

Recherche en diabétologie : l'insulinothérapie par voie péritonéale

Dr. Régis Radermecker,
Rédacteur en chef,
CHU de Liège, Université de Liège

Les personnes diabétiques nécessitant de l'insuline, comme les personnes diabétiques de type 1 et certaines personnes diabétiques de type 2, doivent s'injecter cette insuline par la voie sous-cutanée. Cela peut se faire à l'aide d'un stylo injecteur ou encore d'une pompe externe à perfusion continue.

L'insuline est une protéine et ne peut donc être administrée par voie orale parce qu'elle serait digérée. La voie sous-cutanée étant une contrainte non négligeable pour les patients, de nombreuses équipes tentent depuis de nombreuses années de trouver des voies alternatives.

inhalée qui a connu certains développements. L'objectif de ces recherches était d'administrer l'insuline à l'aide d'un inhalateur afin que l'insuline soit absorbée par les poumons pour atteindre ensuite la circulation. Malgré d'importantes avancées dans ce domaine, cette voie n'est ac-

tuellement plus envisagée pour différentes raisons qu'il serait trop fastidieux d'aborder ici. Une autre voie étudiée depuis de nombreuses années est la voie péritonéale. Il s'agit d'injecter l'insuline dans le péritoine. En effet, le péritoine est défini par la cavité abdominale (**Figure 1**).

Quelles alternatives ?

Tout d'abord, une des raisons qui a motivé cette recherche est que la voie sous-cutanée représente une contrainte pour le patient. L'autre raison est que lorsque l'on injecte l'insuline par voie sous-cutanée, il existe un certain délai avant que celle-ci n'arrive dans la circulation sanguine, et donc, que cette insuline injectée soit efficace. Cela a d'ailleurs amené le développement d'insulines ultra rapides notamment, pour contrecarrer l'hyperglycémie liée au repas - des insulines censées agir plus vite et donc plus proches de la physiologie. Néanmoins, la voie sous-cutanée reste une barrière posant certains problèmes. Parmi les voies alternatives étudiées, il y a la voie

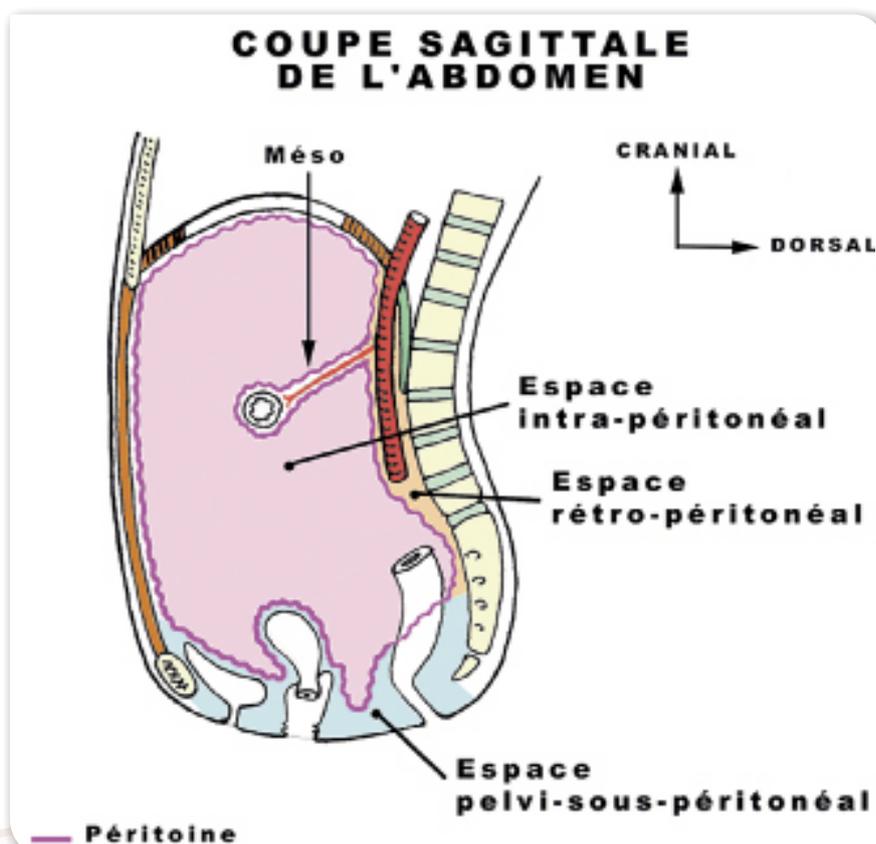


Figure 1. La cavité péritonéale

Cette cavité est délimitée par deux feuillets, un feuillet appelé feuillet viscéral qui couvre les organes présents dans l'abdomen et un feuillet pariétal. Cette cavité peut représenter jusqu'à deux mètres carrés. Elle est le lieu d'échanges importants de différentes substances. Depuis plusieurs années, par exemple, certaines personnes dialysées rénales (rein artificiel) peuvent

pour maintenir la glycémie dans les normes, en facilitant l'utilisation du glucose par les cellules du corps. Cette sécrétion se fait donc par ces cellules bêta et l'insuline est alors sécrétée dans le sang, en particulier dans une circulation sanguine qu'on appelle la circulation porte. Cette circulation porte se dirige ensuite vers le foie. L'insuline peut donc agir très rapidement après sa sécré-

tion physiologique, à l'inverse d'une injection sous-cutanée qui mettra un certain temps avant d'atteindre le système porte. En effet, lorsqu'on injecte l'insuline en sous-cutané, celle-ci est absorbée par le sang dit périphérique avant de revenir dans le système porte après un certain temps. Lorsqu'on injecte de l'insuline dans la cavité péritonéale, celle-ci est absorbée rapidement par des vaisseaux sanguins faisant partie du système porte. On comprend dès lors mieux l'intérêt de cette voie d'administration qui se rapproche de la physiologie normale. Malheureusement, injecter de l'insuline dans la voie péritonéale nécessite de franchir la paroi abdominale et donc d'avoir un geste relativement invasif. On ne peut donc imaginer que le patient s'injecte lui-même plusieurs fois par jour de l'insuline à l'aide d'aiguilles au travers de sa paroi abdominale. Cela serait non seulement douloureux, mais présenterait d'autre part des risques infectieux. C'est pour cette raison que certaines équipes de recherche ont développé depuis plusieurs années des systèmes de perfusion continue intrapéritonéale (**Figure 2**). Une des premières voies de recherche a consisté à élaborer des pompes à insuline implantables. Le principe est celui d'une pompe à insuline placée chirurgicalement sous la peau de l'abdomen et reliée à un cathéter qui entre dans le péritoine. La pompe est alors programmée à l'instar d'une pompe à insuline classique, c'est-à-dire avec des débits de base d'insuline couvrant les besoins de base, ainsi que des bolus que le patient activerait à l'aide d'une télécommande au moment des repas. L'insuline est alors injectée dans le péritoine et absorbée rapidement par ce système porte, agissant de manière beaucoup plus physiologique et donc rapide. Malheureusement, cette technique suppose un geste chirurgical non négligeable, y compris au moment de remplir la pompe : cela doit se faire en milieu hospitalier dans des conditions d'asepsie totale (du type salle d'opération). Par ailleurs, ces dispositifs sont toujours en cours d'étude et font partie de protocoles de recherche - ils ne sont donc pas disponibles en pratique médicale courante. L'équipe française EVADIAC travaille sur cette technique depuis plusieurs années. De nombreux articles scientifiques ont été publiés démontrant l'intérêt de cette technique à deux niveaux :

La perfusion en intrapéritonéal, un autre mode de diffusion de l'insuline

l'être par voie péritonéale. Dès lors, de nombreuses équipes de recherches se sont penchées sur l'administration d'insuline dans ce péritoine et y ont trouvé certains avantages.

Quels avantages ?

Avant d'aborder les progrès réalisés dans le domaine de l'insulinothérapie intrapéritonéale, il est important de se souvenir de la physiologie normale. En effet, la personne non diabétique possède une régulation de sa glycémie parfaite, grâce à une sécrétion d'insuline appropriée. Lorsque la glycémie s'élève, les cellules sécrétant de l'insuline, appelées cellules bêta présentes dans le pancréas, sécrètent la quantité nécessaire d'insuline

tion physiologique, à l'inverse d'une injection sous-cutanée qui mettra un certain temps avant d'atteindre le système porte. En effet, lorsqu'on injecte l'insuline en sous-cutané, celle-ci est absorbée par le sang dit périphérique avant de revenir dans le système porte après un certain temps. Lorsqu'on injecte de l'insuline dans la cavité péritonéale, celle-ci est absorbée rapidement par des vaisseaux sanguins faisant partie du système porte. On comprend dès lors mieux l'intérêt de cette voie d'administration qui se rapproche de la physiologie normale. Malheureusement, injecter de l'insuline dans la voie péritonéale nécessite de franchir la paroi abdominale et donc d'avoir un geste relativement invasif. On ne peut

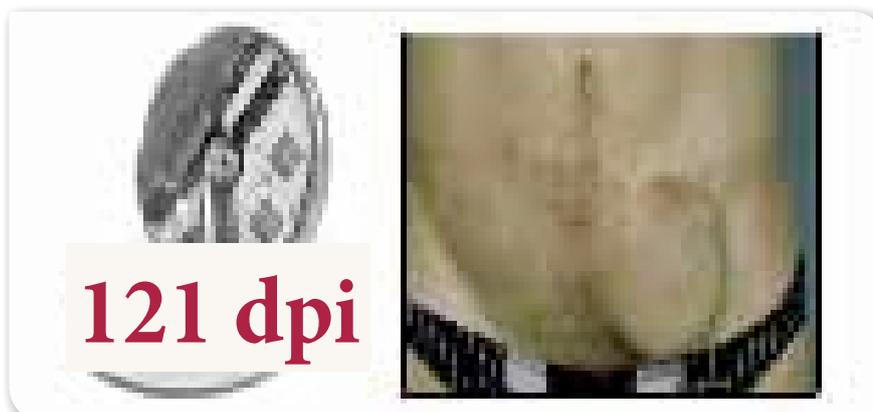


Figure 2. Pompe implantable délivrant de l'insuline dans le péritoine

non seulement l'absorption de l'insuline se fait de manière plus physiologique mais cela permet également de réduire nettement les fluctuations glycémiques avec une moindre prise de poids et une nette diminution du risque hypoglycémique. Les principaux inconvénients résident dans le coût extrêmement élevé de cette technique et son caractère relativement lourd puisqu'elle nécessite à la fois une mise en place chirurgicale, mais également des remplissages de la pompe en milieu hospitalier. D'autres équipes ont voulu dès lors développer un système moins invasif. Il s'agit notamment du système Diaport®. Son principe est toujours l'administration d'insuline dans le péritoine pour les raisons évoquées ci-dessus, mais de manière moins invasive. En effet, le Diaport® est une petite canule métallique placée par un geste chirurgical relativement simple au niveau de la paroi abdominale (**Figure 3**). Cette petite canule métallique se place

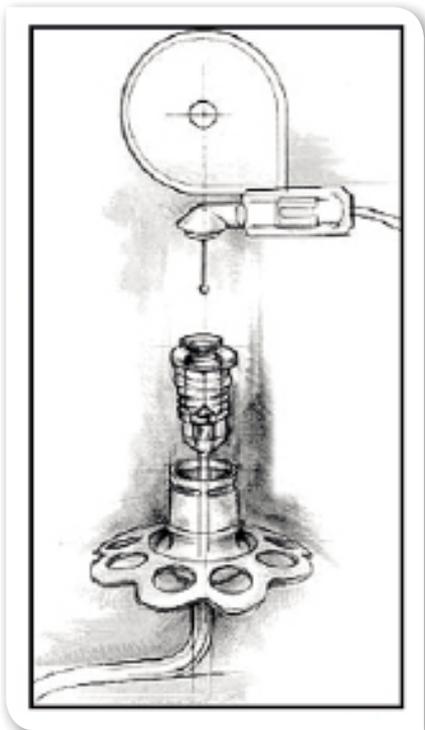


Figure 3. Diaport® permettant d'être relié à une pompe externe « classique »

au travers de la peau au niveau de l'abdomen. Il s'agit donc d'une jonction entre le monde extérieur et la cavité péritonéale. En intra abdominal, ce Diaport® est relié à un cathéter qui va dans le péritoine. L'autre jonction du Diaport® qui se trouve à l'air ambiant est alors reliée à une pompe à insuline classique externe comme celles que l'on utilise en pratique courante. Ce dispositif a l'avantage d'une

part de nécessiter un geste chirurgical plus simple et donc moins lourd pour le patient, mais également d'être relié à une pompe classique externe que le patient peut gérer lui-même. Actuellement, cette technique, tout comme la pompe implantable décrite auparavant, n'est pas remboursée et pas utilisée en pratique médicale courante. Elle fait toujours partie de projets de recherches même si de nombreuses publications ont démontré l'intérêt de cette technique. Ainsi, le fabricant du Diaport® vient de lancer un plan pour développer des centres d'excellences dans différents pays d'Europe, permettant à ceux-ci d'acquérir une expertise de manière à être performant le jour où cette technique pourra devenir courante dans la pratique médicale. Malgré les avantages décrits plus hauts, il convient toutefois de préciser que ce mode d'administration de l'insuline dans le péritoine ne peut être proposé à tous les patients. Il existe effectivement des indications scientifiques plus strictes auxquelles les chercheurs ne peuvent déroger et par ailleurs cette technique

présente également de nombreuses contre-indications qu'il serait trop fastidieux de développer dans le présent article.

En conclusion

La voie intrapéritonéale d'administration d'insuline est un concept séduisant non seulement parce que l'insuline injectée dans le péritoine agit de manière beaucoup plus physio-

L'insuline intrapéritonéale est absorbée plus rapidement et permet un meilleur contrôle glycémique

logique que par voie sous-cutanée mais également parce qu'elle présente des avantages en termes de contrôle glycémique : moins de variations, moins d'hypoglycémies, moins de prise de poids... Néanmoins, il convient de préciser que cette technique d'insulinothérapie relève toujours du domaine de la recherche médicale et ne peut être actuellement proposée en pratique courante. Gageons que des progrès pourront être réalisés, notamment via le développement de centres d'expertise spécialisés dans plusieurs pays d'Europe dont la Belgique (CHU de Liège). Grâce à l'expérience acquise, ces centres pourront alors publier des articles scientifiques accompagnés de preuves suffisantes permettant de constituer un dossier scientifiquement irréprochable et rigoureux qu'il sera ensuite possible d'introduire auprès des autorités concernées dans les années à venir. Nous ne manquerons pas bien évidemment de vous tenir au courant des progrès réalisés dans ce domaine. ■

Les demandes de références bibliographiques peuvent être adressées au Dr Régis Radermecker via le secrétariat de l'ABD.