioral and nutri-

tional counseling in obese women, was published earlier (2). In that study, we performed the first long-term prospective evaluation of the effect of weight loss on endothelial functions and circulating markers of vascular inflammation in 56 obese but otherwise healthy women (2). After 12 months, the women lost at least 10% of their initial weight (-9.8 ± 1.5 kg [range 7.5–13]) and increased their physical activity from 46 ± 12 to 131 ± 29 min/week. All of this was associated with improved endothelial functions as assessed by the hemodynamic (blood pressure decrease) and rheologic (platelet aggregation response to ADP) responses to L-arginine (3 g i.v.), the natural precursor of nitric oxide (3). Moreover, the raised circulating concentrations of proinflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor- α) and intracellular and vascular cell adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1, respectively) that the obese women had at baseline were significantly reduced after weight loss.

The pathogenesis of endothelial dysfunction in obesity remains uncertain; the relative roles of insulin resistance, circulating nonesterified fatty acids, or adipocyte-associated cytokines are being delineated. For example, both nonesterified fatty acids (4) and interleukin-6 or tumor necrosis factor- α (5) can induce vascular dysfunction and insulin resistance. In obese individuals, circulating nonesterified fatty acids and proinflammatory cytokines are increased, which may explain, at least in part, their increased cardiovascular risk. We have also shown that a long-term (2 years) multidisciplinary program aimed to reduce body weight through lifestyle changes in obese women was associated with reduction of insulin resistance and increased adiponectin concentrations (6). Because adiponectin possesses anti-inflammatory properties and improves glucose tolerance (7), hypo adiponectinemia may contribute to the low-grade inflammation and the insulin resistance that characterize human obesity. Thus, the increased cardiovascular risk of obese people may be seen as the result, at least in part, of increased inflammatory stimuli and decreased anti-inflammatory mechanisms.

KATHERINE ESPOSITO, MD
CARMEN DI PALO, MD, PHD
RAFFAELE MARFELLA, MD, PHD
DARIO GIUGLIANO, MD, PHD

From the Department of Geriatrics and Metabolic Diseases, Center for Obesity Management, Second University of Naples, Naples, Italy.

Address correspondence to Katherine Esposito, MD, Center for Obesity Management, Policlinico della Seconda Università di Napoli, Piazza Miraglia, 80138 Napoli, Italy. E-mail: katherine.esposito@unina2.it.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, Sesti G, Perticone F: Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 26:1673–1678, 2003
2. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D: Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 105:804–809, 2002
3. Giugliano D, Marfella R, Terrazzo G, Acampora R, Nappo F, Ziccardi P, Coppola L, D'Onofrio F: L-arginine for testing endothelium-dependent vascular functions in health and disease. *Am J Physiol* 273:E606–E612, 1997
4. Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD: Weight loss and endothelial function in obesity (Editorial). *Diabetes Care* 26:1927–1928, 2003
5. Bhagat K, Balance P: Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 96:3042–3047, 1997
6. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D: Effect of weight loss on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 289:1799–1804, 2003
7. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin: its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 34:469–474, 2001

Modem Transmission of Glucose Values Reduces the Costs of and Need for Clinic Visits

Response to Chase et al.

We found the article by Chase et al. (1) very interesting. Obviously, other authors share our worries concerning fewer clinic visits and less

costs for diabetic patients because they are dramatically increasing in number. We presented (2) and published (3) a study on the same subject but used a somewhat different technique for transmitting glycemic values from the patient to the diabetologist. Our patients sent their encrypted data via e-mail. The glycemic controls were performed with a Onetouch Profile meter connected to In-touch software (Lifescan) on a personal computer. This system seems more flexible than the Acculink modem because the patients could provide comments with their data. The same method was used for a reaction in which the diabetologist was able to immediately respond when he received the results. In our study, the initial and final HbA_{1c} values were not different. The actual meters do not allow for easy introduction of insulin dosages, and this important information should be sent by the patients so that they can receive advice regarding treatment. We think this is a drawback in our methods. In conclusion, modem transmission of blood glucose values help diabetic patients maintain good glycemic control at fair cost, but it has to be improved to achieve better feedback.

LEON PERLEMUTER, MD
BERNARD YOMTOV, MD

From the Diabetes Department, CHU Henri Mondor, Creteil, France.

Address correspondence to Bernard Yomtov, MD, 114, Rue de Paris, 94220 Charenton, France. E-mail: bernard.yomtov@netcourrier.com.

© 2003 by the American Diabetes Association.

References

1. Chase HP, Pearson JA, Wightman C, Roberts MD, Oderberg AD, Garg SK: Modem transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits. *Diabetes Care* 26:1475–1479, 2003
2. Perlemuter L, Yomtov B: Email sending of self blood glucose monitoring (SBGM): data and feedback among type 1 diabetic patients (IDDM) (Abstract). *Diabetes* 50 (Suppl. 2):A254, 2001
3. Perlemuter L, Yomtov B: Feasibility and usefulness of dedicated software and e-mail for self-monitoring blood glucose in treating diabetes. *Diabet Med* 19:701–702, 2002

Modem Transmission of Glucose Values Reduces the Costs of and Need for Clinic Visits

Response to Perlemuter and Yomtov

We thank Perlemuter and Yomtov (1) for their comments in this issue of *Diabetes Care* regarding our article (2). It seems that their previous study (3) and our study show similar results. They did not provide the ages of their participants, but “nine men and one woman” are mentioned, and our suspicion is that these subjects were a bit older than those in our population. It was also not stated if the subjects had type 1 or type 2 diabetes, though the latter seems likely. As our study dealt specifically with people 15–20 years of age with type 1 diabetes, it is likely that the two experiences are complementary. The main difference between our studies is in the response method, e-mail versus telephone. There are advantages to both methods. E-mail saves time when compared with the necessary repeat phone calls when people are not at home. The telephone allows person-to-person contact in which questions and answers can be used to reach a conclusion. It is also not as limited in dealing with the drawback mentioned by Perlemuter and Yomtov, that of dealing with emergencies. Currently, our clinic staff very effectively handles 20–30 calls per day related to ketones (4) or hypoglycemia. Subjects currently using e-mail switch to telephone calls for emergencies. A major goal of our study was to determine if e-mail communication could reduce the need for clinic visits for some subjects, and this was shown to be the case. We certainly agree that the electronic transmission of medical data is feasible and beneficial.

H. PETER CHASE, MD

From the Department of Pediatrics, Barbara Davis Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado.

Address correspondence to H. Peter Chase, MD, Department of Pediatrics, Barbara Davis Center, University of Colorado Health Sciences Center, 4200 East 9th Ave., B140, Denver, CO 80262. E-mail: peter.chase@uchsc.edu.

© 2003 by the American Diabetes Association.



References

1. Perlemuter L, Yomtov B: Modem transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits: response to Chase et al. (Letter). *Diabetes Care* 26:2969, 2003.
2. Chase HP, Roberts MD, Pearson JA, Oderberg AD, Wightman C, Garg SK: Modem transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits. *Diabetes Care* 26:1475–1479, 2003
3. Perlemuter L, Yomtov B: Feasibility and usefulness of dedicated software and e-mail for self-monitoring blood glucose in treating diabetes (Letter). *Diabet Med* 19:701–702, 2002
4. Travaglini MT, Garg SK, Chase HP: Use of insulin lispro in the outpatient management of ketonuria. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:672–675, 1998

Circulating insulin antibodies: influence of continuous subcutaneous or intraperitoneal insulin infusion, and impact on glucose control

R. P. Radermecker^{1*}

E. Renard²

A. J. Scheen¹

¹*Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Liège, University of Liège, Liège, Belgium*

²*Division of Endocrinology, Lapeyronie Hospital, CHU Montpellier, Montpellier, France*

*Correspondence to:

R. P. Radermecker, Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Sart Tilman, University of Liège, B-4000 Liège, Belgium.
E-mail: regis.radermecker@ulg.ac.be

Summary

The purification of animal insulin preparations and the use of human recombinant insulin have markedly reduced the incidence, but not completely suppressed, the development of anti-insulin antibodies (IAs). Advances in technologies concerning the mode of delivery of insulin, i.e. continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), continuous peritoneal insulin infusion (CPII) and more recently inhaled insulin administration, appear to significantly increase circulating levels of immunoglobulin G (IgG) anti-IAs in diabetic patients. However, the increase is usually moderate and mostly transient as compared to previous observations with poorly purified animal insulin preparations. The clinical impact of these circulating anti-IAs remains unclear. Nevertheless, several studies have suggested that antibodies could retard insulin action, leading to a worsening of postprandial hyperglycaemia and/or serve as a carrier, thus leading to unexpected hypoglycaemia. CPII may be associated with more marked and sustained increase in IAs levels, possibly related to the use of an unstable insulin and the formation of immunogenic aggregates of insulin. The possible clinical consequences of these high levels of IAs remain to be evaluated because a low-glucose morning syndrome or severe insulin resistance with ketone bodies production have been reported in some cases. In conclusion, even if CSII and CPII may promote the development of circulating IAs, this increase does not lead to immunological insulin resistance, compared to that previously described with animal non-purified insulin preparations, and seems to have only marginal influence on blood glucose control or complications in most diabetic patients. Copyright © 2009 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords CSII; continuous peritoneal insulin infusion; immunology; insulin antibodies; insulin pump; insulin resistance

Introduction

Insulin pumps raise increasing interest [1] because they can help improve blood glucose control when compared to multiple daily insulin injections [2,3]. Furthermore, insulin pumps augment patient's comfort and quality of life, especially when delivering short-acting insulin analogues [4,5]. However, continuous insulin infusion, either using the subcutaneous route (CSII) [6] or the peritoneal route (CPII) [7], may increase the risk of developing insulin antibodies (IAs). Immunological reactions to insulin are various and may include insulin allergy, lipodystrophy, brittle diabetes, insulin resistance and autoimmune insulin syndrome [8,9]. We previously analysed the effects of CSII, particularly combined with the use of short-acting

Received: 8 August 2008

Revised: 29 December 2008

Accepted: 9 March 2009

insulin analogues, on insulin hypersensitivity reactions ('insulin allergy') [10]. The specific topic of cutaneous lipodystrophies while using CSII and/or insulin analogues has also been reviewed recently [11]. Factors that can increase susceptibility to humoral responses to exogenous insulin are numerous, including insulin formulation, although the mode and site of insulin delivery appear to play a major role [9,12]. Inhaled insulin was recently shown to be associated with increased IA circulating levels [13]. However, because inhaled insulin was withdrawn from the market soon after its launch, the IA increase associated with this mode of insulin administration will not be further developed here (see previous reviews [14,15]).

In the present article, we will analyse the possible influence of two particular modes of continuous insulin administration, CSII or CII, on the development of circulating IAs, a condition that potentially may interfere with the blood glucose control. This may be of interest because it occurs precisely in diabetic patients for whom such more sophisticated modes of insulin delivery have been selected in order to optimize blood glucose control.

Clinical significance of insulin antibodies

Before the use of purified animal insulin and more recently of human insulin preparations or insulin analogues (so-called 'modern insulins'), injections of animal non-purified insulin led to the formation of high levels of IAs in most diabetic patients [16,17]. Several complications were described in relation to IA formation, among which insulin allergy reactions [10] and cutaneous lipodystrophies, especially lipoatrophy reactions [11]. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous (SC) insulin therapy were reported recently [18]. Furthermore, IAs were rapidly suspected to be associated with insulin resistance [19–23] and with brittle diabetes [24]. However, interpretation of these investigations is often limited by uncontrolled observations, individual case reports or only small sample sizes, as well as non-standardized IA measurement methods [9].

Although both the prevalence and the levels on IAs have decreased since the use of purified and human insulin preparations, numerous insulin-treated diabetic patients still have circulating IAs [16,25]. The use of insulin analogues may also be associated with the formation of IAs [26,27], although some *ex vivo/in vitro* observations of binding characteristics and cross-reactivity of IAs were in support of the concept that insulin analogues may be less immunogenic than human insulin [28]. *In vivo*, the immunogenic profile of patients treated with insulin lispro was comparable to that of patients treated with recombinant human insulin [29–31], and a comparable antibody response to insulin was also reported with insulin aspart or human insulin in children

and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes [25]. In clinical practice, up to 80% of people treated with SC human insulin may develop IAs [32,33]. Anecdotal cases of resistance and allergy to recombinant human insulin have been described [34]. Specificity of immunoglobulin E and immunoglobulin G (IgG) against human (recombinant DNA) insulin in insulin allergy and resistance has been reported [35]. Alternatively, severe hypoglycaemic reactions have been associated with the presence of IAs in diabetic patients, even in the era of human insulin [36]. Mechanisms and clinical data on relationships between IAs and various glycaemic parameters (insulin resistance, metabolic control, insulin dose requirements, hypoglycaemia) have been reviewed recently [9]. Surprisingly, both increased glycaemic stability and instability have been attributed to the presence of IAs. Hypothetically, IAs could affect the pharmacokinetics of the exogenously administered insulin by several mechanisms, which could either enhance or reduce the pharmacodynamic response, as described below [37–39].

Prolongation of insulin action and risk of hypoglycaemia

Antibodies could enhance and prolong the pharmacodynamic action of insulin by serving as a carrier, thus leading to unexpected hypoglycaemia [36] and brittle diabetes [24]. Prolonged fasting hypoglycaemia due to IAs was documented in a patient with type 2 diabetes treated with insulin, who had inappropriate plasma free-insulin levels and extremely high IA levels; in this case report, the authors had the possibility to assess the effect of insulin withdrawal on insulin–antibody binding kinetics [40]. In a recent study, insulin binding to antibodies >15% appeared to be a strong risk factor for inexplicable severe hypoglycaemias in type 1 diabetic children [41]. It must be presumed that antibodies first bind the insulin in circulation and then later dissociate from the insulin, allowing activation of cellular insulin receptors. While it was not clear that consistent affinity/binding capacity profiles can distinguish IAs in patients with and without hypoglycaemia syndromes [9], some progress has been reported recently [36,42]. For instance, insulin-receiving individuals with high IA levels and recurrent hypoglycaemia were shown to have a higher dissociation constant for insulin measured by surface plasmon resonance than monoclonal antibodies to human insulin [42]. In addition, many patients with type 1 diabetes have impaired glucose counter-regulation due to multiple defects in counter-regulatory hormone secretion, and the risk of severe hypoglycaemia was shown to be associated with increased IA binding, which prolonged the half-life of insulin [43,44]. Prolonged dissociation of IA complexes should result in a measurable prolongation of the duration of insulin action as suggested by earlier studies [36,45]. However, one study demonstrated that the prolonged action of SC-injected regular human insulin in

diabetic patients is not related to the effect of circulating insulin IAs [46]. Nevertheless, the results of this rather old study may be questionable because it concerned a rather small number of patients with undetermined diabetes. More recent observations with insulin analogues have shown that, despite elevated total, but not free, insulin aspart profiles in individuals with high IA levels, similar insulin pharmacodynamics and long-term glycaemic control were observed in patients treated with multiple daily SC injections of biphasic insulin aspart 30, whatever the IA levels (high *versus* low) [47]. Similarly, no significant pharmacodynamic interferences of high IAs levels were detected in patients with type 1 diabetes treated with inhaled insulin [48].

Reduced insulin action and risk of hyperglycaemia

IAs could also reduce insulin action by neutralization, thus leading to decreased glycaemic control and increased insulin dosage [49,50]. Indeed, one of the most recognized effects of IAs is that they can buffer the action of injected insulin [51]. The ability of IAs to buffer fluctuations in insulin levels might well be beneficial in some circumstances, for example, in stabilizing overnight blood glucose control levels. However, the same phenomenon would be expected to neutralize clinical attempts to improve control by adjustment of insulin dosage. Patients with markedly elevated serum insulin-binding capacity may have not only altered insulin metabolism but also reduced biological responses to administered insulin [37]. The availability of administered insulin for interaction with tissue insulin receptors may be affected, thus leading to decreased glucose utilization in insulin-treated diabetic patients [52]. After SC insulin injection, initial rates of increase of plasma free-insulin may be reduced, time to peak free-insulin level may be retarded, half-life of free insulin may be prolonged and return to baseline plasma free-insulin levels may be delayed [53]. This effect has been described after SC injection of both regular [54,55] and NPH [56,57] insulin preparations. However, most studies showed no correlation between IA levels and glucose control, usually measured as glycated haemoglobin or average glycaemia [9].

This concern was mainly studied in the early 1980s when many patients were switched from animal to human insulin preparations. Evidence suggests that IA-positive patients who switched from animal insulin to a less immunogenic preparation can experience reduced dose requirements in concert with declining IA levels, or that switching insulin preparations could result in declining IA levels without decreased insulin dose requirements. However, common observations from clinical practice showed that insulin requirements fall usually to only a small extent when patients were transferred from animal insulin to human insulin. *In vitro* studies have shown that most, if not all, IAs from diabetic patients treated with

animal species insulin preparations also react, at least partially, with human insulin [58].

Very high IA titres have been associated with insulin resistance, reflected by an increase in insulin requirement [22,23]. However, only a very small proportion of insulin-treated diabetic patients will develop immunological insulin resistance. In most patients, the presence of IAs results in increased total serum insulin concentration but does not necessarily affect serum-free insulin level and has very little effect, if any, on glycaemic control [47,59]. Most studies showed no relationship between IAs and changes in insulin dose requirements [9]. However, in a recent study, immune-reactive insulin levels were strongly correlated with IA levels, and elevated fasting immune-reactive insulin levels were an independent risk factor for coronary heart disease in insulin-treated older adults [60].

IAs and continuous subcutaneous insulin infusion

CSII therapy has proven its potential to improve blood glucose control [1–3]. Indeed, this mode of insulin administration provides a more favourable profile of insulin pharmacokinetics, which more closely mimics physiology [61]. However, in an animal model (rabbits), CSII resulted in significantly higher IA production than bolus injection [62]. Various parameters may influence insulin immunogenicity during CSII, including the insulin species, the insulin diluting solution, the materials of which the insulin devices were made, the incubation time of insulin in a syringe and the exposure of insulin to high temperature and numerous vibrations. Especially, the use of insulin pumps may promote aggregation of insulin in contact with different materials [63] and aggregation can clearly affect insulin immunogenicity [9]. For instance, insulin aggregates are present in the circulation of diabetic patients being treated with insulin, and antibodies that bind to insulin dimers have been demonstrated [64,65]. Therefore, considering what we previously described on the potential influence of IAs on blood glucose daily profile, the benefits of CSII therapy might be attenuated, with higher risks of unexpected hypoglycaemia or hyperglycaemia, unless the best possible control of these factors is achieved.

Effects of CSII on IA formation

Controversial observations have been reported about the influence of CSII on the development of IAs in patients with type 1 diabetes. All studies concerned the use of human insulin. Surprisingly only indirect observations, and no specific data on IAs, are available when ultrashort-acting insulin analogues are used in the pump, despite the fact that these 'modern insulins' are now recognized as the gold standard insulin preparations for CSII therapy [4,5].

Table 1. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on circulating insulin antibodies (IA)

Reference	<i>n</i>	Insulin type	Duration (months)	IA before	IA after CSII
Beck-Nielsen <i>et al.</i> [66]	11	Porcine	6	0.25 ± 0.47 mU/mL	0.21 ± 0.27 mU/mL
Beck-Nielsen <i>et al.</i> [67]	13	Porcine	6	0.22 ± 0.42 mU/L	0.18 ± 0.27 mU/L
Henrivaux <i>et al.</i> [70]	21	Porcine	32	0.79 ± 0.26 mU/mL*	1.43 ± 0.49 mU/mL*
Scheen <i>et al.</i> [76]	3	Human	48	0.31 ± 0.02 mU/mL	7.42 ± 0.25 mU/mL
Dahl-Jorgensen <i>et al.</i> [6]	14	Porcine	12	20.1 ± 4.4%	28.3 ± 5.1%
De Beaufort <i>et al.</i> [69]	15	Human	24	0.07 ± 0.02 mU/mL	0.11 ± 0.03 mU/mL
Jeandidier <i>et al.</i> [77]	11	Hoe21PH	6	24.3 ± 8.5%	24.9 ± 8.5%
				3.8 ± 0.8 U/ml	4.1 ± 0.7 U/ml

Data are indicative as IA assays (RIA/ELISA) and modes of expression of IA results (mU/mL or % of binding; B0/T) are different between studies.

**p* < 0.05. In four patients, increase from 1.03 ± 0.40 to 4.67 ± 0.87 mU/mL.

Effects of CSII delivering human insulin on IA formation

Most studies reported no or only minor changes in IA levels during CSII therapy with human insulin (Table 1) [66–68]. In a paediatric population, CSII was associated with only a modest increase of IAs, which was, however, less marked than that observed in diabetic children treated with conventional SC therapy [69]. Other studies noticed only a moderate increase on average [6]. Nevertheless, some patients may show an unexpected increase [70]. However, this possible problem is ignored in most instances. As examples, in a comprehensive review [71] as well in two recent meta-analyses [2,3] of trials with insulin pump therapy, the possible concern of increased IAs with CSII was not considered. Similarly, although several studies were dealing with the potential deleterious role of IAs during pregnancy, even in the human insulin era [72,73], and several others focused on the potential interest of CSII to improve glycaemic control during pregnancy [74,75], to our knowledge no single report considered the possible development of IAs in CSII-treated pregnant women.

In some reports, the precise role of CSII on increased or decreased levels of IAs may be difficult to individualize because of the presence of confounding factors. For instance, in a 1-year trial with purified porcine insulin, modestly increased IA responses were observed with CSII versus conventional insulin therapy [6]. However, such an increase was also observed with multiple daily injection therapy, so that the role of CSII in the development of IAs remains hypothetical [6]. Furthermore, the study, which was performed with animal insulin, has not been repeated with human insulin [9]. In contrast, in an anecdotal report, human insulin delivered by CSII considerably reduced the antibody formation in two patients with type 1 diabetes and improved metabolic control [78]. However, this effect probably resulted more from the shift from animal to human insulin rather than from the use of CSII *per se*. The same phenomenon is the most likely explanation for the marked reduction in IA levels observed after 1 year CSII in another case report [79].

Effects of CSII delivering ultrashort-acting insulin analogues on IA formation

The presence of IAs to covalent aggregates of insulin in blood of diabetic patients using animal or human

insulin is known for several decades [64,65]. One could hypothesize a lower risk of aggregates, and thus of IAs, with the use of short-acting insulin analogues (lispro, aspart, glulisine) [26]. Insulin lispro has been shown to be stable in insulin infusion systems such as portable pumps [80]. Storage in the plastic pump reservoir under temperature and vibration conditions simulating worst case conditions during clinical use for CSII did not affect the stability or potency of insulin aspart significantly [81]. Two recent reports comparing *in vitro* insulin aspart and insulin glulisine used for CSII concluded that the physical stability against fibrillation and isoelectric precipitation, assessed *in vitro*, was reduced for insulin glulisine as compared to insulin aspart [82,83]. A higher rate of formation of biologically inactive high-molecular-weight proteins was observed for glulisine insulin [82]. Resistance to isoelectric precipitation for insulin aspart may be explained by the lower pH and higher amount of acid required to induce isoelectric insulin precipitation [83]. The latter phenomenon may alter the pharmacokinetic properties of the insulin and could lead to occlusion of the infusion catheter during CSII. However, an *in vivo* study comparing insulin glulisine and insulin aspart showed similar results regarding low catheter occlusion rates, infusion site reactions, HbA_{1c} levels and hypoglycaemic episodes [84]. Therefore, further studies are required to elucidate the potential clinical relevance of possible differences between insulin lispro, insulin aspart and insulin glulisine when delivered with portable pumps. Although short-acting insulin analogues are considered as the best option for CSII therapy [4,5], to our knowledge, no study specifically investigated the development of IAs during CSII when delivering either lispro, or aspart, or glulisine insulin analogues as compared to regular human insulin [85].

Effects of IA on glucose control in CSII-treated patients

The role of IAs in CSII-treated patients on metabolic control remains controversial [50,86]. They might play the role of reservoir in certain circumstances and, for instance, dampen the metabolic deterioration occurring after CSII interruption [87]. Preliminary observations

from our group have suggested that increases in plasma glucose and 3-OH-butyrate levels following a 6-h nocturnal interruption of CSII are significantly reduced in three type 1 diabetic patients with high levels of IAs as compared to conditions with low circulating levels of IAs (Figure 1) [76]. These findings were confirmed in a later study that compared metabolic deterioration following a 6-h morning CSII interruption in five type 1 diabetic patients with high and in five patients with low IAs [88]. Plasma levels of IAs correlated inversely with final glycaemia and non-esterified fatty acid concentrations, confirming that IAs may play a role in slowing metabolic deterioration after CSII interruption.

Alternatively, the presence of a high level of circulating insulin-binding IgG (8.16 mU/mL, presumably resulting

from the previous use of bovine-zinc insulin preparation) in a woman treated with CSII has been shown to be associated with impaired metabolic control [79]. During the next 3 h following a breakfast test, blood glucose level rose from a baseline value of 5.7 to 12.5 mmol/L despite the pre-meal insulin bolus (11 IU Actrapid MC), while the serum free-insulin level increased only gradually. One year later, at a time when the serum concentration of IA had fallen to 2.52 mU/mL, the serum free-insulin level rose sharply after the administration of the same pre-meal insulin bolus, and glycaemia remained almost normal throughout the breakfast test. The impaired metabolic response to regular insulin in the presence of high concentration of circulating IgG₁ in this CSII-treated woman is in accordance with other reports after SC insulin injection [45,89].

Besides these pharmacokinetic/pharmacodynamic data, it should be recognized that there is little evidence to suggest that the presence of IAs during CSII therapy affects glucose control, insulin dose requirements and incidence of hypoglycaemia in clinical practice. The main question whether high levels of IA observed in some CSII-treated patients have any metabolic consequences, i.e. moderate postprandial glycaemia, unexpected severe hyperglycaemia and occasional low morning syndrome, remains without clear answers yet.

IAs and continuous intraperitoneal insulin infusion

Several studies have demonstrated the feasibility of using implantable programmable insulin pumps and the intraperitoneal (IP) route for insulin delivery [90–95]. The main advantage of this route is that it restores the physiological insulin gradient between the portal vein and the peripheral circulation. Interestingly, SC insulin resistance has been shown to be successfully circumvented in the long term by peritoneal insulin delivery from an implantable pump in four diabetic patients [96]. However, the immunogenicity of peritoneal insulin delivery has been shown in animal studies [97] as well as in humans treated by IP insulin from implanted or external pumps [98–101] (Table 2).

Effects of CPII on IA formation

Noteworthy, an average two- to three-fold increase of circulating IAs detected by a radioimmuno-electrophoretic method has been reported after 6 to 84 months of IP insulin delivery from external pumps according to the use of U-40 acidic porcine insulin or U-100 neutral porcine insulin, respectively [99]. Patient response was, however, heterogeneous, including a subset of non-responders.

From the late 1980s, implantable pumps used semi-synthetic, Genapol-stabilized HOE 21PH insulin [103]. A

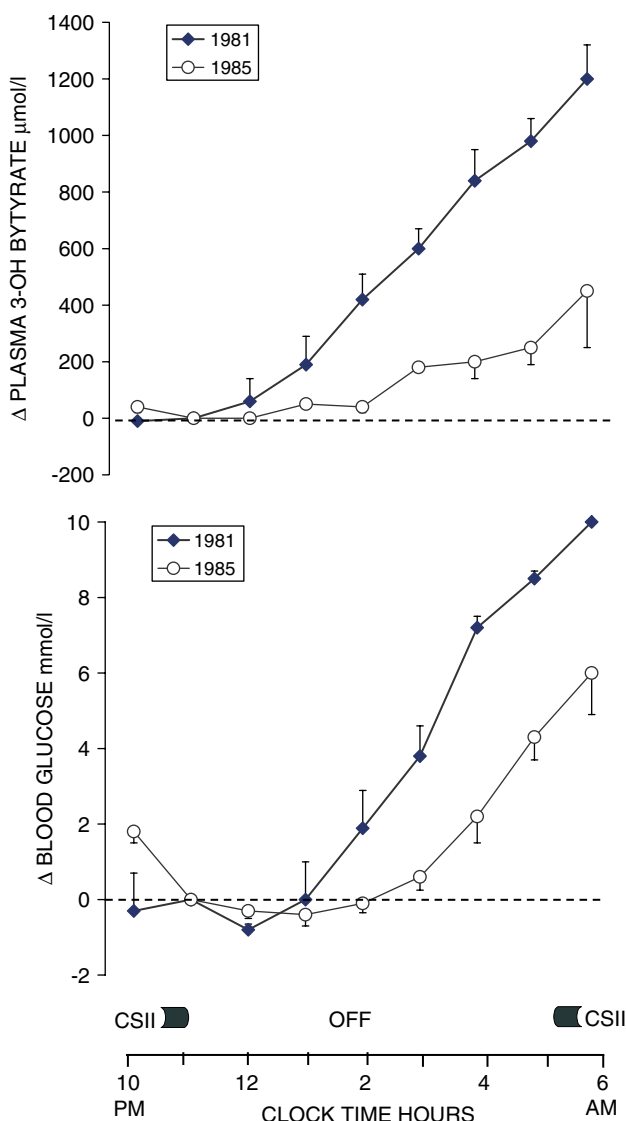


Figure 1. Anti-insulin antibodies and metabolic deterioration after 6-h nocturnal interruption (OFF) of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Results are mean (\pm SEM) of three type 1 diabetic patients. 1981: low IA levels before CSII (0.31 ± 0.02 mU/mL); 1985: high IA levels after 4 years of CSII (7.42 ± 0.25 mU/mL) (Reproduced from Ref. [76], Scheen *et al.* 1986, with permission)

Table 2. Effects of continuous peritoneal insulin infusion (CPII) from implanted pumps (using HOE 21PH insulin in all French trials) on circulating insulin antibodies

Reference	Number of cases <i>n</i>	Duration of follow-up (months)	Insulin antibody levels	
			Baseline	Final
Olsen <i>et al.</i> [100]	25	36	2 ± 2 μU/mL*	109 ± 261 μU/mL*
Jeandidier <i>et al.</i> [101]	62	24	3.1 (0–26)%**	8.3 (0–49)%**
Jeandidier <i>et al.</i> [77]	13	6	21.8 ± 6.7***	41.8 ± 6.9%***
Lassmann-Vague <i>et al.</i> [7]	17	24	4.1 ± 0.7 U/mL	17.5 ± 4.6 U/mL
Duckworth 1998 [102]	52	12	25.4 ± 16.2%**	48.7 ± 25%**
			7 ± 23%	4 ± 10%

Data are indicative as IA assays (RIA/ELISA) and modes of expression of IA results (concentration or % of binding; B0/T) are different between studies Mean ± SD [except for Jeandidier *et al.* [101]: mean (range)]. **p* < 0.002; ***p* < 0.001; ****p* = 0.005.

first report on IAs, measured by a radioimmunoassay (RIA) technique while using this insulin formulation, identified two groups of patients among a series of 25 type 1 diabetic subjects treated for 3–6 years: responders (11 patients) and non-responders (14 patients) [100]. The increase of IAs in responders was slow over an average duration of 22 months, and was followed by a spontaneous decrease of IA levels regardless of whether IP therapy went on or not. Shortly after this report, an increase of IAs was similarly observed (also using a RIA) in about half the cases of a series of 62 type 1 diabetic patients treated by the same formulation of IP insulin used in several pump models [101]. A recent report from the same group showed the persistence of these high levels of IAs up to 5–6 years [104]. To assess whether HOE 21PH was by itself immunogenic, IA levels were monitored while this insulin was infused by the SC or IP route using wearable or implanted pumps, respectively. It appeared that only IP delivery was associated with an increase of IAs, suggesting that the route or the delivery mode rather than the insulin was immunogenic [68]. A recent report from the French EVADIAC group found that IA levels were significantly higher in CPII insulin-treated than in CSII-treated patients (32.9% versus 20.2%; *p* < 0.0001) [77].

Increased IA levels have also been detected by both RIA and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods in a series of 17 type 1 diabetic patients treated by implantable pumps using the IP route and HOE 21PH insulin [7]. Although no distinction was made between responders and non-responders, the standard deviation of IA levels was broad. IAs increased as soon as the third month after implantation, and this increase was sustained throughout the study period, up to 24 months. No clinical manifestations were associated with high IAs. However, an unusual occurrence of autoimmune hyperthyroidism was suspected, which might suggest that immunogenicity of IP insulin delivery could be not specifically oriented against insulin [105]. Nevertheless, this fear was confirmed neither in a further study on 26 CPII-treated diabetic patients [106] nor in a larger EVALUATION dans le Diabète des Implants Actifs (EVADIAC) report on 154 patients treated with implantable pumps compared to matched CSII-treated patients [77].

Current hypotheses suggest that the IP route of administration or insulin modifications due to insulin storage in implantable devices might explain the observed antigenicity of insulin in some patients. Several immunogenic factors may be considered to understand this phenomenon: (1) HOE 21 PH insulin formulation itself (although its SC infusion does not increase IA levels, as already mentioned); (2) peritoneal route since the peritoneum is a macrophage-rich area, which may promote lymphocyte activation and antibody production; and (3) insulin aggregates formed in the pumping mechanism, which have been shown as strongly immunogenic [68,104,107]. Of note, this immune reaction was very variable among patients, ranging from null to massive. Currently, the only identified factor associated with IA response appears to be the initial IA level before implantation: indeed, the increase of antibodies during CPII was tightly related to pre-existing IA levels [100,101]. Therefore, it may be recommended that IA levels be measured prior to considering CPII in order to avoid the implantation of a pump in patients with very high IA levels.

The competitive binding of insulin between patient sera and eight monoclonal IAs produced in mice that recognized various conformational epitopes of the insulin molecule has been studied in order to analyse the epitopic specificity of IAs produced by type 1 diabetic patients when treated by SC or IP infusion from wearable or implantable pumps [108,109]. Despite similar average IA levels, the sera from patients treated by the IP route competed more homogeneously with the monoclonal antibodies. Data suggested that epitopic specificity of IAs produced by patients with implantable pumps might differ from that of IAs produced with SC insulin delivery. Moreover, antigenicity of insulin appears higher when IP insulin is delivered from implantable rather than from wearable pumps. It was speculated that the conformational modifications of the insulin molecule in implantable pumps might account for the production of specific IAs, maybe in relationship with the formation of insulin aggregates [64]. Whether the affinity to insulin of these antibodies could be lower and consequently promote alterations of insulin

pharmacokinetics responsible for clinical syndromes [39] has not been fully explored yet.

Only one study analysed the formation of IA in patients with type 2 diabetes treated with implantable insulin pump and did not show any increase in IA circulating levels as compared to multiple daily insulin SC injections [102].

Effects of IA on glucose control in CII-treated patients

IA increase in most CII-treated patients has only few outcomes on blood glucose control, although controversial anecdotal observations have been reported. Clinical consequences of high IA levels appeared rather beneficial in one report, because they were associated with reduced insulin requirements and improved metabolic control [99]. Among 11 responders who developed IAs during CII, 4 had a 'low morning syndrome', which consisted in increased daily insulin requirements contrasting with nocturnal hypoglycaemia despite minimal basal infusion rates [100]. Although in these patients this clinical syndrome was associated with high IA concentrations, other patients with similarly high IA circulating levels had no such clinical symptoms. The causal relationship was thus not fully established. During a longer follow-up, the persistence of elevated IAs did not induce significant metabolic consequences, particularly regarding the number of hypoglycaemic episodes [104]. A later published article compared the insulin kinetics and the metabolic changes in CII-treated type 1 diabetic patients with high (>20%) and low (<20%) IA levels [110]. There was a significant negative correlation between IA levels and the value of plasma free-insulin peak ($r = -0.52$, $p < 0.05$). These results highlighted the fact that the presence of high IA levels could reduce plasma free-insulin peaks after an insulin bolus which may lead to impaired post-meal glucose control (Figure 2).

Generally speaking, no clear relationship can be established between blood glucose excursions and plasma IA levels. The 'low morning syndrome' looks as a close phenomenon, with larger amplitude [100,101]. In such cases, post-meal hyperglycaemic swings despite high increase of bolus doses are combined with extended hypoglycaemia during the second half of the night despite a minimal basal rate of insulin delivery. In a study from our group in patients with type 1 diabetes treated with implantable pump and IP insulin infusion, the highest insulin-binding inhibition ratios were found in six patients with nocturnal hypoglycaemia despite low insulin delivery [109]. The role of low-affinity IAs, which are better identified by ELISA assays than by RIA assays, acting as a circulating 'reservoir of insulin' has been suggested to explain these observations [101]. In some cases of 'low morning syndrome', 10–20 mg hydrocortisone at bedtime has been able to reduce the occurrence and the severity of nocturnal hypoglycaemia [111]. Of note, when IP insulin delivery was interrupted, this syndrome usually improved within 3 months [111].

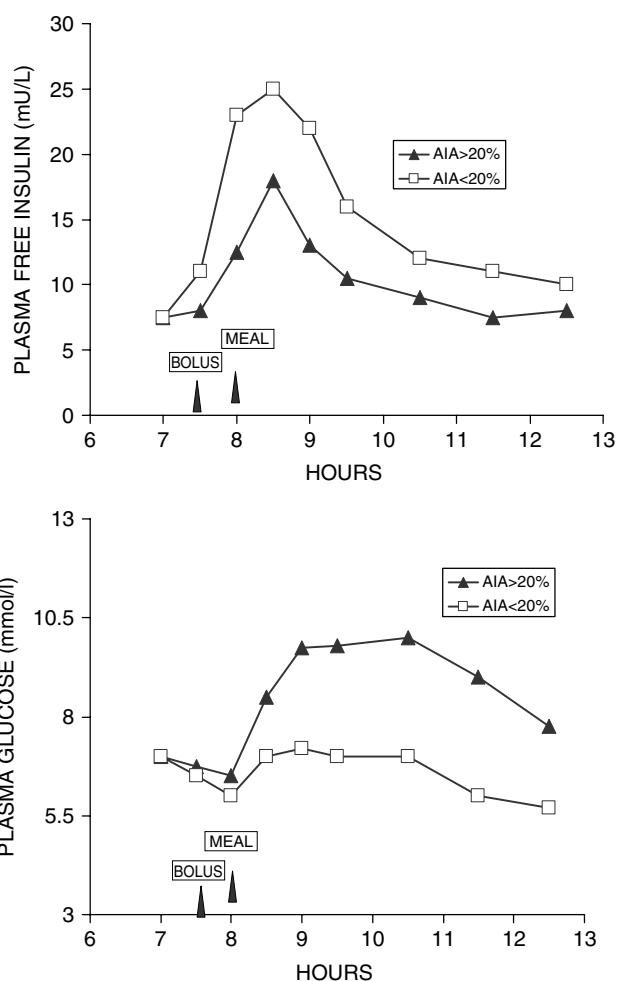


Figure 2. Post-bolus insulin kinetics and post-meal glucose rise in type 1 diabetic patients treated by continuous intraperitoneal insulin infusion: influence of anti-insulin antibodies. Results are expressed as mean \pm SEM of eight patients in each group (Reproduced from Ref. [110], Lassmann-Vague *et al.* 1996, with permission)

Only four patients included in EVADIAC registry showing high IA levels have developed rapid severe insulin resistance, which may lead to ketone bodies production [111]. This phenomenon was solved by various treatments including interruption of IP insulin delivery, or replacement by IV insulin infusion, temporary corticosteroids or IV infused immunoglobulins [112]. Simultaneous decrease of IA levels suggested that insulin resistance was related to the binding of infused insulin to IAs that inhibited insulin action. Although this immune response against insulin does not extend to a more generalized autoimmune reaction, two reported cases of aseptic peritonitis revealed by recurrent catheter encapsulations might also be related to an immune reaction against insulin [113].

In summary, IA production seems indeed promoted by implantable insulin pump treatment and the IP delivery route in a significant subset of patients. Both the evolution and the clinical implications of this phenomenon still deserve specific attention and further studies to draw final conclusions about its outcomes. Finally, because of

the rather limited number of diabetic patients treated with implantable pumps around the world, some caution is required about the possible occurrence of exceptional adverse events.

Conclusions

The development of IAs to exogenous insulin, even when human insulin is delivered, reflects the exquisite sensitivity of the immune system to even minor perturbations and still will be observed until therapeutic insulin can be delivered in a physiological manner. The question as to how IAs affect blood glucose control is difficult to answer for several reasons: (1) the nature of the antigenic stimulus has changed steadily over the years; (2) levels of circulating IAs are much lower since the use of purified and human insulin or even of insulin analogues; (3) IAs are polyclonal with widely differing patterns of avidity and affinity; (4) the insulin-binding sites of the antibodies produced vary from individual to individual, so that the pharmacodynamic effect could be expected to vary from subject to subject in an unpredictable manner; and (5) antibody formation is only one variable among many influencing blood glucose levels. In general, whereas pharmacokinetic differences attributable to IAs may be observed, the pharmacodynamic and clinical effects are rather small in the context of the myriad other factors that influence glycaemic response.

It has been shown that high circulating levels of IAs may interfere with insulin pharmacokinetics, leading a slower increase in plasma insulin levels after the administration of an insulin bolus ('tampon-like effect') and persistent elevated plasma insulin concentrations several hours after the last insulin administration ('reservoir-like effect'). This may result in a worse control of hyperglycaemia soon after insulin administration, contrasting with a higher risk of hypoglycaemia late after insulin delivery. However, with the use of human insulin or new insulin analogues, little proof exists that the development of IAs to exogenous insulin therapy, even when delivered continuously, affects overall glycaemic control, insulin dose requirements and hypoglycaemia episodes.

Both literature survey and our own experience indicate that the continuous administration with insulin pumps increases the risk of development of IAs, at least in some diabetic patients. The risk seems to be higher when using implantable pumps and the IP route rather than using portable pumps and the SC route. Furthermore, experience with the IP route is still limited and insufficient to detect very rare side effects. In contrast, a huge clinical experience is now available with CSII, and the potential risk of developing IAs in the diabetic population treated with portable pumps and SC insulin infusion appears to have very limited clinical consequences. No significant severe immune reactions were described with either mode of continuous insulin delivery, and the reported cases of immunological insulin resistance were exceptional.

Conflict of interest

None declared.

References

- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 593–598.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; **25**: 765–774.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; **51**: 941–951.
- Colquitt J, Toyle P, Waugh N. Are analogues insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; **20**: 863–866.
- 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; **20**: 178–188.
- Dahl-Jorgensen K, Torjesen P, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaenaes O. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-injection therapy in contrast to conventional treatment. *Diabetes* 1987; **36**: 1–5.
- Lassmann-Vague V, Belicar P, Raccach D, Vialettes B, Sodoyez JC, Vague P. Immunogenicity of long-term intraperitoneal insulin administration with implantable programmable pumps. Metabolic consequences. *Diabetes Care* 1995; **18**: 498–503.
- Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979; **2**: 283–295.
- Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev* 2007; **28**: 625–652.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin : effects of continuous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; **23**: 348–355.
- Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogues. *Am J Clin Dermatol* 2007; **8**: 21–28.
- Brange J, Langkjaer L. Insulin formulation and delivery. *Pharm Biotechnol* 1997; **10**: 343–409.
- Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 3287–3294.
- Stoever J, Palmer J. Inhaled insulin and insulin antibodies: a new twist to an old debate. *Diabetes Technol Ther* 2002; **4**: 157–161.
- Fineberg SE, Kawabata TT, Krasner AS, Fineberg NS. Insulin antibodies with pulmonary delivery of insulin. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9**(Suppl. 1): S102–S110.
- Kurtz AB, Nabarro JDN. Circulating insulin-binding antibodies. *Diabetologia* 1980; **19**: 329–334.
- Schernthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; **16**(Suppl. 3): 155–165.
- Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, Bretzel RG. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; **112**: 416–421.
- Lowell FC. Immunologic studies in insulin resistance : The presence of a neutralizing factor in the blood exhibiting some characteristics of an antibody. *J Clin Invest* 1944; **23**: 233–240.
- Skom JH, Talmage DW. The role of nonprecipitating insulin antibodies in diabetes. *J Clin Invest* 1958; **37**: 787–793.
- Berson SA, Yalow RS. The present status of insulin antagonists in plasma. *Diabetes* 1964; **13**: 247–259.

22. Witters LA, Ohman JL, Weir GC, Raymond LW, Lowell FC. Insulin antibodies in the pathogenesis of insulin allergy and resistance. *Am J Med* 1977; **63**: 703–709.
23. Davidson JK, Debra DW. Immunologic insulin resistance. *Diabetes* 1978; **27**: 307–318.
24. Dixon K, Exon PD, Hughes HR. Insulin antibodies in the etiology of labile diabetes. *Lancet* 1972; **1**: 343–347.
25. Holmberg H, Mersebach H, Kanc K, Ludvigsson J, Insulin Aspart Study Group on Immunogenicity. Antibody response to insulin in children and adolescents with newly diagnosed Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; **25**: 792–797.
26. Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care* 1990; **13**: 923–954.
27. Ottesen JL, Nilsson P, Jami J, et al. The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgene mouse model. *Diabetologia* 1994; **37**: 1178–1185.
28. Jaeger C, Winter S, Eckhard M, Hardt P, Brendel MD, Bretzel RG. Binding characteristics and crossreactivity of insulin autoantibodies and insulin antibodies directed to three different insulin molecules. *Acta Diabetol* 2008; **45**: 191–194.
29. Fineberg NS, Fineberg SG, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [(Lys (B28), Pro (B29) human insulin)] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996; **45**: 1750–1754.
30. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1422–1427.
31. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 89–96.
32. Marshall MO, Heding LG, Villumsen J, et al. Development of insulin antibodies, metabolic control and B-cell function in newly diagnosed insulin dependent diabetic children treated with monocomponent human insulin or monocomponent porcine insulin. *Diabetes Res* 1988; **9**: 169–175.
33. Greenbaum CJ, Palmer JP. Insulin antibodies and insulin autoantibodies. *Diabet Med* 1991; **8**: 97–105.
34. Ganz MA, Unterman T, Roberts M, et al. Resistance and allergy to recombinant human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **86**: 45–52.
35. Grammer LC, Roberts M, Buchanan TA, et al. Specificity of immunoglobulin E and immunoglobulin G against human (recombinant DNA) insulin in human insulin allergy and resistance. *J Lab Clin Med* 1987; **109**: 141–146.
36. Kim MR, Sheeler LR, Mansharamani N, et al. Insulin antibodies and hypoglycemia in diabetic patients. Can a quantitative analysis of antibody binding predict the risk of hypoglycemia? *Endocrine* 1997; **6**: 285–291.
37. Taylor SI. Insulin action and inaction. *Clin Res* 1987; **35**: 459–472.
38. Van Haefen TW. Clinical significance of insulin antibodies in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* 1989; **12**: 641–648.
39. Sodoyez JC, Koch M, Sodoyez-Goffaux F. Anticorps anti-insuline : méthodologie et implications cliniques. *Diabetes Metab* 1991; **17**: 255–269.
40. Van Haefen TW, Krom BA, Gerich JE. Prolonged fasting hypoglycemia due to insulin antibodies in patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of insulin withdrawal on insulin-antibody-binding kinetics. *Diabetes Care* 1987; **10**: 160–163.
41. Seewi O, Jaeger C, Bretzel RG, Schönau E. Insulin binding to antibodies is a risk factor for inexplicable severe hypoglycaemia in children with type-1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; **116**: 293–297.
42. Kure M, Katsura Y, Kosano H, et al. A trial to assess the amount of insulin antibodies in diabetic patients by surface plasmon resonance. *Intern Med* 2005; **44**: 100–106.
43. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; **32**: 134–141.
44. Bolli GB, Dimitriadis GD, Pehling GB, et al. Abnormal glucose counterregulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1706–1711.
45. Kruse V. Effect of insulin binding to antibodies on free insulin in plasma and tissue after subcutaneous injection. A model study. In *Basic and Clinical Aspects of Immunity to Insulin*, Keck K, Erb P (eds). De Gruyter: Berlin, 1981; 319–334.
46. Gardner DF, Wilson HK, Podet EJ, et al. Prolonged action of regular insulin in diabetic patients: lack of relationship to circulating insulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **62**: 621–627.
47. Chen JW, Frystyk J, Lauritzen T, Christiansen JS. Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 907–913.
48. Heise T, Bott S, Tusek C, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin. A prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2161–2169.
49. Rendell M, Hamilton RG, Drew HM, Adkinson NF. Exacerbation of diabetes mellitus by antibodies to exogenous insulin. *Am J Med Sci* 1981; **282**: 18–26.
50. Walford S, Allison SP, Reeves WG. The effect of insulin antibodies on insulin dose and diabetic control. *Diabetologia* 1982; **22**: 106–110.
51. Vaughan NJA, Matthews JA, Kurtz AB, Nabarro JDN. The bioavailability of circulating antibody-bound insulin following insulin withdrawal in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; **24**: 355–358.
52. Waldhäusl WK, Bratusch-Marrain P, Kuc V, Jensen I, Nowotny P, Vierhapper H. Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; **34**: 166–173.
53. Van Haefen TW, Bolli GB, Dimitriadis GD, Gottesman IS, Horwitz DL, Gerich JE. Effect of insulin antibodies and their kinetic characteristics on plasma free insulin dynamics in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1986; **35**: 649–656.
54. Gray RS, Cowan P, Di Mario U, Elton RA, Clarke BF, Duncan LJ. Influence of insulin antibodies on pharmacokinetics and bioavailability of recombinant human and highly purified beef insulins in insulin dependent diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **290**: 1687–1691.
55. Van Haefen TW, Heiling VJ, Gerich JE. Adverse effects of insulin antibodies on postprandial plasma glucose and insulin profiles in diabetic patients without immune insulin resistance. *Diabetes* 1987; **36**: 305–309.
56. Peters A, Klose O, Hefty R, Keck F, Kerner W. The influence of insulin antibodies on the pharmacokinetics of NPH insulin in patients with type 1 diabetes treated with human insulin. *Diabet Med* 1995; **12**: 925–930.
57. Fujimoto S, Matsushima A, Yoshitani K, et al. Type-1 diabetes mellitus with insufficient serum immunoreactive insulin elevation after subcutaneous NPH-insulin injection. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; **60**: 69–73.
58. Thomas JW, Virta VJ, Nell LJ. Heterogeneity and specificity of human anti-insulin antibodies determined by isoelectric focusing. *J Immunol* 1984; **134**: 1048–1052.
59. Sakata S, Matsuda M, Komeki T, Miura K. Effect of anti-insulin antibodies on glycemic control in insulin-treated diabetic patients. *Immunol Invest* 1986; **15**: 791–799.
60. Kronmal RA, Barzilay JL, Tracy RP, Savage PJ, Orchard TJ, Burke GL. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2852–2858.
61. Scheen AJ. Pharmacocinétique de l'insuline administrée par voie sous-cutanée. Application au traitement par pompe portable. *Diabetes Metab* 1989; **15**: 128–138.
62. Antony G, Cooper SG, Svejkar LC. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin antibodies in rabbits. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; **12**: 41–51.
63. Chawla AS, Hinberg I, Blais P, Johnson D. Aggregation of insulin, containing surfactants, in contact with different materials. *Diabetes* 1985; **34**: 420–424.
64. Robbins DC, Cooper SM, Fineberg SE, Mead PM. Antibodies to covalent aggregates of insulin in blood of insulin-using diabetic patients. *Diabetes* 1987; **36**: 838–841.
65. Robbins DC, Mead PM. Free covalent aggregates of therapeutic insulin in blood of insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1990; **36**: 147–151.

66. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Hasling C, Nielsen OH, Heding L, Sorensen NS. Improved in vivo insulin effects during continuous subcutaneous insulin infusion in patients with IDDM. *Diabetes* 1984; **33**: 832–837.
67. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Sorensen NS, Nielsen OH. Insulin pump treatment: effects on glucose homeostasis, metabolites, hormones, insulin antibodies and quality of life. *Diabetes Res* 1985; **2**: 37–43.
68. Jeandidier N, Boivin S, Buckenmeyer V, Sapin R, Pinget M. Five cases of hyperthyroidism in type I diabetic patients treated with intraperitoneal insulin infusion. *Diabetes Care* 1995; **18**: 888–889.
69. de Beaufort CE, Houtzagers CMGJ, Bruining GJ, *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989; **6**: 766–771.
70. Henrivaux P, Daubresse JC, Scheen A, Luyckx A, Lefèbvre P. Effect of long-term continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on serum anti-insulin antibodies: comparison between porcine and semisynthetic human insulin (Abstract). *Diabetes Res Clin Pract* 1985; (Suppl. 1): S234–235.
71. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 2293–2300.
72. Dozio N, Beretta A, Castiglioni M, *et al.* Insulin antibodies do not preclude optimization of metabolic control in women with IDDM during pregnancy. *Diabetes Care* 1996; **19**: 919–982.
73. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, *et al.* Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1172–1175.
74. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 447–456.
75. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **3**: CD005542.
76. Scheen A, Henrivaux P, Jandrain B, Lefèbvre P. Anti-insulin antibodies and metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1986; **9**: 673–674.
77. Dufaitre-Patouraux L, Riveline JP, Renard E, *et al.* Continuous intraperitoneal insulin infusion does not increase the risk of organ-specific autoimmune disease in type 1 diabetic patients: results of a multicentric, comparative study. *Diabetes Metab* 2006; **32**: 427–432.
78. Spijker AJ, Poortman J, Thijssen JH, Erkelens DW. Decrease of circulating insulin antibodies in two patients treated with continuous subcutaneous infusion of human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982; **5**(Suppl. 2): 171–174.
79. Chantelau E, Sonnenberg GE, Heding LG, Berger M. Impaired metabolic response to regular insulin in the presence of a high level of circulating insulin-binding immunoglobulin G. *Diabetes Care* 1984; **7**: 403–404.
80. Loughheed WD, Zinman B, Strack TR, *et al.* Stability of insulin lispro in insulin infusion systems. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1061–1065.
81. Sensius J, Harboe E, Westermann H. In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin infusion using a Minimed 508 insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9**: 75–79.
82. Sensius J, Poulsen C, Hvass A. Comparison of in vitro stability for insulin aspart and insulin glulisine during simulated use in insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9**: 517–522.
83. Poulsen C, Langkjaer L, Worsoe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9**: 26–35.
84. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; **38**: 429–433.
85. Bode B, Weinstein R, Bell D, *et al.* Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2002; **25**: 439–444.
86. Roach P, Varshavsky JA, Gantner K, Anderson JH. Insulin antibody-formation during treatment with human insulin or insulin lispro does not affect insulin dose requirements (Abstract). *Diabetes* 1996; **45**(Suppl. 2): 261A, 958.
87. Castillo MJ, Scheen A, Lefèbvre PJ. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes: from physiology to troubleshooting. *Diabetes Metab Rev* 1995; **11**: 161–177.
88. Montana E, Fernandez-Castaner M, Rosel P, Gomez JM, Vinzia C, Soler J. The influence of insulin antibodies on metabolic deterioration after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 1990; **16**: 220–225.
89. Chantelau E. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin (letter). *Diabetes Care* 2006; **29**: 477.
90. Point Study Group. One-year trial of a remote-controlled implantable insulin infusion system in type I diabetic patients. *Lancet* 1988; **i**: 864–869.
91. Saudek CD, Selam JL, Pitt HA, *et al.* A preliminary trial of the programmable implantable medication system for insulin delivery. *N Engl J Med* 1989; **321**: 574–579.
92. Selam JL, Micossi P, Dunn FL, Nathan DM. Clinical trial of programmable implantable insulin pumps for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1992; **15**: 877–885.
93. Renard E, Lauton D, Bonifaj C, *et al.* Experience with intraperitoneal insulin infusion from implantable programmable systems in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus previously treated by external pumps. *Diabetes Metab* 1993; **19**: 364–371.
94. Hanaire-BROUTIN H, Broussolle C, Jeandidier N, *et al.* The EVADIAC Study Group. Feasibility of intraperitoneal insulin therapy with programmable implantable pumps in IDDM: A multicenter study. *Diabetes Care* 1995; **18**: 388–392.
95. Gin H, Renard E, Melki V, *et al.* The EVADIAC Study Group. Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 602–607.
96. Riveline JP, Vantyghe MC, Fermon C, *et al.* EVADIAC group. Subcutaneous insulin resistance successfully circumvented on long term by peritoneal insulin delivery from an implantable pump in four diabetic patients. *Diabetes Metab* 2005; **31**: 496–498.
97. Jeandidier N, Boullu S, Delatte E, *et al.* High antigenicity of intraperitoneal insulin infusion via implantable devices: preliminary rat studies. *Horm Metab Res* 2001; **33**: 34–38.
98. Micossi P, Galimberti G, Librenti MC, *et al.* Glycerol-insulin raises circulating insulin antibodies in type 1 diabetic patients treated with permanently implanted devices. *Metabolism* 1988; **37**: 1029–1032.
99. Bousquet-Rouaud R, Chante MA, Orsetti A, Mirouze J. Increase in anti-insulin antibody titer during continuous peritoneal insulin infusion. *Artif Organs* 1990; **14**(Suppl. 3): 241–244.
100. Olsen CL, Chan E, Turner DS, *et al.* Insulin antibody responses after long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems. *Diabetes Care* 1994; **17**: 169–176.
101. Jeandidier N, Boivin S, Sapin R, *et al.* Immunogenicity of intraperitoneal insulin infusion using programmable implantable devices. *Diabetologia* 1995; **38**: 577–584.
102. Duckworth WC, Saudek CD, Giobbie-Hurder A, *et al.* The Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study: effect on cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1596–1602.
103. Grau U, Saudek CD. Stable insulin preparation for implanted insulin pumps. Laboratory and animal trials. *Diabetes* 1987; **36**: 1453–1459.
104. Jeandidier N, Sapin R, Boullu-Sanchis S. Evolution à long terme des anticorps anti-insuline lors de l'infusion intrapéritonéale d'insuline par pompe portable. *Infusystèmes* 2006; **23**: 17–20.
105. Jeandidier N, Boullu S, Busch-Brafin MS, *et al.* Comparison of antigenicity of Hoechst 21 PH insulin using either implantable intraperitoneal pump or subcutaneous external pump infusion in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; **25**: 84–88.

106. Lassmann-Vague V, SanMarco M, LeJeune PJ, *et al.* Autoimmunity and intraperitoneal insulin treatment by programmable pumps: lack of relationship. *Diabetes Care* 1998; **21**: 2041–2044.
107. Kessler L, Tritschler S, Bohbot A, *et al.* Macrophage activation in type 1 diabetic patients with catheter obstruction during peritoneal insulin delivery with an implantable pump. *Diabetes Care* 2001; **24**: 302–307.
108. Allauzen S, Mani JC, Granier C, Pau B, Bouanani M. Epitope mapping and binding analysis of insulin-specific monoclonal antibodies using a biosensor approach. *J Immunol Methods* 1995; **183**: 27–32.
109. Renard E, Perez-Martin A, Bouanani M, *et al.* Characterization of epitopic specificity of antiinsulin antibodies produced by diabetic patients under continuous peritoneal insulin infusion (CPII) from implantable systems (Abstract). *Horm Metab Res* 1997; **29**: A2.
110. Lassmann-Vague V, Belicar P, Alessis C, Raccach D, Vialettes B, Vague P. Insulin kinetics in type 1 diabetic patients treated by continuous intraperitoneal insulin infusion : influence of anti-insulin antibodies. *Diabet Med* 1996; **13**: 1051–1055.
111. Renard E, Schaepelynck-Belicar P, On behalf of EVADIAC group. Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. *Diabetes Metab* 2007; **33**: 158–166.
112. Hanaire-BROUTIN H, Melki V, Tauber JP. Treatment of acquired immune insulin resistance with i.v. immunoglobulins (Letter). *Diabetologia* 1999; **42**: 1378.
113. Renard E, Raingeard I, Costalat G, *et al.* Aseptic peritonitis revealed through recurrent catheter obstructions in type 1 diabetic patients treated with continuous peritoneal insulin infusion. *Diabetes Care* 2004; **27**: 276–277.

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

Le 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 ± 13 ans, ont été suivis pendant 5.2 ± 4.5 années en moyenne.

La durée de leur diabète est de 22.8 ± 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 ± 1.3 %, à 6 mois il est de 8 ± 1.2 %, soit une diminution de 0.6 % ($p < 0,05$).

L'HbA1c moyenne sous pompe est de 8.25 ± 1.1 %, et la moyenne lors de la dernière consultation de 8.4 ± 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 ± 1.35 %.

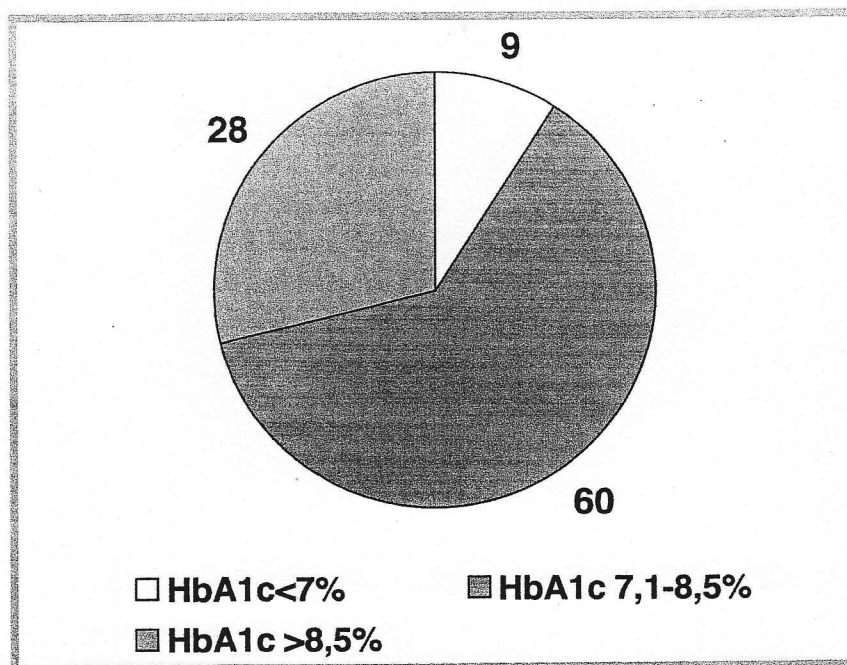
Dans notre série, 15 femmes ont bénéficié d'une pompe au cours de leur(s) grossesse(s).

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.

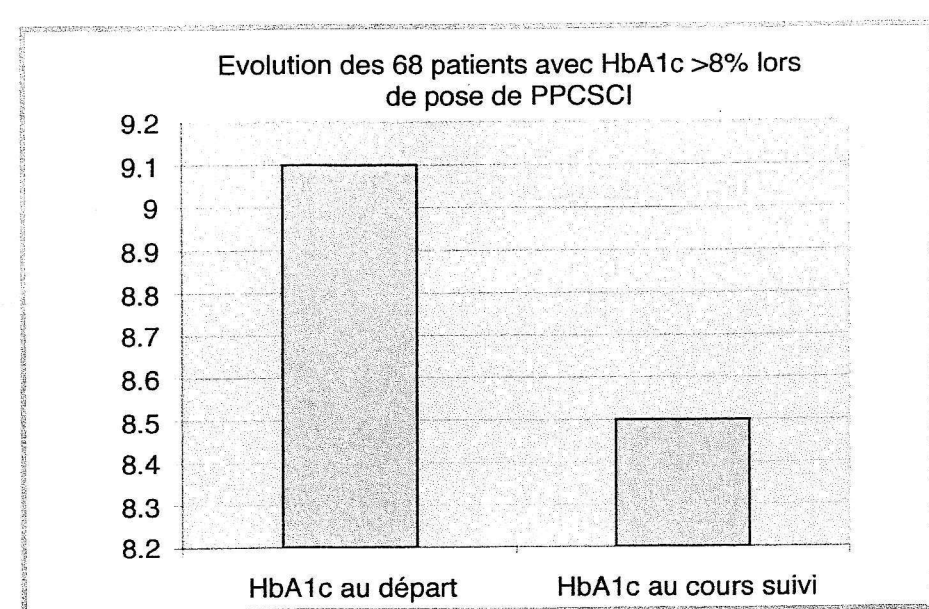
Le nombre d'acidocétoses hospitalisées est de 0.05 patient-année. 5 sur 29 sont corrélées à des pannes de pompe ou problème de cathéter.

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 glycémiées, 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.

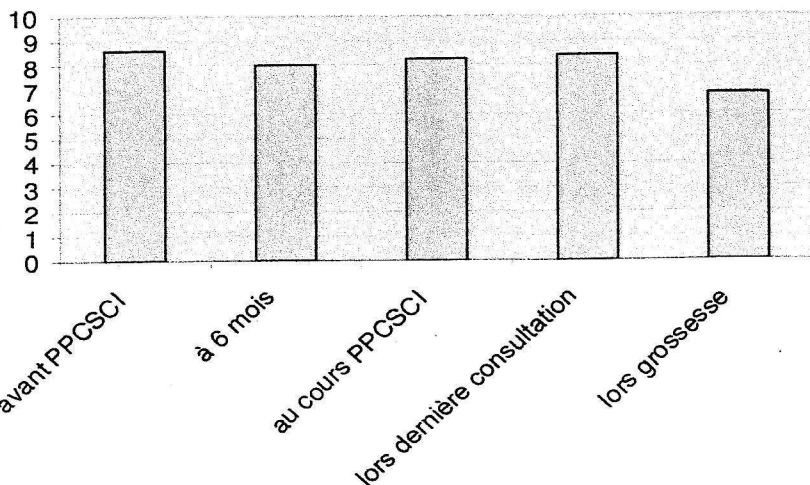
La grossesse est une période au cours de laquelle le traitement par PPCSCI est recommandé.

Cette technique permet l'atteinte des objectifs glycémiées 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.

Letters to the editor

Staphylococcus aureus endocarditis in a diabetic woman treated by continuous subcutaneous insulin infusion

1. Introduction

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is increasingly being used in the treatment of type 1 diabetic patients [1, 2]. As pointed out in a recent review on technical risks with CSII published in the Journal [3], cutaneous infections are the most frequent complication associated with portable pump therapy. Generally, they remain localised around the catheter needle [4–6] although exceptional toxic shock episodes have been reported [7]. Only one case of endocarditis has been mentioned in a general review of causes of mortality among diabetic patients treated with portable pumps [8]. We describe here the first case report of a CSII-treated diabetic patient who presented with a severe *Staphylococcus aureus* endocarditis that was successfully treated by mitral valve repair and prolonged intravenous antibiotic therapy. Although the causal relationship between CSII treatment and *S. aureus* endocarditis could not be proven, this complication in a diabetic patient treated with a portable insulin pump deserves further comments.

2. Clinical case

A 46-year-old woman with type 1 diabetes since the age of 15 years has been treated by CSII because of poor glycaemic control. During 4 years of CSII (using an Accucheck Spirit[®] pump for the last year) and soft catheters implanted in the abdominal wall (implantation changed every 3–4 days), no cutaneous infectious episodes were observed despite suboptimal blood glucose control (mean HbA_{1c} level of 8.3%).

She was admitted in a general hospital for a flu-like syndrome, with weakness, arthralgia and fever. These symptoms had been present for 5 days and had not been favourably influenced by acetaminophen and amoxicillin oral therapy. Physical examination at admission revealed a 2–3/6 systolic murmur at the mitral area as well as peripheral oedema and purpura lesions predominating in the right leg. Clinical chemistry showed increased inflammatory markers (high CRP level), decreased haemoglobin and platelets and elevated D-dimer levels. Two consecutive blood cultures were positive for *S. aureus*. In the absence of clinical skin reaction, possible colonisation by *S. aureus* of the subcutaneous catheter was not checked. Transthoracic echocardiography revealed a 30 mm mobile mass attached to the posterior mitral valve, a finding, which was confirmed by transoesophageal echocardi-

graphy (Fig. 1). The patient received intravenous antibiotic therapy with a combination of flucloxacillin (6 × 2 g/d) and gentamicin (3 × 80 mg/d). Three days later, a superficial skin necrosis occurred at the extremity of the fifth left toe, presumably due to peripheral embolism. Because of the size and mobility of the vegetation and the unfavourable clinical evolution, surgical treatment was considered. Coronary angiography was performed before scheduling valvular intervention because of the long-lasting and poorly controlled type 1 diabetes complicated by retinopathy and neuropathy. It revealed a 90% sub-occlusive stenosis on the proximal segment of left anterior descending (LAD) coronary artery. Mitral valvuloplasty (resection of the vegetation and reconstruction of the posterior leaflet) and bypass grafting between the left internal mammary artery and LAD coronary artery were performed simultaneously. Initial intravenous antibiotic administration was maintained for 4 weeks followed by 3 weeks of oral therapy. The evolution was favourable with disappearance of fever, reduction of CRP levels, and satisfactory mitral valve function without endocarditis recurrence in a recheck echocardiography. However, a retinal examination for visual defect showed arterial embolic lesion in the left eye, which was considered as sequelae of the previous active endocarditis. The patient continued CSII therapy using the same type of subcutaneous soft catheter without any further infectious adverse event during the next year of follow-up.

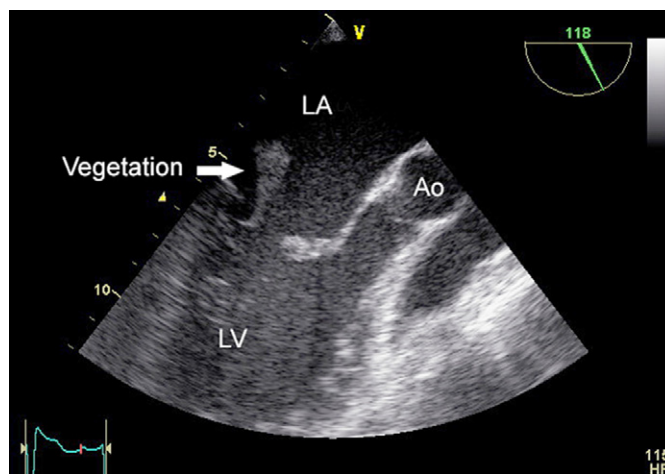


Fig. 1. Illustration of a 30 mm vegetation (arrow) attached to posterior leaflet of the mitral valve observed with transoesophageal echocardiography. LA: left atrium. LV: left ventricle. Ao: aorta.

3. Discussion

The present case report describes a severe case of *S. aureus* endocarditis in a diabetic woman treated with a portable pump infusing insulin through a soft catheter implanted in the abdominal wall. Although infectious complications are not exceptional during CSII [3–5], most of them remain localised and rapidly regress with local antiseptic care and oral antibiotic administration when required. In some cases, they may lead to acute metabolic deterioration with severe hyperglycaemia and ketoacidotic episodes [9]. Only one case of fatal endocarditis was mentioned in a US series of 35 deaths among diabetic patients treated with portable pump two decades ago [8]. The key question is thus to know whether there was any relationship between CSII and *S. aureus* endocarditis in our patient? No local skin infection had been noted before the acute cardiac complication. However, it has been reported that various microorganisms, mainly *S. epidermidis* and *aureus*, contaminate most subcutaneous catheter needles even in the absence of a local skin reaction [5].

Nasal carriers of *S. aureus* have an increased risk of being infected by this pathogen [10] and diabetic patients have been shown to have higher *S. aureus* nasal carriage rates [11]. As discussed in a recent review [3], it was suggested that CSII-patients who are nasal carriers of *S. aureus* might be at higher risk of skin infections due to this microorganism [4]. Nevertheless, the nasal and perineal carriage of *S. aureus* was not found increased among CSII-treated diabetic patients and has not been considered as a risk factor in the occurrence of inflammation at the infusion site [12].

Community-acquired *S. aureus* bacteremia frequently develops in the absence of primary focus of infection and is more likely to result in endocarditis and secondary metastatic foci of clinical infection as compared to non community-acquired bacteremia [13]. *S. aureus* was the most common pathogen (31.4%) among the 1779 cases of definite infective endocarditis in the recent International Collaboration on Endocarditis Prospective-Cohort Study [14]. Patients with *S. aureus* endocarditis exhibited distinct characteristics compared with patients with endocarditis due to other pathogens, with more frequent diabetes, chronic diseases or health care contact. Infection associated with various medical interventions was the most common form of *S. aureus* endocarditis (ranging from 26 to 54% across various countries), and most patients with health care-associated *S. aureus* endocarditis acquired the infection outside of the hospital. This may be the case for our diabetic woman chronically treated with CSII. However, approximately 20% of patients with *S. aureus* endocarditis developed their infection in the absence of identifiable health care contact [14]. It is important to note that, besides CSII, no other predisposing factors for endocarditis were identified in the present case.

4. Conclusion

We report the exceptional case of severe *S. aureus* endocarditis in a young diabetic woman treated by CSII. Even if we

have no direct proof of a causal relationship between CSII therapy and infective endocarditis, the high prevalence of asymptomatic *S. aureus* catheter needle colonisation in CSII-treated patients, on the one hand, and the observation that health care-associated infection is the most common form of *S. aureus* endocarditis, on the other hand, suggest a plausible link between CSII and *S. aureus* endocarditis. The established fact that infection reactions are the most frequent complication in diabetic patients treated with insulin portable pump emphasises the need for careful aseptic measures while changing the subcutaneous needle or catheter during CSII therapy.

References

- [1] Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:593–8.
- [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;20:178–88.
- [3] Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugendre D. Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2006;32: 279–84.
- [4] Mecklenburg RS, Benson EA, Benson Jr. JW, Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252:3265–9.
- [5] Chantelau E, Lange G, Sonnenberg GE, Berger M. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin-pump treatment. *Diabetes Care* 1987;10:478–82.
- [6] Radermecker RP, Legrand DA, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin therapy in type 1 diabetic patients: retrospective study of about 500 patient-years. *Diabetologia* 2005;48(Suppl 1):A328 (abstract).
- [7] Tanner MH, Liljenquist JE. Toxic shock syndrome from *Staphylococcus aureus* infection at insulin pump infusion sites. Report of two cases. *JAMA* 1998;259:394–5.
- [8] Teutsch SM, Herman WH, Dwyer DM, Lane JM. Mortality among diabetic patient using continuous subcutaneous insulin-infusion pumps. *N Engl J Med* 1984;310:361–8.
- [9] Castillo MJ, Scheen A, Lefèbvre PJ. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes: from physiology to troubleshooting. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:161–77.
- [10] Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751–62.
- [11] Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987;10:483–6.
- [12] Van Faassen I, Razenberg PPA, Simoons-Smit AM, van der Veen EA. Carriage of *Staphylococcus aureus* and inflamed infusion sites with insulin-pump therapy. *Diabetes Care* 1989;12:153–5.
- [13] Finkelstein R, Sobel JD, Nagler A, Merzbach D. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: comparison of nosocomial and community-acquired infection. *J Med* 1984;15:193–211.
- [14] Fowler Jr. VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. ICE Investigators. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012–21.

D.-A. Legrand
R.-P. Radermecker
M.-P. Stassen

Division of diabetes, nutrition and metabolic disorders,
department of medicine, CHU Sart Tilman,
University of Liège, 4000 Liège, Belgium

D.-J. Soyeur
 Division of cardiology, CHU Sart Tilman,
 University of Liège, 4000 Liège, Belgium

M.-A. Radermecker
 Division of cardiovascular surgery, CHU Sart Tilman,
 University of Liège, 4000 Liège, Belgium

A.-J. Scheen*
 Division of diabetes, nutrition and metabolic disorders,
 department of medicine, CHU Sart Tilman,
 University of Liège, 4000 Liège, Belgium
 E-mail address: andre.scheen@chu.ulg.ac.be (A.-J. Scheen).

Received 3 August 2006; accepted 18 October 2006

Available online 26 January 2007

*Corresponding author.

1262-3636/\$ - see front matter © 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.
 doi:10.1016/j.diabet.2006.10.003

Soluble vascular cell adhesion molecule-1 is independently associated with soluble tumor necrosis factor receptor 2 in Japanese type 2 diabetic patients

The major clinical consequence of type 2 diabetes is mortality and morbidity from atherosclerotic vascular disease. Although it remains to be clarified which factors are responsible for the evolution of atherosclerosis, the earliest morphological evidence of atherosclerosis is the attachment of monocytes to the cell surface of vascular endothelium. Monocytes attach at the cell surface of adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1). Jager et al. [1] have shown that increased levels of soluble VCAM-1 are associated with risk of cardiovascular mortality independently of traditional risk factors, homocysteine, and C-reactive protein in type 2 diabetic patients. The mechanisms underlying the development of atherosclerosis, however, are unclear in type 2 diabetic patients.

Along with insulin resistance, tumor necrosis factor (TNF) seems to account for the development of atherosclerosis in type 2 diabetes. Shai et al. [2] demonstrated that soluble TNF receptor 2 (sTNF-R2) is strongly associated with risk of coronary heart disease in type 2 diabetic patients. We recently demonstrated that soluble TNF receptors are not associated with insulin resistance but are associated with albuminuria or aortic stiffness measured by brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese type 2 diabetic patients [3–5]. To the best of our knowledge, however, the relationships between VCAM-1 and TNF system activities including soluble TNF receptors were not yet investigated in type 2 diabetic patients. In this regard, the problem is that insulin therapy or the degree of overweight per se affects the concentrations of VCAM-1 and TNF system activities. We therefore recruited insulin naïve type 2 diabetic

patients who were not massively obese and investigated the relationships between VCAM-1 and TNF system activity in type 2 diabetic patients.

Fifty-four Japanese type 2 diabetic patients were enrolled. Their age, BMI, fasting glucose, and HbA_{1c} were 62.5 ± 1.7 years (mean ± S.E.M.), 23.6 ± 0.4 kg/m², 137 ± 4 mg/dl, and 6.8 ± 0.1%, respectively. Along with VCAM-1, glucose, insulin, lipids, homocysteine, TNF-α, sTNF-R1, sTNF-R2, high sensitive C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6), and leptin were measured in the morning after an overnight fast as described previously in [3,6–8].

With univariate analysis, VCAM-1 was positively correlated with age ($r = 0.355$, $P < 0.01$), sTNF-R1 ($r = 0.562$, $P < 0.0001$), and sTNF-R2 ($r = 0.701$, $P < 0.0001$) in our patients. Serum levels of VCAM-1, however, were not associated with homocysteine, TNF-α, glucose, insulin, BMI, hsCRP, IL-6, or leptin. Multiple regression analyses revealed that VCAM-1 was independently predicted by sTNF-R2 ($F = 38.7$), which explained 38.2% of the variability of VCAM-1 in our patients.

Thus, it may be suggested that VCAM-1 is associated with TNF system activity in Japanese type 2 diabetic patients.

References

- [1] Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 2000;49:485–91.
- [2] Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C, et al. A prospective study of soluble tumor necrosis factor-α receptor II (sTNF-RII) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1376–82.
- [3] Ohya M, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kawasaki Y, Nagasaka S, et al. Three measures of tumor necrosis factor alpha activity and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005;54:1297–301.
- [4] Kawasaki Y, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Ohya M, et al. Soluble TNF receptors and albuminuria in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 2005;37:617–21.
- [5] Ohgushi M, Taniguchi A, Fukushima M, Kuroe A, Ohya M, Seino Y. Soluble tumor necrosis factor receptor 2 is independently associated with brachial-ankle pulse-wave velocity in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:1459–60 (letter).
- [6] Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, et al. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2002;51:1578–81.
- [7] Taniguchi A, Fukushima M, Ohya M, Nakai Y, Yoshii S, Nagasaka S, et al. Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2006;55:258–62.
- [8] Okumura T, Taniguchi A, Nagasaka S, Sakai M, Fukushima M, Kuroe A, et al. Relationship of regional adiposity to serum leptin level in non-obese Japanese type 2 diabetic male patients. *Diabetes Metab* 2003;29:15–8.

D. Nabeya

A. Taniguchi*

Division of Diabetes and Clinical Nutrition,
 Kansai-Denryoku Hospital, 2-1-7 Fukushima, Fukushima-ku,
 Osaka-city, Osaka 553-0003, Japan
 E-mail address: taniguchi.ataru@a5.kepco.co.jp
 (A. Taniguchi).

Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1

R. P. Radermecker
J.-L. Sélam
A. Scheen

L'amélioration de l'équilibre glycémique des patients diabétiques impose une augmentation de l'autosurveillance glycémique. Depuis de nombreuses années est étudiée la possibilité de mesurer la glycémie de manière continue. Parmi les moyens disponibles viennent d'être commercialisés des capteurs de glucose mesurant la concentration de glucose interstitiel en continu. Cet article présente les deux systèmes actuellement disponibles sur le marché, le CGMS[®] de Minimed et le

Glucoday[®] de Menarini, avec les particularités de leur mode de fonctionnement, leurs avantages et leurs inconvénients. Les indications les plus courantes sont présentées de même que de nouvelles indications potentielles. Enfin, après une description des limites actuelles de cette méthode, nous évoquons les perspectives d'avenir dans une éventuelle boucle fermée de rétrocontrôle glycémique.

Mots-clés :

- diabète de type 1
- monitoring continu
- glucose interstitiel
- hypoglycémie
- hyperglycémie

Interest of continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetic patient

The improvement of the glycaemic status of diabetic patients requires an increase of fingerstick blood glucose measurements. For many years, numerous attempts of a continuous glucose monitoring were developed. Recently, new systems of continuous interstitial glucose monitoring were launched. The present paper is describing the two currently available devices, CGMS[®] from Minimed and Glucoday[®] from Menarini, with their particularities, advantages and disadvantages. The most common indications of continuous glucose monitoring are presented as well as new potential indications. Finally, after a description of the limits of the method, we will present the future prospects, i.e. a «closed loop» insulin delivery system according to continuous glucose sensing.

Med Hyg 2003 ; 61 : 1540-5

Introduction

Ces dernières années ont été marquées par la publication d'études montrant que l'amélioration du contrôle glycémique par une insulinothérapie intensive retardait la survenue de complications microvasculaires.^{1,2} Il est aussi démontré que cette intensification se fait au prix d'une augmentation de la fréquence et de l'importance des hypoglycémies qui sont considérées comme un facteur limitant important dans la prise en charge du patient diabétique.³ L'autosurveillance glycémique est le moyen, non seulement d'objectiver les hypoglycémies asymptomatiques, mais aussi d'adapter le traitement en conséquence pour les éviter tout en se préservant vis-à-vis d'une hyperglycémie chronique.⁴ Cependant, l'autosurveillance glycémique classique, ponctuelle au bout du doigt, a d'importantes limitations, notamment liées au nombre restreint de mesures pouvant être effectuées dans le décours d'une journée.⁵ L'idéal serait d'obtenir une autosurveillance continue qui permettrait non seulement d'observer la cinétique glycémique, et donc de prévenir les hypoglycémies, mais aussi d'ajuster la thérapeutique concernant les excursions glycémiques, notamment post-prandiales, non toujours objectivées par l'autosurveillance glycémique classique. De plus, ce système devrait idéalement être peu invasif et comporter une exactitude et une précision acceptables pour la pratique clinique. De nombreux laboratoires ont été amenés à travailler sur le développement de telles techniques depuis une trentaine d'années. Récemment, certains systèmes ont été commercialisés en Europe. D'autres sont en cours d'évaluation et les nombreuses publications sur le sujet témoignent de l'intérêt sans cesse grandissant dans ce domaine. Après avoir décrit succinctement le principe général de mesure de la concentration du glucose interstitiel et ses rela-

tions avec la glycémie, nous décrivons les deux appareils actuellement disponibles. Ensuite nous citerons les principales indications déjà validées et quelques-unes potentielles. Pour terminer, nous aborderons les perspectives d'avenir du concept de monitoring glycémique continu intégré dans une boucle de rétrocontrôle fermée de délivrance continue, mais asservie à la glycémie, d'insuline.⁶

Principes de fonctionnement

Il existe actuellement de nombreuses techniques de mesure du glucose en continu. Certaines sont toujours en cours d'évaluation, d'autres sont déjà commercialisées.⁷ La GlucoWatch[®], la première mise sur le marché aux Etats-Unis, avait suscité une large médiatisation auprès des patients diabétiques.⁸ Son principe de mesure est basé sur l'iontophorèse, ce qui implique de nombreuses limitations. Parmi les autres techniques encore à l'étude, il existe des méthodes optiques transdermiques, des approches basées sur la mesure de la viscosité sanguine ou encore des techniques de spectroscopie d'impédance, approches que nous n'aborderons pas. Nous nous contenterons de décrire les techniques basées sur l'oxydation du glucose par la glucose oxydase (tableau 1). Cette méthode est en effet, utilisée par les deux systèmes qui nous intéressent et qui sont commercialisés dans la majorité des pays européens : le CGMS[®] («Continuous Glucose Monitoring System») de Minimed et le Glucoday[®] de Menarini. Il s'agit d'une méthode, déjà connue pour les appareils d'autosurveillance capillaire, qui est basée sur l'oxydation du glucose par une enzyme, la glucose oxydase. L'oxydation du glucose par cette enzyme entraîne la formation d'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde est ensuite détecté en flux d'électrons générant un cour-

COMMENT J'EXPLORE...

la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel

R.P. RADERMECKER (1), D. MAGIS (2), J-L. SÉLAM (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : L'amélioration de l'équilibre glycémique des patients diabétiques impose une augmentation de l'auto-surveillance glycémique. Parmi les nombreux moyens disponibles pour étudier l'équilibration du diabète viennent d'être commercialisés des capteurs de glucose mesurant la concentration de glucose interstitiel en continu. Nous vous présentons les systèmes actuellement disponibles sur le marché ainsi que leurs indications. Nous aborderons ensuite leurs limites ainsi que leurs perspectives d'avenir dans une éventuelle boucle fermée de rétrocontrôle glycémique.

INTRODUCTION

Ces dernières années ont été marquées par de nombreuses publications montrant que l'amélioration du contrôle glycémique des patients diabétiques par une insulinothérapie intensive retardait considérablement la survenue des complications micro- et, dans une moindre mesure, macrovasculaires (1, 2). Malheureusement, ce bénéfice se fait au prix d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies ainsi que l'a bien démontré le "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) (1). L'auto-surveillance glycémique est le seul moyen, non seulement d'objectiver ces hypoglycémies, mais aussi d'adapter le traitement en conséquence afin de les réduire et, idéalement, les prévenir. Les patients et les cliniciens connaissent les désagréments que peuvent causer ces nombreux autocontrôles quotidiens. L'idéal serait donc un système de surveillance continue, peu invasif, qui permettrait, non seulement d'observer la cinétique glycémique, et donc de prévenir les hypoglycémies, mais aussi d'ajuster la thérapeutique pour maîtriser des excursions des concentrations plasmatiques de glucose non toujours repérables par l'auto-surveillance classique. C'est entre autres pour ces raisons que ces dernières années ont vu la commercialisation de différents systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel. Ce dernier est un bon reflet de la glycémie, avec cependant certaines limites. Outre ces aspects de pratique clinique quoti-

HOW I EXPLORE...THE GLYCAEMIC KINETICS BY CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

SUMMARY : The improvement of diabetic patients' glycaemic status requires an increase of fingerstick blood glucose measurements. Among the possibilities available to assess diabetes' control, we will consider new systems of continuous interstitial glucose monitoring. After a brief description of the devices presently commercialised, we will discuss their indications and their limitations, as well as their future prospects in a possible "closed loop" insulin delivery according to blood glucose level.

KEYWORDS : *Continuous glucose monitoring - Glycaemic control - Closed loop - Diabetes - Hypoglycaemia*

dienne, on peut espérer dans les années à venir que de tels systèmes auront leur place dans une boucle de rétrocontrôle fermée (moniteur glycémique relié à une pompe à insuline "intelligente") (3).

Dans cet article, nous vous présenterons deux des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel actuellement sur le marché (le CGMS, et le GlucoDay), basés sur la technique de la glucose-oxydase. Ensuite, nous discuterons des indications cliniques de tels systèmes ainsi que leurs limites en vous faisant partager notre propre expérience.

PRINCIPES DE MESURE ET MATÉRIELS DISPONIBLES

La Gluowatch a été récemment commercialisée dans certains pays avec une large médiatisation auprès des patients diabétiques. Son principe de mesure est basé sur l'iontophorèse, ce qui implique de nombreuses limitations (4). Par ailleurs, cette technique de mesure n'est pas disponible actuellement en Belgique. Aussi, nous ne décrirons pas davantage ce système dans cet article. Les deux autres capteurs de glucose reposent sur le principe de la glucose-oxydase (fig. 1). Il s'agit d'une électrode à glucose qui est soit placée directement dans le tissu sous-cutané, soit mise en contact avec le glucose interstitiel par l'intermédiaire d'un cathéter de microdialyse inséré en sous-cutané. L'oxydation du glucose par cette enzyme entraîne la formation d'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde est alors décomposé par un système en flux d'électrons générant un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans le liquide interstitiel.

(1) Assistant clinique, Médecine interne, CHU Sart Tilman.

(2) Etudiante 3e doctorat.

(3) Professeur des Universités de Paris, Service de Diabétologie, Hôtel-Dieu, Paris, France.

(4) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman Liège.

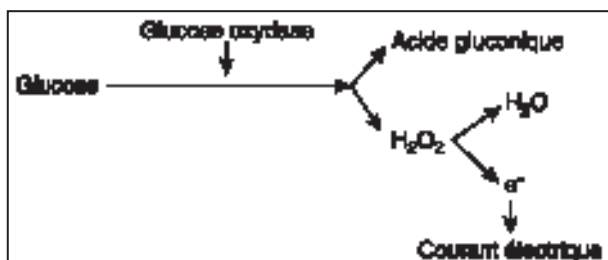


Fig 1. Mécanismes de l'oxydation du glucose



Fig 2. Le CGMS de MiniMed

LE CGMS DE MINIMED (FIG. 2)

Il s'agit du premier système de mesure en continu commercialisé. Le dispositif est composé d'un capteur de glucose stérile placé dans le tissu sous-cutané du patient, d'un câble connecteur et d'un moniteur portable. Le capteur de glucose enzymatique mesure la concentration en glucose du tissu interstitiel toutes les 10 secondes. Le moniteur prend en compte une moyenne de ces valeurs toutes les 5 minutes, correspondant à 288 valeurs par jour. Ce dispositif est prévu et recommandé pour une durée d'enregistrement de 72 heures et nécessite que le patient introduise dans le moniteur, 4 fois par jour, une valeur de sa glycémie capillaire qui sert à calibrer le dispositif. Après ces 3 jours, la synthèse des données se fait via un dispositif appelé Com Station qui transmet les valeurs enregistrées à un logiciel adéquat permettant à l'examineur de les interpréter sous différentes formes (tableaux, courbes, ...).

Nombreuses sont les études visant à évaluer l'exactitude de ce système par comparaison avec des glycémies de référence. Parmi celles-ci, l'un de nous (RPR), lors d'un stage dans le service de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu de Paris, a comparé l'exactitude de ce capteur avec des glycémies capillaires de référence aussi bien chez les patients hospitalisés qu'en ambulatoire. Les résultats montrent que 97,5% des points chez les patients hospitalisés et 94,5% des points chez les patients ambulatoires se trouvaient dans des situations cliniquement acceptables selon la méthode d'"error-grid analysis" de Clarke. Cette



Fig. 3. Le capteur GlucoDay de Menarini

méthode découpe, de manière arbitraire, l'analyse de corrélation entre les mesures effectuées avec les deux techniques en 4 zones dont seules les deux premières sont considérées comme cliniquement acceptables (5)

LE GLUCODAY DE MENARINI (FIG. 3)

Le GlucoDay, est un système de mesure du glucose interstitiel en continu qui, lui aussi, est basé sur le principe de la glucose-oxydase, mais qui a la particularité d'utiliser la technique de la microdialyse. En effet, plutôt que de mettre le capteur de glucose directement en sous-cutané, on place un microcathéter dans le tissu sous-cutané. Une pompe fait circuler dans ce cathéter un liquide qui, au cours de son trajet sous la peau, se charge en glucose. Le liquide arrive alors dans un appareil externe où se trouve le capteur. Ce système est plus récent et comporte quelques caractéristiques différentes par rapport au CGMS (tableau I) : outre le fait qu'il procure les résultats en direct avec la possibilité de programmer des alarmes, il ne nécessite qu'un seul calibrage pour une période de 48 heures. Le GlucoDay, fournit un résultat toutes les 3 minutes, correspondant à 480 valeurs par jour. Par comparaison au CGMS, la durée d'enregistrement est moindre et le coût plus élevé.

A l'instar du CGMS de MiniMed, l'étude de l'exactitude montre des performances cliniques acceptables. Maran et coll. (6) l'ont évaluée en comparant les mesures enregistrées à des glycé-

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES DEUX SYSTÈMES DE MESURE DU GLUCOSE INTERSTITIEL EN CONTINU

Caractéristiques	CGMS MiniMed	GlucoDay
Durée d'enregistrement	72 heures 48 heures	
Calibrage	4 par 24 heures (12 au total)	1 par 48 heures
Limites de mesure	40-400 mg/dl	20-600 mg/dl
Résultats	A posteriori	En direct
Méthode	Glucose-oxydase <i>in situ</i>	Glucose-oxydase et microdialyse
Nombre de mesures	288 par jour	480 par jour

mies veineuses et ont trouvé que 97 % des points étudiés se trouvaient dans des zones cibles cliniquement acceptables, ce qui correspond sensiblement aux mêmes observations que nous avons faites avec le CGMS.

INDICATIONS

Bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune indication reconnue pour ce type de technique et qu'aucun remboursement ne soit accordé pour l'instant, notre expérience préliminaire nous amène à penser qu'il existe de nombreuses indications cliniques potentielles.

DÉPISTAGE DES HYPOGLYCÉMIES NON RESENTIES

Un des objectifs des praticiens est l'identification des périodes d'hypoglycémie. Grâce à l'autosurveillance et aux perceptions du patient, celles-ci posent en général peu de problèmes dans leur détection diurne. Il n'en est pas de même pour les hypoglycémies nocturnes qui sont souvent peu ressenties et plus longues que ce que l'on imagine, avec des effets délétères, parfois très sérieux. La mesure continue du glucose tient une place de choix dans la recherche de telles situations. Elle permet d'établir avec certitude le diagnostic d'hypoglycémie, mais aussi de préciser le moment et la durée de celle-ci. Elle permet aussi d'objectiver un éventuel rebond post-hypoglycémique ("effet Somogyi").

EXCURSIONS GLYCÉMIQUES

Cette technique permet d'analyser les variations de l'équilibre glycémique sur le nyctémère de manière plus précise qu'avec les méthodes d'autosurveillance glycémique ponctuelles. Comme pour les hypoglycémies, la possibilité de mettre en évidence la survenue et la durée d'excursions hyperglycémiques fournit des données importantes susceptibles d'influencer les conduites thérapeutiques à entreprendre. L'importance et la durée de l'hyperglycémie postprandiale peuvent être mieux maîtrisées par l'utilisation optimale d'analogues ultra-rapides de l'insuline. Cette démarche est d'autant plus importante que l'hyperglycémie postprandiale joue un rôle non négligeable dans l'élévation du taux d'hémoglobine glyquée et qu'elle est considérée comme délétère sur le plan cardiovasculaire. Enfin, le capteur de glucose en continu semble être l'outil idéal pour étudier le phénomène de l'aube : celui-ci correspond à une élévation nocturne tardive de la glycémie, souvent de 03h00 à 08h00 du matin, liée probablement aux pics de sécrétion d'hormone de croissance en début de nuit.

IDENTIFICATION DES CONDUITES INADAPTÉES

Le Holter de glycémie est également un outil intéressant dans la mise en évidence de conduites inadaptées de la part du patient. En effet, aussi bien les resucrages excessifs en cas d'hypoglycémies ressenties que le maintien des doses d'insuline habituelles en cas d'exercice physique prévisible avec hypoglycémies consécutives sont des situations qui peuvent être mises en exergue. D'autres situations telles que la non-adaptation des doses d'insulines en cas d'excès alimentaires prévisibles ou la non-modification du schéma d'insulinothérapie en cas de décalage horaire sont autant de situations pour lesquelles le Holter de glycémie peut être d'une utilité manifeste.

EDUCATION DES PATIENTS

L'analyse des données recueillies par de tels systèmes est un outil pédagogique très intéressant. En effet, contrairement à l'autosurveillance classique, le patient ne doit pas adapter son schéma suivant une valeur sporadique, mais prend conscience de l'existence d'une réelle cinétique glycémique qu'il intègre à son propre vécu. Il réalise l'impact de nombreux paramètres sur son équilibre glycémique tels que la durée d'action et le délai d'action de ses différentes insulines, l'effet de l'activité physique, l'influence de l'alimentation (repas, collations, resucrages), etc.

LIMITES DU SYSTÈME

Le monitoring glycémique est donc un outil intéressant dans l'approche de la pathologie diabétique. Les nouvelles indications potentielles procurées par ce système sont nombreuses. Malheureusement, cette approche comporte encore de multiples limites.

Tout d'abord, il s'agit d'un examen supplémentaire que l'on propose au patient avec toutes les contraintes logistiques que cela impose. Il est donc parfois difficile de le faire accepter au sujet diabétique qui n'en comprendra pas toujours le bénéfice à moyen terme, d'autant plus qu'actuellement, il ne le dispensera en rien de son autosurveillance traditionnelle au bout du doigt.

Ensuite, il existe une difficulté majeure à tous les systèmes de monitoring du glucose qui est le calibrage. En effet, le capteur produit un signal (courant électrique) qui doit être transformé en une estimation de la concentration en glucose par l'étape du calibrage. Même si le nombre de calibrages est moindre qu'auparavant, cette étape est primordiale pour le bon fonctionnement du système : la sensibilité du capteur varie,

en effet, au cours du temps entraînant une moindre exactitude du système. De plus, la qualité du calibrage dépendra de la précision de la mesure de la glycémie ; or, celle-ci présente 10% d'erreur pour la plupart des lecteurs de glycémies utilisés en pratique clinique. Notre expérience (5, 7), ainsi que d'autres récentes (8, 9) montre qu'en pratique, surtout ambulatoire, l'exactitude, surtout pour les valeurs hypoglycémiques, se rapproche plus de celles des lecteurs que de celles d'un instrument de laboratoire.

Enfin, les deux systèmes présentés mesurent la concentration du glucose interstitiel et non la glycémie vraie. Même si la concentration en glucose interstitiel suit les variations de la glycémie, les deux valeurs ne sont pas toujours identiques (10). Ces différences peuvent être importantes, surtout dans les conditions de variations rapides de la glycémie. Par exemple, lorsque la glycémie augmente, la concentration en glucose interstitiel s'élève après un certain délai. Dans cette situation, si le calibrage a été fait avec une valeur de glycémie élevée alors que le courant électrique généré était encore bas, on aura une sous-estimation de la sensibilité du capteur. Inversement, lorsque la glycémie chute, la concentration en glucose interstitiel diminue plus rapidement du fait que l'insuline fait rentrer le glucose du milieu interstitiel vers les cellules avoisinantes. Cette technique de monitoring est donc intéressante pour étudier la cinétique basée sur des tendances et non pour une étude fine et précise des fluctuations glycémiques rapides.

PERSPECTIVES

Il est évident que le but ultime du développement des capteurs de glycémie en continu est de les insérer dans une boucle de régulation automatique aboutissant à un véritable mini-pancréas artificiel implantable (3). L'équipe de Montpellier a joué, dans ce domaine, un rôle de pionnier avec l'implantation d'une pompe implantable délivrant l'insuline dans le péritoine, connectée à un glucose sensor placé dans la veine cave supérieure. Actuellement, le système, en particulier, le glucose sensor, est en voie de validation et ne sera mis en fonctionnement automatique que lorsque tous les gages de sécurité auront été apportés. Une étude internationale comprenant actuellement plusieurs centres français et américains est en cours, et les résultats sont attendus avec intérêt avant d'envisager une éventuelle commercialisation de ce système miniaturisé qui libérera véritablement les patients diabétiques de leurs injections d'insuline et de leurs mesures de glycémie au bout du doigt.

CONCLUSIONS

La technique de mesure du glucose en continu est un nouvel outil séduisant dans l'approche du patient diabétique, essentiellement de type 1. Elle constitue un véritable Holter glycémique pouvant apporter des solutions à de nombreuses situations restées longtemps incomprises de la part des patients et des médecins avec les moyens traditionnels de suivi. De plus, de telles méthodes sont appelées à jouer un rôle déterminant dans la constitution d'une boucle fermée de régulation glycémique en connectant de (futurs) capteurs intravasculaires à une pompe à insuline asservie. Malheureusement, de tels progrès sont onéreux et ne profiteront qu'à une partie des patients diabétiques alors qu'il existe encore des millions de personnes diabétiques dans le monde ne pouvant pas se procurer l'insuline nécessaire à leur survie.

RÉFÉRENCES

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
2. UK Prospective Diabetes Study Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
3. Renard E, Costalat G, Bringer J.— De la pompe externe à la pompe implantable, la fermeture de la boucle est-elle possible ? *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 2S19-2S25.
4. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, et al.— Correlation of fingerstick blood glucose measurements with Gluco-Watch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1708-1714.
5. Radermecker R, Djakoure C, Reach G, et al.— Evaluation de l'exactitude du capteur de glucose MiniMed, en pratique hospitalière. *Infu Systèmes*, 2002, **19**, 10-13.
6. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al.— Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 347-352.
7. Metzger M, Leibovitz G, Wainstein J, et al.— Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1185-1191.
8. Mc Gowan K, Thomas W, Moran A.— Superior reporting of nocturnal hypoglycaemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1459-1503.
9. Djakouré-Platonoff C, Radermecker R, Réach G et al.— Accuracy of the Continuous Glucose Monitoring System in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab*, 2003, **29**, sous presse.
10. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, et al.— Interstitial glucose concentration and glycemia : implications for continuous glucose monitoring. *Am J Physiol*, 2000, **278**, E716-E728.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques (Pr. A.J. Scheen), CHU Sart-Tilman, Liège.

Mesure continue de la glycémie chez le patient diabétique insulino-traité : amélioration du contrôle glycémique et contribution à l'éducation thérapeutique

**Thielen Vincianne (1), Radermecker Régis P. (1), Renard Eric (2), Bringer Jacques (2),
Scheen André J. (1)**

**English title : Continuous glucose monitoring in insulin-treated diabetic patients :
improvement of glucose control and contribution to therapeutic education**

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine,
CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.

(2) Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition, CHU Montpellier et UMR CNRS
5232, Université de Montpellier I, Montpellier, France.

Adresse pour la correspondance :

Professeur André Scheen
Département de Médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 4000 Liège Belgique
Tel : 32-4-3667238
Télécopie : 32-4-3667068
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac

Résumé

L'efficacité d'un programme éducationnel fondé sur l'utilisation d'une mesure continue du glucose avec un affichage en temps réel a été évaluée chez des patients diabétiques de type 1 (système couplé à une pompe à insuline externe - Paradigm Real Time®) et chez des patients diabétiques de type 2 mal contrôlés sous insuline (système Guardian RT® une semaine par mois pendant 3 mois versus automesure classique). Ces deux essais pilote montrent une

diminution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) avec le « glucose sensor », avec moins d'hypoglycémies symptomatiques. Malgré certaines difficultés techniques (surtout chez les diabétiques de type 2), l'approche représente un outil intéressant d'éducation thérapeutique. Ces résultats prometteurs plaident pour des études de plus grande envergure chez des patients diabétiques bien sélectionnés.

Mots-clé : mesure glycémique continue, autosurveillance glycémique, diabète, éducation, pompe à insuline

Abstract

The effectiveness of a specific educational programme involving the use of a real-time glucose-sensor system to improve glucose control was investigated in patients with type 1 diabetes (glucose sensor combined with a portable insulin pump - Paradigm Real Time®) and in patients with type 2 diabetes poorly controlled despite insulin therapy (Guardian RT® one week per month for 3 months compared to blood glucose self-monitoring). Both studies showed a reduction in glycated haemoglobin (HbA_{1c}) levels with the glucose sensor, associated with less symptomatic hypoglycaemic episodes. Despite some technical difficulties (mainly in patients with type 2 diabetes), this approach represents a useful tool for therapeutic education. These promising results justify the initiation of larger studies evaluating glucose sensor use in well selected diabetic patients.

Keywords: glucose sensor, glucose self-monitoring, diabetes mellitus, education, insulin pump

1. Introduction

Les objectifs thérapeutiques chez le patient diabétique, qu'il soit de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2), consistent à se rapprocher le plus possible de la normoglycémie, à jeun et en post-prandial, pour réduire le risque de complications vasculaires, tout en évitant les hypoglycémies, gênantes et parfois dangereuses.¹ Une des principales difficultés auxquelles sont confrontés patients diabétiques et soignants est la variabilité glycémique.^{2,3}

L'instabilité glycémique est bien documentée chez le patient DT1, même traité par pompe à insuline;⁴ elle est également présente chez le patient DT2, même si, dans ce cas de figure,

elle a tendance à être sous-estimée.⁵ Cette variabilité glycémique pourrait jouer un rôle négatif direct sur la survenue des complications vasculaires, en plus de l'élévation moyenne de la glycémie reflétée par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}).^{2,3} Des renseignements concernant la variabilité glycémique ne peuvent être obtenus de façon précise que grâce à une autosurveillance glycémique intensive.

Des progrès technologiques ont permis de mesurer la glycémie (ou plutôt la concentration interstitielle en glucose) en continu. Cette approche est connue sous le vocable anglais « continuous glucose monitoring » (CGM) à l'aide d'un « glucose sensor » (ou capteur de glucose).^{6,7} Sa place exacte dans la prise en charge du patient diabétique reste cependant encore controversée.^{8,9} Si l'intérêt du CGMS (« Continuous Glucose Monitoring System »), avec analyse rétrospective des données glycémiques, a été abondamment documenté,^{6,7,10} l'impact sur le contrôle glycémique du « glucose sensor » avec analyse des données en temps réel reste encore à définir. Quelques données existent chez le patient DT1,^{11,12} mais quasi aucune dans la population DT2. Aussi, nous avons étudié, de façon prospective, l'effet de l'éducation à l'utilisation d'une mesure continue de la glycémie en temps réel chez des patients DT1 (« glucose sensor » couplé à une pompe portable à insuline)¹³ et chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés malgré une insulinothérapie relativement intensive.¹⁴

2. Monitoring continu du glucose chez le patient diabétique de type 1

De nombreux patients DT1 n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques et ce, malgré une insulinothérapie de type basal-bolus (en ce compris un traitement par pompe à insuline), une automesure régulière de la glycémie et un suivi médical rapproché.⁴ Aussi, nous avons investigué de façon prospective l'effet de l'éducation à l'utilisation d'une mesure continue de la glycémie couplée à une pompe à insuline sur l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 1 insuffisamment contrôlés.¹³

Neuf patients (6 hommes, 3 femmes), âgés de 49 ± 13 (moyenne \pm DS), avec une DT1 depuis 30 ± 11 ans et ayant un taux d'HbA_{1c} supérieur à 7%, ont été recrutés. Tous étaient insuffisamment contrôlés malgré un traitement déjà optimisé comprenant une insulinothérapie intensive (6 par multi-injections quotidiennes d'insuline, 3 par pompe à insuline portable), l'utilisation d'analogues de l'insuline, une autosurveillance régulière de la glycémie (5,5 contrôles par jour en moyenne) et un suivi régulier en milieu spécialisé au moins tous les 2-3 mois. Ils ont été éduqués à l'utilisation d'une mesure continue du glucose en temps réel, couplée à une pompe à insuline externe (Paradigm Real Time[®], Medtronic-

MiniMed, Northridge, CA, USA).¹⁵ Le « glucose sensor » utilise une enzyme, la glucose oxydase, pour générer un signal qui est directement transmis à la pompe et accessible pour le patient sur l'écran de celle-ci sous la forme d'une estimation de la glycémie réactualisée toutes les 5 minutes.^{6,7} Des profils glycémiques et des alarmes pour les hypo et hyperglycémies sont également disponibles. Le signal du « glucose sensor » doit être calibré deux fois par jour et le capteur remplacé tous les 3 jours par le patient. Les patients sont éduqués à l'adaptation de l'insulinothérapie en rapport avec le niveau de glucose et l'ingestion de glucides selon les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle.¹⁶ L'équilibre glycémique a été évalué à l'inclusion (M0), après 3 mois (M3) et après 6 mois (M6) par un dosage d'HbA_{1c}. De plus, les données de l'automesure glycémique capillaire, répertoriées dans la mémoire du glucomètre, ont été soigneusement analysées de façon à calculer des moyennes glycémiques, la distribution dans différents intervalles de glycémie et des indices de variabilité glycémique (déviations standard, MAGE or « mean amplitude of glycaemic excursions »).^{2,3}

Durant l'étude, le taux d'HbA_{1c} a baissé significativement de $8,5 \pm 1,3$ % à $8,2 \pm 1,6$ % (M3, P = 0,049) et $7,8 \pm 0,7$ % (M6, P = 0,047). Une étroite corrélation a été observée entre le niveau d'HbA_{1c} initial et la baisse après 6 mois de suivi ($r = 0,78$; P < 0,001). L'étude a eu une influence positive sur la distribution des valeurs glycémiques, principalement dans l'intervalle de glycémies comprises entre 80 et 140 mg/dl (P < 0,0001). Cependant, nous n'avons pas observé de changement significatif en ce qui concerne les indices de variabilité glycémique, probablement en raison du faible nombre de sujets inclus dans l'étude (Table 1). Le suivi n'a révélé aucune hypoglycémie sévère ou acidocétose ni aucun événement indésirable avec le « glucose sensor ».

Notre étude, comme d'autres,¹⁷⁻²⁰ supporte l'hypothèse que l'éducation à l'utilisation d'une pompe à insuline couplée à un monitoring continu du glucose avec analyse en temps réel peut améliorer l'équilibre glycémique de patients DT1 insuffisamment contrôlés malgré une insulinothérapie intensive bien conduite. Dans une grande étude récente multicentrique nord-américaine réalisée chez des patients traités par pompe à insuline (329 adultes et 156 enfants), le taux d'HbA_{1c} a diminué de 8,3 % à 7,5 % dans le groupe traité par pompe portable couplée au « glucose sensor » après une année de suivi, tandis qu'elle a à peine baissé de 8,3 % à 8,1 % dans le groupe traité par multi-injections d'insuline.¹² Dans cet essai, il n'y a pas eu de différences dans l'incidence des hypoglycémies sévères entre les deux groupes.

Un des avantages de cette technologie pourrait être de réduire le risque hypoglycémique, au moins dans des populations sélectionnées.^{19,20} Dans une autre étude pilote, nous avons eu l'occasion de tester l'efficacité d'un tel système chez des patients DT1

traités par pompe portable à insuline et confrontés précisément à des hypoglycémies fréquentes.²¹ Nous avons observé une amélioration du contrôle glycémique global, avec réduction du taux d'HbA_{1c}, tout en diminuant significativement la fréquence des hypoglycémies. La qualité de vie n'était pas significativement affectée par le port du « glucose sensor ». Dans une étude réalisée par un autre groupe, la qualité de vie a été considérée comme améliorée par le recours à la mesure continue de la glycémie,²² principalement en raison d'un sentiment de sécurité renforcé vis-à-vis du risque d'hypo ou d'hyperglycémie.^{19,22} Il a été montré qu'une amélioration de la qualité du contrôle glycémique, en terme de réduction du taux d'HbA_{1c}, pouvait être obtenue par le recours à des algorithmes décisionnels pré-établis appliqués par le patient²³, selon les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle.¹⁶

L'apprentissage de l'adaptation des doses d'insuline en se référant aux données du « glucose sensor » apparaît comme une approche valable pour obtenir une diminution significative des excursions hyperglycémiques et hypoglycémiques et une amélioration globale du contrôle du DT1. Des résultats très prometteurs viennent d'être publiés dans une grande étude contrôlée contrôlée, confirmant l'intérêt clinique de cette approche.¹² Cependant, des progrès technologiques doivent encore être réalisés pour améliorer la fiabilité et la maniabilité des « glucose sensors ». ⁸ Enfin, le rendement économique de cette avancée technologique doit être mieux évalué avant d'envisager son utilisation à large échelle.^{9,24}

3. Monitoring continu du glucose chez le patient diabétique de type 2

Beaucoup de sujets DT2 n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques, malgré une insulinothérapie plus ou moins complexe, et sont aussi confrontés à une variabilité glycémique qui altère la qualité du contrôle glycémique global.^{5,25} Le traitement intensif augmente le risque d'hypoglycémies, même si ce risque est moins élevé que chez les patients diabétiques de type 1.²⁶⁻²⁸ De plus, dans le DT2, les hyperglycémies postprandiales sont fréquentes et généralement méconnues par le patient et par le médecin.²⁸ Ainsi, un monitoring continu du glucose offre une solution de choix pour détecter les hypoglycémies et les hyperglycémies postprandiales.^{28,29} Nous avons investigué prospectivement, dans un protocole en ordre croisé, l'efficacité d'un programme éducationnel comportant l'utilisation d'un monitoring du glucose en continu avec analyse des données en temps réel sur l'amélioration de l'équilibre glycémique de patients DT2, déséquilibrés, malgré un suivi médical impliquant une insulinothérapie.¹⁴

Dix patients (7 hommes, 3 femmes), âgés de 63 ± 5 (moyenne \pm DS), atteints de DT2 depuis 19 ± 11 ans et insulinorequérants depuis 10 ± 12 ans, ont été inclus dans l'étude. Ils avaient un taux d'HbA_{1c} supérieur à 8,5 %, malgré une insulinothérapie bien conduite. Ils étaient tous suivis de façon trimestrielle dans notre centre. A l'inclusion, ils ont été éduqués à l'utilisation d'un « glucose sensor » avec analyse des données en temps réel (Guardian RT®, Medtronic-MiniMed, Northridge, CA, USA).¹² Le principe et le mode de fonctionnement du « glucose sensor sont sensiblement comparables » à ceux décrits dans l'étude précédente, de même que les modalités de l'éducation prodiguée. Les patients ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes et suivis pendant deux périodes successives de 3 mois. Le premier groupe a commencé par une autosurveillance glycémique capillaire intensifiée, ensuite, les patients ont été éduqués à l'utilisation du système Guardian RT. Le second groupe a débuté l'essai en utilisant le « glucose sensor » et a poursuivi l'étude avec uniquement l'autosurveillance glycémique intensifiée. Alors qu'il avait été initialement prévu d'utiliser le « glucose sensor » de façon continue, il a été décidé de limiter son utilisation à une semaine par mois pour faciliter l'acceptation des patients DT2, davantage confrontés à des problèmes d'acceptabilité de la méthode que les patients DT1 plus jeunes. Les visites de suivi ont été organisées une fois par mois pour évaluer avec le patient l'adéquation des adaptations thérapeutiques réalisées et pour donner les consignes nécessaires pour améliorer le contrôle glycémique. L'équilibre métabolique a été évalué à l'inclusion (M0) et après 3 et 6 mois (M3 and M6) sur la base du dosage du taux d'HbA_{1c}. De plus, nous avons demandé aux patients de notifier toutes les hypoglycémies symptomatiques et les événements hyperglycémiques. Les valeurs de l'autosurveillance glycémique réalisées les 4 dernières semaines de chaque période de 3 mois furent soigneusement analysées, avec des profils glycémiques en 8 mesures par jour permettant de calculer divers indices de variabilité déjà décrits.^{2,3}

Seulement quatre patients ont terminé les deux périodes (3 ayant débuté dans le groupe autosurveillance classique, 1 ayant débuté par le groupe Guardian®). Les raisons de sortie d'étude ont été décrites par ailleurs;¹⁴ à noter que 3 patients ont désiré arrêter en raison de difficultés techniques en relation avec l'utilisation de l'appareil. Parmi les six patients évaluables durant la première période, tous ont amélioré leur taux d'HbA_{1c} durant ces trois premiers mois, qu'ils aient commencé par le Guardian® (n = 2) ou par la simple autosurveillance glycémique (n = 4). Des trois patients qui sont passés au Guardian® durant la seconde période, deux ont continué à améliorer leur taux d'HbA_{1c} (Tableau 2). Nous avons observé moins d'hypoglycémies symptomatiques sous Guardian®. Nous n'avons pas mis en évidence de changement en ce qui concerne les indices de variabilité, mais le nombre de

patients évaluable est trop restreint pour tirer des conclusions à ce sujet. Aucun coma hypoglycémique, épisode d'acidocétose ou événement indésirable lié au « glucose sensor » n'ont été rapportés.

Notre étude conforte l'hypothèse que l'éducation à l'utilisation des informations fournies en direct de façon continue par le « glucose sensor » peut potentiellement améliorer le contrôle glycémique de patients DT2, particulièrement ceux qui n'atteignent pas les cibles thérapeutiques malgré une insulinothérapie bien conduite. Néanmoins, l'adhésion à ce type d'approche sophistiquée est plus difficile chez les patients DT2 que DT1. Dans ce genre d'essai ouvert, il est difficile de savoir quelle est la part de l'amélioration de l'équilibre métabolique due à l'apport de la nouvelle technologie et celle due à une meilleure prise en charge du patient, notamment éducationnelle. Dans notre étude, il est probable que l'amélioration du taux d'HbA_{1c} soit due, en grande partie, à un meilleur suivi ou à un effet étude au vu de l'amélioration systématique dans la première période, indépendamment du type de mesure glycémique proposée pour débiter l'essai. Il n'y a pas assez de données sur l'apport du « glucose sensor », avec affichage des valeurs en temps réel, chez le patient DT2 pour conclure que cette nouvelle méthodologie améliore de façon notable l'équilibre glycémique dans ce groupe particulier.²⁹ Au vu des problèmes techniques d'utilisation rencontrés par les sujets de notre étude, il serait certainement utile d'initier une étude portant sur une plus grande cohorte de patients DT2 mieux sélectionnés (nécessité d'évaluer au préalable l'impact respectif de la motivation individuelle, de l'aptitude technique, de l'âge, de l'auto-discipline,...) de façon à déterminer les bénéfices cliniques et psychologiques, mais aussi les obstacles rencontrés, lors de l'utilisation de « glucose sensor » avec affichage en temps réel chez ces patients DT2, comme cela a été réalisé chez les patients DT1.^{12,30}

4. Conclusion

L'utilisation du « glucose sensor » est une technique d'avenir dans la prise en charge des patients DT1, et sans doute aussi DT2. L'intérêt du CGMS est déjà bien établi dans la pratique courante. Des études récentes, dont celles de notre groupe, confirment l'intérêt de l'utilisation des données du « glucose sensor » en temps réel chez l'adulte DT1 sur l'équilibre glycémique, la variabilité glycémique, le risque hypoglycémique et/ou la qualité de vie. En ce qui concerne les patients DT2, les données de la littérature concernant l'utilisation du « glucose sensor » en temps réel sont quasi inexistantes. Notre travail pilote a montré l'intérêt de la mise à disposition en temps réel des données du « glucose sensor » de type Guardian

RT® sur l'équilibre glycémique de patients DT2 mal équilibrés. Il faut cependant souligner l'importance d'une bonne sélection des patients pouvant bénéficier de cette technique. Chez ce type de patients, l'utilisation du Guardian, concomitamment à une éducation adéquate, peut permettre aux patients DT2 mal équilibrés d'approcher les cibles thérapeutiques sans augmenter le risque d'hypoglycémies. Nos mériteraient d'être confirmés dans une étude contrôlée incluant davantage de patients DT2 suivis pendant une plus longue période.

5. Bibliographie

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11-S61.
2. * Guerci B. La variabilité glycémique asymptotique: comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique? *Diabetes Metab* 2003; 29: 179-88.
3. * Siegelhaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter ? *Endocr Rev* 2010; 31: 171-82.
4. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 232-7.
5. Praet SF, Manders RJ, Meex RC, et al. Glycaemic instability is an underestimated problem in type 2 diabetes. *Clin Sci* 2006; 111: 119-26.
6. Radermecker RP, Selam JL, Scheen A. Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. *Med Hyg* 2003; 61: 1540-5.
7. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1231-9.
8. Hermanides J, DeVries JH. Sense and nonsense in sensors. *Diabetologia* 2010; 53: 593-6.
9. Wolpert HA. Continuous glucose monitoring – Coming of age. *N Engl J Med* 2010; June 29 [Epub ahead of print] (10.1056/NEJMe1006098).
10. Renard E. Insulinothérapie par pompe à insuline : autosurveillance glycémique continue ou traditionnelle ? *Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 2S54-62.
11. Garg S, Schwartz S, Edelman S. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:

734-8.

12. ** Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; June 29 [Epub ahead of print] (10.1056/NEJMMoa1002853).
13. Thielen V, Place J, Gerbaud S, Scheen A, Bringer J, Renard E. Education on sensor-augmented pump use improves glucose control in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010; 36: 170-1.
14. Thielen V, Scheen A, Bringer J, Renard E. Attempt to improve glucose control in type 2 diabetic patients by education about real-time glucose monitoring. *Diabetes Metab* 2010; 36: 240-3.
15. * Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2245-50
16. Grimm J-J, Berger W, Ruiz J. Insulinothérapie fonctionnelle : Education des patients et algorithmes. *Diabetes Metab* 2002; 28 (Suppl): 2S15-8.
17. * The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359: 1464-76.
18. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10, 377-83.
19. Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, et al. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 182-7.
20. Leinung M, Thompson S, Nardacci E. Benefits of continuous glucose monitor use in clinical practice. *Endocr Pract* 2010; 16: 371-5.
21. Radermecker RP, Saint Remy A, Bringer J, Renard E. Permanent use of a continuous glucose monitor significantly reduces hypoglycaemia and HbA1c in type 1 diabetic patients treated by insulin pump with high occurrence of hypoglycaemia (Abstract). *Diabetologia* 2008c; 51 (Suppl 1): S435.
22. Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3 : 1402-10.
23. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, et al. Evaluation of an algorithm to guide patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion on how to

- respond to real-time continuous glucose levels: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1242-8.
24. Huang ES, O'Grady M, Basu A, et al. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1269-74.
 25. Kohnert KD, Vogt L, Augstein P, et al. – Relationships between glucose variability and conventional measures of glycaemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*, 2009, 41, 137-141.
 26. Weber KK, Lohmann T, Busch K, et al. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 491-4.
 27. Zick R, Petersen B, Richter M, et al. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 483-92.
 28. Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 19-26.
 29. * Monnier L, Colette C, Boegner C, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes : Why? When? Whom? *Diabetes Metab* 2007; 33: 247-52.
 30. Halford J, Harris C. Determining clinical and psychological benefits and barriers with continuous glucose monitoring therapy. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 201-5.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- 1) La variabilité glycémique représente un problème majeur chez le patient diabétique, fréquemment confronté à une hyperglycémie post-prandiale et à un risque d'hypoglycémie retardée.
- 2) Le recours à une mesure continue de la concentration de glucose est maintenant possible et représente un remarquable outil pour l'éducation thérapeutique, notamment chez les patients diabétiques traités par insuline.
- 3) L'utilisation correcte d'un « glucose sensor » permet de réduire le taux d'HbA1c, tout en diminuant l'incidence des hypoglycémies et en améliorant la confiance du patient diabétique vis-à-vis de la prise en charge de sa maladie.

- 4) Le profil du patient susceptible de tirer le maximum de bénéfice de cette nouvelle technologie doit être précisé de façon à assurer une meilleure rentabilité économique de cette approche relativement coûteuse.
- 5) La technique du « glucose sensor » doit encore être améliorée pour accroître à la fois sa maniabilité et sa fiabilité, de façon à accroître l'acceptabilité de cette nouvelle approche au long cours chez un plus grand nombre de patients DT1 ou DT2.

QUESTION A CHOIX MULTIPLE

L'utilisation d'une mesure continue de la concentration du glucose

- a) Réduit significativement le risque d'hypoglycémie symptomatique
- b) Détérioré la qualité de vie en raison des contraintes imposées
- c) Est plus facile à utiliser chez le patient diabétique de type 2 que de type 1
- d) Abaisse modérément le taux d'HbA_{1c} chez le patient diabétique de type 1

Réponses correctes : a et d

Table 1 : Paramètres reflétant l'équilibre glycémique avant (M0 = inclusion) et après (M3 = 3 mois; M6 = 6 mois) l'utilisation du système Paradigm Real Time chez 9 patients diabétiques de type 1 (DT1) insuffisamment contrôlés malgré une insulinothérapie de type basal-bolus.

	M0	M3	M6	ANOVA
HbA1c (%)	8,5 ±1,3	8,2 ±1,6	7,8 ±0,7	P = 0,015
Glycémie capillaire moyenne (mg/dl)	179 ±40	160 ±26	172 ±46	NS
Déviati on standard (mg/dl)	63	62	64	NS
Indice de variabilité MAGE (mg/dl)	102	90	92	NS
Analyse de 4.343 mesures capillaires de glucose				
Valeurs entre 80 et 140 mg/dl (%)	28,6	35,3	32,0	P = 0,001
Valeurs > 140 mg/dl (%)	59,5	50,5	54,8	
Valeurs < 80 mg/dl (%)	11,9	14,2	13,2	

MAGE: "Mean Amplitude of Glycaemic Excursions". NS: non significatif.

Table 2: Evolution du taux d'HbA1c avant (M0 = inclusion), après 3 mois (M3) et après 6 mois (M6) comparant, en ordre croisé, l'utilisation en temps réel des données du « glucose sensor » (Guardian®) ou la simple pratique d'une automesure glycémique (AMG) chez 6 patients diabétiques de type 2 (DT2) insulinotraités.

Patients (N°) Séquence	HbA1c M0	HbA1c M3	HbA1c M6
1 Guardian/AMG	8,7%	7,5%	7,1%
3 AMG/Guardian	9,3%	7,7%	–
4 (*) AMG/Guardian	11,3%	6,2%	8,5%
6 Guardian/AMG	9,2%	8,6%	–
8 AMG/Guardian	9,8%	7,8%	7,1%
10 AMG/Guardian	9,3%	8,7%	8,2%

(*) Ce patient 4 a présenté une perte de poids importante durant les 3 premiers mois suivie d'une reprise pondérale, ce qui explique sans doute l'évolution particulière du taux d'HbA_{1c} au cours de l'étude.

Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions

C Djakouré-Platonoff, R Radermercker, G Reach, G Slama, JL Selam

SUMMARY

Objective: To evaluate in inpatient and outpatient conditions, using only non-calibration data, the accuracy of the Continuous Glucose Monitoring System (CG-MS).

Research design and methods: Twelve, 21 and 20 type 1 diabetic patients participated in 3-day inpatient, 6-day ambulatory (i.e., 2 sensors worn consecutively) and 3-day ambulatory studies. Capillary glucose tests (7-8/day) served as comparisons. Pairs of data (excluding the 4 daily pairs used automatically by the CGMS for calibrations) were analyzed using correlation coefficient, error-grid analysis, and mean of absolute differences.

Results: Two third and half of the sensing days were qualified as "optimal", i.e., interpretable by the CGMS program in the inpatient and outpatient studies, respectively. Correlation coefficient was 0.92, 0.81 and 0.73 in the inpatient, 6 day outpatient and 3-day outpatient studies. 98%, 93% and 96% of the data fell in the A or B error-grid "clinically acceptable" zones. Mean absolute differences between sensor and glucometer values were 25 ± 2 , 34 ± 5 and 32 ± 5 mg/dl.

Conclusion: CGMS may be used for assessment of glycemic trends, though accuracy is more in the range of glucometers than of laboratory tests. Inpatient utilisation improved accuracy and 6-day rather than 3-day sessions may be more appropriate to evaluate day to day reproducibility of glucose profile.

Key-words: Glucose Sensor · Hypoglycemia · Artificial Pancreas.

Djakouré-Platonoff C, Radermercker R, Reach G, Slama G, Selam JL. Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 2003,29,159-62

RÉSUMÉ

Précision du capteur de glucose CGMS chez le patient hospitalisé et le patient ambulatoire

Objectifs : Evaluer dans des conditions d'hospitalisation et ambulatoire, l'exactitude du capteur de glucose CGMS, en incluant seulement les données hors calibration.

Matériels et méthodes : Douze, 21 et 20 diabétiques ont participé respectivement à une étude intrahospitalière de 3 jours, une étude ambulatoire de 6 jours (avec 2 capteurs posés consécutivement) et une étude ambulatoire de 3 jours. Les glycémies capillaires (7 à 8 par jour) ont servi de données de comparaison. Les données appariées, excluant les 4 paires de données journalières utilisées pour la calibration automatique du CGMS, ont été analysées par les méthodes de corrélation, d'erreur grid, et par le calcul de la moyenne des différences absolues.

Résultat : Deux tiers et la moitié des jours d'enregistrement ont été qualifiés d'optimaux c'est-à-dire interprétables par le programme CGMS chez les patients hospitalisés et au cours des études ambulatoires respectivement. Les coefficients de corrélation étaient de 0,92, 0,81 et 0,73 dans les études intrahospitalières, ambulatoires sur 6 jours, et ambulatoires sur 3 jours. 98, 93 et 96 % des données se sont situées dans les zones A et B de l'erreur grid c'est-à-dire les zones "cliniquement acceptables". La moyenne des différences absolues entre le capteur et les lecteurs de glycémie a été de 25 ± 2 , 34 ± 5 et 32 ± 5 mg/dl.

Conclusion : Le CGMS peut être utilisé pour apprécier les "tendances" glycémiques même si son exactitude est plus proche de celle des lecteurs glycémiques que de celle d'un appareil de laboratoire. L'utilisation intrahospitalière s'est avérée plus sûre et un enregistrement sur 6 jours plutôt que 3 jours dans les conditions ambulatoires, paraît plus approprié pour évaluer la reproductibilité journalière du profil glycémique.

Mots-clés : Capteur de glucose · Hypoglycémie · Pancréas artificiel.

Address correspondence and reprint requests to:

JL Selam, Service de Diabétologie, Hôtel Dieu, 1, place du Parvis Notre Dame, 75181 Paris cedex 4, France.

jl.selam@htd.ap-hop-paris.fr. jean-louis.selam@wanadoo.fr

Received: October 30, 2002; revised: January 20, 2003

Service de Diabétologie, Hôtel Dieu, Paris, France.

Continuous glucose sensing has made significant progress in the last years, leading to commercial availability of some externally worn subcutaneous devices including the “GlucoWatch Biographer” [1] and the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, Medtronic Minimed, Northridge, Calif, USA) [2].

Though the latter system is now widely used, there is still some questioning regarding the reliability of glucose monitoring [3]. Indeed, except in one article [4], a) it was not clear whether calibrations points were excluded from evaluation points to calculate accuracy, and b) the involvement of health care team, as well as the percentage of interpretable days of the continuous glucose monitoring sessions were not clearly identified in the majority of publications. Finally, most of those publications have involved directly or indirectly the manufacturer itself [5-7].

Therefore, we decided a) to evaluate the accuracy of the CGMS in inpatient conditions (i.e., CGMS was cared and the control blood glucose was supervised by nurses) and outpatient conditions (everything cared by patient), and b) to analyze data excluding calibrations points and using the usual indices (e.g correlation) but also the number of interpretable days.

Materials and methods

CGMS

The CGMS has been described in details elsewhere [2, 10]. Briefly it is a holter-style sensor system comprised of a) a pager-size glucose monitor b) a disposable subcutaneous needle-type enzymatic glucose electrode connected to the monitoring by a cable. The data may be retrospectively downloaded to a computer via a communication device and a special program (version 1.7, used for all the recordings). This program identifies the “interpretable days”, i.e., those days when the automated comparisons between daily calibration values and sensor values provide a correlation coefficient >0.79 and mean absolute difference $<28\%$ for a minimum number of pairs of values of 3 within 24 h.

In patient study

Twelve type 1 diabetic patients (*Tab I*) gave written informed consent and the study was approved by the hospital ethical committee. The sensor was inserted by an experienced nurse in the subcutaneous tissue of the abdominal wall for a continuous monitoring of 3 days. Using a previously validated glucometer (GlucoTrend® Roche), i.e., a capillary glucose value within 20% of a laboratory venous glycemia, and a technique validated and supervised by a nurse, the patients performed 8 capillary glucose tests over each 24 h (one every 3 hours). Four values were used for automatic calibration of the sensor, and 4 for evaluation of accuracy *vs* capillary glucose values.

Table I

Clinical characteristics of subjects (mean \pm SD).

	Inpatient	Outpatient Study	
	Study	6 day	3 day
n	12	21	20
Sex (M/F)	6/6	12/9	10/10
Age (yrs)	42 \pm 15	46 \pm 11	45 \pm 12
Duration of diabetes (yrs)	19 \pm 11	21 \pm 9	21 \pm 12
Hba _{1c} (%)	8.4 \pm 1.1	7.7 \pm 0.8	7.7 \pm 0.8

Out patient study

41 type 1 diabetic patients (*Tab I*) gave written informed consent and the study was approved by the hospital ethical committee. Twenty one patients used the sensor for up to 3 days, i.e., the nominal life of the sensor, and 20 for 6 days, i.e., they changed the sensor after 3 days. First insertion and education for second insertion was realized during a clinic visit in the hospital. The patients performed 7 capillary glucose tests per 24 h using a GlucoTrend® glucometer, including 4 values for automatic calibration and 3 for evaluation of accuracy of the sensor.

Statistical analyses

Only “optimal” days, i.e., the days identified by the CGMS program as “interpretable” (see above) were used for calculations. Accuracy *vs* capillary glucose was measured using 3 different methods: a) Spearman correlation coefficient, b) Clarke error -grid analysis [8] and c) absolute differences [9]. Results are given as means \pm SD unless otherwise specified.

Results

Inpatient study

81 CGMS values (i.e., CGMS values at the time of capillary glucose tests, excluding calibration values) were judged by the CGMS program as interpretable over a number of 24 optimal days, i.e., one third of CGMS days were considered as “non optimal” by the program. The average number of calibration points was 4.2/day. Correlation coefficient was 0.92. Using the error-grid analysis, 82% and 16% of values fell in the A and B zones, respectively, i.e., 98% of CGMS values were in the “clinically acceptable” accuracy range (*Fig 1*). Mean differences between CGMS and capillary glucose values were 25 ± 2 (SEM) mg/dl (*Fig 2A*).

Outpatient study

The number of “optimal days” was 3.1 ± 1.9 (SD) and 1.5 ± 1.0 in the 6- day and 3- day sensing subgroups, respec-

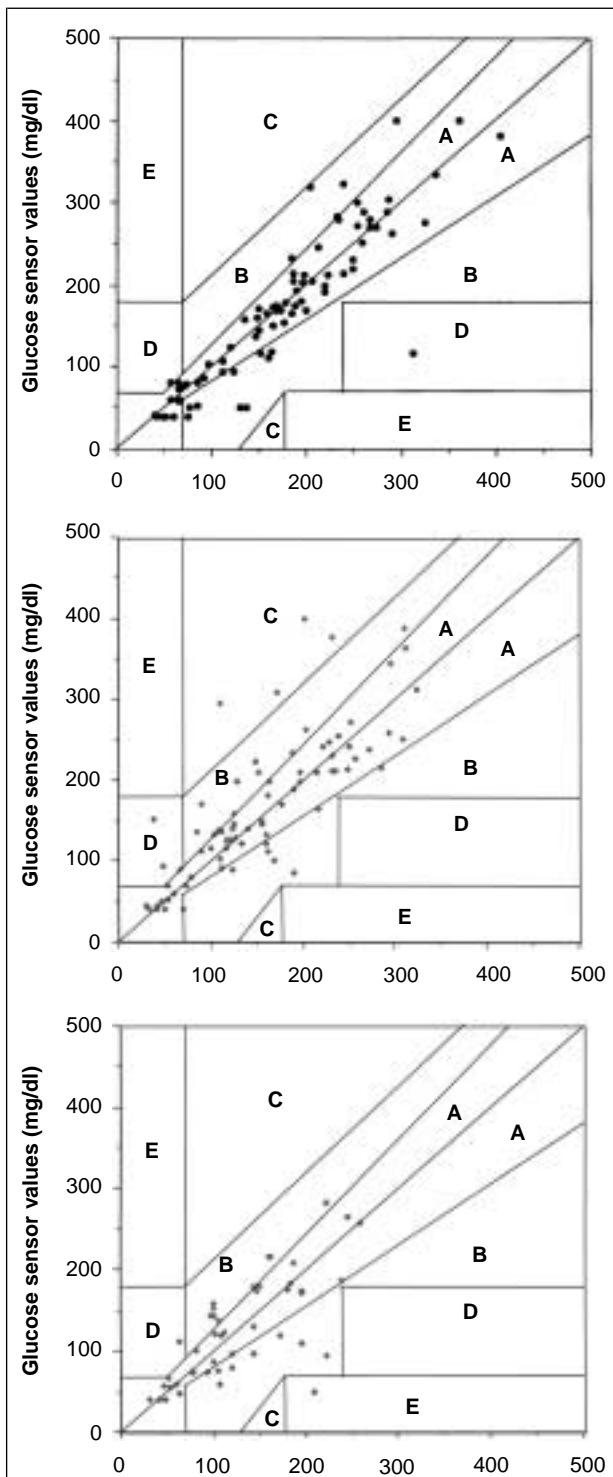


Figure 1
Error - grid analysis of inpatient group (A), outpatient 6-day subgroup (B) and 3-day subgroup (C) comparing CGMS glucose values to capillary glucose tests (values having served to daily calibration were excluded).

tively. Seventy nine pairs of data (excluding calibration values) were interpretable in the 6-day subgroup and 46 in the

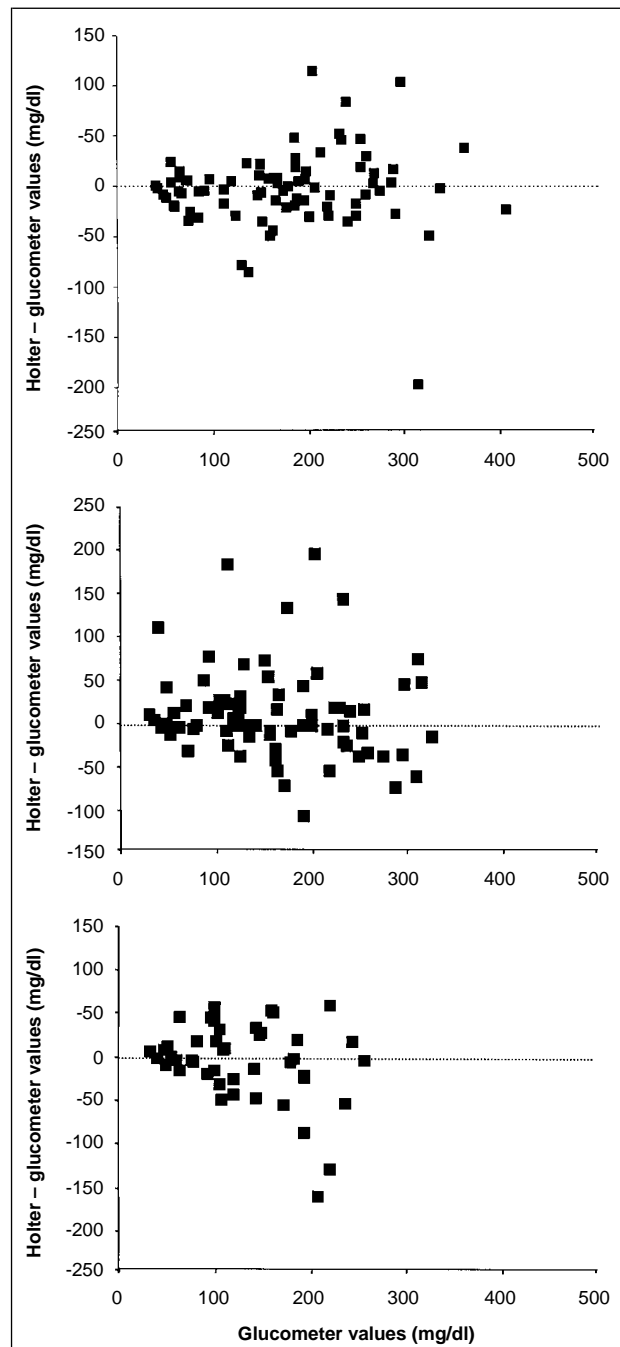


Figure 2
Mean of absolute differences between CGMS data (y) and capillary glucose values (x). Other legends as in *figure 1*.

3-day subgroup. The average number of calibration points was 5.0 and 3.3/day, respectively.

Correlation coefficient was 0.81 and 0.73, respectively. Error-grid analysis showed that 93% and 96% of CGMS (*Fig 1B and C*) data fell in the A or B zones in the 6-day and 3-day subgroups, respectively. Mean absolute differences between CGMS and capillary glucose values were 34 ± 5 mg/dl and 32 ± 5 mg/dl, respectively (*Fig 2B and C*).

Discussion

Our results confirm data from literature showing acceptable accuracy of the CGMS in patient and outpatient conditions [4-7]. However correlation with blood glucose values measured by a glucometer were slightly inferior to those reported in the literature: 0.9 when sensor was used and controlled in hospital under nurses supervisions, 0.8 when used during 6 consecutive days at home, and 0.7 when used during 3 days only at home. Differences between our data and literature may be due to our evaluation strategy excluding pairs of data having served to calibration (usually 3 to 4 per day). Confirming this assumption, correlation coefficient rose to 0.91 and 0.88 in the 6-day and 3-day outpatient studies when including calibration points into the calculation (data not shown), and are close to most recent reports [11].

As claimed by manufacturer, CGMS data should not be viewed as absolute values but as “trends” of glucose variations, i.e., shapes of the CGMS glucose profiles are more important to consider than isolated values. Our data confirm this view as we found global accuracy closer to the range of glucometers than to those of laboratory measurements. We cannot exclude that those differences may be due to the different milieus (blood *vs* interstitial fluid) where glucose was measured [12].

Indeed, though error-grid analyses showed that more than 90% of CGMS values were in the so called “clinically acceptable range”, mean of absolute differences *vs* capillary glucose levels were approximately 25 mg/dl.

Finally, we found that interpretable days during the sensing sessions varied between 1.5 to 2 out of the nominal 3 days of a sensor lifetime, suggesting that 2 sensors should be used consecutively (i.e., a total of 6 days, including 3 to 4 interpretable days), if one wants to appreciate the day-to-day reproducibility of glucose profiles. We can only speculate that the higher number of non interpretable days in our outpatients groups may be due to more frequent technical problems e.g disconnections.

In conclusion, our study confirms that CGMS may be used reliably for global retrospective assessment of glycemic fluctuations of patients though accuracy of evaluations of nocturnal hypoglycemias is controversed [13].

Inhospital use may be required if better accuracy of data is needed, and longer sessions may be required to better ana-

lyze glycemic reproducibility. Cost-effectiveness of the system, though only potentially positive [14] should take into account the 50-66% only, global good functioning of the system.

Aknowledgements – M.Taverna for his help in submitting the manuscript.

References

1. Garg K, Potts O, Ackreman R, Fermi J, Tamada A, Chase H. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with gluco watch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1708-14.
2. Mastrototaro JJ. The Minimed continuous glucose monitoring system. *Diabetes technol Ther*, 2000, 2, 13-8.
3. Reach G. Letters to the editor. *Diabetes Technol Ther*, 2001, 3, 129-31.
4. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*, 2000, 2, 19-26.
5. Gross TM, Ter Veer A. Continuous glucose Monitoring in previously unstudied population subgroups. *Diabetes Technol Ther*, 2000, 2, 27-34.
6. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, *et al.* Performance evaluation of the Minimed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther*, 2000, 2, 49-56.
7. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 46, 183-90.
8. Clarke WL, Cox D, Gonder Frederic LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, 1987, 5, 622-7.
9. Martin Bland J, Altman DG. Correlation, regression, and repeated data. *BMJ*, 1994, 308, 896.
10. Hirsch IB. Hypoglycemia and the Hypoglycemic Unawareness Syndrome. *Diabetes Technol Ther*, 2000, 2, 581-7.
11. Metzger M, Leibovitz G, Wainstein J, Celaser B, Raz I. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1185-91.
12. Choleau C, Dokladal, Klein JC, Ward Wk, Wilson GS, Reach G. Prevention of hypoglycemia using risk assessment with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes*, 2002, 51, 3263-73.
13. Gowan KMc, Thomas W, Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1459-503.
14. Skyler JS. The economic burden of diabetes and the benefits of improved glycemic control: the potential role of a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*, 2000, 2, 57-512.



ELSEVIER
MASSON

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Diabetes
& Metabolism

Diabetes & Metabolism xxx (2010) xxx–xxx

Short report

Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA_{1c} in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump

R.P. Radermecker^{a,*}, A. Saint Remy^b, A.J. Scheen^a, J. Bringer^c, E. Renard^c

^a Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, CHU de Liège, University of Liège, CHU Sart Tilman, bâtiment B35, 4000 Liège, Belgium

^b Nephrology Department, CHU de Liège, Liège, Belgium

^c UMR CNRS 5232, Endocrinology Department, CHU de Montpellier, University of Montpellier I, Montpellier, France

Received 27 May 2010; received in revised form 6 August 2010; accepted 10 August 2010

Abstract

Aim. – This study aimed to assess the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) for glucose control in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and presenting with frequent hypoglycaemic episodes.

Methods. – Thirteen patients with type 1 diabetes (diabetes duration: 25 ± 15 years; CSII duration: 5.5 ± 7.0 years), with more than six recorded capillary blood glucose (CBG) values < 60 mg/dL, according to their metres for the past 14 days, were offered the permanent use of a CGM device (Guardian RT[®], Medtronic) plus ongoing self-monitoring of blood glucose (SMBG) for 12 weeks, followed by a 12-week crossover period of SMBG only, or *vice versa*. Glucose control, determined by recorded 14-day CBG values < 60 mg/dL and HbA_{1c} levels, and quality of life according to the Diabetes Quality of Life (DQOL) questionnaire, were assessed at baseline, and after 12- and 24-week follow-ups.

Results. – Four patients withdrew from the study during the first period (of whom three were using CGM). In the nine study completers, the number of low CBG values decreased significantly from 13.9 ± 9.2 to 7.6 ± 6.8 ($P=0.011$) when patients used CGM, in either the initial or final trial period, while a decrease in HbA_{1c} from 8.3 ± 0.7 to $7.7 \pm 0.6\%$ ($P=0.049$) was also observed, in contrast to the absence of any significant differences during the SMBG-only period. DQOL scores were also essentially unaffected.

Conclusion. – This pilot observational study supports the hypothesis that CGM use can significantly improve overall glucose control while reducing hypoglycaemic episodes in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated by CSII.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Type 1 diabetes; Hypoglycaemia; Continuous glucose monitoring; Insulin pump; Quality of life

Résumé

L'apport d'une mesure continue du glucose réduit le taux d'HbA_{1c} et la fréquence des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type 1 traités par pompe portable à insuline et à risque hypoglycémique.

Objectif. – Étudier l'efficacité d'un système de mesure continue du glucose sur le contrôle glycémique de patients diabétiques de type 1 traités par pompe portable à insuline et présentant des hypoglycémies fréquentes.

Méthodes. – Treize patients diabétiques de type 1 (durée du diabète : 25 ± 15 années ; durée du traitement par pompe : $5,5 \pm 7,0$ années), présentant plus de six glycémies capillaires inférieures à 60 mg/dl enregistrées dans leur lecteur à mémoire durant les 14 derniers jours, ont participé à une étude observationnelle. Cette dernière comprenait deux périodes de 12 semaines en ordre croisé, avec soit le recours complémentaire à un système de monitoring du glucose (Guardian RT[®], Medtronic), soit seulement la poursuite de l'autosurveillance glycémique habituelle. Le contrôle glycémique, évalué sur la base du nombre de glycémies capillaires inférieures à 60 mg/dl au cours des 14 derniers jours et du taux d'HbA_{1c}, et la qualité de vie ont été analysés à l'inclusion, après 12 semaines et après 24 semaines.

Résultats. – Quatre patients se sont retirés de l'essai durant la première période (dont trois alors qu'ils étaient sous Guardian RT[®]). Chez les neuf patients ayant achevé l'étude, le nombre de valeurs glycémiques basses a diminué de $13,9 \pm 9,2$ à $7,6 \pm 6,8$ ($p=0,011$) lorsque les patients utilisaient le Guardian RT[®], que ce soit en période 1 ou en période 2, tout en obtenant une réduction du taux d'HbA_{1c} de $8,3 \pm 0,7$ à $7,7 \pm 0,6\%$ ($p=0,049$), alors qu'il n'y avait pas de différences significatives durant la période sous simple autosurveillance glycémique habituelle. La qualité de vie n'a pas paru affectée.

* Corresponding author. Tel.: +32 4 366 7238; fax: +32 4 366 7068.

E-mail address: regis.radermecker@chu.ulg.ac.be (R.P. Radermecker).

Conclusions. – Cette étude pilote supporte l’hypothèse selon laquelle la mesure continue du glucose peut améliorer le contrôle glycémique tout en diminuant la fréquence des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type 1 à risque hypoglycémique sous traitement par pompe portable à insuline.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Diabète de type 1 ; Hypoglycémie ; Enregistrement continu du glucose ; Pompe à insuline ; Qualité de vie

1. Introduction

The current goals of glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) include glycated haemoglobin (HbA_{1c}) < 7% together with the lowest possible rate of hypoglycaemia. Besides impaired quality of life (QOL), frequent mild-to-moderate hypoglycaemic episodes have also been associated with an increased risk of severe hypoglycaemia because of a lack of hypoglycaemia awareness [1]. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) can lead to lower HbA_{1c} levels than with multiple daily insulin injections in T1DM patients [2,3], with a significant reduction in severe hypoglycaemic episodes [4]. However, a subset of CSII-treated patients still experiences frequent hypoglycaemic events in everyday life [4,5].

Nevertheless, the increasing availability of continuous glucose monitoring (CGM) is helpful in detecting hyper- and hypoglycaemic deviations that might otherwise go unrecognized with self-monitoring of blood glucose (SMBG) only [6]. Until now, the demonstrated benefits of CGM have focused on reducing HbA_{1c} in patients who were far from achieving their targeted HbA_{1c} levels [7,8], while outcomes of CGM use on the occurrence of hypoglycaemia have been poorly investigated and for short time-periods only [9]. For this reason, the present study aimed to assess glucose control with 12-week CGM use compared with the usual SMBG in hypoglycaemia-prone T1DM patients treated by CSII. By design, the selected study population consisted of T1DM patients without severe hypoglycaemia or brittle diabetes but, instead, had frequent mild biochemical hypoglycaemia [10]. It is known that repeatedly low glucose levels detected by SMBG may reflect prolonged periods of asymptomatic hypoglycaemia, which may be deleterious for cognitive function and lead to arrhythmias [11].

2. Methods

The present study included 13 adult T1DM patients – treated by CSII for at least 1 year, with at least four quarterly visits a year to optimize insulin therapy – who also had more than six recorded capillary blood glucose (CBG) values < 60 mg/dL, according to their metres, within the last 14 days prior to a routine visit to our centre. All of the included patients provided their written informed consent to participate in the observational study, which had been accepted by our institutional ethics board.

The study included two consecutive 12-week periods according to a crossover design in which the sequential order was randomly determined. During the CGM period, patients were offered the permanent use of a CGM device (Guardian RT[®], Medtronic, Northridge, CA, USA), which visually displayed their estimated blood glucose levels at 5-min intervals, as well

as the usual SMBG. During the SMBG-only period, no CGM was performed. The primary study endpoint was the number of recorded CBG values < 60 mg/dL in the metre memory for the last 14 days of each 12-week period. Secondary endpoints included HbA_{1c} levels and QOL scores at the end of each study period.

During both periods, all patients performed the usual SMBG, using their own memory metres calibrated against the standard glucose solution at each visit. All patients also had to review the guidelines for adapting their pump basal rates and bolus insulin doses according to SMBG data at study entry. However, no algorithm for the use of either CGM data or SMBG values was provided, thus replicating real-life conditions.

The Guardian RT device estimates blood glucose values *via* a subcutaneously inserted glucose-oxidase-based sensor that generates a continuous signal according to interstitial glucose levels [9]. Blood glucose estimates presented on the device screen correspond to the average glucose level over the past 5-min period, based on prospective calibration of the sensor signal against twice-daily capillary blood glucose (CBG) measurements. A specific training period, lasting about 2 h, for CGM self-management was allocated for each patient before the period of CGM use. Blood glucose alert thresholds were initially set for all study patients at 80 mg/dL for hypoglycaemia and 240 mg/dL for hyperglycaemia, taking into account an estimated delay between actual and displayed blood glucose values [5]. However, these settings could be readjusted, if necessary, by the patient’s physician on day 14 of the CGM period.

Study visits were scheduled on day 14 of each study period to check each patient’s management of the SMBG data and, during the CGM period, of the CGM device and data, at the 12-week crossover and at 24 weeks (end of the study). CBG measurements over the last 14 days prior to the visits at baseline, and at 12 and 24 weeks, were downloaded from the metre memory to compute the number of values < 60 mg/dL. HbA_{1c} measurements and QOL, as determined by a validated questionnaire [12,13], were also assessed at these time points.

Baseline patients’ characteristics and the results for continuous variables were expressed as means \pm SD. A non-parametric analysis of variance (ANOVA) method was used to assess changes in the studied parameters, and the Mann-Whitney test was used to evaluate the presence of any period effect. Data were analyzed using Statistica v7.1 (StatSoft[®] France 2005) software, and statistical significance was set at the 5% level.

3. Results

Of the 13 enrolled patients, seven started the study with CGM and six with SMBG only. Four patients withdrew from

the study within the first 2 weeks. The three patients who dropped out while using CGM did so because of skin reactions at sensor-insertion sites, an inability to manage CGM data and the discomfort of wearing the CGM system during sports activities, respectively. The single patient who withdrew from the study during the SMBG-only period wished to have an implantable insulin-pump system because of severe blood glucose variability despite CSII. No statistically significant differences in baseline characteristics between the nine patients who completed the study and the 13 who were initially randomized were found in terms of age (47.4 ± 10.0 vs 47.1 ± 11.0 years, respectively), diabetes duration (25 ± 15 vs 26 ± 16 years, respectively), CSII duration (5.5 ± 7.0 vs 5.6 ± 7.0 years, respectively), baseline HbA_{1c} ($8.3 \pm 0.4\%$ vs $8.2 \pm 0.4\%$, respectively), number of capillary glucose tests in the 14 days prior to randomization (87 ± 35 vs 91 ± 39 , respectively) and number of CBG values < 60 mg/dL during the last 14 days of each study period (15.0 ± 8.6 vs 16.0 ± 8.9 , respectively).

CGM use and sensor insertions were both well tolerated by the nine study completers. Compliance with the recommended permanent use of the CGM device and sensor changes every 3 days were close to 100%, according to the checked sensor-use count and analysis of the recordings for the last 2 weeks prior to the control visit. No ketoacidosis or severe hypoglycaemia was seen at any time during the study.

Whereas all of the study patients had more than six recorded CBG values < 60 mg/dL in their metre memory for the 14 days before entering the study (baseline), six of the nine completers had six or less such CBG values for the last 14 days of CGM use (two of four patients who started with CGM use, and four of five patients who ended with CGM use); in contrast, only one patient achieved such a result during the SMBG-only period (in the starting period in this case). No statistically significant period effect could be found. The number of low CBG values decreased significantly when patients used CGM, whereas there was no significant difference during the SMBG-only period

(Table 1). The number of patients with less than six hypoglycaemic values for the last 14 days rose from 0 (baseline) to six with CGM, and from 0 to one with SMBG only. No influence of previous CSII duration was noted. Direct comparison of all three conditions showed 15.3 ± 8.6 CBG values < 60 mg/dL (out of 87 ± 35 measurements) for the last 14 days at baseline, 7.6 ± 6.8 values < 60 mg/dL (out of 79 ± 46 measurements) for the last 14 days of CGM ($P = 0.0076$ vs baseline) and 11.1 ± 4.5 values < 60 mg/dL (out of 81 ± 39 measurements) for the last 14 days of SMBG only (not significant vs baseline).

HbA_{1c} levels decreased significantly with CGM use, but not with SMBG only (Table 1). In addition, the basal rate of insulin delivery showed no significant changes between the two study periods from baseline. However, most patients reported making corrections with insulin when CGM indicated hyperglycaemia, a behaviour that most likely played a role in the improvement of HbA_{1c} levels seen during the CGM period.

Furthermore, diabetes QOL scores were not significantly different at the end of each study period vs baseline in terms of global scores (Table 1), as well as those for each specific item under study (satisfaction, personal impact, social and vocational worry, diabetes worry and well-being; data not shown).

4. Discussion

Our study demonstrates the benefits of permanent CGM for 12 weeks with the reduction of low blood glucose values in a subset of T1DM patients prone to hypoglycaemia during CSII. Moreover, the reduction of hypoglycaemic values while using CGM was associated with improvement of HbA_{1c} levels, an unusual finding in patients with T1DM for whom the intensification of insulin therapy to lower HbA_{1c} levels is generally associated with a higher rate of hypoglycaemic episodes [1]. The importance of glucose variability and the positive effect of CSII have previously been emphasized in this regard [14].

Table 1

Glucose control and Diabetes Quality of Life (DQOL) total score for the nine study completers with continuous glucose monitoring (CGM) and self-monitoring of blood glucose (SMBG).

	Before CGM	With CGM	P	Mean difference [95% CI]
HbA _{1c} (%)	8.3 ± 0.7	7.7 ± 0.6	0.049	0.53 ± 0.66 [0.02–1.0]
Number of hypos ^a	13.9 ± 9.2	7.6 ± 6.8	0.011	6.2 ± 5.2 [2.2–10.2]
Patients without hypos ^a	0/9 ^e	6/9 ^d	0.05 ^f	
DQOL total score ^b	64.7 ± 11.0	67.0 ± 7.6	0.32	-2.3 ± 5.3 [–6.4–1.7]
	Before SMBG only	With SMBG only	P	Mean difference [95% CI]
HbA _{1c} (%)	7.9 ± 0.5	8.0 ± 0.8	0.48	-0.09 ± 0.5 [–0.48–0.30]
Number of hypos ^a	11.8 ± 7.1	11.1 ± 4.5	0.55	0.67 ± 6.9 [–4.7–6.0]
Patients without hypos ^a	0/9 ^e	1/9 ^e	NS ^f	
DQOL total score ^b	65.1 ± 11.0	64.4 ± 10.5	0.48	0.7 ± 4.1 [–2.5–3.8]

Hypos: hypoglycaemic episodes; NS: not significant.

^a Capillary blood glucose values < 60 mg/dL during the last 14 days.

^b On a scale of 0–100, the higher the DQOL score, the better the quality of life.

^c Assessed at baseline.

^d Two of four patients who started the study with CGM, and four of five who ended the study with CGM (no statistically significant period effect).

^e One patient who started the study with SMBG only.

^f Chi² test vs baseline.

However, the sustained benefits of CGM use have been controversial in clinical practice so far [8,15]. Permanent use of the Guardian RT device for 3 months significantly improved HbA_{1c} levels compared with SMBG, while intermittent CGM use showed no significant benefit [6]. The recent Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) trial reported that CGM for 6 months led to significant HbA_{1c} improvement vs SMBG use only in young patients who showed good compliance with sensor use [16], although the incidence of severe or biochemical hypoglycaemic events was not significantly altered. In the recent French multicentre REAL Trend study, CGM-enabled insulin-pump therapy improved glycaemia more than conventional pump therapy during the first 6 months of pump use in T1DM patients who wore CGM sensors at least 70% of the time, but had no impact on hypoglycaemia [17]. However, in none of these studies was patient enrolment based on a previous high incidence of documented biochemical hypoglycaemia.

In contrast, in the present pilot study, T1DM patients were selected because of frequently detected low glucose levels (six or more values <60 mg/dL within the past 14 days). This rate of biochemical hypoglycaemia was considerably higher than that reported in other studies, such as the recent report by the UK Hypoglycaemia Study Group comparing the frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with T1DM with and without impaired awareness of hypoglycaemia [18]. The permanent use of CGM in our present patients treated by CSII and presenting with such a high incidence of hypoglycaemia was associated with significant reductions in both the incidence of hypoglycaemic episodes and HbA_{1c} levels. In spite of intensive SMBG use and recently reinforced training on adaptation of insulin delivery, no significant reduction of hypoglycaemic values was obtained during the study period without CGM. Being informed of the potential risk of hypoglycaemia via the CGM system most likely helped these patients to anticipate the need for countermeasures to avoid the occurrence of hypoglycaemia [5]. The concomitant reduction in HbA_{1c} levels may also indicate the patients' greater self-confidence in adapting insulin doses to reduce hyperglycaemia safely because of the CGM information.

Nevertheless, the currently available CGM devices still need to be improved and made easier to use in everyday life, as revealed by the rather high initial dropout rate in our study. The lack of improvement in QOL despite the better glucose control with CGM use, including less-frequent hypoglycaemic episodes, may be related to the constraints of wearing and managing the CGM system, although the patients who completed the study all showed excellent compliance with sensor use. In a recent study, users of the integrated real-time CGM/CSII system reported more treatment benefits, greater treatment satisfaction and better QOL than SMBG + CSII users [12].

In conclusion, diabetic patients who remain prone to hypoglycaemia in spite of CSII treatment appear to be good candidates for CGM use, and such patients warrant further investigation in larger-scale trials with similar features to confirm our present findings.

Conflict of interest statement

No relevant conflict of interest to declare.

Acknowledgments

We thank the patients, nurses and physicians at our clinic who participated in our investigation. Also, the study was financially supported in part by the *Fonds Léon-Fredericq* (Leon Fredericq Foundation) at the University of Liège, Belgium.

Some of the data from this study were presented at the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, held in Rome, Italy, 7–11 September 2008.

References

- [1] Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937–48.
- [2] Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzler TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941–51.
- [3] Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765–74.
- [4] 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;20:178–88.
- [5] Larsen J, Ford T, Lyden E, Colling C, Mark-Shipman L, Lane J. What is hypoglycemia in patients with well-controlled type 1 diabetes treated by subcutaneous insulin pump with use of the continuous glucose monitoring system? *Endocr Pract* 2004;10:324–9.
- [6] Hirsch I, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2008;10:232–46.
- [7] Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastroianni J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377–83.
- [8] Thielen V, Place J, Gerbaud S, Scheen A, Bringer J, Renard E. Education on sensor-augmented pump use improves glucose control in type-1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010;36:170–1.
- [9] Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44–50.
- [10] Workgroup on Hypoglycemia. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–9.
- [11] Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42–5.
- [12] Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1402–10.
- [13] Renard E, Apostol D, Lauton D, Boulet F, Bringer J. Quality of life in diabetic patients treated by insulin pumps. *QOL News* 2002;28:11–3.
- [14] Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:232–7.

- [15] Bode BW. Clinical utility of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2000;2(Suppl. 1):S35–41.
- [16] The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1873–84.
- [17] Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009;32:2245–50.
- [18] Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, et al. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: no identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2010;27:666–72.

Short Report

Continuous glucose monitoring as a tool to identify hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndromes

R. P. Radermecker*†, A. Sultan‡, C. Piot§, A. S. Remy¶, A. Avignon‡ and E. Renard*

*Endocrinology Department, CHU Montpellier, Université Montpellier, Montpellier, France, †Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders Department, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgium, ‡Metabolic Diseases Department, §Cardiology Department, CHU Montpellier, Université Montpellier, Montpellier, France and ¶Nephrology Department, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Liège, Belgium

Accepted 25 November 2008

Abstract

Aim To explore the occurrence and the distribution of glucose excursions > 7.8 mmol/l by continuous glucose monitoring (CGM) in non-diabetic patients admitted with acute coronary syndrome (ACS).

Methods Twenty-one non-diabetic patients without baseline hyperglycaemia admitted for ACS wore a continuous glucose monitoring system (CGMS) for a median period of 45.6 h. Occurrence and 24-h distribution of time spent with blood glucose > 7.8 mmol/l (TS > 7.8) were retrospectively investigated.

Results CGMS data disclosed time spent > 7.8 in 17 patients, whereas only seven of them showed at least one capillary blood glucose test value above the threshold for the same time period. Glucose excursions were detectable earlier from CGMS data. Hyperglycaemia was detected most frequently in the morning, more than 2 h after breakfast.

Conclusions CGM discloses early and frequent hyperglycaemia in non-diabetic patients with ACS. Intensive glucose monitoring during the morning time period is the most efficient in screening for hyperglycaemia and could be a valuable guide to initiating insulin therapy and to further investigate outcomes in ACS.

Diabet. Med. 26, 167–170 (2009)

Keywords cgms, hyperglycaemia, acute coronary syndrome, intensive care

Abbreviations ACS, acute coronary syndrome; BMI, body mass index; CBG, capillary blood glucose; CGM, continuous glucose monitoring; CGMS, continuous glucose monitoring system; CVD, cardiovascular disease; ICU, intensive care unit; TS, time spent

Introduction

Up to 57% of patients with acute coronary syndrome (ACS) have abnormal glucose metabolism [1]. In non-diabetic patients, the blood glucose level on admission, fasting levels and high levels which do not change within the first 24 h, all correlate significantly with the mortality rate in the following months [2–4]. Intensive insulin management of diabetic patients during and after ACS improves long-term survival, but hypoglycaemia with an adverse outcome in ACS is concerning [5]. To investigate the potential benefit of insulin

use in patients who do not have diabetes and do not present with high blood glucose when admitted for ACS, early detection of hyperglycaemic excursions would be valuable. There is no current consensus strategy on screening for hyperglycaemia in patients with ACS. Because fasting measurements may be too restrictive and an oral glucose challenge is not easily performed in this situation, a common practice includes multiple daily capillary blood glucose (CBG) tests carried out at no specific times. Continuous glucose monitoring (CGM) devices using subcutaneous interstitial sensing provide data that correlate well with blood glucose levels in critically ill patients [6,7]. In this study, we performed CGM in a consecutive series of non-diabetic patients admitted with ACS who had normal glucose at baseline in order to detect the time periods when glucose excursions > 7.8 mmol/l are more likely to occur.

Correspondence to: R. P. Radermecker, Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium.
E-mail: regis.radermecker@ulg.ac.be

Patients and methods

All patients gave their informed consent to participate in the study according to our institutional ethical policy. The 21 patients (17 male/four female), aged 60 ± 13 years, with a body mass index (BMI) of 26 ± 3 kg/m², had been admitted to the intensive care unit (ICU) for ACS. Chest pain had started less than 24 h before admission in 15 patients and between 24 and 48 h in the remaining six patients. All patients showed ST-elevation and high troponin levels. Each patient underwent angiography with placement of at least one coated stent within the first 48 h after admission. During the study, no patient received any drug liable to cause hyperglycaemia, such as glucocorticoids, catecholamines, glucose solution or propofol. Meals were served at 07.00, 12.00 and 19.00 h with minimal deviations of less than 10 min. All patients had blood glucose levels < 6.1 mmol/l when admitted and none had been previously diagnosed as having diabetes mellitus.

A subcutaneous glucose sensor connected to a portable monitor allowing blind glucose recording [continuous glucose monitoring system (CGMS); Gold Model, MiniMed-Medtronic, Northridge, CA, USA] was implanted within the first 48 h after admission, after angiography had been performed. Sensor calibrations were performed according to the manufacturer's recommendations against four daily CBG measurements, corresponding to routine clinical CBG monitoring of these patients in our ICU. Glucose recording was stopped when the sensor signal failed to stay within acceptable limits (as warned by an alarm signal from the monitor).

After appropriate downloading to a PC, CGMS data were analysed retrospectively using MiniMed Solutions v.3.0B software. Limits of sensor accuracy during recording time were given by MiniMed Solutions v.3.0B software. Only periods when sensor measurements were considered as accurate were used for the assessment of contemporary CGM and CBG data. The distribution of glucose deviations > 7.8 mmol/l was investigated in post-meal (2-h post-breakfast, post-lunch and post-dinner) and out-of-meal (morning, except 2-h period after breakfast; afternoon, except 2-h period after lunch; evening and night-time, except 2-h after dinner) time periods. Accurate time adjustments were performed on an individual basis to prevent any error between post-meal and out-of-meal periods.

Both univariate and multivariate analysis were performed to investigate relationships between time spent above the glucose threshold of 7.8 mmol/l (TS > 7.8) and simple patient characteristics at admission such as age, sex, BMI, family history of cardiovascular disease (CVD) or diabetes mellitus.

Results

Sensor implantation was well tolerated in all patients, except five who reported a slight pain for less than 5 min after sensor insertion. Assessable median glucose recording time was 45 h 38 min (2738 min) per patient (range 445–4025 min).

Occurrence of blood glucose deviations

Seventeen (81%) of the 21 patients spent some time at levels of > 7.8 mmol/l during the CGMS recording time, whereas only

seven (33%) showed at least one CBG test > 7.8 mmol/l during the same time period. The number of hyperglycaemic excursions per patient during paired recording time and the highest glucose levels recorded according to CBG tests and CGM are presented in Table 1. From a cumulated recording time of 50 410 min in the 21 patients, sensor data showed TS > 7.8 of 9565 min (19% of total time). No hypoglycaemic excursion < 4.4 mmol/l was detected by CGM or CBG.

In the 17 patients with hyperglycaemic excursions according to CGM data, 22/136 CBG values were > 7.8 mmol/l. A significant Pearson correlation was noticed between both the number of CBG values > 7.8 mmol/l and TS > 7.8 ($r = 0.935$; $P < 0.001$), and the percentage of CBG values > 7.8 mmol/l and TS > 7.8 ($r = 0.923$, $P < 0.001$).

At the individual level, 10 patients spent some time at levels of > 7.8 mmol/l for a cumulated time of 1430 min (range 5–670 min) according to CGMS data, whereas no CBG measurement disclosed any value above this threshold. In the seven patients who showed both sensor glucose above 7.8 mmol/l for some time and at least one CBG value above 7.8 mmol/l, median delay between first detected high glucose excursion on CGM and first CBG above 7.8 mmol/l was 579 min (range 60–1800). Of note, early (first 24 h) detection of blood glucose excursions above 7.8 mmol/l occurred in eight patients (38%) only by using CGM.

Distribution of blood glucose deviations

Table 2 presents the distribution of hyperglycaemic deviations according to CGM and CBG tests. The percentage of time spent above 7.8 mmol/l, according to CGM, was evenly observed in cumulated post-meal and out-of-meal time periods, as well as in the three specific post-meal periods and in the afternoon and evening/night out-of-meal periods, but was higher in the morning out-of-meal period. The percentage of CBG tests with levels > 7.8 mmol/l showed no specific distribution according to the various post-meal and out-of-meal periods.

No significant correlation between TS > 7.8 and age, sex, BMI or family history of CVD or diabetes was found. On multivariate analysis, the model shows only a trend for an association of BMI with blood glucose levels > 7.8 mmol/l ($P = 0.056$; β coefficient = 0.42).

Discussion

This pilot study shows, as might be expected, that intensive glucose monitoring offered by CGM allows more effective screening for hyperglycaemic excursions than routine four times daily CBG measurements in non-diabetic patients with normal blood glucose levels when admitted for ACS. Moreover, glucose levels > 7.8 mmol/l are detected earlier by intensive glucose monitoring. Although this threshold might be debated, it represents a pertinent and safe glucose level which could lead to initiation of insulin therapy with a limited risk of hypoglycaemia [5]. From our data, CGM could be considered as a

Table 1 Occurrence of glucose excursions > 7.8 mmol/l and highest glucose level during recording time according to capillary blood glucose tests (CBG) vs. continuous glucose monitoring (CGM) in 21 non-diabetic patients with acute coronary syndrome

Patients (age, years/gender)	CBG excursions > 7.8 mmol/l	Number of CBG excursions > 7.8 mmol/l	Highest CBG level (mmol/l)	CGM excursions > 7.8 mmol/l	Number of CGM excursions > 7.8 mmol/l	Highest CGM level (mmol/l)
1 (81/F)	No	0	7.6	No	0	7.7
2 (65/F)	Yes	1	8.2	Yes	3	8.5
3 (65/M)	No	0	6.2	Yes	2	9.5
4 (49/M)	No	0	5.8	Yes	1	8.0
5 (57/M)	No	0	7.7	Yes	1	9.8
6 (36/M)	No	0	6.9	Yes	2	11.7
7 (76/M)	Yes	5	11.7	Yes	6	10.3
8 (64/M)	No	0	5.6	Yes	2	8.4
9 (62/F)	No	0	6.8	Yes	1	8.5
10 (56/M)	Yes	1	7.9	Yes	5	11.0
11 (64/M)	Yes	3	7.9	Yes	7	9.8
12 (58/M)	Yes	1	9.5	Yes	6	10.9
13 (45/F)	Yes	6	10.2	Yes	5	11.2
14 (49/M)	Yes	5	13.6	Yes	5	13.3
15 (62/M)	No	0	6.2	No	0	7.1
16 (61/M)	No	0	7.4	Yes	5	11.5
17 (77/M)	No	0	7.2	Yes	1	8.2
18 (31/M)	No	0	6.1	Yes	3	10.9
19 (58/M)	No	0	5.6	Yes	1	10.8
20 (77/M)	No	0	6.6	No	0	7.6
21 (57/M)	No	0	4.7	No	0	6.2

Table 2 Distribution of glucose excursions > 7.8 mmol/l according to continuous glucose monitoring (CGM) and capillary blood glucose (CBG) tests in non-diabetic patients with acute coronary syndrome showing no baseline hyperglycaemia ($n = 21$)

	Post-meal periods (mealtime + 2 h)				Out-of meal periods			
	Post-breakfast	Post-lunch	Post-dinner	All	Morning	Afternoon	Evening and night-time	All
CGM > 7.8 mmol/l								
Minutes	980	795	740	2575	1975	2335	13.8	7050
% time*	22.5	19.3	13.6	18.1	32.5	21.9		19.3
CBG > 7.8 mmol/l							6	
Test number	4	2	1	7	3	6	16.7	15
% tests†	15.4	14.3	9	13.7	14.3	21.4	2740	17.6

*% time refers to time spent with glucose > 7.8 mmol/l upon CGM recording time for the corresponding time period.

†% tests refers to CBG tests showing a glucose value > 7.8 mmol/l upon total number of CBG tests performed for the corresponding time period.

valuable tool to use in further trials aiming at an assessment of appropriate early insulin therapy in non-diabetic patients with ACS. Recently developed CGM devices based upon the same technology as the CGMS, but providing almost real-time data, could be used to track hyperglycaemia in these studies. Of note, setting of alarm thresholds in these systems could also be helpful for the early detection of glucose excursions.

Although well tolerated in this study and highly informative on early blood glucose excursions, sensor use to screen for hyperglycaemia in ACS represents a significant cost and would

require some training for the collection of valuable data by healthcare staff with no expertise in diabetes care. Interestingly, our data identify the morning period as the most prone to high glucose exposure. Given the limitations of CGM use in common practice, more frequent capillary blood glucose monitoring at this time period would provide alternative screening for hyperglycaemia in ACS. However, whether the specific management of high glucose excursions early in an ACS event in non-diabetic patients has a significant impact on patient outcomes remains a key question.

Competing interests

Nothing to declare.

Acknowledgments

We thank nurses and physicians of the ICU and the Glucose Monitoring Unit who participated in these investigations. This study has been performed with the financial support of 'Fonds Léon Fredericq' (Leon Fredericq Foundation) from the University of Liege, Belgium.

References

- 1 Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 363–365.
- 2 Kadri Z, Danchin N, Vaur L, Cottin Y, Gueret P, Zeller M *et al.* Major impact of admission glycaemia on 30-day and 1-year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart* 2006; **92**: 910–915.
- 3 Aronson D, Hammerman H, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Beyar R *et al.* Fasting glucose in acute myocardial infarction: incremental value for long-term mortality and relationship with left ventricular systolic function. *Diabetes Care* 2007; **30**: 960–966.
- 4 Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD *et al.* Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1289–1297.
- 5 Inzucchi SE. Management of hyperglycaemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1903–1911.
- 6 Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JJ, Cooper DA *et al.* Experience with the continuous glucose monitoring system in medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2004; **6**: 339–347.
- 7 De Block C, Manuel-Y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1750–1756.

Medicine and School of Public Health, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas.

Address correspondence to L. Maria Belalcazar, Division of Endocrinology and Metabolism, 310 University Blvd., Galveston, TX 77555-1188. E-mail: lmbelalc@utmb.edu.

DOI: 10.2337/dc06-1575

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. Piatt GA, Orchard TJ, Emerson S, Simmons D, Songer TJ, Brooks MM, Korytkowski M, Siminerio LM, Ahmad U, Zgibor JC: Translating the chronic care model into the community: results from a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention. *Diabetes Care* 29:811–817, 2006
2. Centers for Disease Control and Prevention: Strategies for reducing morbidity and mortality from diabetes through health-care system interventions and diabetes self-management education in community settings: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR Recomm Rep* 50:1–24, 2001
3. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K: Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 288:1775–1779, 2002
4. Rosenbaum PR, Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70:41–55, 1983

Translating the Chronic Care Model Into the Community: Results From a Randomized Controlled Trial of a Multifaceted Diabetes Care Intervention

Response to Belalcazar and Swank

We read Belalcazar and Swank’s response (1) to our article with great interest. They have valid concerns regarding potentially biased estimates of treatment effects in small translational research studies where circumstances and environments are not as easily controlled as they are in efficacy-based research (2).

Our study (3) was a pilot, randomized, controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention. Eleven primary

care practices and their patients ($n = 762$), all from the same underserved community, were block randomized to one of three study groups before the start of the intervention. Practices were randomized instead of individual patients to ensure consistent delivery of the intervention for all patients and to eliminate contamination of the intervention between patients in the same practice (4).

Given the small number of practices randomized and the small sample of patients evaluated, the authors are correct that the study groups may be imbalanced with respect to several factors, even when the P values, which depend on sample size, are not statistically significant. To address this concern, we identified the most important and best “fitting” covariates (age, insulin, baseline metabolic value, study group, and the nesting of practices within study group) with a series of analytical techniques and a review of the literature and then adjusted for these variables when analyzing differences between study groups. We acknowledge the authors’ suggestion about adjusting for ethnicity; however, with 10 nonwhite subjects in the study, this was not feasible. Despite the small sample size, statistically significant differences between study groups were observed, lending further credence to our results.

The authors suggest using propensity scores to correct for differences in baseline characteristics among study groups (4). In observational studies, in which the selection of an intervention (e.g., insulin use) depends on various patient factors, using a propensity score, the estimated probability of receiving one of the interventions based on the patient-specific factors, can greatly reduce selection bias. As our study was a randomized controlled trial, we do not have variables that are truly related to the probability of receiving a particular intervention, since the interventions were randomly assigned a priori. Thus, a propensity score cannot be applied to this study. It may be possible to create an alternative composite score that would encompass several risk factors in future analyses of these types of interventions.

Variations on the multifaceted diabetes care intervention described in our article are currently being studied in a variety of settings, both locally and nationwide. Unfortunately, the majority of these efforts suffer from small sample size and a lack of randomization (5). In these studies, the use of propensity scores may enhance the validity of the results.

GRETCHEN A. PIATT, PHD¹
 JANICE C. ZGIBOR, PHD^{1,2}
 MARIA M. BROOKS, PHD²

From the ¹University of Pittsburgh Diabetes Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania; and the ²Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.

Address correspondence to Gretchen Piatt, PhD, 4601 Baum Blvd., Pittsburgh, PA 15213. E-mail: piattg@upmc.edu.

DOI: 10.2337/dc06-1739

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. Belalcazar ML, Swank PR: Translating the chronic care model into the community: results from a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention (Letter). *Diabetes Care* 29:2761–2762, 2006
2. Hiss RG: The concept of diabetes translation. *Diabetes Care* 24:1293–1296, 2001
3. Piatt GA, Orchard TJ, Emerson S, Simmons D, Songer TJ, Brooks MM, Korytkowski M, Siminerio LM, Ahmad U, Zgibor JC: Translating the chronic care model into the community: results of a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention. *Diabetes Care* 29:811–817, 2006
4. Greenfield S, Kaplan SH, Kahn R, Ninomiya J, Griffith JL: Profiling care provided by different groups of physicians: effects of patient case-mix (bias) and physician-level clustering on quality assessment results. *Ann Intern Med* 136:111–121, 2002
5. Norris SL, Engelgau MM, Venkat Narayan KM: Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:561–587, 2001

Intensive Insulin Therapy in the Intensive Care Unit: Assessment by Continuous Glucose Monitoring

Response to De Block et al.

I read with interest the article by De Block et al. (1). Indeed, reliable devices recording continuously interstitial glucose concentrations (IGCs) may be an alternative to frequent glucose monitoring, especially in patients of intensive care units (ICUs) in whom normoglycemia has become a major target. However, all factors influencing the complex kinetics of

IGCs should be understood before considering continuous glucose monitoring (CGM) as a valuable and accurate alternative to track hyperglycemia and adapt insulin therapy. In addition, to use CGM in an optimal way, the device should provide real-time glucose concentrations in order to quickly adjust insulin infusion rates according to ambient glucose levels. This requires initial rather than post hoc calibration. These two key issues deserve further comment.

First, the <3-min lag time between subcutaneous and arterial blood glucose concentrations emphasized by the authors might be questionable in ICU patients. Indeed, such lag time depends on physiological parameters responsible for a different glucose kinetic between interstitium and plasma (2). Such kinetic difference has been shown to lead to spurious hypoglycemia in the general diabetic population (3). Most importantly, in critically ill patients, the kinetics of IGC may be affected by alterations in hydric/ionic balance, as revealed by the presence of a third compartment and subcutaneous edema and probably by many other factors that are still unknown.

Second, the good accuracy of CGM was not assessed when using the device GlucoDay in its most optimal manner. Indeed, real-time glucose levels ideally should be obtained to adjust insulin therapy as rapidly as possible. This objective could only be achieved if the GlucoDay is calibrated 2 h after insertion of the microfiber in the subcutaneous tissue, provided that glucose levels are stable enough. De Block et al. used post hoc calibrations with two or six points. Accuracy was considered as excellent and, as expected, better with the option of more frequent calibrations (4). However, as all calibrations were performed a posteriori taking into account all points together, results of accuracy might be overoptimistic. Whether the results would be as good when using CGM to obtain real-time glucose values, i.e., using a single calibration after 2 h (as recommended by the manufacturer) and adjusting progressively thereafter thanks to later calibrations, remains an open question.

REGIS P. RADERMECKER, MD

From the Department of Diabetes, Nutrition, & Metabolic Disorders, CHU Sart-tilman, Liège, Belgium.

Address correspondence to Regis P. Radermecker, MD, CHU Sart-tilman, Diabetes, Nutrition,

& Metabolic Disorders, Bat B35 Liège B-4000, Belgium.

DOI: 10.2337/dc06-1642

© 2006 by the American Diabetes Association.

References

1. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P: Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 29:1750–1756, 2006
2. Stout PJ, Racchini JR, Hilgers ME: A novel approach to mitigating the physiological lag between blood and interstitial fluid glucose measurements. *Diabetes Technol Ther* 6:635–644, 2004
3. McGowan K, Thomas W, Moran A: Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:1499–1503, 2002
4. Diabetes Res In Children Network (Direcnet) Study Group, Buckingham BA, Kollman C, Beck R, Kalajian A, Fiallo-Scharer R, Tansey MJ, Fox LA, Wilson DM, Weinzimer SA, Ruedy KJ, Tamborlane WV: Evaluation affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther* 8:318–325, 2006

Intensive Insulin Therapy in the Intensive Care Unit: Assessment by Continuous Glucose Monitoring

Response to Radermecker

We agree with Dr. Radermecker's (1) concerns regarding the applicability/accuracy of real-time continuous glucose monitoring (CGM) for adjusting insulin therapy in the intensive care unit (ICU). This was, however, not our aim, which was to document the duration/intensity of unacceptable glycemia in ICU patients (2). For this purpose, we used the best available method—a posteriori calibration. Since we observed that insulin therapy based on discontinuous glucose measurements failed to maintain normoglycemia, we suggested that it might be improved using online CGM.

Regarding the lag time between blood and interstitial fluid glucose, we acknowledge that both physiological parameters (equilibration of glucose across the capillary endothelial barrier) and device specifics (sampling frequency, microdialysis

perfusion rate) should be considered (3). In a recent study, the delay between blood and glucose sensed by the GlucoDay was 7 min and mainly explained by instrument delay (6 min) (4). The lag time is consistent, irrespective of increments/decrements in glycemia and insulin levels (3). The hemodynamic alterations we encountered (hypotension, shock, vasopressor/inotropic need) did not worsen error grid analysis results (2). Such variables would rather affect subcutaneous glucose recovery/microdialysis, resulting in a calibration issue, rather than in a sensor performance issue. A lag time of <10 min is clinically acceptable, since online adjustment of insulin dose should be based on immediate detection by CGM of unacceptable rates of change ($>25 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$).

Criteria for evaluation of CGM performance and calibration are urgently needed. CGM accuracy improved after 6- instead of 2-point calibration (2). Calibration should be performed in times of glucose stability (<10% change over 9 min), a paradigm used in the GlucoDay. From our preliminary results, it seems that for real-time CGM, a single calibration after 2 h is not satisfactory and that verification using conventional glucose measurements is still mandatory. Whether progressive adjustment using later calibrations improves accuracy needs further investigation.

The use of continuous glucose-error grid analysis to evaluate clinical accuracy of CGM systems for ICU patients use is open for discussion (4) and might need adjustment. Insulin therapy in the ICU aims to titrate glycemia in a tight range (80–110 mg/dl), and changes of $>25 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ($0.4 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) already require a change in insulin dose (5). The currently used boundaries of $1 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ are therefore not rigorous enough.

Hopefully these observations will stimulate a debate on current glycemic monitoring, the choice of dynamic boundaries for rate-error grid analysis, the need for standard methods to assess accuracy, and the definition of valid requirements for CGM systems in the ICU.

CHRISTOPHE DE BLOCK, MD, PHD^{1,2,3}
BEGONA MANUEL-Y-KEENOY, MD, PHD³
LUC VAN GAAL, MD, PHD^{1,3}
PETER ROGIERS, MD²

From the ¹Department of Diabetology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium; the ²Medi-

Monitoring Continu de la Concentration de Glucose Interstitiel: la situation clinique en 2011

Régis P. Radermecker

Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Pharmacologie Clinique, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique

Vol.28 No.2 2011

INFUSYSTEMES FRANCE

Organe de l'Association pour le Développement des Techniques d'Administration Médicamenteuse Continue (N°9910, J.O. 4 Septembre 1983)

2492 Walnut Avenue, Suite 130
Tustin, Ca. 92780, USA
Tel: (949) 910 0991 - Fax: (949) 429 2160
Email: infusystemes@yahoo.com

REDACTION

Corédacteurs

J-L. Selam (USA)
D. Selam (USA)

Comité de Rédaction

J. Bringer (Montpellier)
B. Catargi (Bordeaux)
B. Charbonnel (Nantes)
G. Charpentier (Corbeil)
H. Gin (Bordeaux)
B. Guerci (Nancy)
M-J. Haardt (Paris)
H. Hanaire-Broutin (Toulouse)
M. Harter (Nice)
N. Jeandidier (Strasbourg)
V. Lasmann-Vague (Marseille)
H. Leblanc (Paris)
C. Mathieu (Leuven, Belgique)
L. Perlemuter (Paris)
J. Philippe (Suisse)
M. Pinget (Strasbourg)
D. Raccach (Marseille)
R. Radermecker (Liège, Belgique)
G. Réach (Paris)
E. Renard (Montpellier)
P. Schaepeleinck-Belicar (Marseille)
A. Scheen (Liège, Belgique)
P. Vague (Marseille)

www.publiscrpts.com

Directeur de la publication: J. Mirouze †
(Montpellier)

Le patient diabétique de type 1 est souvent confronté à une instabilité glycémique avec alternance de phases hypoglycémiques, potentiellement délétères, et de phase hyperglycémiques, dommageables sur le plan vasculaire, toutes deux pouvant passer inaperçues et être sous-estimées même avec une autosurveillance classique. Il existe donc de multiples raisons pour inciter au développement d'un monitoring continu de la glycémie.

Toute technique novatrice susceptible d'améliorer la santé des patients mérite d'être prise en considération dans le but d'en étudier son apport de manière pragmatique. Dans ce contexte, il ne fait guère de doute que le monitoring continu de la concentration de glucose pourrait rendre de nombreux services, certainement chez le patient diabétique de type 1 traité par insuline.

Cet article aborde brièvement les grandes études cliniques dans lesquelles est utilisé un système de monitoring continu du glucose.

Grandes études cliniques concernant la mesure continue du glucose chez le patient diabétique de type 1

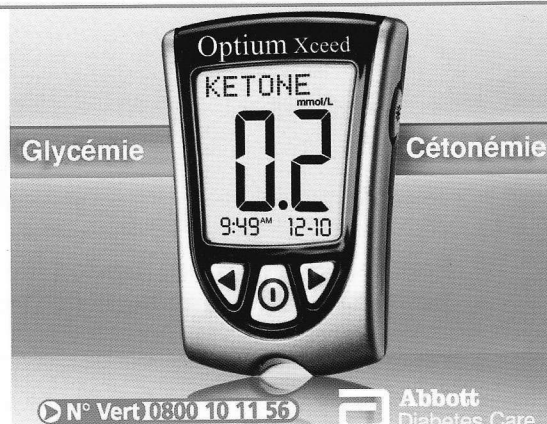
L'étude **Guard Control** (162 patients âgés de 8 à 59 ans) est un essai qui visait à comprendre si des patients diabétiques de type 1 mal contrôlés (taux d'A1C >8%) antérieurement traités par insulinothérapie intensive (pompe à insuline ou schéma multi-injections) pourraient mieux contrôler leur glycémie à l'aide de la MGC (1). Cette étude multicentrique randomisée contrôlée sur une courte période de 3 mois a montré une réduction significative du taux l'HbA1c de 1% uniquement chez les patients ayant porté le système Guardian® de façon continue par comparaison aux patients dits contrôlés. Les patients traités par pompe à insuline faisaient plus de bolus (6,67 versus 7,59/jour). L'étude a révélé une réduction de >1 % de l'A1C chez la moitié des sujets et de ≥2 % chez 26 % d'entre eux après trois mois de recours quasi quotidien à la MGC.

L'étude de **Garg et al** (2) a utilisé le système de mesure continue du glucose appelée DexCom® pendant 3 périodes consécutives de 7 jours chez des patients insulino-traités dia-

Optium Xceed

Un lecteur unique

- Mesure de la glycémie et de la cétonémie
- Lecteur de référence pour les patients porteurs de pompe⁽¹⁾



N° Vert 0800 10 11 56

Abbott
Diabetes Care

(1) : Conditions de remboursement du JO du 10 juin 2009.

tiques de type 1 ou 2. Les données du capteur étaient masquées pendant la période 1, démasquées pendant les périodes 2 et 3. Après que les données aient été démasquées, le temps passé en hypoglycémie (<55mg/dL) a été réduit de 0.3 h/Jour et celui passé en hyperglycémie (>240mg/dL) de 1.5 h/jour. En outre, le temps passé dans l'intervalle 81-140 mg/dL a augmenté de 1,4 h/jour.

L'étude **STAR 1** (3), d'une durée de 6 mois, concernait 146 patients âgés de 12 à 72 ans, antérieurement traités par pompe à insuline. Elle évaluait si la poursuite du traitement par pompe et ASG conventionnelle à un traitement par pompe Paradigm Real Time® -PRT®- (pompe + capteur, dispositif aussi appelé «Sensor Augmented Pump») permettait d'obtenir une amélioration significative du contrôle métabolique chez les patients utilisant la MGC. Le taux d'HbA1c s'améliore dans les 2 groupes mais il n'y pas de différence entre les groupes (réduction de $-0,71 \pm 0,71\%$ dans le groupe utilisant la mesure continue et de $-0,56 \pm 0,072\%$ dans le groupe conventionnel). Néanmoins, il apparaît que le taux d'HbA1c s'améliore d'autant plus que le capteur est porté plus de 60% du temps, évoquant de ce fait la notion d'observance minimale au port du capteur. En outre, cette étude a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par pompe à insuline combiné à la MGC. Il s'agit de l'étude sur l'exactitude de capteurs de glucose la plus prolifique publiée à ce jour, grâce à un appariement de plus de 60 000 données.

Études	Caractéristiques (traitement, taux d'HbA1c de base et durée)	Résultats
Guardcontrol	Pompe et Multi-injection HbA1c 9,6% 3 mois	- 0.6% vs ASG
JDRF	Majoritairement Pompes HbA1c 7.6% 6 mois	- 0.5% vs ASG
STAR 1	Pompes HbA1c 8.4% 6 mois	Diminution significative de l'HbA1c seulement chez les patients compliants au port du dispositif (>60%)
RealTrend	Pompes HbA1c >8% 6 mois	HbA1c -0.41% vs ASG (population per protocole, compliance >70%)
STAR 3	Pompes+MCG vs Multi injections+ASG HbA1c >7.4% 1an	HbA1c -0.6% vs Multi injections +ASG (compliance >80%)

Tableau 1: Tableau 1: Brève description des grandes études randomisées ayant utilisés la mesure continue du glucose. Les références sont citées dans le texte et reprises dans la bibliographie. Seuls le nom ou les acronymes des études sont repris dans ce tableau.

L'étude multicentrique française **RealTrend** (4), randomisée contrôlée sur 6 mois, s'appuyant sur le constat du rôle essentiel conféré à l'observance d'utilisation du capteur, a prédéfini ce paramètre dans l'analyse statistique de l'étude (port optimal du capteur > 70% du temps). Cette étude a examiné si des sujets traités par multi injections pouvaient bénéficier

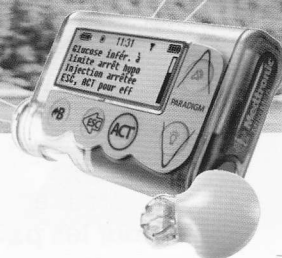
de la MGC dès la transition à une pompe à insuline. Les résultats ont démontré que les pompes à insuline (tant les pompes conventionnelles que celles intégrées à la MGC) mènent à une amélioration significative de l'A1C par rapport aux traitements par injections. La réduction la plus marquée du taux d'HbA1C est survenue lors du recours à la MGC plus de 70% du



Pompe à insuline Paradigm® Veo™

Vivez pleinement votre vie, confiez vos hypos à votre Veo !

Voir les courbes
Écouter les alertes
Oser intervenir



Première pompe dont l'option mesure du glucose en continu* permet l'arrêt automatique de l'insuline en cas d'hypoglycémie sévère

Pour plus d'informations, consultez le site www.medtronic-diabete.fr

*Mesure effectuée toutes les 10 secondes, avec un affichage de la moyenne toutes les 5 min. Avant toute décision thérapeutique, les valeurs obtenues doivent être confirmées par une glycémie capillaire. Il existe une différence entre le taux de glucose mesuré dans le liquide interstitiel et le taux de glucose mesuré dans le sang et le système peut donc ne pas informer dans tous les cas d'une situation d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie détectée par une glycémie capillaire. Le capteur de glucose n'est pas encore pris en charge par la sécurité sociale.

Medtronic France S.A.S.
122, avenue du Général Leclerc
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél: +33 (0) 1 55 38 60 23

Dessin de l'étude

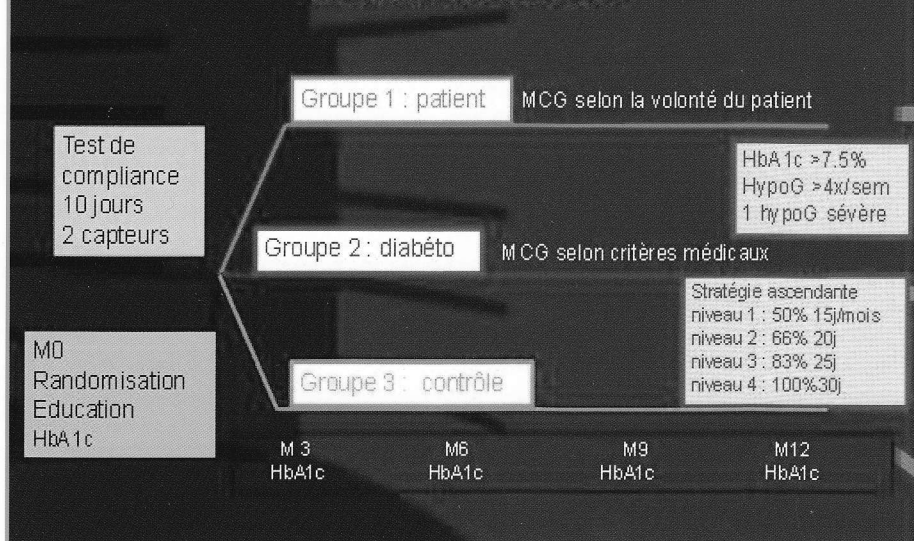


Figure 1: Dessin de l'étude Capteur-Evadiac.

temps. Les participants à l'étude utilisant la MGC ont réussi à réduire de près de 1% leurs taux d'A1C (-0,96% vs -0,55%, $p=0,004$), sans hausse du nombre d'hypoglycémies.

L'étude de la **JDRF** (5), multicentrique randomisée contrôlée sur 6 mois a concerné 322 patients diabétiques de type 1, adultes et enfants, dont le taux d'HbA1c était compris entre 7 et 10%, et majoritairement traités par pompe à insuline. Après un renforcement éducatif, les patients ont été randomisés soit dans un groupe contrôle (ASG, 4/j) soit dans un groupe MCG avec l'un des 3 dispositifs PRT®, Navigator® ou Dexcom®. Des sous-groupes ont également été pré-spécifiés selon l'âge: 8 - 14 (n=114), 14 - 25 (n=110), ≥25 ans (n=98) et selon le taux d'HbA1c: ≤8% et >8%. La variation du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude a montré une amélioration significative (-0.5%) dans le groupe MCG ≥25 ans et non dans les autres tranches d'âge. Pour le temps passé en hypoglycémie il n'y avait pas de différence. Le temps passé dans la fourchette 71 -180 mg/dl est significativement plus élevé dans le groupe MCG versus contrôle. Dans le groupe MCG, la durée d'utilisation du sensor est plus importante chez les adultes que pour les autres tranches d'âge. C'est donc apparemment la compliance au port du capteur qui semble se confirmer comme étant un élément essentiel gage de réussite. Après 12 mois, près de 90% des utilisateurs de MGC continuaient d'y avoir recours et les réductions des taux d'A1C ont été soutenues malgré un suivi moins intensif.

L'étude **STAR 3** (6) a comparé chez des patients diabétiques de type 1 âgés de 7 à 70 ans et antérieurement traités par multi

injection. Les patients étaient randomisés soit dans un groupe avec la poursuite du traitement multi injections et ASG conventionnelle soit dans un autre groupe utilisant une pompe Paradigm Real Time® (pompe à insuline couplée à un capteur de glucose en continu, SAP). L'étude a duré un an et a concerné 485 patients dont 329 adultes. Le taux d'HbA1c s'améliore dans les 2 groupes mais il existe une différence entre les groupes en faveur du groupe portant le dispositif SAP. Bien qu'il s'agisse d'une étude à long terme d'un an, prospective, contrôlée et randomisée, la limite de cette évaluation était que la modalité de traitement insulinique dans les 2 groupes n'est pas la même puisque le groupe ne disposant pas de MCG était traité par multi injections et non par pompe à insuline comme c'est le cas dans le groupe disposant de MGC.

Certains résultats d'autres études ont été présentés dans différents congrès. Nous vous livrons brièvement les résultats de celles-ci.

L'étude **EURYTHMICS** (83 patients de 18 à 65 ans) a démontré les bénéfices accrus de la transition de patients diabétiques de type 1 dont la glycémie était mal contrôlée (taux d'HbA1C ≥8,2%) traités par multi injections à une pompe à insuline intégrée à la MGC (SAP). Le groupe ayant accès à la MGC a affiché une réduction de plus de 1% des taux d'HbA1C et plus d'un tiers de ces patients ont atteint des taux d'HbA1C de 7% ou moins, sans hausse du nombre d'hypoglycémies. Aucun patient du groupe multi injections n'a atteint cet objectif (Hermandes et al 2009).

L'essai **ONSET** a concerné 160 patients de 1 à 16 ans (7). Cette étude a permis d'examiner si des enfants atteints de diabète récemment diagnostiqué pouvaient bénéficier d'un traitement par pompe à insuline avec MGC dès le début de leur maladie. Les données après douze mois, dévoilées dans le cadre d'une présentation lors du congrès 2009 de la Fédération internationale du diabète, ont révélé que le traitement par pompe à insuline dès le début du diabète engendre des taux d'A1C inférieurs par rapport aux données historiques (injections d'insuline au cours des 12 mois suivant le diagnostic) mais il n'y avait pas de différence significative du taux d'HbA1c entre les 2 groupes. Néanmoins les concentrations en C-peptide étaient plus élevées dans le groupe utilisant le capteur chez les patients âgés de 12-16 ans. (0.25 ± 0.12 nmol/l vs 0.19 ± 0.07 nmol/l; $p=0.033$).

Résultats

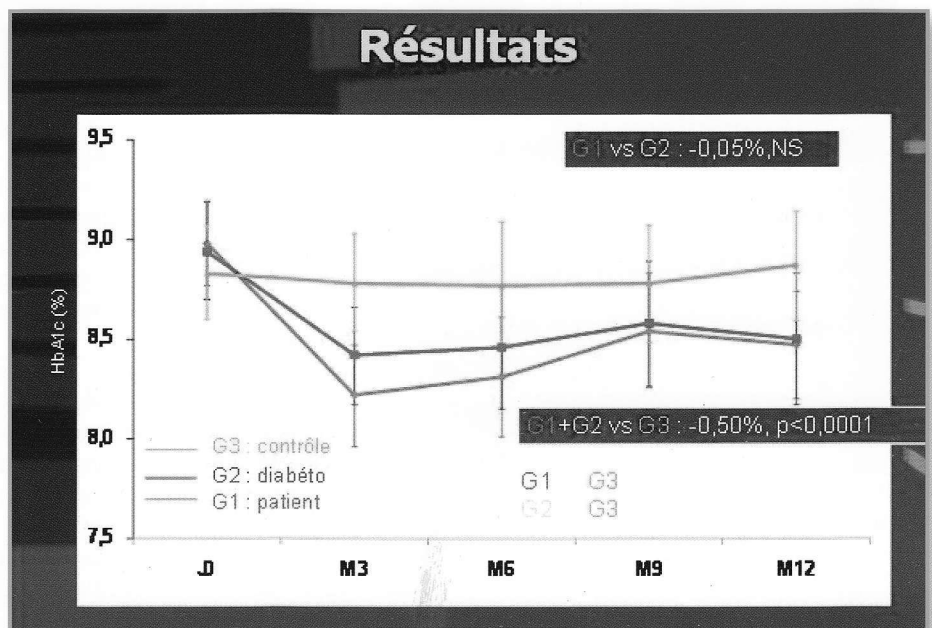


Figure 2: Résultats de l'étude Capteur-Evadiac.

L'étude du Groupe Capteur- EVADIAC

Capteur Evadiac est une étude multicentrique randomisée mise en place par l'association EVADIAC, groupe belgo-français d'experts dans le domaine de la technologie du diabète, dont l'objectif est de définir la meilleure utilisation des systèmes de mesure continue du glucose afin de permettre d'obtenir une amélioration de l'équilibre glycémique à 1 an (8). Le rationnel de cette étude était posé sous la forme d'une question simple et toujours sans réponse: «Les mesures continues de glucose permettent-elles d'améliorer l'équilibre glycémique à long terme chez des patients diabétiques de type 1 déséquilibré?» En outre, la question de la meilleure

stratégie de port de capteur est également posée à savoir «Faut-il porter le capteur en continu ou d'une manière progressive en fonctions de paramètres systématisés?» Cette étude multicentrique belgo-française randomisée contrôlée sur un an, à laquelle nous avons participé, vient d'être terminée et ses résultats préliminaires viennent d'être présentés au récent congrès de la Société francophone de Diabète (Genève 2011). Il s'agit d'une étude concernant 180 patients diabétiques de type 1 mal équilibrés, traités soit par pompe à insuline soit par multi injections mais utilisant tous des analogues de l'insuline. Après un renforcement éducatif, ils ont été randomisés en 3 groupes: groupe utilisation séquentielle du Navigator®, groupe utilisation ad libitum par le patient, groupe contrôle ASG. Le dessin de l'étude est repris dans la figure 1.

Les résultats ont montré que les taux d'HbA1c s'amélioraient de façon similaire dans les 2 groupes intervention et de façon significative par rapport au groupe contrôle (G1+G2 vs G3: 0,50%, $p < 0,0001$). Ces résultats sont exprimés dans la figure 2. Une notion importante déjà évoquée est que la compliance au port du capteur est significativement corrélée à l'amélioration du taux d'HbA1c.

En conclusion, la MCG en ambulatoire améliore rapidement et de façon durable l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 1 en insulinothérapie intensifiée. En outre, l'observance au port du capteur est déterminante. Si l'on compare les deux stratégies, nous pouvons conclure qu'une utilisation raisonnée des capteurs peut conduire à des résultats comparables

Discussion Generale

Depuis le développement, dans les années 70, du Biostator®, une unité de mesure invasive et peu mobile du glucose sanguin associée à une pompe à insuline intraveineuse contrôlée par ordinateur, on rêve d'une cellule β artificielle, soit un système "dosage des glycémies-injection automatique d'insuline" en circuit fermé. Ce système devrait idéalement être peu invasif, fiable, de durée de vie suffisante et d'un coût modéré.

Ces progrès technologiques exposent cependant à des coûts non négligeables. Une question essentielle est donc de prendre en considération le rapport coût-efficacité de ces innovations.

Les progrès techniques tant dans le domaine de la délivrance de l'insuline que dans celui de l'autosurveillance glycémique sont nombreux. Il convient de rester prudent et critique face à toute innovation et étudier leurs apports réels avant

d'en répandre leur utilisation. Une insulinothérapie intensive chez les patients diabétiques de type 1 nécessite un minimum d'autocontrôles glycémiques de manière à obtenir un bon équilibre glycémique et ainsi limiter les complications dégénératives du diabète. L'utilisation optimale de ces outils (pompes et capteurs) par les patients n'est pas encore connue. Néanmoins le capteur de glucose est un outil séduisant actuellement répandu dans plusieurs centres de diabétologie et qui a fait l'objet de nombreux travaux.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt directement lié à ce travail.

Références

1. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Ruffi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730-2732.
2. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.
3. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastroianni J, Parkin CC, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10: 377-383.
4. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci E, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the Real Trend Study. *Diabetes Care* 2009; 32:2245-50.
5. The Juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464-1476
6. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahman A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA, for the Star 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented pump insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:311-320
7. Kordonouri O, Pankowska E, Rami L, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lang K, Knip M, Danne T. Paediatric onset study to assess the efficacy of insulin pump therapy using the MiniMed Paradigm® REAL-Time system during the first year of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 2487-2495.
8. Hanaire H, Melki V, Monelle I, Schaepepelync P, Riveline J-P, Chaillous I, Renard E, Sola A, Penformis A, Tubiana-Ruffi N, Sulmont V, Charpentier G, pour le groupe EVADIAC-CAPTEUR. L'utilisation prolongée de la mesure continue du glucose améliore l'équilibre glycémique chez des patients diabétiques de type 1 en traitement intensifié. *Diabetes Metab* 2011, 37, A1-A23



Pura™

Autocodage
click and test

Pura
5.9
mmol/L
Day Month
16-4 14:13

Montrez-vous tel que vous êtes!
Pura™ – Simple et élégant.

- **Simple:** Insertion et retrait des bandelettes de test sans contact avec le sang
- **Fiable:** Précision et exactitude élevées (ISO-Studie IDT Ulm, Poster DDG 2009)
- **Rapide:** Résultats de la mesure en 5 secondes
- **Confortable:** Affichage de grande taille, éclairé et bien lisible
- **Élégant:** swissdesign exclusif

Fabriqué pour Ypsomed Distribution AG par Biosime Corporation

Numéro gratuit: 0800 883058
Ypsomed SAS • 18 - 20 rue Soleillet • F-75020 Paris
www.ypsomed.fr

YPSOMED
SELFCARE SOLUTIONS