



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hélène SCHWALLER-VOLLOT

le 25 septembre 2009

**LE TRAITEMENT PAR POMPE A INSULINE EXTERNE EN
AMBULATOIRE : ANALYSE RETROSPECTIVE SUR 101
PATIENTS DIABETIQUES DE LA REGION LORRAINE,
SUIVIS UN AN AVANT ET CINQ ANS APRES L'INITIATION
DE CETTE THERAPIE INTENSIVE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Olivier ZIEGLER

Président

M. le Professeur Marc KLEIN

Juge

M. le Professeur Bruno GUERCI

Juge

M. le Docteur Jacques LOUIS

Juge

M. le Docteur Philip BÖHME

Juge

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hélène SCHWALLER-VOLLOT

le 25 septembre 2009

**LE TRAITEMENT PAR POMPE A INSULINE EXTERNE EN
AMBULATOIRE : ANALYSE RETROSPECTIVE SUR 101
PATIENTS DIABETIQUES DE LA REGION LORRAINE,
SUIVIS UN AN AVANT ET CINQ ANS APRES L'INITIATION
DE CETTE THERAPIE INTENSIVE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Olivier ZIEGLER

Président

M. le Professeur Marc KLEIN

Juge

M. le Professeur Bruno GUERCI

Juge

M. le Docteur Jacques LOUIS

Juge

M. le Docteur Philip BÖHME

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. Christophe NEMOS

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

}

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie ; cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Président,

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Professeur de nutrition

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Vos qualités de pédagogue ont fait naître en nous le goût pour notre spécialité et nous ont guidé tout au long de notre cursus.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'endocrinologie et maladies métaboliques

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous sommes reconnaissant pour la grande qualité de votre enseignement et pour votre accueil toujours chaleureux.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI, notre directeur de thèse

Professeur d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Vous nous avez fait le très grand honneur de diriger ce travail et de nous prodiguer de précieux conseils tout au long de son élaboration.

Nous vous remercions pour la qualité et la rigueur de votre enseignement et pour votre disponibilité.

Veuillez trouver dans notre travail le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Philip BÖHME

Docteur en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

Nous sommes très heureux de vous compter parmi nos juges.

Dès notre externat, votre accompagnement et votre accueil toujours chaleureux nous ont été très précieux.

Soyez assuré de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Renaud FAY

CIC INSERM-CHU

Pour sa disponibilité et sa contribution essentielle dans le traitement des données statistiques.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Pour leur enseignement précieux.

A l'ensemble du personnel de Médecine G

Pour leur gentillesse et leur accueil.

Merci tout particulièrement à Joëlle et Dominique pour leur aide appréciable dans ce travail.

A tous les médecins, infirmières et patients

qui ont contribué à ma formation initiale.

A mes proches

A Sébastien, pour ton soutien sans faille pendant mes années d'étude, et plus particulièrement pour m'avoir supportée pendant ce travail. Avec tout mon amour.

A mes parents, qui ont toujours été là pour moi et m'ont plus que soutenue, notamment au tout début de mes études. Merci pour tout.

A mon petit frère, toujours disponible en cas d'urgence informatique, par ailleurs toujours disponible tout cours.

A mes grands-parents, en particulier Colette et Albert qui auraient tant aimé me voir aujourd'hui.

A ma famille de Trémery, qui a toujours cru en moi. Merci pour votre écoute et vos encouragements.

A Rachel, ma meilleure amie, toujours là dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour ton travail de relecture, prompt et rigoureux.

A Caroline, pour tous nos bons moments, passés et à venir. Merci pour ta patience dans la relecture.

A Audrey, en souvenir d'une rencontre à la descente du bus un matin de septembre 1998.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

Dédicaces.....	8
Serment.....	12
Table des matières.....	13
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	18
Première Partie.....	19
Le traitement par pompe à insuline externe.....	19
I. Données épidémiologiques.....	20
A. Historique.....	20
B. En France.....	20
C. Place de la pompe par rapport aux autres pays.....	22
II. Efficacité.....	24
A. Physiologie et rationnel d'utilisation de la pompe.....	24
1. Le but de l'insulinothérapie : mimer la physiologie.....	24
2. Une meilleure flexibilité.....	25
a. Insuline basale.....	25
b. Insuline prandiale et corrections.....	26
B. Avantages et bénéfices.....	27
1. Chez le diabétique de type 1 adulte.....	27
a. Amélioration de l'HbA1c : l'apport du DCCT et des méta-analyses.....	27
b. Supériorité des analogues rapides par rapport à l'insuline ordinaire.....	29
c. Pompe et analogues lents.....	32
d. HbA1c initiale et équilibre glycémique au long terme.....	35
e. Qualité de vie sous pompe.....	38
2. Chez l'enfant diabétique de type 1.....	40
3. Chez le diabétique de type 2.....	43
C. Complications spécifiques.....	45
1. Hypoglycémies et hypoglycémies sévères.....	45
2. Cétose et acidocétose.....	48
3. Infections cutanées au site d'insertion du cathéter.....	50
4. Problèmes techniques.....	50
D. Facteurs d'échec de la pompe.....	51
E. Rapport coût-efficacité.....	52
III. Aspect législatif.....	54
A. Les textes législatifs et réglementaires.....	54
1. Arrêté du 10 novembre 2000.....	54
2. Arrêté du 6 août 2001.....	54
3. Arrêté du 17 juillet 2006.....	54
4. Arrêté du 27 avril 2009 relatif à la radiation des pompes externes à insuline programmables à l'achat.....	55
B. Indications du traitement par pompe selon le référentiel de l'ALFEDIAM 2009.....	56
1. Diabète de type 1.....	56
2. Diabète de type 2.....	57
3. Autres situations médicales.....	58
C. Contre-indications.....	58
D. Critères d'arrêt du traitement par pompe.....	59
IV. Thérapies actuelles et à venir.....	60
A. Insulinothérapie fonctionnelle.....	60
B. Amélioration de l'autocontrôle glycémique et télémétrie.....	60
C. Vers un pancréas artificiel.....	61

Deuxième Partie	62
Etude rétrospective de 101 patients 1 an avant et 5 ans après l'initiation de la pompe à insuline externe au CHU de Nancy.	62
I. Matériel et méthode.	63
A. Type d'étude.	63
B. Paramètres étudiés.	63
1. Type de visite.	63
2. Paramètres cliniques.	64
3. Données biologiques.	64
4. Prise en charge du diabète.	64
5. Les événements intercurrents.	65
6. Les complications.	65
7. Facteurs de risque cardiovasculaires.	66
C. Analyse statistique	66
1. Méthodologie.	66
2. Statistiques	67
II. Résultats.	68
A. Caractéristiques initiales de la population.	68
1. Sexe et âge.	68
2. Type de diabète.	69
3. Profil métabolique et facteurs de risque cardiovasculaire.	69
a. Poids.	69
b. Indice de masse corporelle.	69
c. Profil lipidique.	70
d. Profil tensionnel.	71
e. Tabagisme.	72
f. Antiagrégants plaquettaires.	72
4. Caractéristiques du diabète.	72
a. Durée du diabète.	72
b. Insulinothérapie avant la mise sous pompe.	72
c. HbA1c initiale.	73
d. Besoins en insuline.	73
B. Historique du suivi.	74
1. Durée du traitement par pompe.	74
2. Année de mise sous pompe.	74
3. Nature des visites.	75
4. Indications de mise sous pompe.	75
C. Evolution des données cliniques et biologiques.	76
1. Paramètres cliniques.	76
a. Evolution du poids moyen.	76
b. Evolution de l'IMC moyen.	78
c. Tension artérielle systolique et diastolique.	81
2. Paramètres biologiques.	81
a. Evolution de l'HbA1c.	81
b. Evolution du bilan lipidique.	85
c. Evolution de la fonction rénale.	86

3. Prise en charge du diabète.....	88
a. Auto-surveillance glycémique.....	88
b. Evolution des besoins en insuline.....	89
c. Type d'insuline sous pompe.....	90
d. Nombre de débits.....	91
D. Evolution des complications aiguës.....	91
1. Hypoglycémies non sévères.....	91
2. Hypoglycémies sévères.....	92
3. Acidocétose.....	93
4. Infections cutanées.....	93
5. Problèmes techniques.....	93
E. Evolution des comorbidités associées.....	94
1. Complications chroniques.....	94
a. Rétinopathie diabétique.....	94
b. Complications rénales.....	96
c. Neuropathie diabétique.....	97
d. Macro-angiopathie.....	98
e. Pied diabétique.....	98
2. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	100
a. Tabagisme.....	100
b. Traitements concomitants.....	100
F. Interruption du traitement.....	101
1. Indications d'arrêt définitif.....	101
2. Arrêt transitoire.....	102
G. Analyse par régression logistique univariée.....	104
1. Facteurs associés à l'objectif HbA1c < 7.0% à la dernière évaluation.....	104
2. Facteurs associés à l'objectif HbA1c < 7.5% à la dernière évaluation.....	105
3. Facteurs associés aux hypoglycémies non sévères à la dernière évaluation.....	106
4. Facteurs associés à une prise de poids > 3kg entre la première et la dernière évaluation.....	106
5. Facteurs associés à une prise de poids > 5% entre la première et la dernière évaluation.....	107
Troisième Partie.....	108
Discussion.....	108
Conclusion.....	118
Bibliographie.....	119

Liste des abréviations

ADO : antidiabétique oral
AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AVC : accident vasculaire cérébral
CHU : centre hospitalier universitaire
DCCT : diabetes control and complications trial
DS : déviation standard, écart type
DSQOLS : diabetes specific quality of life scale
DTSQ : diabetes treatment satisfaction questionnaire
ENTRED : échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
GH : growth hormone
HAS : haute autorité de santé
HbA1c : hémoglobine glyquée
ICERs : incremental cost effectiveness ratios
IGF-1 : insulin-like growth factor 1
IMC : indice de masse corporelle
INVS : institut national de veille sanitaire
LPRR : liste des produits et prestations remboursables
m : moyenne
M : mois
max : valeur maximale
min : valeur minimale
MAGE : mean amplitude of glycaemic excursions
ND : non disponible
NPH : neutral protamin Hagedorn
NS : non significatif
ObEpi : Obésité Epidémiologie
P : pompe
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
QALYs : quality adjusted life years
Q1 : 1^{er} quartile
Q3 : 3^{ème} quartile
SMS : short message service
TIPS : tarification inter ministérielle des produits de santé
UKPDS : United Kingdom prospective diabetes study

Introduction.

L'insulinothérapie par pompe à insuline externe consiste en l'administration d'insuline par voie sous-cutanée, grâce à une pompe portable reliée en permanence au patient.

La perfusion se fait via un cathéter sous-cutané, à changer tous les trois jours.

Depuis son introduction dans les années 70, son utilisation est toujours en augmentation, basée sur son efficacité prouvée, l'amélioration de la technologie et la demande des patients.

L'expérience des équipes spécialisées a progressé en parallèle aux progrès techniques, permettant de concilier fiabilité, performance et qualité de vie.

Première Partie

Le traitement par pompe à insuline externe

I. Données épidémiologiques.

A. Historique.

Le traitement par pompe à insuline sous-cutanée externe a été inventé et développé en Grande Bretagne (100) à partir de 1976, dans le but de réaliser un contrôle glycémique strict chez le patient diabétique de type 1, en mimant la libération physiologique de l'insuline mieux que les multi-injections, par une perfusion continue.

La première pompe externe était miniaturisée et pourvue d'une batterie portable. Elle était capable de délivrer deux débits ; l'un lent et l'autre huit fois plus rapide au moment des repas (94).

B. En France.

Depuis son apparition en France au début des années 80, le nombre de patients porteurs de pompes ne cesse d'augmenter (Figure 1).

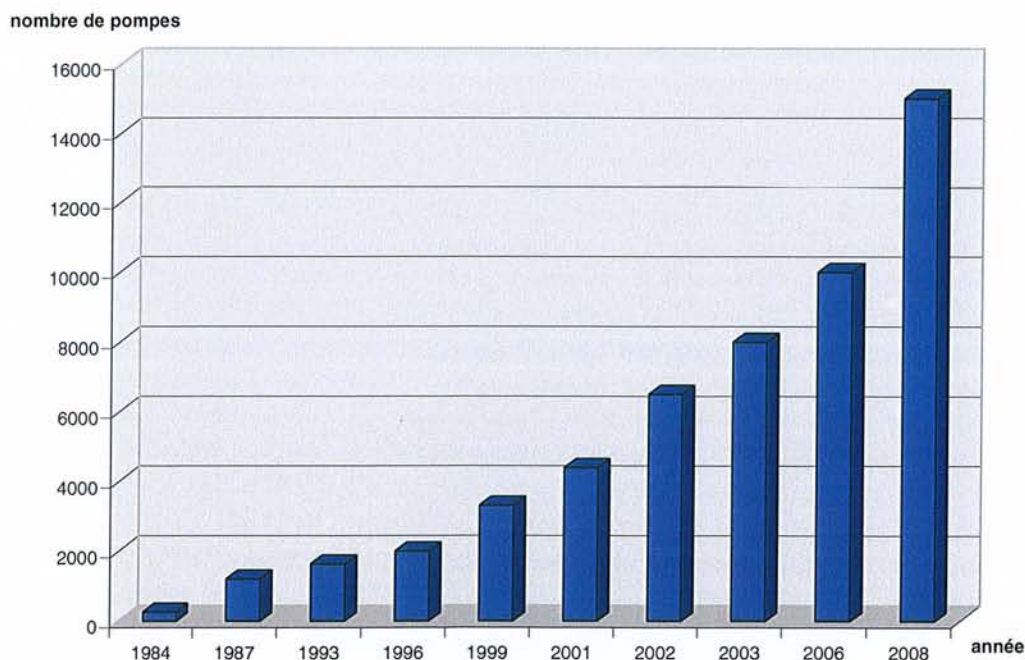


Figure 1. Evolution du nombre de pompes externes en France [81].

Avant 2000, le budget dédié aux pompes à insuline était inclus dans le budget global de l'hôpital qui fixait arbitrairement un nombre maximum de patients par centre.

Depuis l'arrêté du 10 novembre 2000 (129), le traitement par pompe est pris en charge par l'Assurance Maladie, avec remboursement au TIPS (Tarification Inter Ministérielle des Produits de Santé) devenu par la suite LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables).

Ainsi entre juin 1999 et novembre 2001, le nombre de patients traités par pompe en France est passé de 3394 à 4395, soit une progression de 24.6% sur 2 ans et 3 mois (81).

Par ailleurs, le nombre de diabétiques de type 1 en France est estimé entre 150 000 et 200 000.

L'étude ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) (16), menée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), s'est intéressée à la prise en charge des patients diabétiques en France.

La sélection aléatoire des patients s'est opérée parmi les bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés de l'Assurance maladie remboursés d'une prescription d'hypoglycémifiants oraux et /ou d'insuline.

Des questionnaires aux patients et à leurs médecins ont été analysés.

Dans l'étude ENTRED 2001-2003, sur 9000 sujets, seulement 576 étaient diabétiques de type 1, soit 6.4% de l'échantillon, contre 5.6% dans l'étude ENTRED 2007-2010. Dans cette dernière, si 56% des diabétiques de type 1 avaient une corpulence normale, 30% étaient en surpoids et 14% obèses.

En outre, une enquête française par questionnaire (7) ciblait plus particulièrement les diabétiques de type 1 de plus de 18 ans. Les 139 patients étaient en moyenne âgés de 36.6 ans et diabétiques depuis 13.18 ans. Parmi ces derniers, 8.4% étaient sous pompe, exclusivement suivis par des spécialistes et 87.7% pratiquaient une auto-surveillance glycémique intensive. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) sous pompe était meilleure que sous multi-injections (Tableau 1).

HbA1c en classe	< 7%	7-8%	8-10%	>10%	Ne sait pas
% d'HbA1c	33	32	23	7	5

Tableau 1. Répartition de l'HbA1c sous pompe dans l'étude [7]

Enfin l'observatoire transversal (46) mené de 2004 à 2005 auprès de 110 diabétologues volontaires, a décrit le contexte et les modalités de mise en route d'un traitement par pompe en France. Les 349 adultes, en moyenne âgés de 37 ans étaient diabétiques de type 1 depuis 15 ans.

Dans 55% des cas, les patients avaient au moins un facteur de risque (35% tabac, 31% dyslipidémie, 29% hypertension artérielle) et 66% au moins une complication chronique. L'HbA1c moyenne à la mise sous pompe était de 8.44%. Dans les 6 mois précédant la mise sous pompe, 17 % des patients avaient présenté une hypoglycémie sévère et 6% une acidocétose.

C. Place de la pompe par rapport aux autres pays.

Avant 2000, le contexte médico-administratif français n'avait pas permis l'essor de l'utilisation des pompes en France, contrairement à d'autres pays occidentaux (Etats-Unis, Allemagne).

Depuis les résultats du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (28), confirmant l'importance d'un traitement intensif dans le diabète de type 1, le nombre de pompes utilisées dans le monde n'a cessé de croître. En 2002, plus de 200 000 diabétiques la privilégient (93). Aux Etats-Unis en 2008 (127), 375 000 diabétiques de type 1 en bénéficient (Figure2).

Actuellement, les disparités persistent entre les pays : la pompe est très usitée aux Etats-Unis et en Israël (par environ 20% de diabétiques de type 1), alors qu'en Angleterre et au Danemark, à peine 1% la choisissent (92).

Ceci est dû à des inégalités majeures d'accès à la technologie, mais aussi à des différences d'instauration de la pompe selon les pays (au cabinet du spécialiste dans 64% des cas aux Etats-Unis, 26% en Allemagne, 9% en Autriche (51)).

Une étude américaine (41) s'est penchée sur le traitement choisi par les diabétologues souffrant eux-même de diabète. La prévalence du diabète de type 1 chez ces diabétologues est 13 fois plus élevée que dans la population américaine. La grande majorité d'entre eux (96%) bénéficie d'un traitement intensif et plus de la moitié sont sous pompe.

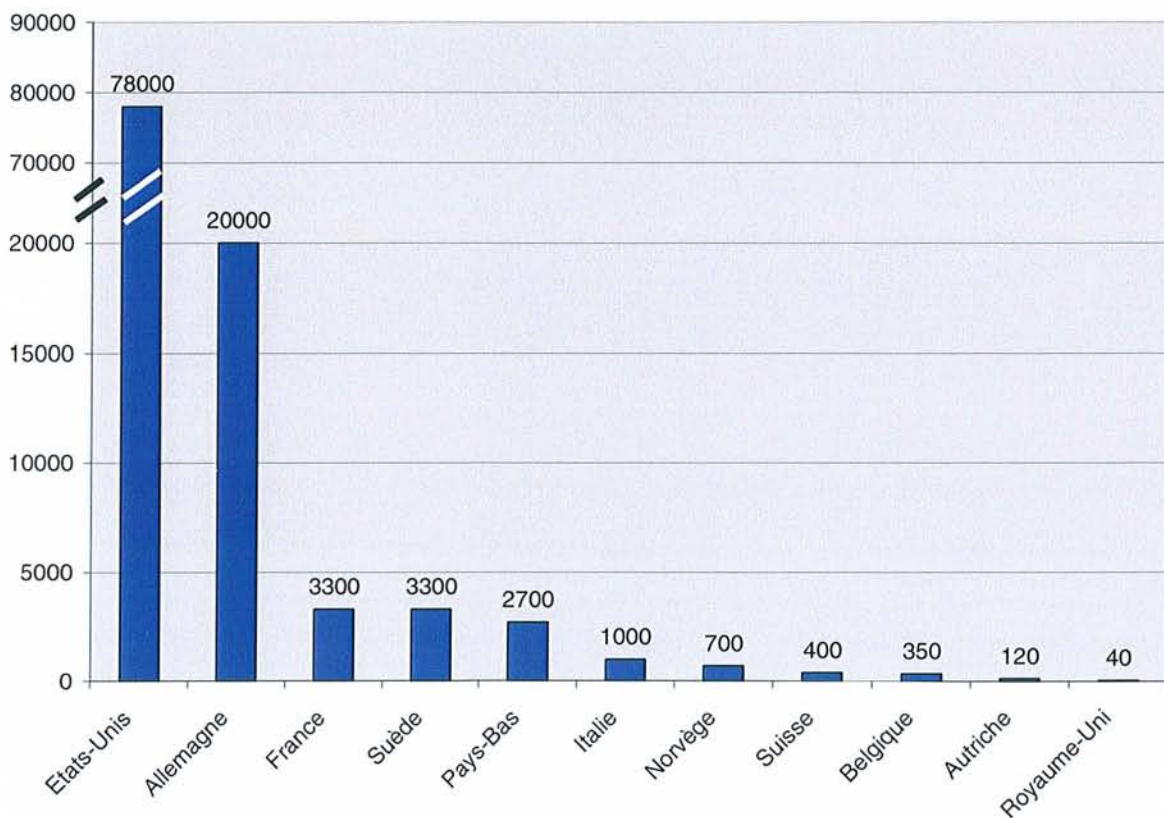


Figure 2. Nombre de patients sous pompe dans le monde en 1999. D'après [132].

II. Efficacité.

A. Physiologie et rationnel d'utilisation de la pompe.

1. Le but de l'insulinothérapie : mimer la physiologie.

La pompe à insuline permet une perfusion sous-cutanée continue d'insuline pendant deux à trois jours sur un même site.

La variabilité de l'absorption de l'insuline (58) est ainsi diminuée par rapport aux insulines de longue durée d'action (85). La demi-vie plasmatique est alors équivalente à la perfusion intraveineuse, témoin d'une dégradation locale minime de l'insuline dans les tissus sous-cutanés (80).

De plus, les analogues rapides de l'insuline, introduits à la fin des années 1980, permettent d'obtenir un profil insulinique au plus proche de la physiologie normale (13).

En effet, trois différences dans le profil pharmacocinétique et dynamique permettent de les distinguer de l'insuline ordinaire : une action plus précoce, un pic d'insuline plus élevé et une durée d'action plus courte (65), ceci grâce à une absorption plus rapide.

Ces caractéristiques confèrent aux analogues rapides une efficacité supérieure à celle de l'insuline ordinaire. Ainsi, non seulement les glycémies post-prandiales à une heure et deux heures (12) sont significativement plus faibles, mais cet effet persiste à long terme (13), grâce à un profil d'action plus précis pendant le repas. De plus, le taux d'hypoglycémies tardives, notamment nocturnes (4,90) est fortement diminué sous analogues de l'insuline. Enfin la variabilité glycémique (110) s'en trouve réduite.

C'est pourquoi le contrôle glycémique s'améliore (126), avec une HbA1c significativement plus basse sous pompe avec analogue rapide.

Soulignons que le type d'analogue ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité. Les effets pharmacodynamiques sont similaires (9) pour les trois analogues rapides sur le marché (par ordre de développement : lispro, aspart, glulisine).

2. Une meilleure flexibilité.

a. Insuline basale.

L'insulinothérapie par pompe est le seul mode d'administration de l'insuline permettant d'utiliser un débit de base variable pour satisfaire les besoins en insuline fluctuant sur le nycthémère.

Elle réduit ainsi significativement la glycémie préprandiale (19), sans augmenter le risque d'hypoglycémie sévère. De ce fait, le contrôle glycémique nocturne est amélioré (74) avec un temps passé en dehors des objectifs significativement moins important comparé à un traitement par multi-injections avec glargine (trois fois moins de temps passé avec une glycémie inférieure à 70 mg/dl et deux fois moins de temps passé avec une glycémie supérieure à 200 mg/dl).

De plus, l'utilisation du débit de base transitoire permet de gérer les besoins en insuline pendant et après l'activité physique, en éliminant le besoin de collation (19).

A l'inverse, le fait de multiplier à l'excès le nombre de débits de base avec des changements rapprochés n'a pas de sens, étant donné le délai nécessaire entre un changement de débit programmé sur la pompe et l'induction d'un effet métabolique chez le patient diabétique.

Ainsi, il faut compter 15 à 30 minutes pour obtenir un accroissement de l'insulinémie, 30 à 60 minutes pour atteindre une augmentation de la consommation du glucose et de 2.5 à 4 h pour atteindre un nouvel état métabolique stable (59).

Le changement programmé du débit de base permet également de minimiser la remontée de la glycémie préprandiale du matin, également appelée « phénomène de l'aube » (93).

Cette majoration des besoins en insuline est due à la montée de l'hormone de croissance (Growth Hormone, GH) nocturne qui accroît l'insulinorésistance (majoration de la production de glucose et diminution de l'utilisation périphérique du glucose) et à la baisse du taux plasmatique d'insuline (18).

L'augmentation de GH en fin de nuit chez les diabétiques permet de maintenir un taux d'Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1) normal. Cette hormone est elle-même sous contrôle de l'insuline au niveau hépatique. Or, chez les diabétiques, l'insuline est délivrée en sous-cutané et non au niveau portal. Elle ne stimule donc pas la synthèse d'IGF-1 et la GH augmente pour maintenir un taux d'IGF-1 normal.

Enfin, en potentialisant la perfusion d'insuline en fin de nuit, c'est-à-dire en programmant un débit de base plus élevé avec la pompe, la production de glucose décroît et l'utilisation du glucose périphérique augmente, limitant ainsi le phénomène de l'aube (76), en augmentant la concentration périphérique d'insuline.

b. Insuline prandiale et corrections.

La pompe permet de réduire significativement le nombre d'effractions cutanées (jusqu'à 150 injections par mois avec un traitement par multi-injections) à seulement une dizaine de pose de cathéter par mois. Un bolus supplémentaire de correction peut être administré sans injection supplémentaire.

Par ailleurs, l'administration des bolus peut être améliorée par la pompe qui permet de les délivrer plus précisément et sous plusieurs formes : bolus standard, double, carré, ou combiné (dual-wave).

Le bolus standard est délivré immédiatement avec un pic suivi d'une décroissance.

Le bolus carré ou étendu est caractérisé par une élévation rapide du taux d'insuline, suivie d'une administration continue, puis d'une décroissance rapide.

Le bolus combiné correspond à l'association d'un bolus immédiat avant le repas suivi d'un bolus étendu ou carré, se rapprochant au mieux de la physiologie. Avec le bolus combiné, les glycémies post-prandiales sont significativement plus basses (21) et le profil glycémique à distance d'un repas riche en graisse est amélioré (82).

Une étude française randomisée multicentrique est actuellement en cours, comparant l'effet des bolus standard et combinés sur l'équilibre glycémique au long cours.

Enfin, le calculateur de bolus, nouvelle fonction incorporée dans la plupart des pompes, peut diminuer les erreurs de calculs et potentiellement améliorer l'équilibre glycémique (127), tout en réduisant le nombre de bolus de correction (43).

B. Avantages et bénéfices.

1. Chez le diabétique de type 1 adulte.

a. Amélioration de l'HbA1c : l'apport du DCCT et des méta-analyses.

Le but du traitement du diabète de type 1 est d'obtenir un contrôle glycémique strict pour éviter les complications (28) tout en limitant le risque d'hypoglycémies.

Dans le DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) (28), l'hémoglobine glyquée sous pompe (n=124) est significativement plus améliorée que sous multi-injections (trois injections par jour minimum) dans le groupe intensif (HbA1c moyenne : 6.8% versus 7%, $p < 0.05$).

Mais ces résultats sont biaisés car les sujets randomisés pour le traitement intensif ne l'étaient pas pour la pompe ou les multi-injections. En effet, les volontaires pouvaient utiliser, selon leur préférence, la pompe ou les injections et changer de traitement pendant l'étude.

La méta-analyse de PICKUP, publiée en 2002 (97) inclut douze études randomisées contrôlées, comparant, pour 600 patients, pompe et multi-injections de 1982 à 2000, soit un total de 2522 patients-mois de traitement par pompe. Il en découle que le contrôle glycémique est meilleur sous pompe avec une diminution de 0.51% de l'hémoglobine glyquée et de 1.06 mmol.L⁻¹ des glycémies moyennes (Figure 3).

De plus, on note une diminution des besoins en insuline de 14%, soit en moyenne 7.58 unités en moins par jour, ainsi qu'une réduction de l'ordre de 25% de la variabilité glycémique. Mais, sur les 12 études, une seule a été menée avec des analogues rapides de l'insuline.

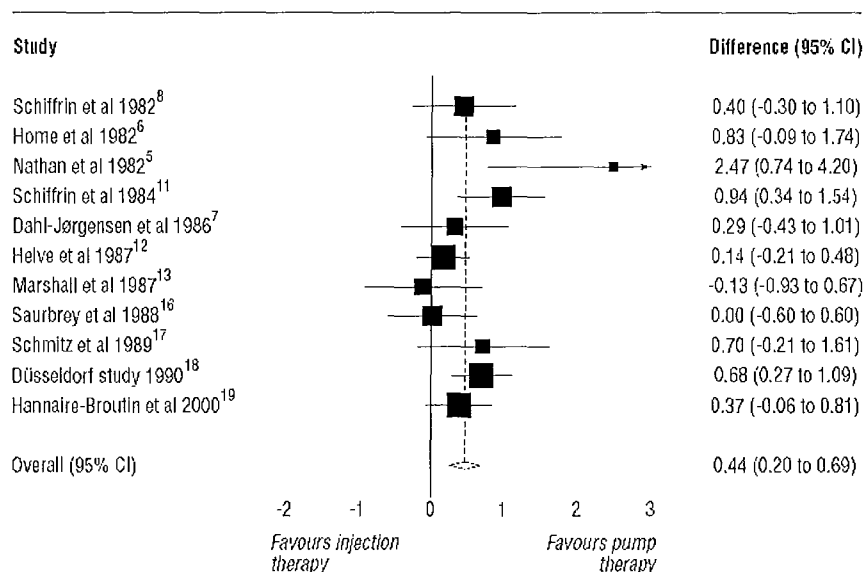


Figure 3. Différence d'HbA1c entre pompe et multi-injections dans la méta-analyse de PICKUP [97].

La méta-analyse de WEISSBERG, publiée en 2003 (122), analyse sur la base de 52 études l'impact métabolique et psychosocial de la pompe chez des adultes, adolescents et enfants. La pompe est associée à une amélioration significative du contrôle glycémique (diminution de l'hémoglobine glyquée de 0.4%), ainsi qu'à une diminution significative des besoins en insuline.

L'absence d'amélioration de l'HbA1c chez les patients sous pompe depuis moins d'un an, suggère qu'une durée de traitement de plus d'un an est nécessaire, avant de voir apparaître un effet sur l'équilibre métabolique.

La méta-analyse de JEITLER, publiée en 2008 (70) regroupe 22 études randomisées contrôlées dont 2 avec des diabétiques de type 2 et 3 avec des enfants. Dans cette étude récente chez les adultes diabétiques de type 1, une différence de 0.4% d'HbA1c en faveur de la pompe est retrouvée, avec des besoins en insuline moindres (Figure 4).

Mais, ces travaux présentent un haut degré d'hétérogénéité et de nombreux facteurs confondants : études anciennes, conception différente, faible population, différents modèles de pompe... Les résultats sont donc à interpréter avec précaution, malgré leur concordance avec les méta-analyses précédentes.

Ainsi, dans le DCCT et les trois méta-analyses, concernant principalement des pompes avec insuline ordinaire, l'amélioration de l'équilibre glycémique par rapport aux multi-injections est confirmée de l'ordre de 0.4 à 0.5% d'HbA1c.

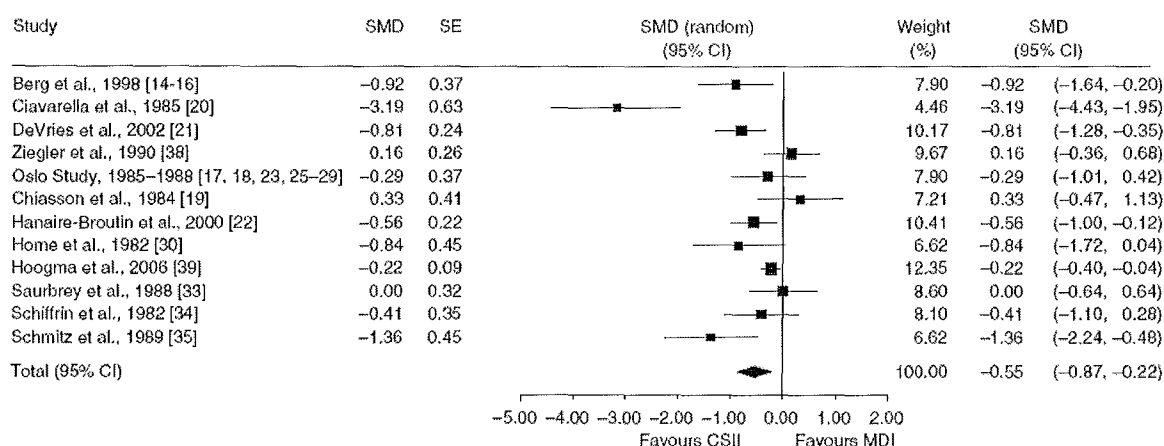


Figure 4. Différence d'HbA1c entre pompe et multi-injections dans la méta-analyse de JEITLER [70].

b. Supériorité des analogues rapides par rapport à l'insuline ordinaire.

_Pompes avec analogue rapide de l'insuline contre pompes avec insuline ordinaire.

ZINMAN a rapporté le premier l'efficacité des analogues rapides de l'insuline dans la pompe (126) avec une diminution significative de l'HbA1c de 0.34% comparée à la pompe avec insuline ordinaire, sans augmentation du risque d'hypoglycémie. En effet, le profil des analogues rapides (rapidement métabolisées) permet une meilleure stabilité du contrôle glycémique sur la journée par rapport à celui de l'insuline ordinaire (104) (Figure 5).

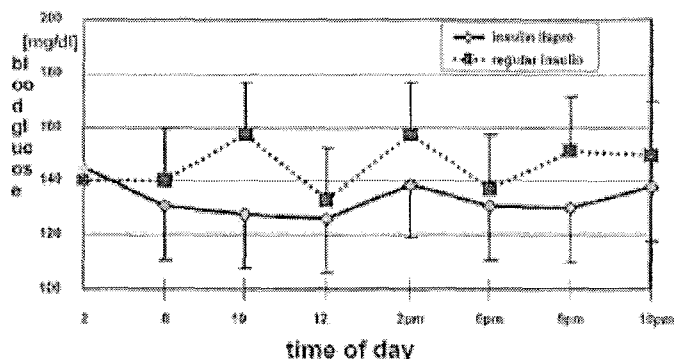


Figure 5. Profil glycémique sous pompe avec insuline analogue ou ordinaire [104].

Trois études similaires (86, 104, 71) ont confirmé la supériorité des analogues rapides de l'insuline sur l'insuline ordinaire, dans la pompe, chez le diabétique de type 1. Elles objectivent une baisse de l'hémoglobine glyquée plus prononcée, des concentrations glycémiques significativement plus faibles, en particulier pour les glycémies post-prandiales.

En outre la sécurité d'utilisation est équivalente, sans différence significative de l'incidence des hypoglycémies, des acidocétoses ou des obstructions de cathéter (104). La méta-analyse de COLQUITT (25) conclut à une réduction modeste, mais significative de l'HbA1c de 0.26%.

Pompes avec analogues rapides contre multi-injections avec analogues rapides.

La supériorité de la pompe avec analogues rapides sur les multi-injections avec analogues rapides a été montrée dans 4 études sur 5. La différence d'HbA1c est significative (0.35%) dans l'analyse combinée de RETNAKARAN (105) (Tableau 2).

L'utilisation des analogues rapides dans la pompe permet d'améliorer le contrôle métabolique avec des doses plus faibles d'insuline, sans augmentation du risque d'accidents hyper ou hypoglycémiques (102).

Dans l'étude de HOOGMA (67), les hypoglycémies, à la fois modérées et sévères, sont manifestement diminuées.

Tableau 2. Etudes comparant pompe à multi-injections avec analogues rapides de l'insuline (adapté d'après [53]).

Etude	Méthodologie	N	Différence d'HbA1c (%)	HbA1c Initiale	Hypoglycémies sévères
Hanaire-Broutin <i>et al.</i> , 2000 [54]	Croisée 4 mois X2	41 P/MI	-0.35%	8.39%	3 P 1 MI
Tsui <i>et al.</i> , 2001 [117]	Parallèle 9 mois	13 P 14 MI	NS	7.7%	6 P 4 MI
De Vries <i>et al.</i> , 2002 [33]	Parallèle 4 mois	39 P 40 MI	-0.84%	9.27%	3 P 6 MI
Hissa <i>et al.</i> , 2002 [64]	Parallèle 18 mois	29 P/ MI	-1.8%	8.3%	0
Retnakaran <i>et al.</i> , 2004 [105]	Analyse combinée	139 P/MI	-0.35%	ND	ND
Hoogma <i>et al.</i> , 2006 [67]	Croisée 6 mois X2	272 P/MI	-0.23%	8.3%	-0.3 événements/ patients-année

P, pompe; MI, multi-injections; NS, non significatif; ND, non disponible.

Ainsi, en contrôlant au mieux les glycémies post-prandiales et la stabilité glycémique (54), les fluctuations glycémiques sont significativement réduites (67).

L'ensemble de ces études avec des analogues rapides de l'insuline ont été menées comparativement à des traitements par multi-injections utilisant des insulines basales ordinaires type NPH (Neutral Protamin Hagedorn). Celles-ci ont, à la fois, une courte durée d'action (14 +/-3 heures), un pic d'action (85) entraînant une hyperglycémie préprandiale et un risque important d'hypoglycémie nocturne.

De plus, les insulines ordinaires avec leur importante variabilité intra-individuelle contribuent à une mauvaise prédictibilité intra et inter journalière du contrôle glycémique.

c. Pompe et analogues lents.

Les études pharmacocinétiques.

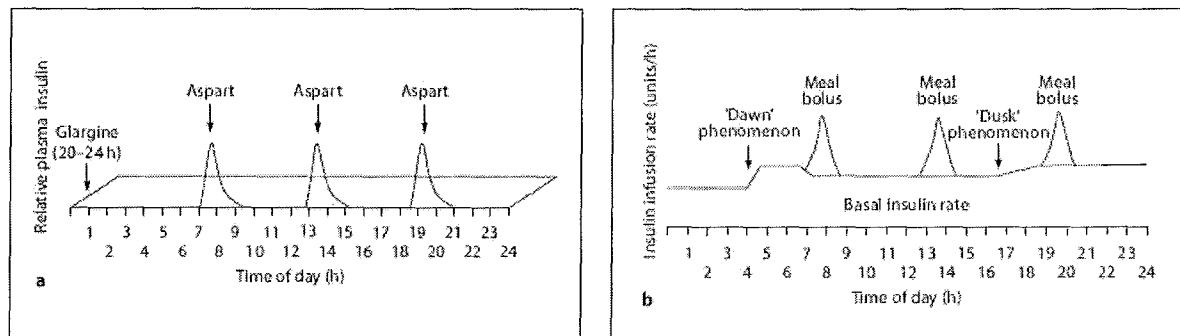


Figure 6. a. multi-injections tout analogue. b. pompe à insuline [112].

Contrairement aux insulines NPH et ultra lente, l'insuline glargine n'a pas de pic et a un profil d'action plat qui mime celui de la pompe (85).

Sa durée d'action est de 22 ± 4 heures. La variabilité interindividuelle est moins importante pour l'insuline glargine que pour les insulines NPH et ultra lente, mais reste similaire entre l'insuline glargine et la pompe. (85).

Deux études ont montré l'intérêt de l'insuline glargine en une injection, comparée à l'insuline NPH 4X/jour (109) et à l'ultralente (78) : diminution de l'HbA1c, du nombre d'hypoglycémies et de la variabilité glycémique nocturne (78).

En ce qui concerne l'insuline detemir, le contrôle glycémique est également amélioré comparativement à l'insuline NPH. En effet une diminution significative de l'HbA1c est associée à une diminution du nombre d'hypoglycémies, notamment nocturnes (66).

De plus une meilleure prédictibilité de la réponse glycémique est observée (réduction de la variabilité glycémique totale (27)), sans augmentation de poids.

Ainsi, il est important de se poser la question : les nouvelles insulines analogues de longue durée d'action, telles les insulines glargine ou detemir, peuvent-elles remettre en question l'intérêt de la pompe à insuline dans le diabète de type 1 ? (98).

En effet, celles-ci sont moins chères, plus faciles à utiliser, non sujettes à de potentiels problèmes techniques et nécessitent moins de personnel pour se former à leur utilisation.

Les études cliniques.

Dans quatre études (84, 63, 17, 14), dont trois randomisées (63, 17, 14), comparant la pompe aux multi-injections avec glargine, l'amélioration de l'HbA1c sous pompe est équivalente, sans différence sur les hypoglycémies (Tableau 3).

Dans l'étude randomisée de HIRSCH (63), le taux de fructosamine est significativement réduit sous pompe (343 $\mu\text{mol/L}$) comparé aux multi-injections (355 $\mu\text{mol/L}$). Mais l'hémoglobine glyquée à dix semaines reste inchangée (délai probablement trop court pour analyser ce paramètre). Le profil glycémique sous monitoring continu est amélioré notamment le soir et le matin. Le phénomène de l'aube est limité en raison d'une exposition moindre à l'hyperglycémie et d'un nombre réduit d'hypoglycémies nocturnes.

La variabilité glycémique est améliorée dans l'étude de BRUTOMESSO (17) : sous pompe l'index MAGE (Mean Amplitude of Glycaemic Excursions) est 5 à 12% moindre que sous multi-injections. Cette dernière est également améliorée dans l'étude de LEPORE (84), mais pas dans celle de BOLLI (14). La diminution de variabilité glycémique pourrait avoir un effet favorable sur la genèse des complications du diabète, bien que ce rôle reste controversé.

Les besoins en insuline sont significativement moins élevés sous pompe dans quatre études sur cinq (Tableau 3).

Mais ce sont des études de courte durée, avec un faible effectif. Dans l'étude de BOLLI (14), la pompe la plus utilisée était la Minimed 508®, ancienne et moins facile à manier que les pompes actuelles, ce qui pourrait en partie expliquer la moindre efficacité retrouvée.

La méta-analyse récente de PICKUP (97) portant sur 22 études de 1996 à 2006, conclut à une différence d'HbA1c entre pompe et multi-injections avec NPH de 0.62%. Pour quatre études avec multi-injections par glargine une différence de 0.63% est mise en évidence (Figure 7).

Mais ces quatre dernières (96, 35, 14 et 63) étaient de courte durée (moins de six mois) et concernaient un faible effectif (à l'exception de l'étude de HIRSCH (63), n =101).

Tableau 3. Etudes comparant pompe et multi-injections avec analogues lents chez l'adulte.

Etude	Méthodologie	N	HbA1c (%)	Hypoglycémies sévères	Type d'insuline/Besoins en insuline
Lepore <i>et al</i> , 2004 [84]	Parallèle 1 an	48	24 P : 9→8 24 MI : 8.6→7.9 NS	P : 0.42→0.17 MI : 0.46→0.21 (événements /patient/an) NS	Glargine +Lispro P 48→35.9U/j Significatif
Fahlen <i>et al</i> , 2005 [38]	Rétrospectif 25 mois P 6 mois glargine	1076	563 P: -0.59 % 513 MI: -0.20 % Significatif	ND	Lispro/Aspart Ordinaire/Glargine P :-0.57U/kg/j MI :-0.62U/kg/j Significatif
Hirsch <i>et al</i> , 2005 [63]	Randomisée Multicentrique Croisée 5 semaines X2	101	P : 7.1 MI : 7.3 NS	2 P 5 MI NS	Glargine/Aspart NS
Bruttomesso <i>et al</i> , 2008 [17]	Randomisée Multicentrique 24 semaines	56	24 P : 7.7→7 26 MI : 7.8→7.2 NS	2 P 2 MI NS	Glargine/Lispro P: 0.54 U/kg/j MI : 0.63 U/kg/j Significatif
Bolli <i>et al</i> , 2009 [14]	Randomisée Croisée 4 mois X2	39	18 P: 7.3→7.1 24 MI: 7.3→7.2 NS	P: 1.1 MI: 1.3 (événements /patient/an) NS	Glargine/Lispro P : 34.6→ 36.2 U/j MI : 45.3 → 42.6 U/j Significatif

P, pompe; MI, multi-injections; NS, non significatif; ND, non disponible.

De plus dans deux études sur quatre, la baisse d'HbA1c était très marquée, de l'ordre de 1.5% (96) et de 0.9% (35) et survenait dans un contexte particulier (patients enclins aux hypoglycémies sévères (96) et enfants (35)). En effet ces deux populations ne sont pas représentatives des diabétiques sous pompe.

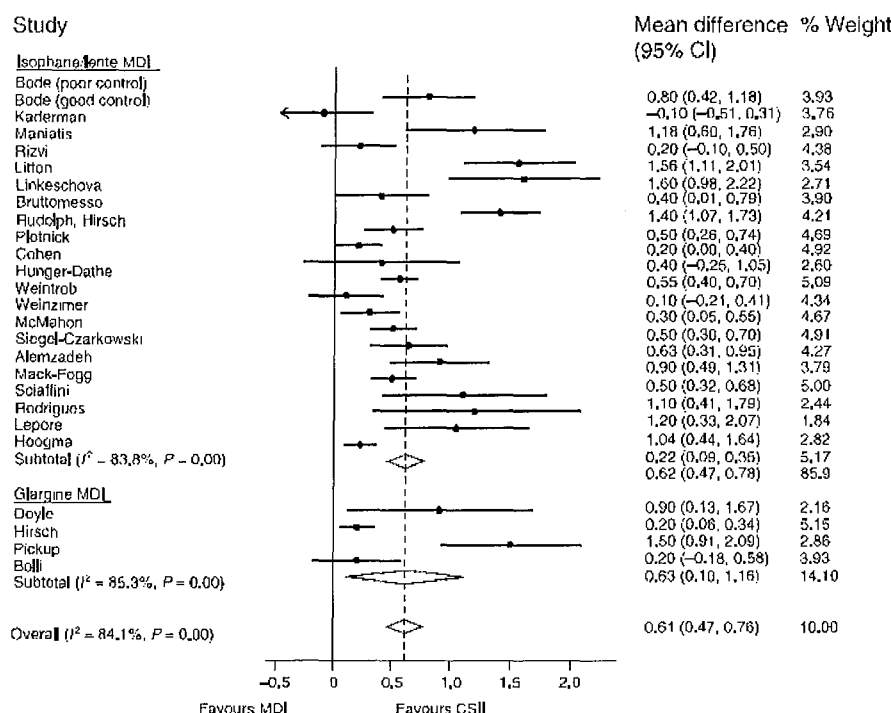


Figure 7. Différence d'HbA1c entre pompe et multi-injections dans la méta-analyse de PICKUP 2008 [97], deux sous groupes : multi-injections avec isophane/lente, ou avec glargine.

d. HbA1c initiale et équilibre glycémique au long terme.

Plus l'HbA1c initiale est élevée, plus le patient est susceptible de tirer bénéfice du traitement par pompe à insuline (105) (Figure 8).

Ainsi, un patient avec une HbA1c avant traitement de 10% aura une diminution additionnelle de 0.65% de l'HbA1c par rapport aux multi-injections.

En revanche, avec une HbA1c de base de 6.5%, il n'y aura pas de bénéfice de la pompe sur l'équilibre glycémique.

Les patients mal contrôlés peuvent donc tirer le plus grand bénéfice de la pompe. Dans l'étude de PICKUP en 2006 (95), le changement d'HbA1c est corrélé au taux d'HbA1c à la mise sous pompe, suggérant que les meilleurs candidats à la pompe sont les moins bien contrôlés sous multi-injections.

L'étude de FAHLEN (38) conclut à une réduction significativement plus marquée de l'HbA1c sous pompe par rapport aux multi-injections avec glargine (Tableau 3), en particulier chez les diabétiques ayant les plus hauts niveaux d'HbA1c de base.

La méta-analyse de PICKUP 2008 (99) confirme l'intérêt de considérer l'HbA1c initiale dans le choix du traitement par pompe. En effet, dans cette analyse de 22 essais menés entre 1996 et 2006, l'HbA1c de base est très significativement reliée à la différence moyenne d'HbA1c entre pompe et multi-injections.

Cette dépendance à la qualité initiale du contrôle métabolique pourrait, en partie, expliquer les contradictions concernant l'efficacité des pompes dans les précédentes études, généralement menées chez des sujets diabétiques de type 1 tout-venant, relativement bien équilibrés (17, 14).

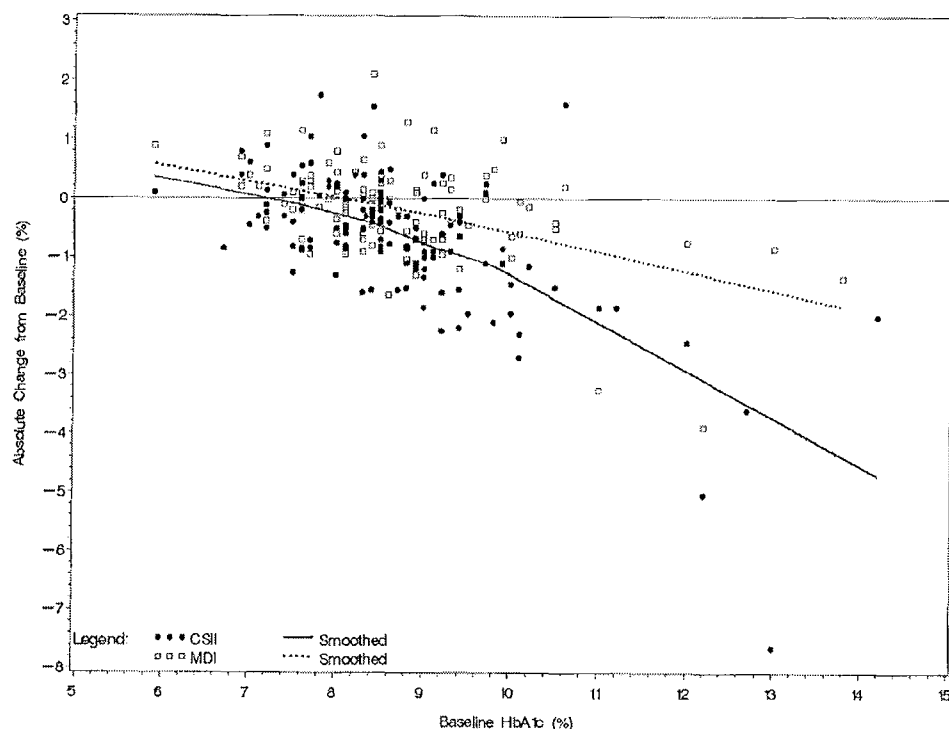


Figure 8. Corrélation entre HbA1c initiale et diminution de l'HbA1c [105].

L'étude d'ABERLE (1) a suivi sur 5 ans (1 an avant et 4 ans après la mise sous pompe), 52 diabétiques de type 1 avec un contrôle de la valeur d'HbA1c tous les 3 mois.

L'effet sur l'HbA1c est immédiat et surtout remarquablement stable au long terme (Figure 9).

Dès le premier trimestre, l'HbA1c passe de 8.21% à 7.3%, pour rester pendant toute la durée de l'étude à 7.19% en moyenne.

L'amélioration de l'équilibre glycémique sous pompe est parfois difficile à mettre en évidence, en raison d'un manque de puissance des études. En revanche, elle paraît se confirmer dans les études à plus grands effectifs ou plus longues. La stabilité très marquée observée à 5 ans dans l'étude d'ABERLE (1) reste à confirmer par des études randomisées.

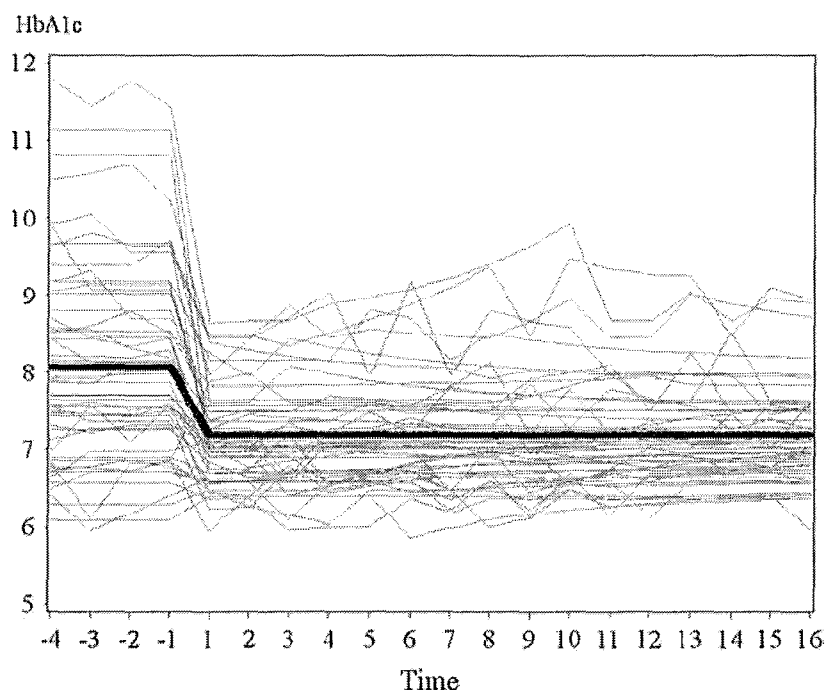


Figure 9. Effet de la pompe sur l'HbA1c au long cours [1].
Une unité de temps = un trimestre.

e. Qualité de vie sous pompe.

La pompe doit répondre à un double objectif : améliorer l'équilibre métabolique et la qualité de vie.

Cette dernière n'est pas étudiée en tant qu'objectif primaire dans des études randomisées. Néanmoins, une étude italienne de 2008 (37), portant sur 481 patients sous pompes appariés à 860 sujets contrôle sous multi-injections, montre un gain de qualité de vie significatif en faveur de la pompe, en raison d'une meilleure flexibilité du style de vie, d'une moindre peur des hypoglycémies et d'une plus grande satisfaction liée au traitement.

Les questionnaires utilisés étaient le DSQOLS (Diabetes Specific Quality of Life Scale) modifié avec des items complémentaires concernant la restriction alimentaire, le DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) et le SF-36.

Dans la méta-analyse de WEISSBERG (122), le fonctionnement psychosocial des 1547 patients a été étudié, mais les concepts utilisés sont différents. On note cependant une amélioration sous pompe de la dépression (une étude sur cinq), de la qualité de vie (deux sur cinq), de l'adhésion au traitement (quatre sur quatre), de l'estime de soi (une sur deux) et enfin du fonctionnement familial (une sur deux).

Dans une étude new-yorkaise de 2007 (106), trente diabétiques de type 1 ont été répartis en trois groupes selon leur niveau d'HbA1c, pour étudier la perception des facteurs psychosociaux et de la pompe.

Les patients décrivant la pompe comme un outil pour arriver à un contrôle glycémique avaient une approche plus active et une HbA1c plus satisfaisante.

Les patients avec la meilleure HbA1c rapportaient que la mise sous pompe leur avait rappelé leur expérience à la découverte du diabète, leur permettant une meilleure prise en charge ultérieure, ainsi qu'un sentiment de normalité et une plus grande facilité à parler de leur maladie.

En somme, une participation active à sa propre prise en charge, des attentes réalistes concernant la pompe et le rappel émotionnel du diagnostic étaient associés à un meilleur contrôle glycémique.

Dans plusieurs études menées chez les adultes (17,67) et les adolescents (11), on note une amélioration significative de la qualité de vie, avec notamment une sensation de liberté dans la vie de tous les jours et une moindre perception des hyperglycémies (17).

En revanche, dans d'autres études aucune différence n'est retrouvée chez les adultes (50,117,33), les enfants (35) ou leurs parents (123).

Une revue systématique de la littérature (6) objective sur cinq études randomisées, une amélioration de la qualité de vie pour l'une, pas de bénéfices pour l'autre et un résultat intermédiaire pour les trois dernières.

En définitif, la qualité de vie du patient diabétique sous pompe est soit améliorée soit inchangée. Le nombre limité d'études et de participants ainsi que l'utilisation de mesures et de concepts différents ne permettent pas de conclure formellement.

2. Chez l'enfant diabétique de type 1.

Chez les enfants, les objectifs d'HbA1c sont $< 7.5\%$ comme pour les adultes en France (48).

De nombreuses études observationnelles comparant pompe et multi-injections avec NPH ont montré chez l'enfant une diminution significative de l'HbA1c :

- _chez ceux ayant une HbA1c initiale élevée, passant de 9.5% à 8.6% avec un effet à long terme (3 ans) (56)

- _chez les enfants de moins de 7 ans, l'HbA1c passe de 7.4% à 7% à un an (121), avec une réduction du nombre d'hypoglycémies sévères de 53%

- _après ajustement sur la durée du diabète et sur l'âge (101) l'HbA1c passe de 8.0% à 7.7% chez 95 enfants suivis sur une durée médiane de 28 mois.

Par ailleurs, on relève un bon contrôle glycémique, notamment chez les enfants par rapport aux adolescents (26), avec un faible taux de complications aiguës.

Enfin, on note une bonne acceptabilité par les enfants et leurs parents (55) améliorant ainsi la qualité de vie familiale. Chez les adolescents l'acceptation de la maladie en est facilitée (34).

Dans trois études randomisées (123, 40, 34) comparant pompe et multi-injections avec NPH chez des enfants préscolaires, l'HbA1c est similaire entre les deux groupes. L'absence d'augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères et d'acidocétoses prouve la faisabilité et la sécurité de ce traitement chez les tout-petits.

Chez les enfants, la pompe améliore significativement l'HbA1c, dans une étude randomisée, en comparaison aux multi-injections avec glargine (35), alors qu'il n'y a pas de différence significative retrouvée dans deux autres études (3, 113).

Tableau 4. Etudes comparant pompe et multi-injections avec analogues chez l'enfant.

Etude	Méthodologie	N/Age	HbA1c(%)	Type d'insuline/HS	ACD
Doyle <i>et al</i> , 2004. [35]	Randomisée 16 semaines	32 8 à 21 ans	16 P : 8.1→7.2 16 MI : 8.2→8.1 significatif	Glargine+aspart P : aspart 2 P 5 MI	1 P 2 MI
Alemzadeh <i>et al</i> , 2004. [3]	Cohorte 1 an	80 10 à 18 ans	40 P : 8.4→7.8 40 MI : 8.5→8.2 NS	Glargine+ lispro P : lispro P 20.6→8.2 MI 18.8→7.5 événements/100 patients-année	2 P 0 MI
Schiaffini <i>et al</i> , 2005. [113]	Rétrospective 1 an	36 6 à 18 ans	20 P : 8.5→7.6 16 MI : 8.9→8.2 significatif	Glargine +lispro/aspart NS	ND
Jakisch <i>et al</i> , 2008. [68]	Cohorte Multi centrique 3 ans	434 10.9ans en moyenne	7.7→7.5 NS	P : 17.87 MI : 25.14 Significatif	P : 0.67 MI : 1.10 événements/ 100patients- année Significatif

P, pompe; MI, multi-injections; NS, non significatif; ND, non disponible; HS, hypoglycémies sévères; ACD, acidocétose.

Dans l'étude de JAKISCH (68) avec un nombre d'enfants plus important (n=434), sur une longue durée (3 ans), l'HbA1c est améliorée significativement à un an, mais revient à son niveau initial après trois ans, sans différence avec les multi-injections.

En revanche, une diminution significative des hypoglycémies sévères et des acidocétoses est mise en évidence tout au long de l'étude, confirmant la fiabilité et la sécurité de cet outil chez les enfants.

De plus, avec la pompe, les besoins en insuline sont significativement moindres (35), sans différence significative sur l'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) entre les deux groupes (113, 68), voire une tendance à la diminution de l'IMC à long terme (4 ans) (115).

Dans une méta-analyse récente (88) incluant 165 enfants diabétiques de type 1, on note une baisse de 0.24% d'HbA1c, sans changement pour les hypoglycémies sévères et les acidocétoses.

L'ensemble des résultats est difficile à interpréter en raison des faibles effectifs et de la courte durée des études. De plus, le bénéfice à long terme sur la réduction des complications reste à prouver. Des études de cohorte à long terme seraient souhaitables.

Trois revues de consensus récentes (91, 73, 112) résument les indications de la pompe chez les enfants, ainsi que les recommandations spécifiques à cette tranche d'âge. Elles rappellent l'importance de l'éducation de l'enfant et de leur entourage.

Enfin, au long cours (moyenne de 3.8 ans) dans l'étude de WOOD (124), plus de 80% des enfants maintiennent l'insulinothérapie par pompe sans dégradation de leur taux d'HbA1c, montrant la bonne tolérance et l'efficacité à long terme de ce traitement auprès des enfants et de leur famille.

Ainsi la pompe répond bien aux spécificités du jeune âge, facilite l'intensification du traitement et peut aider les adolescents. Il convient néanmoins de rester prudent, notamment en ce qui concerne les acidocétoses (deux fois plus fréquentes sous pompe que sous multi-injections dans une étude suédoise (57)) et de ne pas oublier l'importance de l'éducation des enfants, des familles et des équipes de soins.

3. Chez le diabétique de type 2.

Chez le diabétique de type 2, la pompe pourrait avoir plusieurs avantages :

_ délivrer l'insuline de manière plus physiologique, en réduisant les doses d'insuline.

_ permettre un meilleur contrôle glycémique suite à la diminution de la glucotoxicité, améliorant l'insulinorésistance et la fonction bêta-cellulaire.

Tableau 5. Les études cliniques chez le diabétique de type 2.

Etude	Méthodologie	N	HbA1c (%)	Poids (kg)	Type de traitement/ HS
Raskin <i>et al</i> , 2003 [103]	Randomisée Multicentrique Parallèle 24 semaines	132	66 P : 8.2 → 7.6 61 MI : 8 → 7.5 NS	P : 96.4→98.1 MI : 96.9→97.6 NS	Aspart + NPH 0 HS
Herman <i>et al</i> , 2005 [60]	Randomisée 2 centres Parallèle 1 an	107	66 P : 8.2 → 6.6 32 MI : 8.2→ 6.4 NS	P: +2.1 MI : +2.6 NS	Glargine + Lispro HS:3P et 6MI NS
Wainstein <i>et al</i> , 2005 [120]	Randomisée Croisée 18 semaines X2	40	P : 10.3 → 9.5 MI : 10.3 → 9.9 Significatif	P : -0.04 MI : +0.09 NS	HS:3P et 2MI NS
Hanaire <i>et al</i> , 2007 [79]	Randomisée pour le type d'ADO 3 ans	59	9.45 → 8.27	ND	Velosuline metformine +sulfamide 14 HS

ADO, antidiabétique oral; P, pompe; MI, multi-injections; NS, non significatif; ND, non disponible; HS, hypoglycémies sévères.

diminuer l'inflation pondérale observée lors d'une intensification de l'insulinothérapie (+ 4kg sur 10 ans dans l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (119) et ce par deux mécanismes: la baisse des doses d'insuline et la réduction des hypoglycémies avec moins de resucrage.

Chez le diabétique de type 2 (Tableau 5), l'efficacité de la pompe semble équivalente à celle des multi-injections, que ce soit avec insuline NPH (103) ou glargine (60).

En revanche, chez les diabétiques de type 2 obèses mal contrôlés déjà traités par insuline (120), le traitement par pompe réduit significativement le taux d'HbA1c, sans changements de poids ou des doses d'insuline.

Le contrôle glycémique est amélioré durablement (3 ans) avec une pompe utilisée simplement (pas d'ajustements fréquents) associée à des antidiabétiques oraux (metformine et sulfamides) (79).

Le gain de poids n'est pas plus important sous pompe que sous multi-injections (60,103), en cas d'intensification du traitement.

Dans ces quatre études (Tableau 5), il n'y a pas plus de problème de sécurité sous pompe que sous multi-injections. De plus, le risque de cétose dans cette population est moins important que dans le diabète de type 1, en cas de persistance d'une sécrétion endogène d'insuline.

Concernant les hypoglycémies modérées et sévères, il n'y a pas de différence significative dans les différentes études, avec toutefois une tendance à la réduction de l'incidence des hypoglycémies sévères (70).

Aucune différence n'est retrouvée pour les doses d'insuline (70, 60).

En conclusion, chez le diabétique de type 2 mal équilibré au long cours, le traitement par pompe est faisable, efficace à long terme et bien accepté. L'amélioration du contrôle glycémique s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie (79) reflétant l'acceptabilité du traitement par pompe dans cette population. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les sujets diabétiques de type 2 les plus à même de tirer un bénéfice du traitement par pompe à insuline.

C. Complications spécifiques.

1. Hypoglycémies et hypoglycémies sévères.

La relation entre réduction d'HbA_{1c} et augmentation du taux d'hypoglycémies sévères, observée dans le DCCT (28), n'est plus d'actualité.

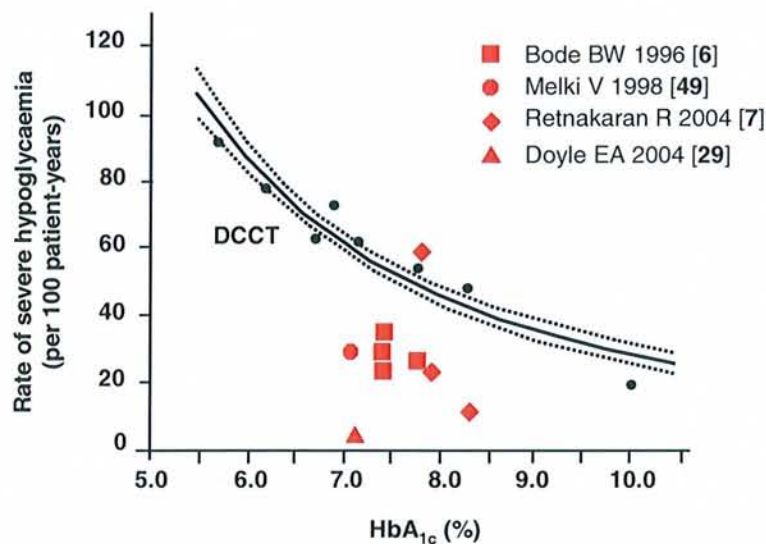


Figure 10. Absence de corrélation entre baisse de l'HbA_{1c} et hypoglycémies sévères dans les études récentes. [53]

Les études plus récentes (Figure 10) ne retrouvent pas cette corrélation, qui pourrait être due à un taux anormalement élevé de centres gérant des initiations à la pompe pour la première fois dans le DCCT (92).

En effet, le risque d'hypoglycémie par perfusion d'insuline en excès est théorique, réduit par les alarmes et les systèmes de sécurité de la pompe (69). De plus, l'expérience des médecins et des équipes soignantes, ainsi que l'éducation des patients se sont améliorés.

L'administration d'insuline est également plus sûre avec l'utilisation des analogues de l'insuline. Le risque d'hypoglycémies est réduit avec la pompe en raison d'une administration exclusive d'insuline rapide, d'un ajustement des doses facilité (débit de base), de la possibilité d'utiliser un débit temporaire en cas d'exercice physique et différents types de bolus en cas de gastroparésie.

Au contraire, dans de nombreuses études, une diminution des hypoglycémies sévères sous pompe est objectivée.

Dans l'étude de BODE (10), le traitement par pompe est associé à une réduction marquée et soutenue du taux d'hypoglycémies sévères sur quatre ans (Figure 11). Celle-ci est attribuée à un mode d'administration plus flexible et plus reproductible, sans altération du contrôle métabolique (voire une amélioration de l'HbA1c dans le sous groupe HbA1c supérieure à 8%).

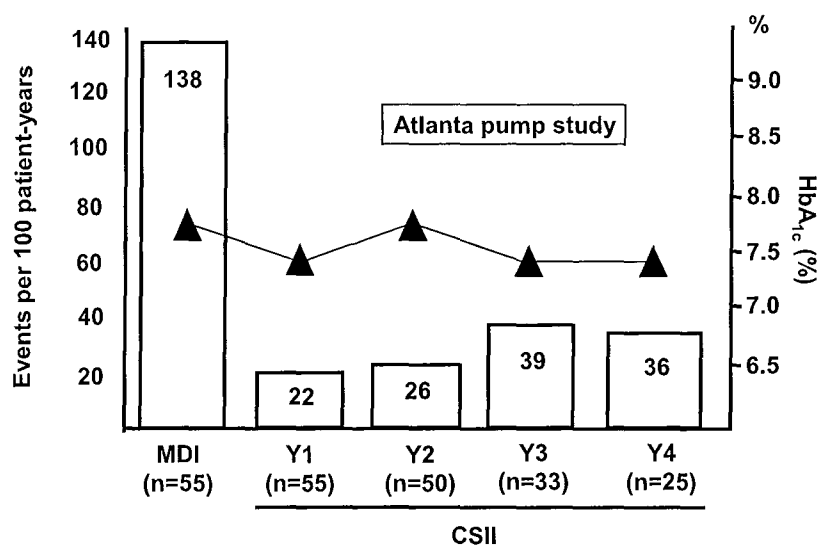


Figure 11. Nombre d'hypoglycémies sévères sous pompe et HbA1c [53].

De même, dans l'étude de BOTT (15), il n'y a pas de corrélation entre HbA1c et hypoglycémie sévère. Des facteurs prédictifs indépendants d'hypoglycémie sévère ont été mis en évidence : moyenne de l'HbA1c, hypoglycémie sévère dans l'année précédant la mise sous pompe, taux de C-peptide, gestion des émotions, prise de glucides en urgence et âge de début du diabète.

La méta-analyse de PICKUP en 2008 portant sur 22 études de 1996 à 2006 (99), conclut à une forte réduction du taux d'hypoglycémies sévères sous pompe (ratio de 4.19) et à une amélioration concomitante de l'HbA1c. Cette diminution est d'autant plus importante que le taux initial d'hypoglycémies sévères est élevé et que le diabète est ancien.

Sous pompe avec analogue rapide de l'insuline, les hypoglycémies inférieures à 2 mmol.L-1 sont significativement réduites par rapport aux pompes avec insuline ordinaire (86).

Sous analogue rapide dans la pompe et en multi-injections, dans une seule étude (67), une réduction marquée du nombre d'hypoglycémies modérées (ratio 1.12) et sévères (ratio 2.61) est retrouvée.

Dans les autres études, il n'y a pas de différence significative du taux d'hypoglycémie (105) en dépit d'un meilleur contrôle glycémique. De même dans les études comparant pompe et multi-injections tout analogue (39, Tableau 3), aucune différence significative n'est mise en évidence. Mais il faut prendre en compte le faible taux des événements et la courte durée des études (Tableau 2 et Tableau 3).

De plus, les données concernant les hypoglycémies sont souvent insuffisantes ou manquantes dans les études (122, 70, 39), ce qui ne permet pas de conclure.

En ce qui concerne les hypoglycémies sévères, leur distribution est fortement biaisée car 5% des sujets totalisent 50% des épisodes (89).

En outre, les différentes équipes n'utilisent pas les mêmes définitions pour les hypoglycémies.

Par exemple, hypoglycémie mineure (< 50 mg/dl et asymptomatique), majeure (incapacité du patient à se traiter en cas de glycémie < 50 mg/dl ou réversibilité des symptômes après prise de glucides, correction par administration de glucagon ou de glucose intraveineux) et symptomatique (non confirmée par une mesure de la glycémie capillaire) sont différenciées dans l'étude (63).

Une hypoglycémie peut être définie par une glycémie en mmol/l inférieure à 3.9 (33), 3.5 (47), 3.3 (54), ou 3 (117, 86).

D'autres facteurs ne sont pas pris en compte, tels que la prise d'alcool, de médicaments, la présence d'une neuropathie autonome, d'une insuffisance rénale, d'un tabagisme et le niveau d'éducation (92).

La prévalence des hypoglycémies sévères dans le diabète de type 2 est faible dans les études (60,103). Dans la méta-analyse de JEITLER (70), aucune différence significative n'est retrouvée mais il existe une tendance à la réduction sous pompe des hypoglycémies sévères et modérées. Dans trois autres études (120, 79, 39), il n'y a pas de différence significative pour les hypoglycémies sévères ou non entre pompe et contrôle (Tableau 4).

Chez les enfants, une diminution de la fréquence des hypoglycémies sévères et modérée est retrouvée dans plusieurs études (26, 55), notamment chez les préscolaires (121, 118). Cette réduction est très marquée chez les adolescents (11), avec une baisse significative de près de 50% du taux d'hypoglycémie sévère, parallèlement à une diminution de l'HbA1c.

Chez les enfants les besoins en insuline sont faibles et le fait de disposer de très petits incréments avec la pompe peut diminuer l'incidence des hypoglycémies et réduire l'anxiété des parents (118).

Mais, dans les essais randomisés, il n'y a pas de différence significative chez les enfants préscolaires (123, 40, 34).

Comme chez les adultes, la courte durée, le faible nombre d'évènements et l'insuffisance du report des événements (70) ne permettent pas de conclure.

2. Cétose et acidocétose.

Le risque d'hyperglycémie, de cétose et d'acidocétose (définie par un pH veineux < 7.25 et /ou des bicarbonates $< 15 \text{ mmol.L}^{-1}$, DCCT, (28), 1987) est potentiellement plus élevé avec la pompe que sous multi-injections (44).

En effet, la taille du dépôt sous-cutané est moins importante avec la pompe. Ceci aboutit à une détérioration métabolique plus rapide à l'arrêt de celle-ci (47), notamment sous analogues rapides. En contrepartie, la correction de la cétose est elle aussi plus rapide à la reprise de la perfusion d'insuline.

Dans les études anciennes avec de l'insuline humaine, les acidocétoses sont plus fréquentes sous pompe. Dans le DCCT (28), les acidocétoses sous pompes sont 2.25 fois plus fréquentes que sous multi-injections. La méta-analyse d'EGGER en 1997 (36), portant sur 14 études de 1983 à 1995, retrouve un odd ratio en défaveur des pompes.

Mais dans les études plus récentes, après 1993, ce sur risque n'est pas retrouvé, en raison de l'amélioration des techniques et de l'éducation des patients. Le taux d'acidocétose sous pompe est alors soit équivalent à celui sous multi-injections, soit moindre, chez les adultes (102, 105, 122, 70), les enfants et les adolescents (11,101).

Une exception notable doit être connue. Une étude suédoise menée sur deux ans chez 152 enfants mis sous pompe (57) a retrouvé un taux de 3.6 acidocétoses pour 100 patients-année sous pompe contre 1.7 pour 100 patients-année dans la population des diabétiques de type 1 non traités par pompe. Cette donnée doit nous inciter à la prudence, en particulier chez les enfants.

Néanmoins lorsque la pompe est utilisée de manière raisonnée, il n'y a pas d'augmentation du risque d'acidocétose. D'une part les insulines actuelles, les nouveaux modèles de pompes et de consommables, la possibilité de réaliser des cétonémies capillaires qui détectent la cétose plus rapidement que la cétonurie (45-116) garantissent la sécurité du patient. D'autre part des objectifs glycémiques raisonnables associés à une éducation appropriée du personnel soignant, des patients et de leurs proches, renforcent la fiabilité des pompes.

3. Infections cutanées au site d'insertion du cathéter.

Les complications infectieuses liées à la pompe sont évaluées par la fréquence annuelle des abcès. Ceux-ci sont définis comme une infection au site d'insertion du cathéter nécessitant un traitement antibiotique ou un geste chirurgical (DCCT 1987 (28)).

Dans la méta-analyse de WEISSBERG (122) le nombre d'évènements infectieux dans seize études varie de 0.06 à 0.27 par patients par an.

Dans celle de JEITLER (70), cinq études reportent des problèmes au site d'insertion du cathéter. Par exemple, dans l'étude de HOOGMA (67), 8.2% des patients sous pompe ont un problème au niveau du site d'insertion du cathéter alors que seulement 0.8% des patients du groupe multi-injections présentent une infection au point d'injection.

A contrario dans une étude concernant les diabétiques de type 2 (60), un nombre plus élevé de patients sous multi-injections présente des hématomes et des saignements au site d'injection, comparé aux patients sous pompe au site d'insertion de leur cathéter.

4. Problèmes techniques.

Sur onze études, toutes publiées avant 1988, diverses difficultés techniques sont reportées (122) : panne totale de la pompe, problèmes de batterie, d'alarme, sur ou sous dosage par la pompe, obstruction de cathéter.

De même dans le diabète de type 2 traité par pompe, les problèmes techniques sont plus fréquents que sous multi-injections (70).

En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (2) a relevé entre 2002 et 2006, 263 incidents liés aux pompes, dont 27 incidents mineurs, 215 majeurs et 21 critiques. Les causes principales étaient les suivantes : arrêt de la pompe sans alarme (22 cas), canules coudées sous la peau (38 cas), fuite d'insuline non détectée (24 cas), déprogrammation.

Une étude française récente (49) évoque la possible sous-estimation de la fréquence des pannes de pompe à insuline. Sur 488 pompes utilisées pendant une période de 5 ans, 156 ont dû être remplacées, dont 75 pannes totales, 57 problèmes d'alarme et 24 défauts mécaniques. La médiane de survie des pompes était de 29 mois et la survie sans incident notable à 4 ans était de 25%.

La sous-évaluation est probablement due à un faible taux de déclaration à l'AFSSAPS et à un manque d'information de la part des fabricants.

En résumé, la pompe permet une excellente balance entre les deux objectifs : réduire le risque de complications aiguës en améliorant le contrôle du diabète.

D. Facteurs d'échec de la pompe.

Malgré l'efficacité de la pompe, certains patients décident de ne pas poursuivre ce traitement.

Dans une étude française rétrospective (108), aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients ayant arrêté ou continué le traitement. Une tendance à un nombre accru d'interruption thérapeutique a été mise en évidence chez les femmes enceintes, les patients suivis par un médecin hospitalier et ceux avec un niveau d'étude inférieur au baccalauréat. En revanche, le traitement par pompe était arrêté moins souvent s'il existait une néphropathie ou une rétinopathie diabétique. Dans cette étude, c'est majoritairement le patient qui décidait de l'arrêt de la pompe (55.6% des cas). La raison la plus fréquente d'interruption était le problème du port permanent de la pompe.

Dans l'étude pédiatrique de WOOD (124), les raisons d'arrêt les plus communes étaient les acidocétoses, l'épuisement psychologique et les problèmes au site de perfusion. Les enfants ayant cessé le traitement par pompe étaient moins observants, faisaient moins d'autocontrôles glycémiques et avaient une HbA1c plus élevée sous pompe que ceux ayant continué.

Dans une étude française (7) portant sur 2137 diabétiques de type 1, les plus satisfaits (94%) étaient les 139 patients traités par pompe. Les principaux freins à la pompe étaient la peur d'être relié à une machine (42.8%) et l'angoisse de ne pas maîtriser la pompe (15.2%).

E. Rapport coût-efficacité.

Les pompes à insuline récentes bénéficient de progrès technologiques qui les rendent plus sûres, plus maniables et plus confortables (alarmes, étanchéité, cathéters déconnectables, ...).

Le traitement par pompe avec consommables est estimé 3.88 fois plus onéreux que le traitement par multi-injections avec matériel dans l'étude de BOLLI en 2009 (13).

Le surcoût lié à la pompe et aux consommables par rapport aux multi-injections est contrebalancé par le gain en terme d'équilibre métabolique et de qualité de vie.

Soulignons toutefois que le coût à long terme est diversement apprécié selon les pays (Tableau 6).

Pays	QALYs	Surcoût	ICERs
Angleterre 2005. [111]	+0.76	+19 £	26£/QALY
Australie 2007. [24]	+0.467	+35 \$	74\$/QALY
Canada 2009. [114]	+0.655	+16\$can	24\$can/QALY

QALYs, Quality Adjusted Life Years; ICERs, Incremental Cost Effectiveness Ratios.

Tableau 6. Comparaison économique de la pompe par rapport aux multi-injections.

Un QALY est une mesure de l'utilité perçue par les patients d'une activité médicale qui correspond à une année de vie gagnée.

Une année en bonne santé équivaut à un QALY de 1.

Dans ces trois exemples, le surcoût est compensé par une amélioration de l'espérance de vie et du ratio coût/années de vie gagnées (ICERs), faisant ainsi de la pompe un traitement avec un bon rapport coût-efficacité.

III. Aspect législatif.

A. Les textes législatifs et réglementaires.

1. Arrêté du 10 novembre 2000.

Il introduit la prise en charge du traitement par pompe en l'inscrivant au TIPS (129) concernant le diabétique « de type 1 ou de type 2 ne pouvant être équilibré par une insulinothérapie par multi-injections sous cutanées d'insuline ». L'initiation est obligatoirement réalisée en hospitalisation par une équipe entraînée, avec réévaluation annuelle.

2. Arrêté du 6 août 2001.

Le LPPR remplace le TIPS (128).

3. Arrêté du 17 juillet 2006.

Il précise les rôles et responsabilités des différents intervenants, le parcours de soin du patient, et les spécifications techniques obligatoires (programmation, alarmes, ...) (130).

Le centre initiateur est un établissement de soins avec une activité spécialisée en diabétologie et de l'expérience dans le traitement par pompe. L'équipe multi-professionnelle comprend, au minimum, deux médecins spécialisés en endocrinologie, une infirmière et une diététicienne.

Le centre initiateur a trois missions : l'initiation, la réévaluation annuelle et la formation des patients et des soignants.

En outre, une astreinte médicale 24h/24 doit être assurée, avec une structure d'accueil des urgences diabétiques interne ou proche.

« Au moins 10 débuts de traitement par pompe par an et au moins 25 patients suivis régulièrement après 3 ans de fonctionnement sont nécessaires pour un niveau d'implication et de compétences suffisant ».

Le prestataire a pour la première fois un rôle d'éducation, il s'engage à « assurer la formation technique du patient, à la demande du centre initiateur, de toutes les pompes prescrites ». Il doit également respecter les règles de matériovigilance et établir des procédures internes écrites.

Le fabricant est seul responsable du service après-vente en cas de déficience technique.

Ce texte correspond à la reconnaissance de l'éducation thérapeutique et technique liée à la pompe, avec un budget spécifique alloué à l'initiation et au suivi, non inclus dans les précédents dispositifs (TIPS et LPPR).

D'autre part, une seule pompe est remboursée pour 4 ans : il est important de bien la choisir.

4. Arrêté du 27 avril 2009 relatif à la radiation des pompes externes à insuline programmables à l'achat.

La prise en charge de la pompe concerne à ce jour uniquement les pompes à la location, dans le but de faciliter la mise sous pompe initiale (131).

B. Indications du traitement par pompe selon le référentiel de l'ALFEDIAM 2009.

1. Diabète de type 1.

	Indications	Grade des recommandations
1	HbA1c élevée (>7.5%) de façon persistante malgré un traitement intensifié par multi-injections.	A
2	Hypoglycémies répétées (sévères ou modérées mais fréquentes).	A
3	Variabilité glycémique importante (MAGE, holter glycémique).	B
4	Variabilité des besoins en insuline (phénomène de l'aube).	Consensus d'expert
5	Situations où le traitement par multi-injections entraîne un bon contrôle métabolique mais compromet la vie socioprofessionnelle (travail posté, décalage horaire, sport de haut niveau, ...).	
6	Grossesse ou projet de grossesse.	
7	Indications spécifiques à l'enfant et à l'adolescent.	
8	Allergie à l'insuline.	C

Tableau 7. Indications de la pompe dans le diabète de type 1 [22].

Les hypoglycémies répétées correspondent soit à plus d'une hypoglycémie sévère par an, soit à plus de quatre hypoglycémies modérées par semaine, soit à l'impossibilité de maintenir le taux cible d'HbA1c sans entraîner d'hypoglycémies.

Idéalement, la pompe doit être initiée avant la grossesse pour obtenir un excellent contrôle glycémique, afin de réduire les risques d'avortement spontané et de malformations fœtales. L'ancienneté du diabète et la présence de complications doivent être pris en considération (61).

Les indications spécifiques à la pédiatrie sont :

1. instabilité glycémique chez le jeune enfant,
2. douleur et /ou phobie des injections,
3. impossibilité pratique de réaliser des multi-injections,
4. troubles du comportement alimentaire chez les adolescents,
5. hypoglycémies nocturnes, besoin en insuline très faible, chez le très jeune enfant,
6. diabète néo natal ou du nourrisson.

2. Diabète de type 2.

	Indications	Grade des recommandations
1	Echec d'un traitement intensifié par multi-injections.	C
2	Résistance à l'insuline ou besoins en insuline très élevés.	Consensus d'expert
3	Grossesse (non évalué).	Consensus d'expert
4	Allergie à l'insuline.	C

Tableau 8. Indications de la pompe dans le diabète de type 2 [22].

Le traitement par multi-injections correspond à au moins deux injections par jour.

3. Autres situations médicales.

Le traitement par pompe peut être envisagé dans des circonstances de déséquilibre majeur ou d'adaptation à des circonstances physiopathologiques extrêmes ou potentiellement durables, comme la nutrition entérale ou parentérale, le diabète iatrogène, le diabète lipoatrophique, et l'insulinopénie associée à une insulino-résistance majeure.

D'autres indications seront discutées à l'avenir : découverte du diabète, amélioration du confort de vie...

C. Contre-indications.

Elles sont établies d'après un consensus d'expert (22).
Concernant les contre-indications relatives (Tableau 9), le ratio bénéfice risque doit être discuté dans un service spécialisé et pluridisciplinaire.

Contre-indications absolues	1. maladie psychiatrique grave. 2. rétinopathie ischémique sévère rapidement progressive ou rétinopathie proliférative. 3. exposition à des champs magnétiques intenses.
Contre-indications relatives	1. mauvaise observance. 2. mauvaise acceptation. 3. mauvaises conditions d'hygiène. 4. handicap sensoriel (visuel) ou moteur important. 5. insuffisance rénale terminale. 6. environnement de froid ou de chaleur extrême. 7. plongée sous-marine. 8. pratique des sports extrêmes.

Tableau 9. Contre-indications à la pompe [22].

D. Critères d'arrêt du traitement par pompe.

Le traitement par pompe est interrompu pour les raisons suivantes :

_négligence du patient ou non respect des conditions du suivi (consultation, auto-surveillance glycémique, surveillance des corps cétoniques) ;

_mauvaise utilisation : adaptation irrationnelle des doses ;

_accident aigu : au moins deux acidocétoses par an ou des hypoglycémies sévères plus fréquentes ;

_détérioration significative de l'HbA1c ;

_mauvaise acceptation ;

_survenue d'une contre-indication.

IV. Thérapies actuelles et à venir.

A. Insulinothérapie fonctionnelle.

L'insulinothérapie fonctionnelle a pour but d'adapter le traitement à la vie du patient, en reproduisant au mieux la physiologie.

Cette thérapie distingue trois types d'insulines: l'insuline pour vivre (basale), l'insuline pour manger (prandiale) et l'insuline pour soigner la glycémie (curative).

La délivrance continue d'insuline par pompe externe constitue un outil particulièrement adapté à l'insulinothérapie fonctionnelle, en raison de la flexibilité des débits de base (95), des bolus (pouvant être délivrés sous plusieurs formes et avec l'aide d'un calculateur de bolus (127, 43)) et enfin de la correction possible de la glycémie sans injection supplémentaire.

B. Amélioration de l'autocontrôle glycémique et télémétrie.

La gestion des données de la pompe et du contrôle glycémique peut être optimisée par des logiciels installés sur des ordinateurs de poche, qui produisent des tableaux et des graphiques, tout en renforçant l'implication des patients.

L'étude prospective randomisée PumpNet suggère qu'un monitoring hebdomadaire à l'aide de Sort Message Service (SMS) et de télétransmission via Internet est sécurisé, n'altère pas la qualité de vie et tend à améliorer le contrôle métabolique (8).

La délivrance de l'insuline peut être réalisée via la télémétrie, comme le montre une étude allemande (42) où la pompe peut être commandée par SMS.

Des prototypes de mini pompes sont en développement, telle la pompe Omnipod®, petit nodule auto adhésif de 3 cm qui délivre de l'insuline pendant trois jours. Un assistant de contrôle permet de programmer le bolus et les débits par télémétrie.

C. Vers un pancréas artificiel.

La pompe, couplée à un système de mesure en continu du glucose, permet une amélioration de l'HbA1c dans l'essai randomisé Guard Control (31), ainsi que dans une étude multicentrique récente (72).

L'étude randomisée de HIRSCH (620) ne retrouve toutefois pas de différence significative du taux d'HbA1c à 6 mois, entre les patients sous pompe seule et ceux sous pompe avec capteur.

D'autres travaux sont actuellement en cours, afin d'identifier les patients qui tireraient le meilleur bénéfice d'une mesure en continu du glucose (Real Trend, Evadiac).

Le problème persistant reste le délai de mesure : délai physiologique entre secteur sanguin et secteur interstitiel et délai instrumental (plus important lors d'une micro dialyse).

L'étape suivante sera la boucle fermée (52) qui existe à l'état de prototype. Elle consiste en un système de délivrance continue de l'insuline, associé à un système de monitoring du glucose en continu et un système de contrôle (capable d'interpréter le taux de glucose et d'ajuster la dose d'insuline avec un algorithme).

Toutefois le monitoring glycémique est le principal facteur limitant le développement d'une boucle fermée viable. La voie sous-cutanée de perfusion d'insuline, si elle n'est pas parfaite, se rapproche au mieux de la physiologie.

Les différents algorithmes actuellement en évaluation (Cellular Multi Processing (CMP) et Proportional Integral Derivative (PID)) obtiennent de bons résultats à jeun, mais la gestion des glycémies post-prandiales reste problématique.

Les étapes pour arriver à la boucle fermée sont donc la boucle ouverte (intervention du patient) et la boucle hybride associant un algorithme autonome interprandial à des bolus manuels, pour les repas.

Deuxième Partie

Etude rétrospective de 101 patients 1 an avant et 5 ans après l'initiation de la pompe à insuline externe au CHU de Nancy.

I. Matériel et méthode.

A. Type d'étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 101 patients adultes initiés à la pompe à insuline externe, entre janvier 1998 et avril 2003, dans le service de diabétologie du Pr. ZIEGLER, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy.

Les données relatives aux patients ont été collectées rétrospectivement dans les dossiers « pompe » à chaque visite, 1 an avant et 5 ans après l'initiation au traitement par pompe externe.

D'une part, les dossiers des patients ayant eu par la suite un traitement par pompe implantable n'ont pas été analysés, compte tenu de la spécificité de cette technique très différente des pompes externes.

D'autre part les dossiers des patients ayant été initiés à la pompe dans un autre centre initiateur n'ont pas pu être analysés en raison du manque de données disponibles.

Enfin les dossiers des patientes mises sous pompe pendant leur grossesse à la maternité de Nancy n'ont pas été pris en compte du fait du caractère spécifique de la prise en charge du diabète pendant cette période.

Sur un nombre total de 126 patients initiés à la pompe entre janvier 1998 et avril 2003, 101 dossiers ont donc été retenus.

B. Paramètres étudiés.

1. Type de visite.

Il s'agit soit d'une consultation, soit d'un bilan annuel (hospitalisation de jour), soit d'une hospitalisation classique.

2. Paramètres cliniques.

Nous avons relevé trois paramètres : le poids en kg, l'IMC en kg/m² et la tension artérielle systolique et diastolique en mmHg.

L'Indice de Masse Corporelle a été calculé selon la formule suivante: poids (kg)/taille (m)².

3. Données biologiques.

Les données biologiques retenues sont les suivantes : l'HbA1c en %, le bilan lipidique complet, la créatinine en mg/L, la clairance de la créatinine en ml/min, estimée selon la formule de COCKROFT (23) et selon l'équation MDRD (5) et enfin la micro et macroalbuminurie.

Le bilan lipidique comprend les taux de cholestérol total, de triglycérides, de HDL et de LDL cholestérol, exprimés en g/L.

La microalbuminurie correspond à une excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300 mg/24h.

La macroalbuminurie est définie par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 0.3g/24h.

4. Prise en charge du diabète.

Les indications d'initiation à la pompe et, le cas échéant, d'arrêt ont été relevées.

Les indications d'initiation correspondent au référentiel de l'ALFEDIAM (22) détaillé dans le Tableau 7. Une catégorie « diabète de type 2 » a été ajoutée.

Les indications d'arrêt ont été classées en cinq catégories : négligence, mauvaise utilisation de la pompe, accident aigu, détérioration de l'HbA1c et mauvaise acceptation de la pompe.

Les autres paramètres retenus sont l'auto-surveillance glycémique en nombre de glycémies capillaires par mois, la dose totale d'insuline en unités/jour et unités/kg/jour, ainsi que la répartition en insuline basale et prandiale.

Avant la mise sous pompe, le type d'insuline et le nombre d'injections ont été notés. Ensuite, sous pompe, le type d'insuline et le nombre de débits par jour ont été relevés.

5. Les évènements intercurrents.

Les hypoglycémies non sévères ont été quantifiées par mois.
Le nombre total d'hypoglycémies sévères, d'acidocétoses, d'infections cutanées et de problèmes techniques a été colligé.

6. Les complications.

Les complications chroniques suivantes ont été listées :

_rétinopathies diabétiques, classées en non prolifératives (minimes, modérées, sévères), prolifératives, maculopathies, traitement par laser ;

_néphropathies c'est-à-dire micro et macroalbuminurie ;

_insuffisances rénales selon les stades définis à partir de l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule de COCKROFT (23), soit en ml/min : minime (60-90), modérée (30-60), sévère (30-15), terminale (<15) ou aboutissant à la dialyse ;

_neuropathies, classées en sensitivoreflexe, sensitivomotrice, mononévrite, autonome, gastroparésie ;

_macro-angiopathies listées en coronaropathie, accident vasculaire cérébral (AVC), artérite ;

_pied diabétique distingué en normal, plaie ou amputation.

7. Facteurs de risque cardiovasculaires.

Nous avons recensé les facteurs ci-dessous :

_tabagisme différencié en jamais, ancien fumeur, actif ;

_hypertension artérielle définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 80 mmHg ;

_traitements en cours c'est-à-dire hypolipémiants, antihypertenseurs et antiagrégants plaquettaires.

C. Analyse statistique

1. Méthodologie.

Les patients ont bénéficié de 5 à 23 visites au cours du suivi, à des intervalles de temps plus ou moins réguliers. Les visites 1 an avant la mise sous pompe et les visites semestrielles ultérieures ont été sélectionnées au plus proche de la date théorique, à ± 3 mois. Ce sont ces visites qui ont été utilisées pour l'analyse (Tableau 10).

Tableau 10. Sélection des évaluations pendant le suivi.

Visite	n	m $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
M-12	97	-11.5 $\pm$ 5.5	-12.7 (-14.8 - -7.5)	-24.2 - -0.3
M06	96	6.0 $\pm$ 1.3	6.1 (5.0 - 6.8)	3.3 - 8.9
M12	86	11.8 $\pm$ 1.3	11.7 (10.8 - 12.8)	9.3 - 14.9
M18	81	18.0 $\pm$ 1.6	17.8 (16.8 - 19.3)	15.1 - 20.8
M24	72	23.9 $\pm$ 1.2	23.8 (23.0 - 24.7)	21.7 - 26.4
M30	84	30.0 $\pm$ 1.5	30.0 (28.8 - 31.4)	27.1 - 32.9
M36	71	35.9 $\pm$ 1.3	36.0 (34.7 - 37.0)	33.5 - 38.6
M42	82	42.1 $\pm$ 1.5	42.0 (40.7 - 43.5)	39.1 - 44.7
M48	73	47.9 $\pm$ 1.5	47.8 (46.7 - 49.2)	45.1 - 50.6
M54	71	54.1 $\pm$ 1.6	54.1 (53.0 - 55.6)	51.2 - 56.9
M60	69	60.3 $\pm$ 1.4	60.5 (59.3 - 61.4)	57.4 - 62.9

m, moyenne ; DS, écart-type ; min, valeur minimale ; max, valeur maximale ;

Q1, premier quartile ; Q3, troisième quartile.

2. Statistiques.

Les variables continues ont été décrites en moyenne $\pm$ écart type, médiane (intervalle inter-quartiles) et valeurs extrêmes. Les variables discontinues ont été présentées en effectif (pourcentage).

Par ailleurs, le débit de filtration glomérulaire a été estimé à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault :

Clairance de la créatinine (ml/min) = K x Poids (kg) x [140 - Age (ans) x créatininémie (μ mol/l),
avec K = 1.05 chez la femme et 1.25 chez l'homme (22)

et de l'équation MDRD :

Clairance de la créatinine en ml/min/1.73m² = 186 x créatininémie(mg/dL)-
1.154 x Age (ans)-0.203 x (0.742 si sexe féminin)(5) .

Les facteurs associés à l'obtention des objectifs HbA1c, à la survenue d'hypoglycémies non sévères et à la prise de poids en fin de suivi ont été étudiés par régression logistique univariée.

Enfin, toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de signification en situation bilatérale a été fixé à $p = 0.05$.

II. Résultats.

A. Caractéristiques initiales de la population.

Elles sont résumées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Caractéristiques de la population à la mise sous pompe.

n	101
Sexe (M/F)	48/53
Age (ans)	38.4 +/- 13.1 (14-69)
Poids (kg)	72.1 +/- 11.2 (45-96.1)
IMC (kg/m²)	25.36 +/- 3.79 (18.2-34.6)
Durée du diabète (ans)	15.8 +/- 10.5 (1-45)
HbA1c initiale (%)	8.3 +/- 1.2 (5.3-13.3)
Dose d'insuline journalière (U/j)	43.7 +/- 15.2

1. Sexe et âge.

Dans notre cohorte de 101 patients, 48% étaient des hommes et 52% des femmes.

La moyenne d'âge, à l'instauration de la pompe, était de 38.4 ans +/-13.1 an. Le plus jeune patient avait 14 ans et le plus âgé, 69 ans.

2. Type de diabète.

La très grande majorité des patients était diabétique de type 1 (91%). Néanmoins, 5 diabétiques de type 2, 1 patient avec 1 diabète secondaire et 3 autres (dont 2 avec diabète de type 1 lent et 1 avec diabète MODY 3) ont été inclus dans cette étude (Tableau 12).

Type de diabète	n (%)
Type 1	92 (91%)
Type 2	5 (5%)
Secondaire	1 (1%)
Autre	3 (3%)
Total	101 (100%)

Tableau 12. Répartition de la population par type de diabète.

3. Profil métabolique et facteurs de risque cardiovasculaire.

a. Poids.

Le poids moyen était de 71+/-10.8 kg un an avant mise sous pompe et de 72.1+/-11.2 kg à la mise sous pompe, soit une prise de poids de 1.1 kg en un an.

b. Indice de masse corporelle.

L'IMC moyen au début de l'étude était de 25.36 +/-3.79 kg/m² pour l'ensemble des patients, avec un minimum de 18.2 et un maximum de 34.6. L'IMC était normal pour 54 patients et 47 patients, soit près de la moitié étaient en surpoids ou obèse (Figure 12). Parmi les cinq diabétiques de type 2, deux étaient en surpoids et trois obèses.

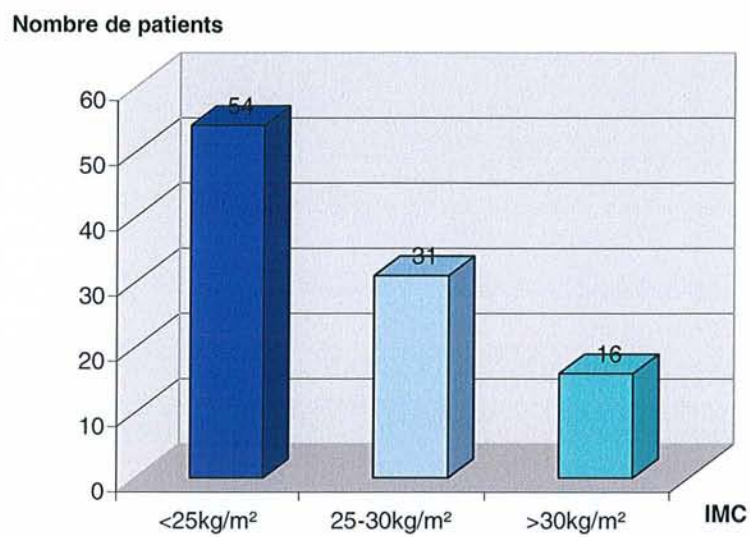


Figure 12. Répartition de l'IMC par classe en début d'étude.

c. Profil lipidique.

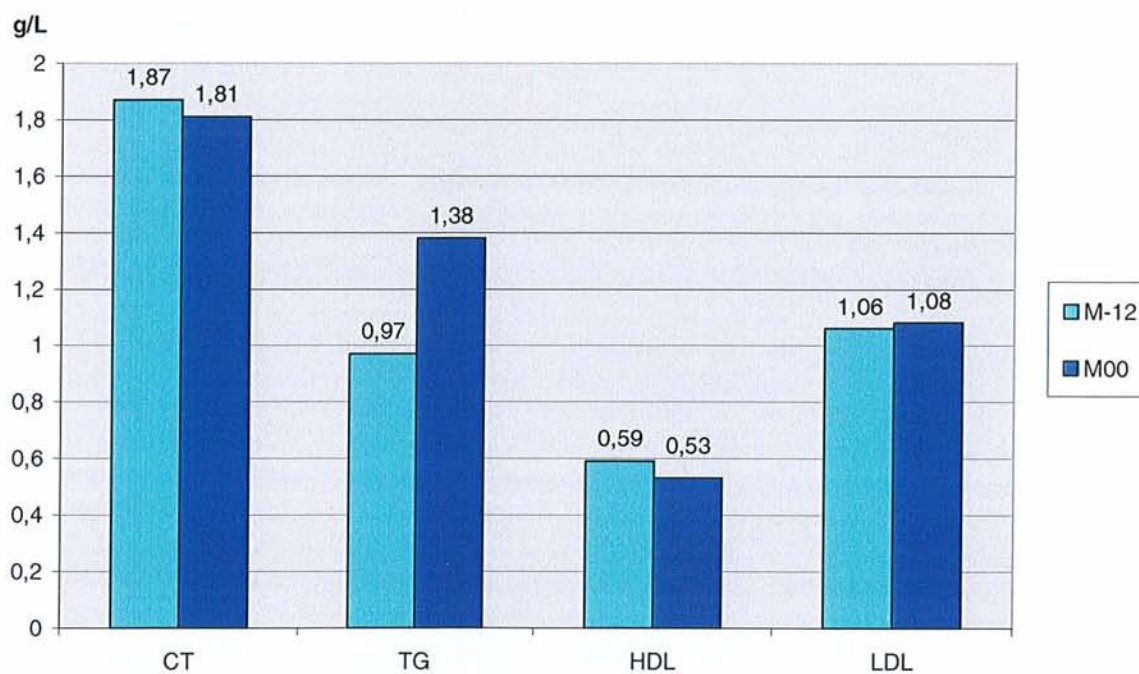


Figure 13. Profil lipidique de la population en début d'étude.

Le profil lipidique moyen était normal en début d'étude. Cependant, on constate dans l'année précédant la mise sous pompe une tendance à la majoration des triglycérides et à la réduction du HDL cholestérol (Figure 13).

Par ailleurs, 11 patients étaient sous traitement hypolipémiant un an avant la mise sous pompe et 14 au moment de la mise sous pompe.

d. Profil tensionnel.

En début d'étude, les patients avaient, en moyenne, une tension normale.

Tableau 13. Pression artérielle (mmHg).

	PAS	PAD
M-12	125 +/- 15	75 +/- 8
M0	123 +/- 14	73 +/- 9

PAS, pression artérielle systolique, PAD, pression artérielle diastolique.

En début d'étude, 19 patients contre 24 à la mise sous pompe prenaient un ou plusieurs traitements antihypertenseurs (Tableau 14).

	Nombre de traitements						
	Aucun	1	2	3	4	5	Total
M-12	77 (80%)	7 (7%)	10 (10%)	1 (1%)	0 (-)	1 (1%)	96 (100%)
M0	77 (76%)	9 (9%)	8 (8%)	5 (5%)	1 (1%)	1 (1%)	101 (100%)

Tableau 14. Nombre de traitements anti-hypertenseurs en début d'étude.

e. Tabagisme.

26% des patients étaient des fumeurs actifs et 20% d'anciens fumeurs. Seulement la moitié des patients n'a jamais fumé.

f. Antiagrégants plaquettaires.

5 patients 1 an avant et 7 à la mise sous pompe prenaient un traitement par salicylés.

4. Caractéristiques du diabète.

a. Durée du diabète.

La durée moyenne d'évolution du diabète était de 15.8 +/- 10.5 ans, allant de 1 à 45 ans.

b. Insulinothérapie avant la mise sous pompe.

Parmi les 101 patients, 35% avaient un traitement par analogue rapide, contre 65% par insuline ordinaire, entre janvier 1998 et avril 2003. La première autorisation de mise sur le marché était accordée à l'insuline lispro en 1996, puis à l'insuline aspart en 1999 et enfin à l'insuline glulisine après la fin de notre étude en 2004.

Le nombre moyen d'injections était de 4.3 +/-0.6 par jour, ce qui équivalait déjà à un traitement intensifié de leur diabète.

c. HbA1c initiale.

L'HbA1c un an avant la mise sous pompe était, en moyenne, de 8.4 +/- 1.4 %, correspondant à des patients relativement mal équilibrés compte tenu des recommandations.

L'HbA1c à la mise sous pompe était sensiblement identique, à 8.3 +/-1.2 %.

d. Besoins en insuline.

Les doses d'insuline sous multi-injections étaient, en moyenne, de 51.9 +/-17.8U/j, soit 0.74 +/-0.25U/kg/j.

Au moment de la mise sous pompe, on note une importante réduction des besoins de 15.8%, soit une dose d'insuline journalière moyenne de 43.7 +/-15.2 U/j (0.6 +/-0.2 U/kg/j).

B. Historique du suivi.

1. Durée du traitement par pompe.

Les patients étudiés ont été, en moyenne, traités par pompe pendant 52.2 +/-14.3 (4.9-62.9) mois, avec une médiane de 58.7 mois (52-60.9), soit 5272.2 patients-mois, ou 439.35 patients-année.

2. Année de mise sous pompe

	n (%)
1998	8 (7.9%)
1999	10 (9.9%)
2000	16 (15.8%)
2001	18 (17.8%)
2002	35 (34.7%)
2003	14 (13.9%)
Total	101 (100%)

Tableau 15. Année de mise sous pompe.

Le nombre de patients mis sous pompe augmente après 2001, année de mise en place du TIPS en France (Tableau 15).
En 2003, le recueil s'est arrêté en avril.

3. Nature des visites.

Un an avant la mise sous pompe, 65% des visites étaient une consultation, 20% un bilan annuel (hospitalisation de jour) et 15% une hospitalisation classique.

La mise sous pompe s'est obligatoirement déroulée en hospitalisation classique. Pendant le suivi, les hospitalisations étaient peu nombreuses, représentant de 2 à 11% de l'ensemble des visites. L'essentiel du suivi des patients sous pompe se déroule donc en ambulatoire.

4. Indications de mise sous pompe

Toutes les indications proposées dans le référentiel de l'ALFEDIAM (22) sont présentes dans notre étude, exceptée l'allergie à l'insuline (voir Tableau 7). Les trois indications les plus fréquentes de mise sous pompe (Figure 14) étaient le déséquilibre du diabète (43.3%), le style de vie (16.7%) et les hypoglycémies fréquentes et/ou sévères (14.4%).

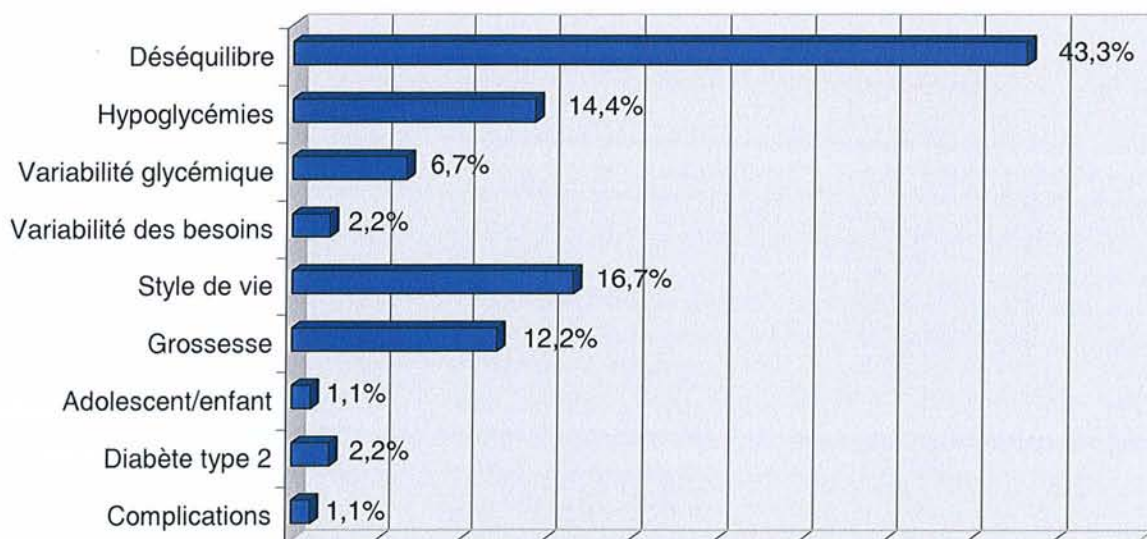


Figure 14. Indications de mise sous pompe.

Un seul enfant de 14 ans a bénéficié d'une initiation à la pompe dans notre étude. En effet les enfants diabétiques sous pompe sont suivis à l'hôpital d'enfant de Nancy.

Parmi les 5 diabétiques de type 2, les indications de mise sous pompe correspondaient également aux recommandations de l'ALFEDIAM (Tableau 8). Pour 3 d'entre eux il s'agissait d'une résistance à l'insuline ou de besoins en insuline très élevés et pour les 2 derniers de l'échec d'un traitement intensifié.

C. Evolution des données cliniques et biologiques.

1. Paramètres cliniques.

a. Evolution du poids moyen.

Le poids moyen a augmenté 5 ans après la mise sous pompe, en moyenne de + 2.4 kg (Tableau 16).

L'année précédant la mise sous pompe, le poids augmentait de 1.1 kg.

A un an de la mise sous pompe, le poids s'est majoré de 0.7 kg.

Le poids moyen s'est ensuite stabilisé à partir de 2 ans de suivi (74.4kg), pour atteindre un poids moyen final à 5 ans de 74.5kg (Figure 15).

L'évolution du poids par rapport à la mise sous pompe peut se répartir en trois catégories : 30% des patients ont perdu plus de 1.5% de leur poids, 17% ont un poids inchangé et 53% ont pris plus de 1.5% de leur poids.

Visite	n	moyenne $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
M-12	95	71.0 $\pm$ 10.8	71.0 (63.4 - 78.4)	44.8 - 93.0
M00	101	72.1 $\pm$ 11.2	72.0 (64.0 - 80.0)	45.0 - 96.1
M06	95	72.2 $\pm$ 11.5	73.0 (62.9 - 79.4)	46.5 - 104.0
M12	86	72.8 $\pm$ 11.5	74.6 (64.1 - 79.0)	46.0 - 109.7
M18	80	74.1 $\pm$ 12.2	75.4 (64.7 - 82.3)	46.2 - 112.0
M24	72	74.4 $\pm$ 12.5	75.9 (65.4 - 83.3)	45.4 - 103.0
M30	82	74.0 $\pm$ 12.5	75.3 (65.2 - 83.0)	45.1 - 102.4
M36	69	74.1 $\pm$ 13.1	75.3 (64.4 - 83.0)	45.6 - 101.0
M42	82	73.7 $\pm$ 12.8	75.0 (65.3 - 83.3)	45.7 - 104.2
M48	73	73.8 $\pm$ 12.9	75.5 (64.4 - 84.0)	46.0 - 105.4
M54	71	75.7 $\pm$ 13.0	76.3 (66.6 - 84.0)	45.6 - 105.3
M60	69	74.5 $\pm$ 12.7	72.8 (66.0 - 84.7)	46.0 - 104.3

Tableau 16. Evolution du poids moyen en kg.



Figure 15. Evolution du poids moyen sur six années.

b. Evolution de l'IMC moyen.

Visite	n	moyenne $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
M-12	95	25.0 $\pm$ 3.9	23.8 (22.4 - 27.8)	17.4 - 36.2
M00	101	25.4 $\pm$ 3.8	24.5 (22.8 - 28.1)	18.2 - 34.6
M06	95	25.3 $\pm$ 3.8	24.4 (22.8 - 27.8)	17.7 - 34.9
M12	86	25.6 $\pm$ 3.8	25.0 (23.1 - 28.2)	18.1 - 34.8
M18	80	25.8 $\pm$ 3.9	25.5 (23.1 - 28.5)	18.5 - 35.8
M24	72	25.9 $\pm$ 4.2	25.7 (22.9 - 28.4)	18.3 - 40.2
M30	82	26.0 $\pm$ 4.2	25.7 (22.8 - 28.6)	18.2 - 40.8
M36	69	26.1 $\pm$ 4.5	25.3 (22.8 - 29.0)	19.0 - 39.9
M42	82	25.9 $\pm$ 4.3	25.4 (22.7 - 28.5)	18.6 - 39.6
M48	73	25.9 $\pm$ 4.6	25.2 (22.6 - 28.3)	17.8 - 39.2
M54	71	26.8 $\pm$ 4.7	26.6 (23.7 - 29.5)	19.0 - 40.5
M60	69	26.1 $\pm$ 4.5	25.2 (23.4 - 27.4)	18.2 - 40.1

Tableau 17. Evolution de l'IMC moyen (kg/m²).

En moyenne l'IMC a augmenté de 0.7 points 5 ans après la mise sous pompe, de 0.4 points dans l'année précédant la mise sous pompe et, à un an, de seulement 0.2 points (Tableau 17 et figure 16).

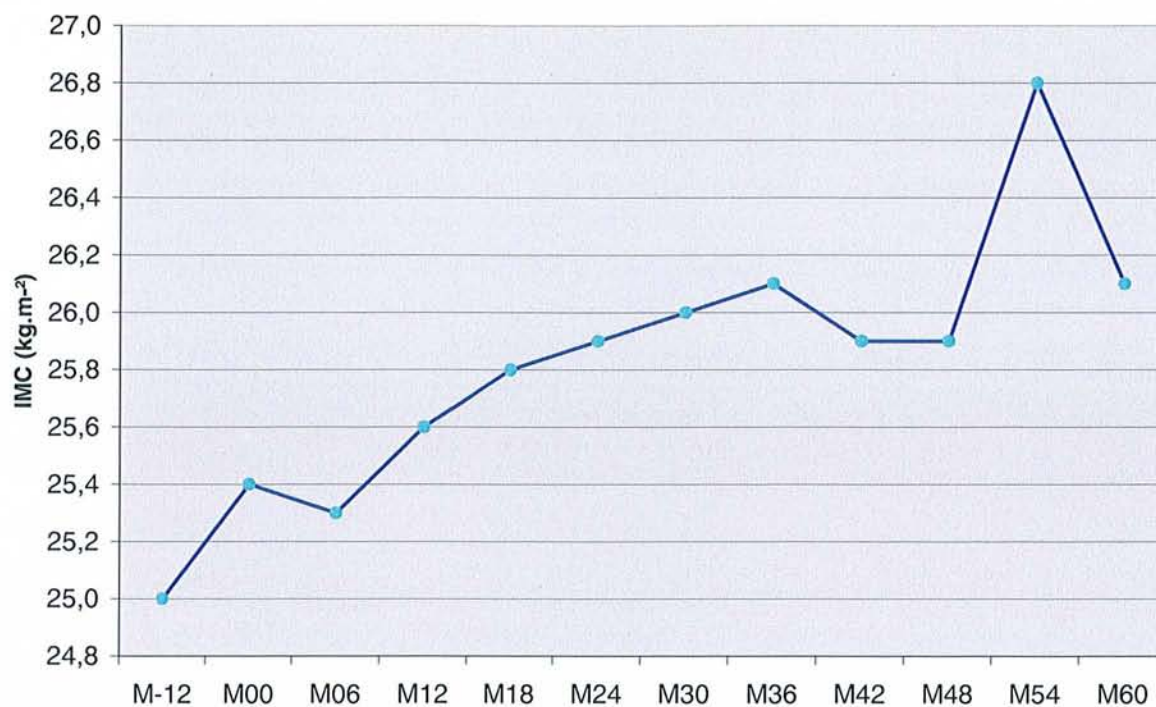


Figure 16. Evolution de l'IMC moyen sur six années.

Un an avant la mise sous pompe, 41% des patients étaient en surpoids (28%) ou obèses (13%) (Tableau 18 et Figure 17).

A la fin de l'étude 54% des patients avaient un IMC supérieur à 25 kg/m². Ces proportions sont inchangées lorsqu'on exclut de l'analyse les 5 patients diabétiques de type 2.

Tableau 18. Evolution de l'IMC par classe.

Evaluation	< 25 kg/m ²	25-30 kg/m ²	> 30 kg/m ²	Total
M-12	56 (59%)	27 (28%)	12 (13%)	95 (100%)
M00	54 (53%)	31 (31%)	16 (16%)	101 (100%)
M06	52 (55%)	32 (34%)	11 (12%)	95 (100%)
M12	43 (50%)	34 (40%)	9 (10%)	86 (100%)
M18	32 (40%)	38 (48%)	10 (13%)	80 (100%)
M24	32 (44%)	29 (40%)	11 (15%)	72 (100%)
M30	34 (41%)	33 (40%)	15 (18%)	82 (100%)
M36	33 (48%)	24 (35%)	12 (17%)	69 (100%)
M42	35 (43%)	34 (41%)	13 (16%)	82 (100%)
M48	34 (47%)	28 (38%)	11 (15%)	73 (100%)
M54	29 (41%)	26 (37%)	16 (23%)	71 (100%)
M60	32 (46%)	25 (36%)	12 (17%)	69 (100%)
Fin	46 (46%)	37 (37%)	18 (18%)	101 (100%)

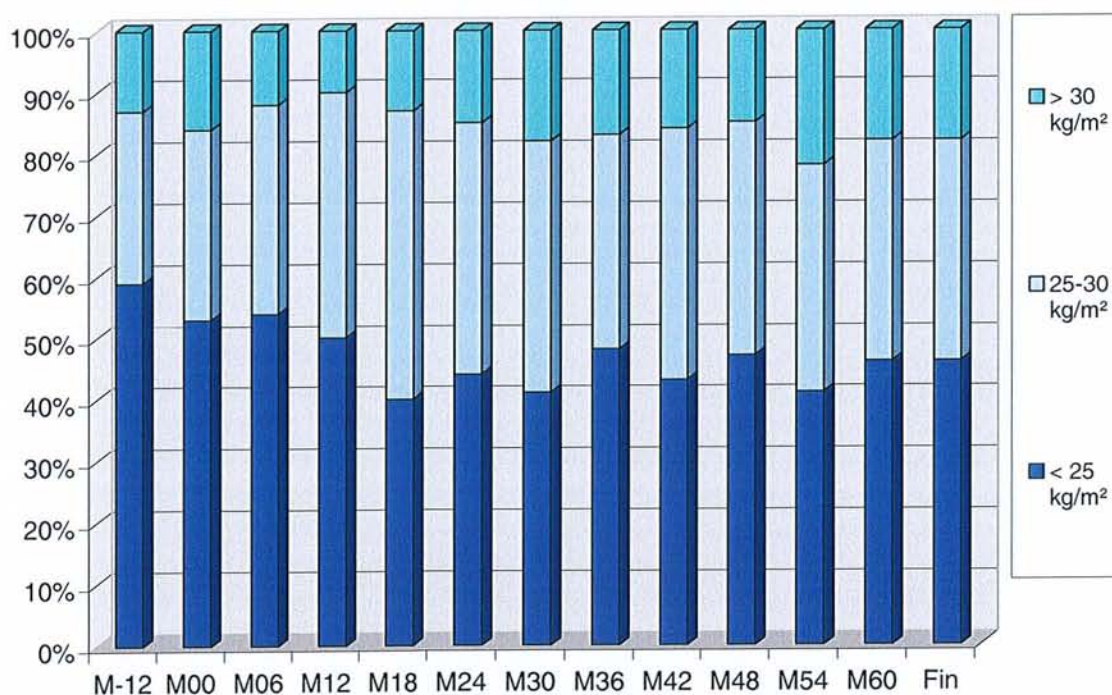


Figure 17. Evolution de l'IMC par classe.

c. Tension artérielle systolique et diastolique.

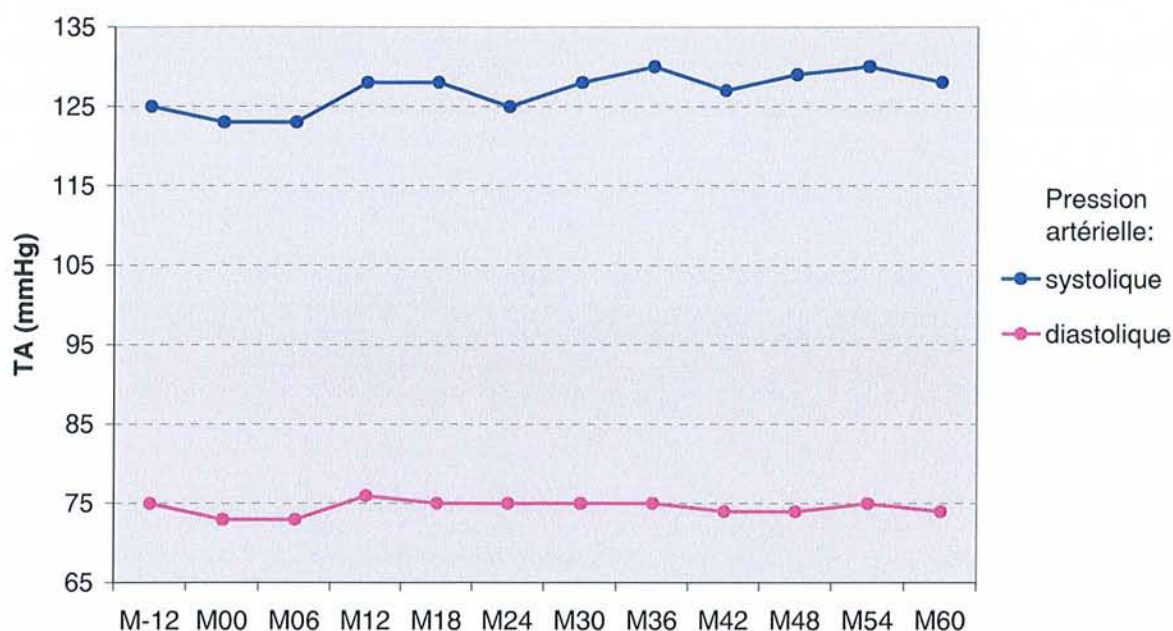


Figure 18. Evolution de la tension artérielle systolique et diastolique.

La tension artérielle était relativement stable durant l'étude, avec une tendance à l'augmentation pour la tension artérielle systolique. En parallèle, les patients prenant des traitements antihypertenseurs étaient plus nombreux en fin d'étude (34%) qu'en début (19%).

2. Paramètres biologiques.

a. Evolution de l'HbA1c.

L'HbA1c moyenne un an avant la mise sous pompe était élevée à 8.4%. L'HbA1c à la mise sous pompe était à 8.3% (Tableau 19 et Figure 20). A un an, les patients avaient perdu 0.3% d'HbA1c en moyenne. A 5 ans, ils avaient perdu 0.5% d'HbA1c, passant de 8.3 +/-1.2 à 7.8 +/-0.9%.

Visite	n	moyenne $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
M-12	95	8.4 $\pm$ 1.4	8.3 (7.4 - 9.0)	6.2 - 15.6
M00	99	8.3 $\pm$ 1.2	8.4 (7.5 - 9.0)	5.3 - 13.3
M06	96	8.1 $\pm$ 1.2	8.0 (7.4 - 8.9)	5.6 - 14.0
M12	85	8.0 $\pm$ 1.0	7.9 (7.2 - 8.7)	6.1 - 10.4
M18	80	8.0 $\pm$ 1.1	7.7 (7.1 - 8.8)	6.0 - 11.0
M24	70	8.0 $\pm$ 0.9	7.9 (7.3 - 8.5)	6.4 - 10.6
M30	83	8.2 $\pm$ 1.1	8.1 (7.3 - 8.8)	6.3 - 12.4
M36	70	7.9 $\pm$ 1.0	7.9 (7.2 - 8.5)	6.3 - 10.5
M42	82	8.0 $\pm$ 1.0	8.0 (7.3 - 8.6)	6.1 - 10.5
M48	72	7.9 $\pm$ 1.0	7.8 (7.1 - 8.5)	6.2 - 11.4
M54	69	8.0 $\pm$ 1.0	7.8 (7.3 - 8.6)	6.4 - 9.9
M60	69	7.8 $\pm$ 0.9	7.8 (7.2 - 8.4)	5.7 - 10.3

Tableau 19. Evolution de l'HbA1c.

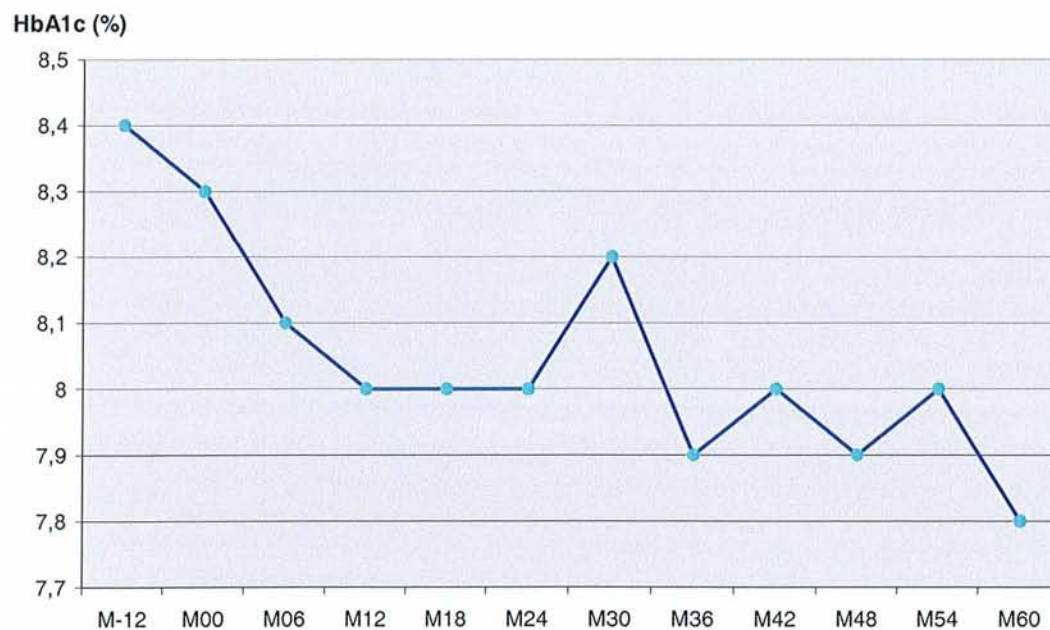


Figure 19. Evolution de l'HbA1c moyenne sur six ans.

En définitif, par rapport à la mise sous pompe, 63% ont baissé leur HbA1c de plus de 0.5%, 2% ont une HbA1c inchangée et 35% ont élevé leur HbA1c de plus de 0.5% (Tableau 20 et figure 20).

Evaluation	HbA1c < 7.0 %	HbA1c 7.0- 7.5 %	HbA1c 7.6- 8.0 %	HbA1c > 8.0 %	Total
M-12	12 (13%)	14 (15%)	15 (16%)	54 (57%)	95 (100%)
M00	13 (13%)	14 (14%)	12 (12%)	60 (61%)	99 (100%)
M06	13 (14%)	16 (17%)	20 (21%)	47 (49%)	96 (100%)
M12	12 (14%)	15 (18%)	21 (25%)	37 (44%)	85 (100%)
M18	16 (20%)	18 (23%)	12 (15%)	34 (43%)	80 (100%)
M24	9 (13%)	15 (21%)	18 (26%)	28 (40%)	70 (100%)
M30	10 (12%)	17 (20%)	11 (13%)	45 (54%)	83 (100%)
M36	15 (21%)	13 (19%)	12 (17%)	30 (43%)	70 (100%)
M42	9 (11%)	19 (23%)	16 (20%)	38 (46%)	82 (100%)
M48	14 (19%)	15 (21%)	15 (21%)	28 (39%)	72 (100%)
M54	12 (17%)	15 (22%)	13 (19%)	29 (42%)	69 (100%)
M60	11 (16%)	19 (28%)	10 (14%)	29 (42%)	69 (100%)
Fin	16 (16%)	25 (25%)	15 (15%)	45 (45%)	101 (100%)

Tableau 20. Evolution de l'HbA1c en classe.

Avant la mise sous pompe, les patients présentaient majoritairement un déséquilibre glycémique. En effet 57% d'entre eux avaient une HbA1c supérieure à 8%.

Toutefois, un an après la mise sous pompe, cette proportion diminuait à 44%, pour se stabiliser à 45% à 5 ans.

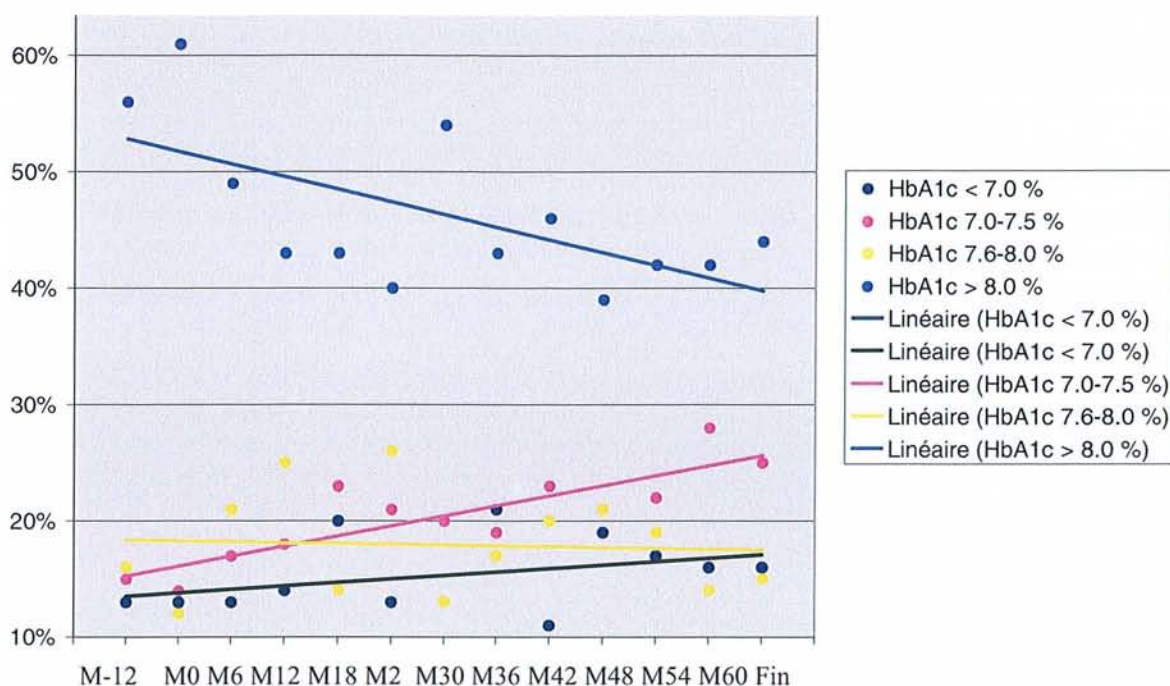


Figure 20. Evolution de l'HbA1c par classe sur six ans.

Evaluation	HbA1c $\geq 7.5\%$	HbA1c $< 7.5\%$	Total
M-12	70 (74%)	25 (26%)	95 (100%)
M00	75 (76%)	24 (24%)	99 (100%)
M06	71 (74%)	25 (26%)	96 (100%)
M12	59 (69%)	26 (31%)	85 (100%)
M18	50 (63%)	30 (38%)	80 (100%)
M24	48 (69%)	22 (31%)	70 (100%)
M30	59 (71%)	24 (29%)	83 (100%)
M36	45 (64%)	25 (36%)	70 (100%)
M42	57 (70%)	25 (30%)	82 (100%)
M48	46 (64%)	26 (36%)	72 (100%)
M54	46 (67%)	23 (33%)	69 (100%)
M60	44 (64%)	25 (36%)	69 (100%)
Fin	66 (65%)	35 (35%)	101 (100%)

Tableau 21. Pourcentage de patients à l'objectif ($< 7.5\%$)

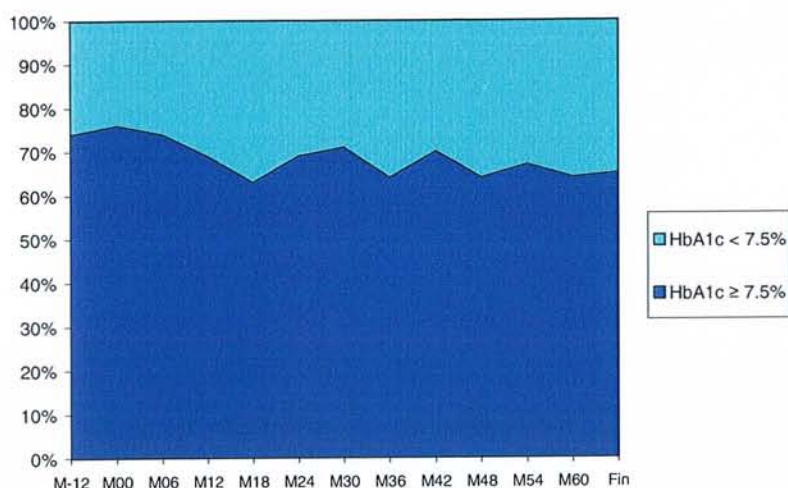


Figure 21. Pourcentage de patients à l'objectif HbA1c < 7.5% sur six ans.

En résumé, la proportion de patients atteignant l'objectif de la Haute Autorité de Santé (HAS) (48), HbA1c < 7.5% était faible en début d'étude (26%) et a progressivement augmenté pendant les 5 ans pour atteindre les 35%.

b. Evolution du bilan lipidique.

Visite	TG	Cholestérol total	HDLc	LDLc
M-12	0.97 ± 0.62	1.87 ± 0.35	0.59 ± 0.17	1.06 ± 0.36
M00	1.01 ± 0.54	1.81 ± 0.32	0.53 ± 0.15	1.08 ± 0.31
M06	0.97 ± 0.60	1.87 ± 0.33	0.65 ± 0.19	1.01 ± 0.28
M12	0.92 ± 0.57	1.88 ± 0.37	0.61 ± 0.20	1.16 ± 0.31
M18	0.91 ± 0.47	1.88 ± 0.31	0.62 ± 0.24	1.20 ± 0.29
M24	0.87 ± 0.48	1.84 ± 0.28	0.63 ± 0.18	1.12 ± 0.31
M30	1.03 ± 0.59	1.86 ± 0.35	0.65 ± 0.21	1.15 ± 0.33
M36	0.93 ± 0.48	1.91 ± 0.31	0.66 ± 0.21	1.11 ± 0.29
M42	1.01 ± 0.62	1.88 ± 0.34	0.65 ± 0.26	1.09 ± 0.31
M48	0.96 ± 0.48	1.86 ± 0.33	0.63 ± 0.18	1.05 ± 0.33
M54	1.07 ± 0.56	1.84 ± 0.31	0.59 ± 0.18	1.07 ± 0.29
M60	0.99 ± 0.66	1.85 ± 0.37	0.61 ± 0.18	1.11 ± 0.32

Moyenne +/- DS en gr/L-l

Tableau 22. Evolution du bilan lipidique.

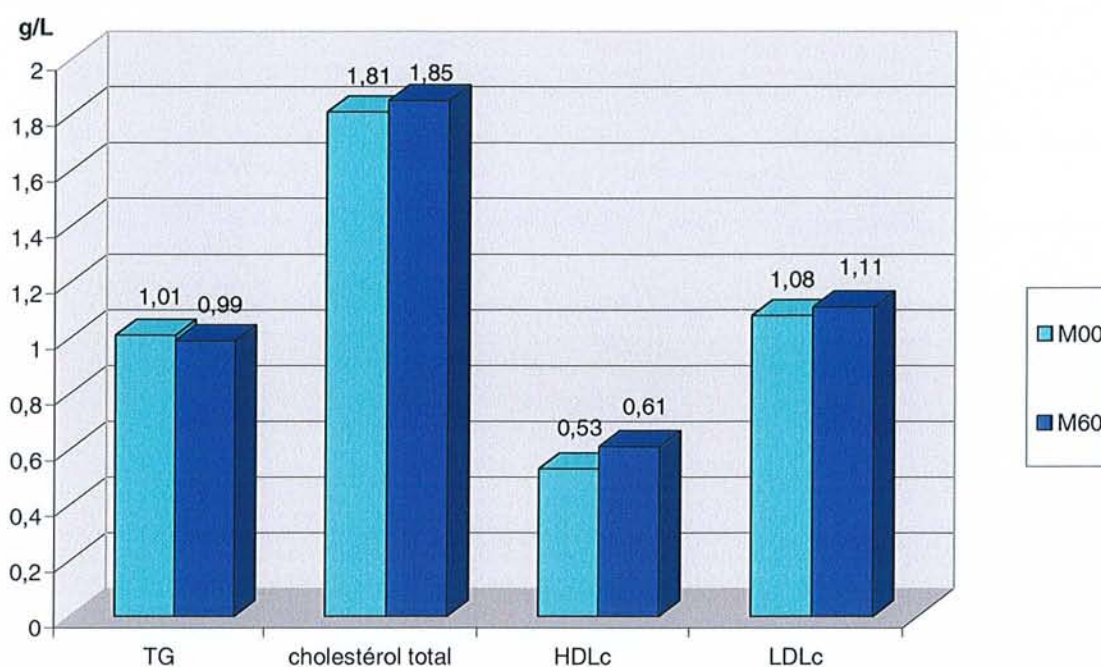


Figure 22. Bilan lipidique à la mise sous pompe et cinq ans après.

Le bilan lipidique était relativement stable tout au long des 6 années de suivi, avec une tendance à la diminution des triglycérides associée à une majoration du HDL cholestérol.

En revanche, la proportion de patients sous hypolipémiants est passée de 11% à 25% en 6 ans.

c. Evolution de la fonction rénale.

On note une augmentation modérée de la créatinine associée à une baisse du débit de filtration glomérulaire, probablement liées à l'avancée en âge des patients.

Tableau 23. Evolution de la fonction rénale.

Visite	Créatinine (mg/L)	DFG Cockcroft (ml/min)	DFG MDRD (ml/min)
M-12	9.2 ± 1.6	104 ± 27	88 ± 19
M00	8.9 ± 1.8	110 ± 27	92 ± 19
M06	10.5 ± 8.4	100 ± 30	84 ± 23
M12	9.5 ± 1.9	105 ± 30	86 ± 19
M18	9.9 ± 1.8	100 ± 28	81 ± 17
M24	9.8 ± 1.9	102 ± 31	83 ± 19
M30	9.8 ± 2.0	101 ± 31	83 ± 19
M36	9.8 ± 2.2	96 ± 27	80 ± 17
M42	9.8 ± 1.6	98 ± 31	80 ± 17
M48	9.9 ± 1.7	94 ± 24	79 ± 14
M54	10 ± 2.1	98 ± 31	80 ± 19
M60	9.9 ± 2.0	97 ± 27	79 ± 16

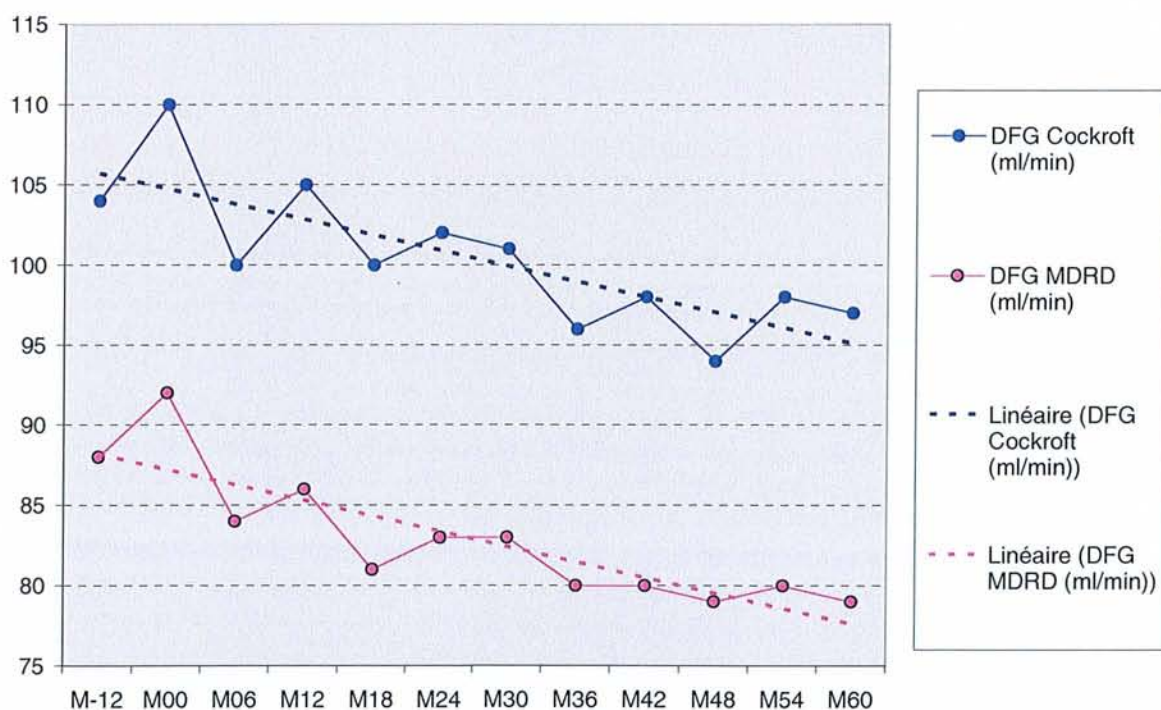


Figure 23. Evolution de la clairance de la créatinine, estimée par deux formules différentes.

La prévalence des néphropathies était faible tout au long de l'étude, avec une tendance à la progression en 5 ans pour la microalbuminurie (+ 3 points) et pour la macroalbuminurie (+ 2 points).

Evaluation	Absence < 0.03 mg/24h	Microalbuminurie 0.03 - 0.30 mg/24h	Macro- albuminurie > 0.30 mg/24h	Total
M-12	28 (90%)	3 (10%)	0 (-)	31 (100%)
M00	61 (91%)	6 (9%)	0 (-)	67 (100%)
M06	61 (91%)	6 (9%)	0 (-)	67 (100%)
M12	64 (94%)	4 (6%)	0 (-)	68 (100%)
M18	63 (91%)	6 (9%)	0 (-)	69 (100%)
M24	59 (92%)	5 (8%)	0 (-)	64 (100%)
M30	74 (94%)	4 (5%)	1 (1%)	79 (100%)
M36	61 (91%)	5 (7%)	1 (1%)	67 (100%)
M42	74 (95%)	4 (5%)	0 (-)	78 (100%)
M48	64 (90%)	6 (8%)	1 (1%)	71 (100%)
M54	63 (89%)	7 (10%)	1 (1%)	71 (100%)
M60	58 (84%)	11 (16%)	0 (-)	69 (100%)
Fin	85 (88%)	12 (12%)	0 (-)	97 (100%)

Tableau 24. Présence d'une micro ou d'une macroalbuminurie pendant le suivi.

3. Prise en charge du diabète.

a. Auto-surveillance glycémique.

Visite	n	moyenne $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
Avt	32	101 $\pm$ 35	120 (90 - 120)	0 - 150
M00	49	112 $\pm$ 29	120 (120 - 120)	0 - 150
M12	68	134 $\pm$ 33	120 (120 - 150)	30 - 180
M24	64	133 $\pm$ 37	120 (120 - 150)	30 - 210
M36	67	137 $\pm$ 51	120 (120 - 160)	30 - 379
M48	70	137 $\pm$ 41	120 (120 - 180)	60 - 300
M60	67	135 $\pm$ 40	120 (120 - 150)	60 - 300

Tableau 25. Auto-surveillance glycémique pendant le suivi (nombre /mois).

Le nombre de glycémies capillaires était plus élevé après la mise sous pompe passant de 101/mois avant (soit 3.36 par jour) à 134 par mois à un an (soit 4.46 par jour), puis restait stable tout au long du suivi.

b. Evolution des besoins en insuline.

Visite	Insuline totale (UI/j)	Insuline totale (UI/kg/j)	Insuline basale (UI/j)	Insuline prandiale (UI/j)	Ratio basal/bolus
M-12	51.9 $\pm$ 17.8	0.74 $\pm$ 0.25	25.0 $\pm$ 11.2	26.8 $\pm$ 11.5	1.08 $\pm$ 0.79
M00	43.7 $\pm$ 15.2	0.601 $\pm$ 0.20	19.6 $\pm$ 7.7	23.9 $\pm$ 9.0	0.86 $\pm$ 0.29
M06	46.1 $\pm$ 18.1	0.63 $\pm$ 0.19	21.1 $\pm$ 8.7	25.1 $\pm$ 12.8	0.99 $\pm$ 0.53
M12	47.6 $\pm$ 17.3	0.65 $\pm$ 0.20	22.8 $\pm$ 8.5	24.6 $\pm$ 12.5	1.16 $\pm$ 0.73
M18	46.3 $\pm$ 15.9	0.62 $\pm$ 0.18	22.6 $\pm$ 8.5	23.8 $\pm$ 11.1	1.46 $\pm$ 3.17
M24	44.7 $\pm$ 16.6	0.60 $\pm$ 0.18	22.0 $\pm$ 7.5	22.3 $\pm$ 11.8	1.24 $\pm$ 0.80
M30	46.0 $\pm$ 16.4	0.62 $\pm$ 0.19	22.8 $\pm$ 8.4	23.1 $\pm$ 11.0	1.22 $\pm$ 0.87
M36	44.8 $\pm$ 16.5	0.60 $\pm$ 0.18	22.6 $\pm$ 9.8	22.2 $\pm$ 11.3	1.24 $\pm$ 0.77
M42	46.9 $\pm$ 17.7	0.63 $\pm$ 0.187	23.9 $\pm$ 9.4	23.3 $\pm$ 12.3	1.23 $\pm$ 0.67
M48	46.8 $\pm$ 18.7	0.63 $\pm$ 0.22	23.3 $\pm$ 8.8	23.5 $\pm$ 12.5	1.18 $\pm$ 0.62
M54	48.0 $\pm$ 21.9	0.63 $\pm$ 0.23	24.4 $\pm$ 10.4	23.5 $\pm$ 13.9	1.24 $\pm$ 0.64
M60	46.0 $\pm$ 18.5	0.61 $\pm$ 0.19	24.0 $\pm$ 9.8	22.3 $\pm$ 12.2	1.30 $\pm$ 0.75

Tableau 26. Evolution des doses d'insuline pendant le suivi.

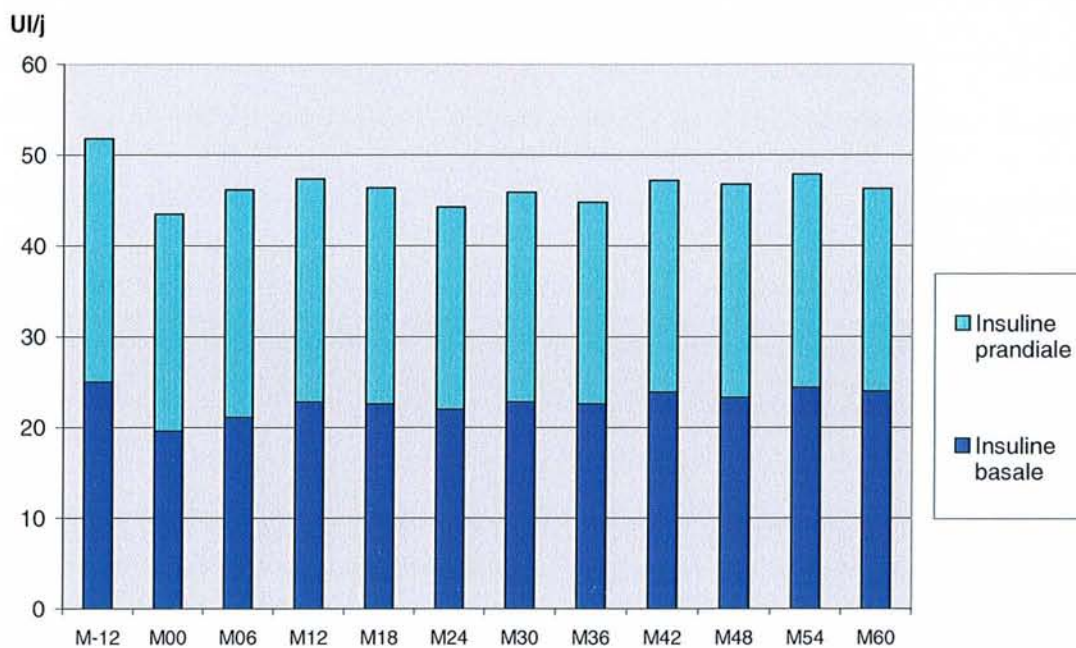


Figure 24. Répartition de l'insuline basale et prandiale pendant le suivi.

La dose d'insuline était réduite de 15.8% en moyenne lors de l'hospitalisation initiale. A la fin du suivi, les patients avaient en moyenne 5.9 unités par jour d'insuline en moins qu'au début de l'étude, soit 11.4% de la dose initiale (Tableau 26).

De plus, la dose d'insuline moyenne basale, initialement de 25 unités par jour (48.4%) était fortement diminuée à la mise sous pompe, à 19.6 unités par jour (45%), pour remonter progressivement à 24 unités par jour à 5 ans (53.7%) (Figure 24).

Enfin, la dose d'insuline prandiale diminuait elle aussi au début, passant de 26.8 unités par jour à 23.9 unités par jour à la mise sous pompe, puis poursuivait une réduction progressive jusqu'à 22.1 unités par jour à 5 ans.

c. Type d'insuline sous pompe.

A l'initiation de la pompe, entre 1998 et 2003, l'insuline utilisée dans la pompe était dans 68% des cas une analogue rapide de l'insuline contre 32% une insuline ordinaire.

A la dernière visite, entre 2004 et 2009, 91% des patients avaient une analogue rapide de l'insuline dans leur pompe, contre seulement 9% une insuline ordinaire, correspondant à l'évolution des pratiques. Aucun patient dans notre étude ne présentait de gastroparésie avérée, qui peut être une indication d'utilisation d'insuline ordinaire dans la pompe.

d. Nombre de débits.

Visite	n	moyenne $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
M00	101	1.6 $\pm$ 0.8	1 (1 - 2)	1 - 5
M12	86	3.0 $\pm$ 1.4	3 (2 - 4)	1 - 8
M24	72	3.2 $\pm$ 1.2	3 (2 - 4)	1 - 6
M36	71	3.1 $\pm$ 1.2	3 (2 - 4)	1 - 6
M48	73	3.2 $\pm$ 1.2	3 (2 - 4)	1 - 6
M60	69	3.3 $\pm$ 1.2	3 (2 - 4)	1 - 7

Tableau 27. Evolution du nombre de débits par jour.

Le nombre de débits moyen par jour à la mise sous pompe était de 1.6 $\pm$ 0.8. Dès la première année, il augmentait à 3 $\pm$ 1.4 par jour, pour se stabiliser ensuite pendant les 5 ans.

D. Evolution des complications aiguës.

1. Hypoglycémies non sévères.

Le nombre moyen d'hypoglycémies non sévères était relativement faible à la mise sous pompe, et apparaît encore plus réduit à la fin de l'étude.

Tableau 28. Nombre d'hypoglycémies non sévères par semaine.

Visite	n	moyenne $\pm$ DS	médiane (Q1 – Q3)	min - max
M-12	34	6.8 $\pm$ 7.3	5 (1 - 10)	0 - 30
M00	52	7.5 $\pm$ 6.9	6 (2 - 10)	0 - 30
Fin	94	6.0 $\pm$ 6.1	4 (2 - 6)	0 - 30

2. Hypoglycémies sévères.

Dans l'année précédant la mise sous pompe, 10 patients avaient eu en tout 17 épisodes d'hypoglycémies sévères répartis de la manière suivante : 7 patients avaient eu 1 seul épisode, 1 patient avait fait 2 hypoglycémies sévères, 1 autre 3 et le dernier 5.

Pendant les 5 années de suivi, seulement 11 épisodes ont été recensés chez 8 patients. Chez 6 d'entre eux, il n'y avait pas de notion d'hypoglycémie sévère dans l'année précédente. Parmi ces 6 patients, 3 ont eu 1 seul épisode et 3 en ont eu 2.

Les 2 derniers patients ayant chacun eu 1 épisode sous pompe étaient ceux qui avaient des antécédents d'hypoglycémies sévères avec 2 et 5 épisodes avant la pompe.

Parmi ces 8 patients ayant présenté une ou plusieurs hypoglycémies sévères, aucun n'a arrêté la pompe.

Ainsi les hypoglycémies sévères ont représenté 0.17 patients-année l'année précédant la mise sous pompe, contre 0.02 patients année pendant l'étude.

3. Acidocétose.

Durant l'année précédant la mise sous pompe, aucun patient n'avait été hospitalisé pour acidocétose.

Par ailleurs, pendant les 5 ans de suivi seulement 5 patients ont présenté chacun 1 épisode d'acidocétose, soit 1 pour 100 patients-année.

Les causes de l'acidocétose étaient, pour l'un, une infection (pyélonéphrite récidivante) et pour les 4 autres un problème technique: 2 coudures de cathéter, 1 arrêt de pompe secondaire à un problème de batterie et 1 dysfonction de la pompe. Le problème de batterie a au demeurant entraîné l'arrêt définitif de la pompe.

4. Infections cutanées.

Une infection du site d'insertion du cathéter n'a été retrouvée que dans 5 cas, chez 4 patients, soit 0.01 pour 100 patients-année.

5. Problèmes techniques.

23 problèmes techniques ont été recensés chez 20 patients tout au long du suivi, soit 4,6 pour 100 patients-année.

Les problèmes les plus fréquents étaient la panne de pompe (10) et les problèmes de cathéter (8), ayant abouti dans 1 cas chacun à 1 acidocétose.

Les autres problèmes concernaient l'étanchéité de la pompe (2), la batterie (2) et le réservoir (1) qui se bloquait en fin d'infusion.

E. Evolution des comorbidités associées.

1. Complications chroniques.

a. Rétinopathie diabétique.

	Aucune	Non proliférante			Maculopathie	Laser	Total
		minime	modérée	sévère			
M-12	66 (69%)	16 (17%)	5 (5%)	1 (1%)	0 (-)	7 (7%)	95 (100%)
M00	65 (64%)	21 (21%)	5 (5%)	2 (2%)	0 (-)	7 (7%)	100 (100%)
Dernière visite	55 (54%)	25 (25%)	10 (10%)	2 (2%)	2 (2%)	7 (7%)	101 (100%)

Tableau 29. Evolution de la rétinopathie entre la mise sous pompe et la dernière visite.

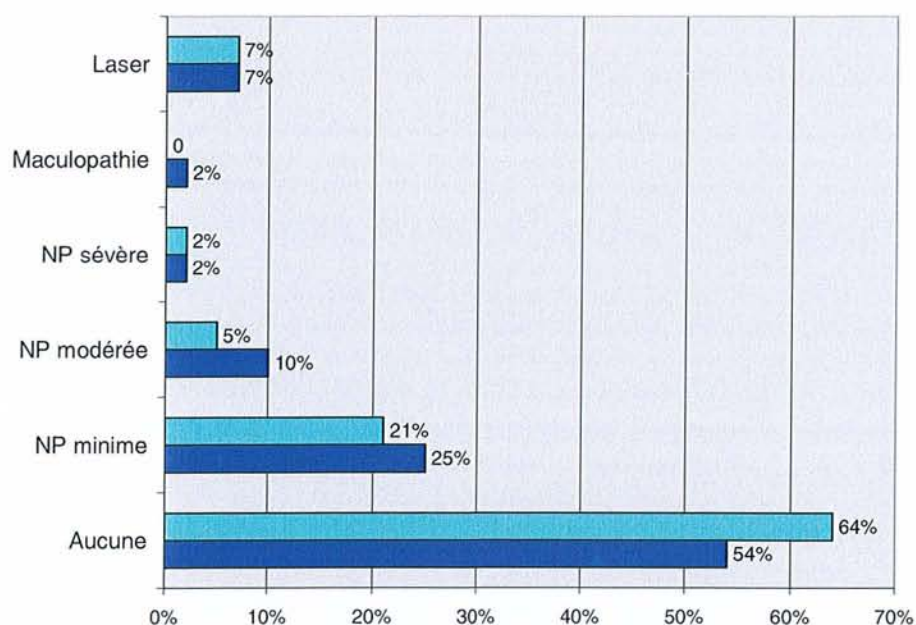


Figure 25. Evolution de la rétinopathie sous pompe.

Tout au long de l'étude, il n'y a pas eu de rétinopathie diabétique proliférante.

Nous avons observé une progression de 15 points des rétinopathies sur 6 ans, avec pour les rétinopathies minimales + 8 points, modérées + 5 points et sévères +1 point (Figure 26).

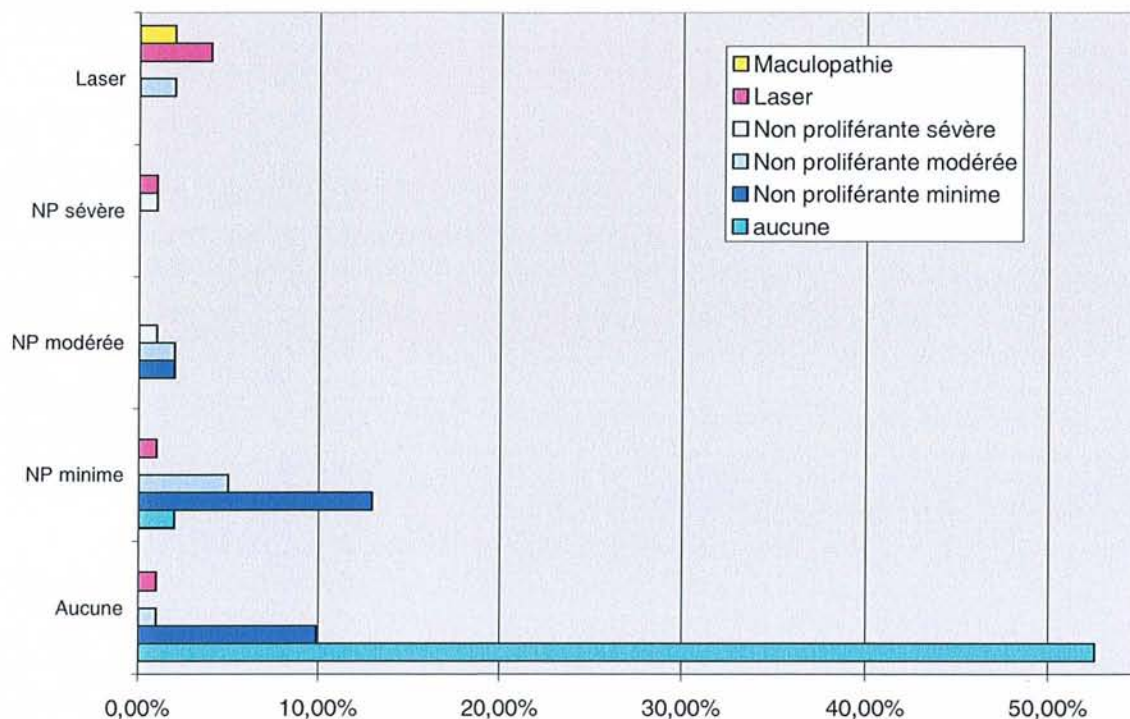


Figure 26. Détail de l'évolution des rétinopathies diabétiques pendant l'étude.

Les deux cas de maculopathies (Figure 27) sont apparus chez 2 patients antérieurement traités par laser et de ce fait déjà porteurs d'une rétinopathie évoluée.

b. Complications rénales.

Tableau 29. Evolution des néphropathies diabétiques.

Evaluation initiale	Evaluation finale	n (%)
Aucune	Aucune	89 (88.1%)
	Microalbuminurie	5 (5.0%)
Microalbuminurie	Aucune	1 (1.0%)
	Microalbuminurie	3 (3.0%)
Macro-albuminurie	Macro-albuminurie	3 (3.0%)
Total		101 (100%)

L'incidence de la microalbuminurie à 5 ans est de 5%.

Evaluation initiale	Evaluation finale	n (%)
Absente (Cockcroft ≥ 90)	Absente (Cockcroft ≥ 90)	61 (60.4%)
	Minime (Cockcroft 60-89)	17 (16.8%)
	Modérée (Cockcroft 30-59)	3 (3.0%)
Minime (Cockcroft 60-89)	Absente (Cockcroft ≥ 90)	2 (2.0%)
	Minime (Cockcroft 60-89)	15 (14.9%)
	Modérée (Cockcroft 30-59)	1 (1.0%)
Total		101 (100%)

Tableau 30. Evolution des insuffisances rénales.

Parmi les 81 patients ayant une fonction rénale normale avant la mise sous pompe, 17 ont développé une insuffisance rénale minime et 3 une insuffisance rénale modérée pendant le suivi (Tableau 30).

Aucune insuffisance rénale sévère ou terminale, ni aucune évolution vers la dialyse n'a été observée.

c. Neuropathie diabétique.

La progression de la neuropathie diabétique (+ 16 points en 6 ans) concerne uniquement la neuropathie sensitivo-reflexe (Tableau 31).

Un seul cas de neuropathie sensitivo-motrice est recensé, déjà connu avant la mise sous pompe.

Aucune mononévrite, neuropathie autonome ni gastroparésie n'est retrouvée pendant l'étude (Tableau 32).

	Aucune	Sensitivo- réflexe	Sensitivo- motrice	Total
M-12	80 (84%)	14 (15%)	1 (1%)	95 (100%)
M00	82 (81%)	18 (18%)	1 (1%)	101 (100%)
Dernière visite	69 (68%)	32 (32%)	0 (-)	101 (100%)

Tableau 31. Evolution de la neuropathie diabétique.

Evaluation initiale	Evaluation finale	n (%)
Aucune	Aucune	66 (65.4%)
	Sensitivo-réflexe	16 (15.8%)
Sensitivo-réflexe	Aucune	3 (3.0%)
	Sensitivo-réflexe	15 (14.9%)
Sensitivo-motrice	Sensitivo-réflexe	1 (1.0%)
Total		101 (100%)

Tableau 32. Détail de l'évolution de la neuropathie diabétique.

d. Macro-angiopathie.

L'incidence de la macro-angiopathie est très faible dans cette population jeune.

Sur 5 ans ont été diagnostiqués seulement 1 artériopathie, 1 coronaropathie et 1 accident vasculaire cérébral. L'un des patients était déjà un artéritique connu au début du suivi.

	Aucune	Artérite	Coronaropathie	AVC	Total
M-12	94 (99%)	1 (1%)	0 (-)	0 (-)	95 (100%)
M00	99 (98%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (-)	101 (100%)
Dernière visite	97 (96%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	101 (100%)

Tableau 33. Evolution de la macro-angiopathie.

Evaluation initiale	Evaluation finale	n (%)
Aucune	Aucune	93 (97.9%)
	Artérite	1 (1.1%)
Artérite	Artérite	1 (1.1%)
Total		95 (100%)

Tableau 34. Détail de l'évolution de la macro-angiopathie.

e. Pied diabétique.

Un seul patient présentait un tableau de plaie chronique du pied.
Un autre patient avait déjà été amputé avant le début du suivi.
Aucun autre tableau de pied diabétique n'est à déplorer lors du suivi de cette cohorte de patients sous pompe à insuline (Tableau 35).

	Normal	Plaie	Amputation	Total
M-12	93 (99%)	0 (-)	1 (1%)	94 (100%)
M00	98 (98%)	1 (1%)	1 (1%)	100 (100%)
Dernière visite	98 (98%)	1 (1%)	1 (1%)	100 (100%)

Tableau 35. Evolution du pied diabétique.

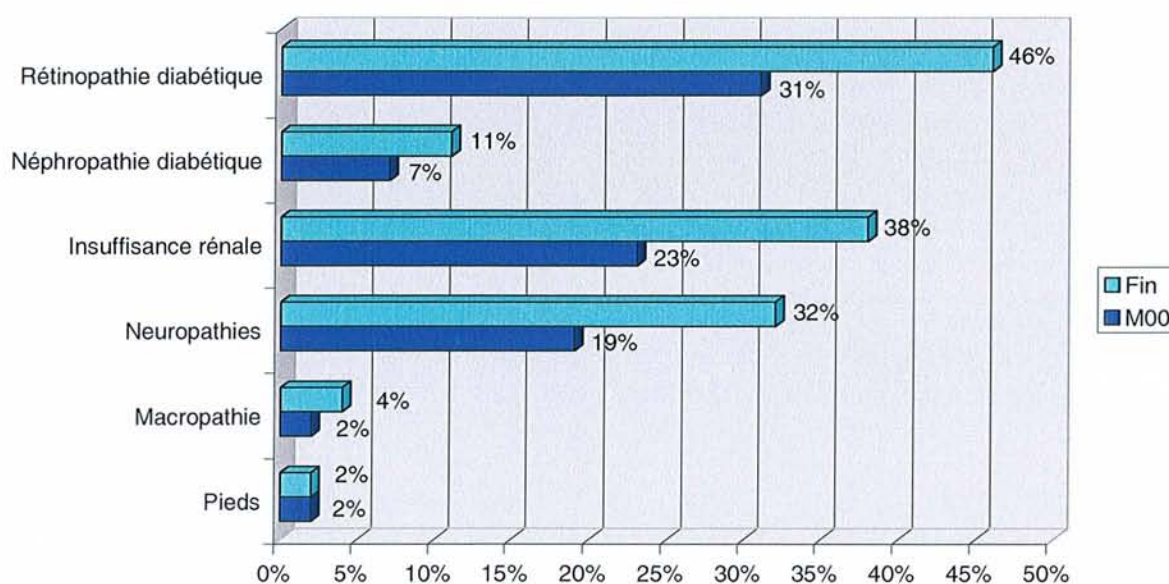


Figure 27. Récapitulatif de l'évolution des complications.

Les patients insuffisants rénaux, selon Cockcroft, sont très majoritairement en insuffisance rénale minime, au début (21% d'insuffisance rénale minime, 2% modérée) comme à la fin du suivi (32% minime, 6% modérée).

2. Facteurs de risque cardiovasculaire.

a. Tabagisme.

Le nombre de fumeurs actifs, déjà très important dans cette population (26%), a augmenté de 2% pendant la durée de l'étude, soit 28% à la fin du suivi.

b. Traitements concomitants.

La proportion de patients prenant des traitements médicamenteux a fortement augmenté durant l'étude, passant de 19 à 34% pour les antihypertenseurs, de 11 à 25% pour les hypolipémiants et de 5 à 15% pour les antiagrégants plaquettaires.

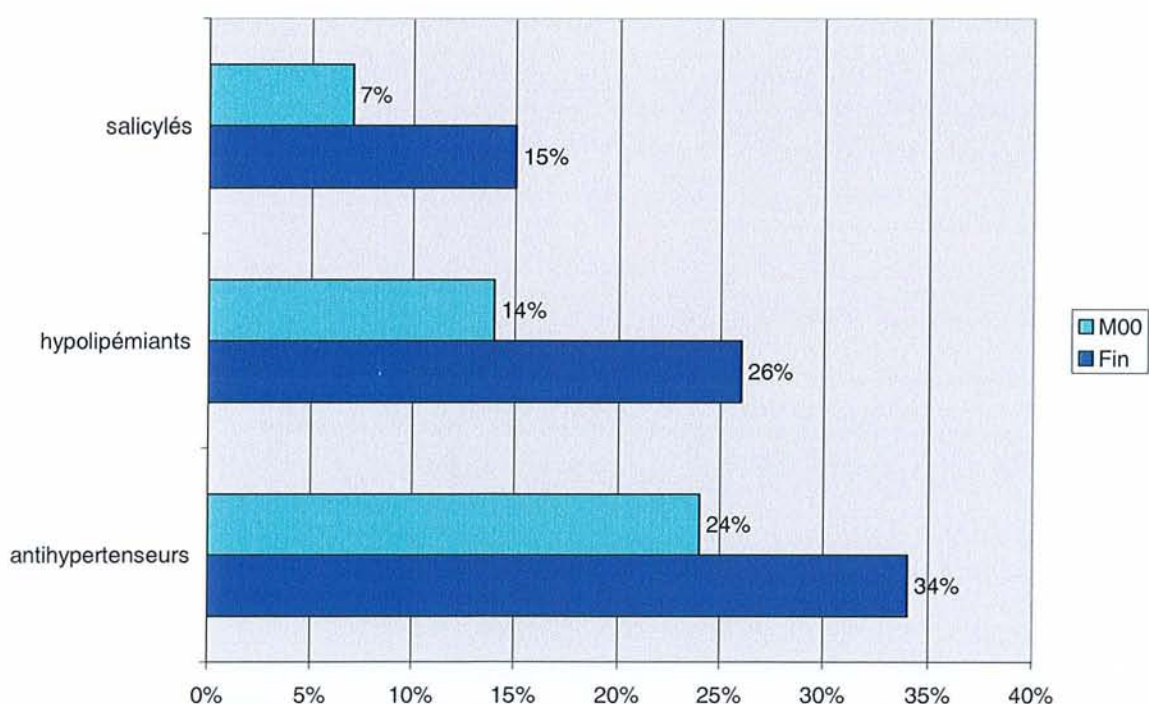


Figure 28. Evolution de la prise de traitements concomitants.

Parmi les 34 patients sous antihypertenseurs à la fin de l'étude (Tableau 36), la majorité (16) a 1 ou 2 traitements (6).

	Nombre de traitements						
	Aucun	1	2	3	4	5	Total
M00	77 (76%)	9 (9%)	8 (8%)	5 (5%)	1 (1%)	1 (1%)	101 (100%)
Dernière visite	67 (66%)	16 (16%)	6 (6%)	8 (8%)	4 (4%)	0 (-)	101 (100%)

Tableau 36. Evolution du nombre de traitements antihypertenseurs

Parmi les patients sous traitement hypolipémiant, un seul patient était sous bithérapie à la fin de l'étude, tous les autres étaient traités par monothérapie.

F. Interruption du traitement.

Sur les 101 patients, 77 étaient encore sous pompe à l'issue de l'étude. Dix-sept arrêts définitifs et 7 temporaires sont survenus pendant le suivi.

1. Indications d'arrêt définitif.

A nouveau, les indications d'arrêt correspondent aux recommandations de l'ALFEDIAM (22).

La mauvaise acceptation de la pompe était la première cause d'interruption dans 41.2% des cas.

La négligence du patient (insuffisance du suivi et de la surveillance) et le déséquilibre glycémique s'aggravant sous pompe représentaient chacun 23.5% des causes d'arrêt.

En outre, les accidents aigus ne sont reconnus comme indication d'interruption que dans 11.8% des cas, soit 2 cas. Enfin aucun cas de mauvaise utilisation de la pompe n'a été observé.

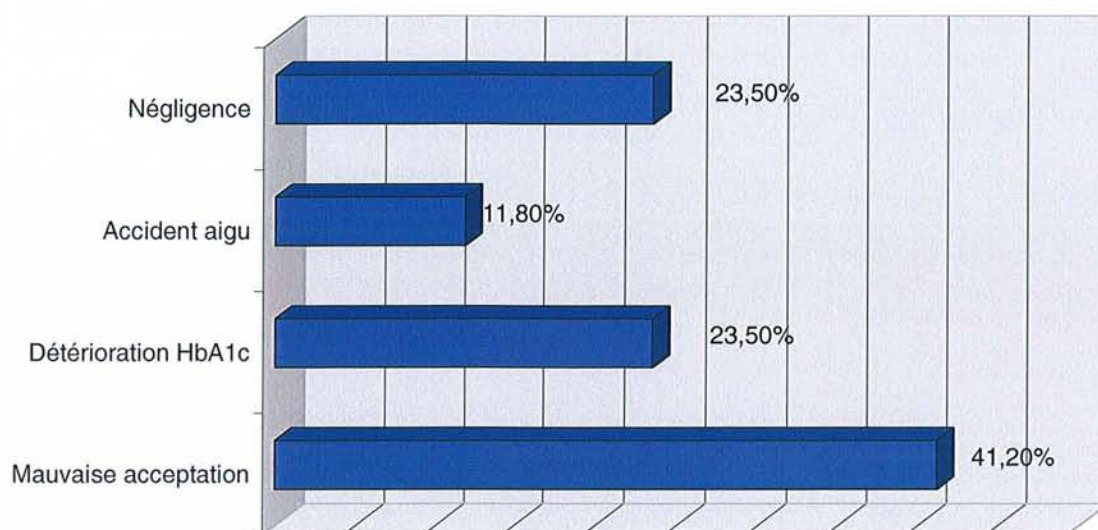


Figure 29. Indications d'arrêt définitif de la pompe (n= 17).

Le délai moyen avant un arrêt définitif était relativement long : 34.1 +/-15.6 mois (min 8.8-61.5).

2. Arrêt transitoire.

Patient	MSP 1	Arrêt 1	MSP 2	Arrêt 2	MSP 3
07447	Grossesse	Négligence	Grossesse		
20097	Déséquilibre	Mauvaise acceptation	Déséquilibre		
31170	Déséquilibre	Mauvaise utilisation	Déséquilibre		
38961	Grossesse	Mauvaise acceptation	Déséquilibre		
44961	Style de vie	Détérioration HbA1c	Déséquilibre		
49280	Style de vie	Négligence	Style de vie		
49801	Déséquilibre	Détérioration HbA1c	Déséquilibre	Accident aigu	Autre

MSP, mise sous pompe.

Tableau 37. Indications des arrêts transitoires et des reprises de traitement par pompe.

Le Tableau 37 concerne six patients ayant arrêté une fois et un patient deux fois la pompe, et l'ayant repris ensuite.

Les causes d'arrêt transitoire étaient la négligence (2), la mauvaise acceptation (2), la détérioration de l'équilibre glycémique (2) et enfin la mauvaise utilisation de la pompe (1).

L'indication de deuxième mise sous pompe était identique à la première dans 5 cas sur 7, il s'agissait d'un déséquilibre dans la majorité des cas (5/7).

Le dernier patient a arrêté la pompe une première fois en raison d'une détérioration de l'HbA1c et une deuxième fois suite à un problème technique grave. Le troisième essai de traitement par pompe était motivé par la nécessité d'encadrer une chirurgie abdominale.

G. Analyse par régression logistique univariée.

Cette analyse a été menée pour tenter de trouver une explication aux variations de l'équilibre glycémique, du nombre d'hypoglycémies non sévères et du poids constatées sous pompe.

1. Facteurs associés à l'objectif HbA1c < 7.0% à la dernière évaluation

Facteur	HbA1c < 7.0%	Odds ratio	p
Poids (par kg)	16/101	1.00 (0.96 - 1.05)	0.86
Obésité	16/101	1.08 (0.27 - 4.25)	0.92
Hypoglycémies NS	16/94	0.94 (0.83 - 1.06)	0.28
HbA1c initiale (par %)	16/99	0.43 (0.25 - 0.76)	0.004
Ancienneté (par année)	16/101	0.98 (0.93 - 1.04)	0.51
Insuline (par UI)	16/101	1.01 (0.99 - 1.03)	0.47
Nombre de débits	16/101	1.13 (0.71 - 1.80)	0.62
ASG (par 10 ASG)	16/96	1.10 (0.96 - 1.25)	0.16
Insuline ord. vs anal.	16/99	1.55 (0.29 - 8.25)	0.61

Plus l'HbA1c initiale est élevée, moins le patient a de chances d'être à l'objectif <7%. Les autres facteurs ne sont pas significativement associés à une meilleure atteinte de cet objectif.

Seulement 16 patients l'atteignent à la fin du suivi.

On peut noter une tendance vers la significativité pour l'auto-surveillance glycémique.

2. Facteurs associés à l'objectif HbA1c < 7.5% à la dernière évaluation

Facteur	HbA1c < 7.0%	Odds ratio	p
Poids (par kg)	35/101	1.02 (0.98 - 1.05)	0.30
Obésité	35/101	1.66 (0.59 - 4.68)	0.34
Hypoglycémies NS	34/94	1.01 (0.94 - 1.08)	0.87
HbA1c initiale (par %)	33/99	0.53 (0.34 - 0.82)	0.005
Ancienneté (par année)	35/101	1.00 (0.97 - 1.04)	0.86
Insuline (par UI)	35/101	0.99 (0.97 - 1.01)	0.37
Nombre de débits	35/101	0.98 (0.68 - 1.40)	0.89
ASG (par 10 ASG)	34/96	1.13 (1.00 - 1.26)	0.047
Insuline ord. vs anal.	34/99	1.60 (0.40 - 6.40)	0.51

Plus l'HbA1c initiale est élevée, moins le patient a de chances d'être à l'objectif <7.5%. Plus le nombre d'auto-surveillance glycémiques est élevé, plus le patient a de chances d'être à l'objectif. Les autres facteurs ne sont pas significativement associés à une meilleure atteinte de cet objectif.

3. Facteurs associés aux hypoglycémies non sévères à la dernière évaluation

Facteur	Hypo. NS	Odds ratio	p
HbA1c finale (par %)	87/94	1.91 (0.77 - 4.69)	0.16
Poids final (par kg)	87/94	0.99 (0.93 - 1.05)	0.66
Obésité	87/94	0.52 (0.09 - 2.94)	0.46
Ancienneté (par année)	87/94	0.98 (0.91 - 1.05)	0.60
Insuline ord. vs anal.	85/92	NA	0.98
Nombre de débits	87/94	1.08 (0.54 - 2.16)	0.83
Sexe féminin	87/94	0.77 (0.16 - 3.63)	0.74
Insuline (par UI)	87/94	1.00 (0.96 - 1.04)	0.85

Aucun des facteurs étudiés ne permet de prédire l'augmentation de la survenue des hypoglycémies non sévères.

4. Facteurs associés à une prise de poids > 3kg entre la première et la dernière évaluation

Facteur	Prise de poids > 3 kg	Odds ratio	p
HbA1c finale (par %)	33/101	0.91 (0.59 - 1.41)	0.68
Hypo. NS	33/94	0.38 (0.08 - 1.79)	0.22
Insuline (par UI)	33/101	1.01 (0.99 - 1.03)	0.27
Sexe féminin	33/101	1.13 (0.49 - 2.61)	0.77
Obésité	33/101	0.64 (0.19 - 2.17))	0.48

Aucun des facteurs analysés ne permet de prédire la survenue d'une prise de poids significative sous pompe.

5. Facteurs associés à une prise de poids > 5% entre la première et la dernière évaluation

Facteur	Prise de poids > 3 kg	Odds ratio	p
HbA1c finale (par %)	31/101	0.96 (0.62 - 1.48)	0.84
Hypo. NS	30/94	0.32 (0.07 - 1.53)	0.15
Insuline (par UI)	31/101	1.01 (0.99 - 1.03)	0.48
Sexe féminin	31/101	1.15 (0.49 - 2.68)	0.75
Obésité	31/101	0.47 (0.12 - 1.78)	0.27

Aucun des facteurs ne permet de prédire la survenue d'une prise de poids significative sous pompe.

Troisième Partie

Discussion

Notre étude, rétrospective et descriptive, a porté sur 101 patients diabétiques initiés à la pompe à insuline externe entre 1998 et 2003. Cinq ans après le début du traitement, le contrôle glycémique s'améliore significativement, sans prise de poids excessive, ni excès d'accidents métaboliques aigus. En revanche, l'incidence des complications augmente au terme de l'étude, même s'il s'agit uniquement des formes les moins sévères de micro-angiopathie.

Sur le plan méthodologique, le caractère rétrospectif de l'étude limite l'exhaustivité du recueil de données, et comporte un risque de biais plus important qu'un essai randomisé contrôlé.

De plus, à partir de la quatrième année, les données sont manquantes pour environ un quart des patients (décalage de consultation, arrêts provisoires ou définitifs de la pompe).

En revanche, l'importante population, le long suivi et le grand nombre de paramètres colligés à chaque visite permettent de dresser un tableau relativement fidèle du devenir au long cours des patients traités par pompe à insuline externe en pratique clinique.

A titre de comparaison, le suivi a concerné 5272 patients-mois, contre 2522 dans la méta-analyse de PICKUP en 2002 (97), 596 dans l'étude de RETNAKARAN en 2004 (105) et 53 patients-semaine dans la méta-analyse de WEISSBERG (122).

Peu d'études ont évalué l'efficacité du traitement par pompe au long terme. Toutefois WOOD (124) a observé pendant 3.8 ans en moyenne une cohorte de 161 jeunes diabétiques de type 1 âgés en moyenne de 14.1 ans. De même, ABERLE (1) s'est intéressé pendant 5 ans à 52 diabétiques adultes de type 1, 1 an avant et 4 ans après l'introduction de la pompe. Notre étude a quant à elle permis de suivre une cohorte de 101 patients pendant 6 ans, 1 an avant et 5 ans après l'initiation.

Les caractéristiques de la population à l'entrée dans l'étude sont globalement concordantes avec les données de la littérature.

Ainsi le sex-ratio (48/52) est équivalent à celui du DCCT (28), avec néanmoins une proportion d'hommes plus élevée que dans les études (63) (37%) et (46) (38%). Le nombre élevé d'hommes dans notre étude peut être dû en partie à l'exclusion des patientes initiées à la maternité de Nancy.

Nos patients ont, en moyenne, 38.4 ans à l'instauration de la pompe. Ils sont donc plus âgés que dans le DCCT (28) ou dans la méta-analyse de WEISSBERG (122) où les patients avaient en moyenne, 26 ans. En revanche, ils ont sensiblement le même âge que ceux de l'étude d'ABERLE (1), 37.9 ans, et sont même un peu plus jeunes que dans les travaux (54,63), 43 ans, ou encore dans ENTRED (7) 2007-2010, 42 ans. Soulignons toutefois que l'étude ENTRED s'intéresse à tous les diabétiques de type 1 en globalité et pas seulement à ceux bénéficiant d'une insulinothérapie intensive.

L'ancienneté du diabète est de 15.8 ans, comparable à deux études (64,13), 15 ans, ou à ENTRED (7) 2007, 17 ans. Dans le DCCT (28), les patients étaient diabétiques depuis beaucoup moins longtemps, 2.6 ans dans le groupe prévention primaire et 8.6 ans dans le groupe prévention secondaire. Inversement, les patients sous pompe ont souvent un diabète plus ancien dans les études, 20 ans (54), 20.8 ans (47), 21.8 ans (63).

Par ailleurs, le type de diabète correspond presque point par point aux proportions retrouvées dans la grande étude de Primary care (51) portant sur 14 015 patients, soit 92.4% de diabète de type 1, 5.2% de diabète type 2 et 2.4% autres (respectivement dans notre étude 91%, 5% et 4%).

Le faible nombre de diabétiques de type 2 sous pompe (5 dans notre étude sur 6 ans) ne permet pas de fournir d'hypothèses sur l'effet de la pompe chez ces patients. Les études disponibles sont peu nombreuses (Tableau 5) et les données sur la pompe dans le diabète de type 2 insuffisantes.

Les indications de mise sous pompe sont conformes aux recommandations actuelles de l'ALFEDIAM (22) (Tableau 7). Le déséquilibre glycémique demeure la première indication dans 43.3% des cas, comme dans l'observatoire français (46). Elle repose sur des preuves scientifiques établies. La deuxième indication émergeant est le style de vie (16.7%). Cela confirme l'importance accordée non seulement au contrôle métabolique, mais aussi à la vie socioprofessionnelle et à la qualité de vie des patients diabétiques. La troisième indication de notre étude correspond également à une recommandation de grade A : il s'agit des hypoglycémies répétées (14.4%). Les pompes instaurées pour grossesse ou projet de grossesse (12.2%) sont certainement sous-estimées en raison de l'absence d'analyse des pompes initiées chez les femmes à la maternité de Nancy.

En outre, dans notre étude l'IMC moyen initial est relativement élevé, à 25.4kg/m² contre 23.4 dans le groupe intensif du DCCT (28), 24.6 dans deux autres études (112, 71), mais équivalent à ENTRED 2007 (7) ; 25. Il est inchangé si l'on supprime de l'analyse les patients diabétiques de type 2.

La répartition de l'IMC en classes (Figure 12) est tout à fait comparable à celle d'ENTRED (7), où respectivement 56% des sujets ont un IMC<25, 30% entre 25 et 30 et 14%>30.

Dans l'étude ENTRED entre 2001 et 2007 (7), l'IMC chez les diabétiques de type 1 a manifestement augmenté avec une hausse de 3 points des surpoids et de 4 points de l'obésité. Dans notre étude, en 6 ans, le surpoids a augmenté de 9 points et l'obésité de 5 points. Cette importante majoration du nombre de patients en surpoids associée à une prise de poids modérée peut s'expliquer par un IMC moyen proche de 25. Ainsi, une prise de poids même modeste peut ranger les patients dans la catégorie surpoids.

Notons aussi que dans une population non diabétique française (107), les hommes prennent 3.1 points d'IMC de 20 à 40 ans et 0.8 points de 40 à 60 ans, alors que les femmes prennent 2 points d'IMC de 20 à 40 ans et 1.5 de 40 à 60 ans. Dans notre étude, hommes et femmes confondus prennent 1.1 points d'IMC en 6 ans. Plus récemment dans l'étude ObEpi 2006 (20), menée auprès de 23747 français tout-venant, l'IMC moyen est de 24,1 kg/m² en 1997, 24.4 en 2000, 24.7 en 2003 et 24.8 en 2006, soit une augmentation annuelle de 0.08 kg/m².

Ainsi, même si le surpoids n'est pas un facteur de risque reconnu de diabète de type 1, la prise en charge nutritionnelle et le contrôle du poids sont à intégrer dans la prise en charge du diabète de type 1.

La prise de poids après la mise sous pompe est relativement faible (2.4kg) en 5 ans au cours de notre étude, comparée aux 4.8 kg en 6 ans du DCCT (28). Il n'y a donc pas de tendance à la poursuite de l'inflation pondérale comme dans le DCCT (28).

La première année la prise de poids est seulement de 0.7 kg alors qu'elle est de 3 kg en moyenne, dans les autres études (3, 103). Cette prise de poids relativement modeste est peut être liée à une prise en charge diététique adaptée et à une importante diminution des doses d'insuline à la mise sous pompe (15.8%).

De plus, la majoration du poids est limité par un traitement déjà intensifié auparavant (4.3 injections/jour en moyenne) et une diminution d'HbA1c

modérée. En effet, dans le DCCT (28) une baisse de 1% d'HbA1c équivalait à une prise de 3kg.

Enfin, le faible nombre d'hypoglycémies (6/mois en moyenne contre 14 dans (32) et 8.5 dans (70)) mais aussi une prise de poids liée à l'âge peuvent en partie expliquer nos résultats. L'augmentation du poids observé à 54 mois (figure 16) est artificielle. Elle pourrait être due au nombre de sujets moins important dans l'analyse ou à un défaut de saisie.

La stabilité du poids à long terme dans notre étude est remarquable car c'est une donnée peu étudiée. Dans le DCCT 2001 (28), la tendance était à une poursuite dans le temps de la prise de poids, même modérée (suivi jusqu'à 9 ans). Ceci valide donc l'importance d'un suivi nutritionnel rapproché et d'une approche pluridisciplinaire du patient traité par pompe.

La diminution des doses correspond à celle retrouvée dans l'étude de PICKUP (97), 14%. Elle persiste 5 ans après avec 11.4% de moins des doses totales d'insuline. On observe dans le suivi un rééquilibrage. D'une part, une tendance à l'augmentation de la proportion d'insuline basale est probablement permise par une bonne gestion des débits de base, avec moins d'hypoglycémies. D'autre part, une diminution de l'insuline prandiale pourrait résulter de bolus optimisés, nécessitant moins de rattrapages.

Par ailleurs le contrôle glycémique initial est moins bon dans notre étude (8.3%) que chez le diabétique de type 1 tout venant (7.9% dans ENTRED 07 (7)), mais équivaut à celui des patients français à la mise sous pompe ((46) 8.44%). En effet, dans notre étude les patients étaient sélectionnés, déjà en échec. Ainsi le déséquilibre concernait 43.3% des indications d'initiation. Ces données ne sont donc pas surprenantes.

L'amélioration du contrôle glycémique est importante sur 5 ans dans notre étude. Il est du même ordre de grandeur que dans les 3 méta-analyses, 0.51% (18) et 0.4% (122, 70). La réduction d'HbA1c intervient précocement, dès la première année (0.3%) et même dès les 6 premiers mois (0.2%). De même dans l'étude d'ABERLE (1), l'HbA1c s'améliore dès le premier trimestre. Sur l'ensemble du suivi, la valeur d'HbA1c moyenne reste plus basse qu'avant le traitement, relativement stable, avec une tendance à la poursuite de l'effet bénéfique de la pompe, comme dans l'étude (1) qui a duré 4 ans.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette amélioration. Tout d'abord l'insuline avant la mise sous pompe était majoritairement de l'insuline ordinaire (65%) correspondant aux études où le bénéfice métabolique est le plus marqué. Aucun patient n'a été traité par analogue lent. De plus, le taux d'HbA1c initiale est élevé, ce qui est corrélé à un meilleur contrôle glycémique sous pompe (105).

Ensuite, on note une implication considérable des patients dans leur prise en charge, avec la réalisation de nombreux contrôles glycémiques (4.5 par jour en moyenne). Cette motivation est sans doute favorisée par une éducation thérapeutique intensive, notamment par rapport au risque de cétose en cas de défaillance de la pompe. En outre, la sélection des patients pour la pompe est réalisée avec discernement, en adéquation avec les recommandations actuelles.

Enfin le faible nombre d'hypoglycémies sous pompe peut être un des éléments expliquant ce bon contrôle. Il serait intéressant de vérifier ce dernier point par l'étude des données de capteurs glycémiques, afin d'évaluer la variabilité glycémique chez ces patients.

Seulement deux facteurs sont significativement associés à l'objectif de la Haute Autorité de Santé ($HbA1c < 7.5\%$) : l'HbA1c initiale basse et l'auto-surveillance glycémique intensive. Mais il s'agit d'une proportion très faible de patients : 26% à l'initiation et 35% en fin d'étude. Les patients bien contrôlés en début d'étude le sont toujours à la fin, comme dans (105). Si le traitement par pompe n'a pas permis d'atteindre les objectifs glycémiques, il a protégé les patients de la détérioration glycémique au cours des années.

Les accidents aigus sont rares pendant l'étude.

Les hypoglycémies sévères sont peu fréquentes durant l'année précédant la mise sous pompe : 0.17 événements/patients-année contre 0.62 dans le DCCT (28) et même 1.38 dans l'étude de BODE (10) qui avait sélectionné des patients enclins aux hypoglycémies sévères. Elles sont visiblement moins nombreuses pendant le suivi : 0.02 événements /patients-année, soit un ratio de 8.5 en faveur de la pompe, concordant avec (10) ,6.3, même si le nombre d'évènements est peu comparable. Dans les travaux de BOTT sur le risque d'hypoglycémies sévères chez 538 diabétiques de type 1 suivis pendant 6 ans (15), l'incidence des hypoglycémies sévères passe de 0.28 événements/patients-année 1 an avant à 0.17. Mais ces études sont anciennes et, depuis 1996, l'amélioration des techniques, l'avènement des analogues de l'insuline et une meilleure éducation thérapeutique ont permis de diminuer l'incidence des hypoglycémies sévères. Les cas d'hypoglycémies par dysfonctionnement de la pompe rapportés dans le

bilan des incidents de l'AFSSAPS (2) sont, du reste, exceptionnels : seulement 14 cas entre 2002 et 2006. Enfin, il est possible que certaines hypoglycémies sévères, notamment celles prises en charge dans d'autres centres, n'aient pas été mentionnées dans les dossiers et ainsi n'aient pas été comptabilisées.

L'incidence des acidocétoses est également faible : 1 pour 100 patients-année, comparée aux 2 pour 100 patients-année dans le groupe intensif du DCCT (28) ou encore 7.2 pour 100 patients-année dans l'étude de BOTT (10). A nouveau, il faut évoquer l'amélioration des techniques et de l'éducation thérapeutique qui fait de la pompe une technique actuellement parfaitement fiable.

Les infections du site d'insertion du cathéter sont très rares : 0.01 pour 100 patients-année, contre 0.06 à 0.27 dans la méta-analyse de WEISSBERG.

A priori, les acidocétoses et les infections cutanées ne peuvent passer inaperçues car elles nécessitent une hospitalisation pour une prise en charge thérapeutique adaptée. En revanche, les problèmes techniques (4,6 pour 100 patients-année, soit 0.046 patients-année) sont potentiellement sous-estimés. En effet, ils sont susceptibles d'être réglés entre 2 consultations, notamment par le prestataire de service et donc de ne pas être reportés dans le dossier médical.

Contrairement aux autres études, la décision d'interruption de la pompe ne survient pas dès le début de la prise en charge, mais en moyenne à 34.1 mois et, au plus tôt, à 8.8 mois. 17% des patients (17 sur 101) ont arrêté définitivement le traitement par pompe dans notre étude.

La mauvaise acceptation était la cause d'arrêt la plus fréquente chez 7 de nos patients (soit 41.2% des raisons d'arrêt). Dans l'étude de WOOD (124) 18% des enfants (29 sur 161) stoppent définitivement la pompe sur une moyenne de suivi de 3.8 ans. Certaines causes d'arrêt dans cette étude pédiatrique sont comparables à nos résultats : 28% pour acidocétose, 28% pour négligence, contre 11.8% pour accidents aigus et 23.5% pour négligence dans notre cas. Les autres raisons d'interruption de traitement par pompe sont plus spécifiques aux enfants et adolescents : 21% pour problèmes mineurs (par exemple problème de cathéter), 14% pour difficulté d'image de soi et 10% pour prise de poids. Toutefois ces dernières peuvent s'apparenter à nos 41.2 % de mauvaise acceptation.

Dans l'étude française (108), 25.7% ont arrêté la pompe à 2 ans (en moyenne à 19.5 mois) contre 17 % dans notre étude à 5 ans. Cette faible proportion d'interruption du traitement par pompe est peut-être due à une sélection plus

pertinente, à une information plus appropriée des patients sur le traitement par pompe et à un meilleur encadrement dans le suivi.

En début d'étude, le taux de complications chroniques est différent par rapport à celui observé dans 2 études françaises avec des populations comparables à la nôtre (âge moyen 38.4 ans, durée de diabète 15.8 ans) : âge moyen de 37 ans (46) et 35 ans (108) avec, toutes deux, une durée de diabète de 15 ans.

D'une part, la prévalence globale des rétinopathies diabétiques est moins élevée dans notre étude : 31 contre 40% pour (108) et 33% pour (46).

D'autre part, la prévalence des néphropathies (englobant insuffisance rénale et albuminurie) est plus élevée : 36% contre 25.7% (108) et 14% (46).

En revanche, celles de la neuropathie et de la macro-angiopathie sont nettement plus faibles que dans ces 2 études, 16% contre 33% (108) et 21% (46) pour la neuropathie, 1% contre 11% dans les 2 études pour la macro-angiopathie. Les problèmes de pied sont rares dans notre étude et non colligés dans les 2 précédentes.

Le taux de progression de la rétinopathie est beaucoup plus faible que les 86 % retrouvés dans l'étude WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) (75), qui s'est penchée pendant 14 ans, de 1980 à 1994, sur 634 diabétiques de type 1. Même si les patients de (75) étaient plus jeunes (26.8 ans), avec un diabète depuis seulement 12.6 ans, leur diabète était très déséquilibré (10.6 % d'HbA1c).

De plus, la prévalence de la rétinopathie était plus élevée en début d'étude : 42.7% minime, 10.9% modérée et 13.7% proliférative contre respectivement dans notre étude 17%, 5% et aucune. L'incidence d'œdème maculaire était de 26% contre 2% dans notre étude. Dans (75), la progression des rétinopathies diminue avec le temps de 1980 à 1994, en raison d'un meilleur contrôle glycémique et d'une meilleure prise en charge (panphotocoagulation) chez les diabétiques plus récemment diagnostiqués.

En outre, aucune aggravation des rétinopathies n'a été retrouvée à la mise sous pompe, comme dans le DCCT (28) ou la Kroc Collaborative Study (77). En effet il n'y avait aucune rétinopathie proliférative dans notre étude, cette pathologie constituant d'ailleurs une contre-indication à la mise sous pompe. Enfin, la réduction d'HbA1c dans notre étude est beaucoup moins importante et

rapide que dans le DCCT (28) (baisse de 1.8% en 6 mois) ou dans (87) (moins 1.2% en 3 ans).

Après 30 ans de diabète (30), la progression de la néphropathie (hors microalbuminurie) est remarquablement plus faible dans le groupe intensif du DCCT (9%) que dans le groupe conventionnel (25%). Dans notre étude la néphropathie progresse de 5 points en 6 ans, mais il s'agit essentiellement de la microalbuminurie. De la même manière, la progression importante de l'insuffisance rénale (+ 8 points) concerne quasi exclusivement les insuffisances rénales minimales et celle des neuropathies (+ 16 points) exclusivement les neuropathies sensitivo-reflexe. La prévalence de la macro-angiopathie et du pied diabétique est trop faible dans notre étude pour juger de son évolution.

Ainsi l'évolution des complications durant notre étude paraît liée à l'évolution naturelle du diabète. Le nombre de patients et le caractère rétrospectif de l'étude ne permettent pas de montrer une réduction des complications sous pompe, mais il semble qu'il n'y ait pas d'aggravation, comme c'était le cas dans les études plus anciennes (28).

Toutefois, il est nécessaire de prendre conscience de l'importance de la prévention du risque cardiovasculaire dans cette population souvent négligée en raison de son jeune âge, mais parfois à haut risque. En effet dans notre étude la proportion de patients fumeurs (28%), hypertendus (34%), dyslipidémiques (25%) et sous antiagrégants plaquettaires (15%) est élevée à la fin du suivi.

Dans l'étude de WESDR (75) le taux de fumeurs est plus faible (24.9%), pourtant étudié en 1980, chez des patients plus jeunes (âge moyen 26.8 ans).

Dans l'étude ObEpi (20) chez des non diabétiques, le taux de fumeurs est bien plus faible, et tend à diminuer dans le temps, contrairement à notre étude, avec 20.8% en 2000, 18.5 % en 2003 et 18.5 % en 2006. La hausse importante, sur 6 ans, des prescriptions d'antihypertenseurs (+15 points), d'hypolipémiants (+14 points) et d'antiagrégants plaquettaires (+10 points) peut correspondre soit à l'apparition de nouveaux facteurs de risque, soit à une prise en charge plus incisive de facteurs de risque préexistant, du fait d'un suivi rapproché des patients sous pompe.

Malgré ce traitement intensif, peu de nos patients parviennent à une normalisation de la glycémie, préconisée depuis le DCCT (28) pour diminuer les complications. De même, l'étude EDIC (125) a suivi pendant 7 ans les participants du DCCT après l'arrêt de celui-ci et montre dans le groupe intensif une hausse de l'HbA1c de 7.3 à 8.1%

En réalité, nous savons peu de choses sur les raisons profondes qui font que certains patients sont mal contrôlés.

Comprendre les barrières spécifiques qui empêchent certains diabétiques de type 1 de réaliser un bon contrôle glycémique nous permettrait de développer des stratégies efficaces pour surmonter le problème (32).

L'incapacité pour le patient de donner sa préférence aux bénéfices à long terme de l'intensification du traitement est particulièrement prégnante dans le diabète où les complications restent longtemps asymptomatiques (29). En effet il est difficile pour le patient de s'investir immédiatement dans des actions contraignantes sans en voir les bénéfices.

Pour aller plus loin, le manque d'observance du patient des recommandations de son médecin peut être associé à une inertie clinique (29), qui partage le même mécanisme : une observance insuffisante du médecin des recommandations en cours.

Ainsi le traitement par pompe pourrait être un moyen d'améliorer l'équilibre entre la charge du diabète et la capacité du patient à gérer cette charge (32).

Conclusion.

La pompe à insuline externe est une technique efficace et fiable lorsqu'elle est utilisée selon les recommandations, comme c'est le cas dans notre étude observationnelle au long terme, où la pratique clinique est similaire aux protocoles utilisés dans les grandes études.

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature, avec une amélioration modeste, mais réelle, du contrôle glycémique.

Les données concernant ce traitement intensifié complexe et coûteux sont souvent parcellaires, avec des résultats en demi teinte. Une cohorte de suivi nationale, prospective, pourrait répondre aux attentes des patients et des professionnels de santé désirant des informations plus exhaustives sur le traitement par pompe à insuline externe.

Compte-tenu du coût non négligeable de ce traitement intensif, de l'élargissement des indications et de la croissance exponentielle des poses de pompe, il serait intéressant d'évaluer précisément le rationnel médico-économique du traitement par pompe en France.

Bibliographie

1. Aberle I, Zimprich D, Bach-Kliegel B, Fischer C, Gorny M, Kliegel A, Langer K, Kliegel M. Continuous subcutaneous insulin infusion leads to immediate, stable and long-term changes in metabolic control. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Apr;10(4):329-35.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) : communication sur le risque lié à un arrêt de perfusion lors d'un traitement par pompe à insuline externe. http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/dm/sdm/glycemie/risque_arret_pompe_insulin.pdf
3. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):e91-5.
4. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycaemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes.* 1997 Feb;46(2):265-70.
5. Andrew S. Levey et al. . National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139 :137-147.
6. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Jun;24(6):607-17.
7. Beltrand J, Cornillon PA, Matzner-Lober E. Enquête sur les traitements du diabète de type 1 chez l'adulte en France : existe-t-il encore des patients à l'écart des moyens thérapeutiques optimaux ? *Infusystemes France.* 2007 ;24 (1) :1-6.
8. Benhamou PY, Melki V, Boizel R, Perreal F, Quesada JL, Bessieres-Lacombe S, Bosson JL, Halimi S, Hanaire H. One-year efficacy and safety of Web-based follow-up using cellular phone in type 1 diabetic patients under insulin pump therapy: the PumpNet study. *Diabetes Metab.* 2007 Jun;33(3):220-6.

9. Bode BW. Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl D:S135-44.
10. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care.* 1996 Apr;19(4):324-7.
11. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Nov;22(11):1779-84.
12. Bolli GB. Clinical strategies for controlling peaks and valleys: type 1 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(129):65-74.
13. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999 Oct;42(10):1151-67.
14. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1170-6.
15. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia.* 1997 Aug;40(8):926-32.
16. Brindel P, Fagot-Campagna A, Petit C, Coliche V, Isnard H, Simon D, Varroud-Vial M. Entred : lancement d'une étude sur un échantillon national de 10 000 personnes diabétiques traitées. *Bulletin hebdomadaire épidémiologique* 2002 ; 20-21 : 88-89.
17. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med.* 2008 Mar;25(3):326-32.

18. Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, Gerich JE. Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Accelerated glucose production and impaired glucose utilization due to nocturnal surges in growth hormone secretion. *N Engl J Med*. 1985 Jun 6;312(23):1473-9.
19. Catargi B, Breilh D, Gin H, Rigalleau V, Saux MC, Roger P, Tabarin A. A randomized study comparing blood glucose control and risk of severe hypoglycaemia achieved by non-programmable versus programmable external insulin pumps. *Diabetes Metab*. 2001 Jun;27(3):323-7.
20. Charles MA, Eschwège E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity* (Silver Spring). 2008 Sep;16(9):2182-6.
21. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002 Apr;19(4):317-21.
22. Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Lassman-Vague V, Leroy R, Loeille G-A, Mantovani I, Pinget M, Renard E, Tubiana-Rufi N. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe ? Expert consensus-ALFEDIAM 2009. *Médecine des maladies Métaboliques*. Mars 2009 ; 3 (2): 219-227.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
24. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(10):881-97.
25. 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 Oct;20(10):863-6.
26. Danne T, *et al.*, PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008 Sep;51(9):1594-601.

27. Danne T, Lüpke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3087-92.
28. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependant Diabetes Mellitus. *NEJM*.1993;329:977-986.
29. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1988 Jul-Aug;11 (7):567-73.
30. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005).*Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1307-16.
31. 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 Dec;29(12):2730-2.
32. De Vries JH, Snoek FJ, Heine RJ. Persistent poor glycaemic control in adult Type 1 diabetes. A closer look at the problem. *Diabet Med*. 2004 Dec;21(12):1263-8.
33. De Vries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2002 nov;25 (11): 2074-80.
34. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):380-4.

35. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1554-8.
36. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 1997 Nov;14(11):919-28.
37. EQuality1 Study Group: Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*. 2008 Feb;25(2):213-20.
38. Fahlén M, Eliasson B, Odén A. Optimization of basal insulin delivery in Type 1 diabetes: a retrospective study on the use of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):382-6.
39. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: 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 Mar;94(3):729-40.
40. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1277-81.
41. Graff MR, Rubin RR, Walker EA. How diabetes specialists treat their own diabetes: findings from a study of the AADE and ADA membership. *Diabetes Educ*. 2000 May-Jun;26(3):460-7.
42. Gröning R, Remmerbach S, Jansen AC. Telemedicine: insulin pump controlled via the Global System for Mobile Communications (GSM). *Int J Pharm*. 2007 Jul 18;339(1-2):61-5.
43. Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(3):365-9.

44. Guerci B. Acute complications of insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ;74 (Suppl 2) :S104-7.
45. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, Drouin P. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1137-41.
46. Guerci B, Hanaire H, Lassman-Vague V, Leblanc H, Leutenegger E, Mihaileanu M. Traitement par pompe à insuline en milieu hospitalier: contexte et modalités d'instauration. *Réseaux Diabète*. mars 2007 ; 31 : 3-6.
47. Guerci B, Meyer L, Sallé A, Charrié A, Dousset B, Ziegler O, Drouin P. 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 Aug;84(8):2673-8.
48. Guide-Affections de longue durée; prise en charge du diabète : diabète de type 1 de l'adulte. Collège de la haute autorité de santé. Mai 2006.
49. Guilhem I, Lecordier F, Elbadii S, Leguerrier A-M, Derennes V, Colmar-Montiel C, Colobert A, Texier-Lethuillier V, Bonnet F. Les panes de pompe à insuline externes sous cutanées: leur fréquence est sous-évaluée. *Infusystemes France* 2008 ;2 (25) : 9-12.
50. Hagenmeyer EG, Schädlich PK, Köster AD, Dippel FW, Häussler B. Quality of life and treatment satisfaction in patients being treated with long-acting insulin analogues. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Mar;134(12):565-70.
51. Hammond P, Liebl A, Grunder S. International survey of insulin pump users: Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. *Prim Care Diabetes*. 2007 Sep;1(3):143-6.
52. Hanaire H. Continuous glucose monitoring and external insulin pump: towards a subcutaneous closed loop. *Diabetes Metab*. 2006 Dec;32(5 Pt 2):534-8.
53. Hanaire H, Lassmann-Vague V, Jeandidier N, Renard E, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, Raccach D, Pinget M, Guerci B. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. *Diabetes Metab*. 2008 Sep;34(4 Pt 2):401-23.

54. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessi res-Lacombe S, Tauber JP. 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. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Sep;23(9):1232-5.
55. Hanas R. Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. *Proceedings from a workshop. Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:101-4.
56. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2006 Feb;7(1):25-31. Erratum in: *Pediatr Diabetes*. 2006 Oct;7(5):298.
57. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes*. 2009 Feb;10(1):33-7.
58. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(5):673-82.
59. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, Schweitzer MA, Krinkelke L. Changes in basal insulin infusion rates with subcutaneous insulin infusion: time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1437-9.
60. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Al Harthi A, Plunkett CD, LaPorte FB, Burke R, Brown MB, Halter JB, Raskin P. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1568-73.
61. Hi ronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-R ville M, Berthier F, F nichel P. [Pregnancy in type 1 diabetes: insulin pump versus intensified conventional therapy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Jun;33(6):389-94.
62. 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 Oct;10(5):377-83.

63. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):533-8.
64. Hissa MN, Hissa AS, Bruin VM, Fredrickson LP. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec;8(6):411-6.
65. Holleman F, Hoekstra JB. Insulin lispro. *N Engl J Med*. 1997 Jul 17;337(3):176-83.
66. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1081-7.
67. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB; 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med*. 2006 Feb;23(2):141-7.
68. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, Lepler R, Holterhus PM, Kapellen TM, Vogel C, Rosenbauer J, Holl RW; German/Austrian DPV Initiative and Working Group for Paediatric Pump Therapy. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med*. 2008 Jan;25(1):80-5.
69. Jeandidier N, Riveline JP, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, Catargi B, Melki V, Charpentier G, Guerci B. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes Metab*. 2008 Sep;34(4 Pt 2):425-38.
70. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008 Jun;51(6):941-51.

71. Johansson UB, Adamson UC, Lins PE, Wredling RA. Improved blood glucose variability, HbA1c inhuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish Multicenter Lispro Insulin Study. *Diabetes Metab.* 2000 May;26(3):192-6.
72. Juvenile Diabetes Research Foundation Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 2;359(14):1464-76.
73. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med.* 2007 Aug;24(8):836-42.
74. King AB, Armstrong D. A comparison of basal insulin delivery: continuous subcutaneous insulin infusion versus glargine. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1322.
75. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998 Oct;105(10):1801-15.
76. Koivisto VA, Yki-Järvinen H, Helve E, Karonen SL, Pelkonen R. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes.* 1986 Jan;35(1):78-82.
77. The Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc Collaborative Study. *JAMA.* 1988 Jul 1;260(1):37-41
78. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, Vogelsang DA, Smith SA, Rizza RA, Isley WL. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):10-4.
79. Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB; GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2007 Sep;33(4):253-60.

80. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia*. 1983 May;24(5):326-9.
81. Leblanc H, Selam J-L. Le traitement par pompe portable à insuline en France, un an après l'attribution du TIPS. *Infusystems France*. Nov 2000 ; 19 : 2-5.
82. Lee SW, Cao M, Sajid S, Hayes M, Choi L, Rother C, de León R. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2004 Aug;17(4):211-6.
83. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1321-2.
84. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Effect 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 Apr;17(2):84-9.
85. 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*. 2000 Dec;49(12):2142-8.
86. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-BROUTIN H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Augendre-Ferrante B, Tauber JP. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care*. 1998 Jun;21(6):977-82.
87. Olsen T, Richelsen B, Ehlers N, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after 3 years' treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987 Apr;65(2):185-9.
88. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. 2009 Feb;10(1):52-8.

89. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, Matthews DR, Hougaard P, Thorsteinsson B. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Nov-Dec;20(6):479-86.
90. Pfützner A, Küstner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann ME, Haslbeck M, Schatz H, Beyer J. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(1):25-30.
91. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1653-62.
92. Pickup JC. Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? Yes. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1449-52.
93. 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 Mar;25(3):593-8.
94. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 1978 Jan 28;1(6107):204-7.
95. 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 May-Jun;22(3):232-7.
96. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in hypoglycaemia-prone type 1 diabetes: implications for NICE guidelines. *Pract Diabet Int* 2005;22:10-4.
97. Pickup J, Mattock 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. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):705.

98. 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 Feb;31 Suppl 2:S140-5.
99. 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 Jul;25(7):765-74.
100. Pickup JC, White MC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. *Lancet*. 1979 Oct 27;2(8148):870-3.
101. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1142-6.
102. 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.
103. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, Peterson GE, Mudaliar SR, Reinhardt RR. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2598-603.
104. Renner R, Pfützner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care*. 1999 May;22(5):784-8.
105. Retnakaran R, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: modeling predicted benefits in relationship to baseline A1c. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1835-6.
106. Ritholz MD, Smaldone A, Lee J, Castillo A, Wolpert H, Weinger K. Perceptions of psychosocial factors and the insulin pump. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):549-54.

107. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. INSERM, Section Nutrition, Le Vésinet, France. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr.* 1991 Jan;45(1):13-21.
108. Ronsin O, Jannot-Lamotte MF, Vague P, Lassman-Vague V. Factors related to CSII compliance. *Diabetes Metab.* 2005 Feb;31(1):90-5.
109. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1490-6.
110. Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Perriello G, Torlone E, Bolli GB. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem.* 2008 Feb;114(1):3-10.
111. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2005 Sep;22(9):1239-45.
112. Shalitin S, Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Horm Res.* 2008;70(1):14-21.
113. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crinó A. An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Jul-Aug;21(4):347-52.
114. St Charles ME, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther.* 2009 Mar;31(3):657-67.
115. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med.* 2006 Aug;23(8):900-6.
116. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, Haas L, Manamani J, Porcher R, Schmit C, Fontaine JP, Gautier JF. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab.* 2007 Apr;33(2):135-9.

117. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care*. 2001 Oct;24(10):1722-7.
118. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P. [Remission of severe hypoglycemic incidents in young diabetic children treated with subcutaneous infusion]. *Arch Pediatr*. 1996 Oct;3(10):969-76.
119. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
120. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, Yerushalmy Y, Raz I, Harman-Boehm I. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005 Aug;22(8):1037-46.
121. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1601-5.
122. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1079-87.
123. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):15-9.
124. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2355-60.
125. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2563-9.

126. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997 Mar;46(3):440-3.
127. Zisser H, Robinson L, Bevier W, Dassau E, Ellingsen C, Doyle FJ, Jovanovic L. Bolus calculator: a review of four "smart" insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Dec;10(6):441-4.
128. Arrêté du 6 août 2001 relatif aux titres Ier, II, III et IV de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. *JORF*. 2 oct 2001 ; 228 : 15498.
129. Arrêté du 10 novembre 2000 modifiant le titre Ier du tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif aux systèmes actifs pour perfusion à domicile. *JORF*. 19 nov 2000 ; 268 :18410-1.
130. Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. *JORF*. 25 août 2006 ; 196 : 12510.
131. Arrêté du 27 avril 2009 relatif à la radiation des pompes externes à insuline programmables à l'achat inscrites au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. *JORF*. 30 avril 2009;22:7325.
132. Avant Infu-Systems international : le point sur les pompes portables dans le monde. *Infu-Systèmes* 2002 ;2 (19) :14-15.

VU

NANCY, le 26 août 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 01 septembre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur O. ZIEGLER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 10 septembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

Objectif : Depuis l'obtention de sa prise en charge par l'Assurance Maladie en 2000, le traitement par pompe à insuline externe connaît un développement constant en France.

Le but de cette étude était d'évaluer, au long cours, le devenir des patients sélectionnés pour ce traitement intensif, en termes d'équilibre glycémique, d'accidents métaboliques et enfin de comorbidités associées.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective porte sur 101 patients diabétiques, initiés à la pompe externe, entre janvier 1998 et avril 2003, dans le service de diabétologie du CHU de Nancy. Le suivi a duré six ans, un an avant et cinq ans après l'initiation du traitement par pompe, c'est-à-dire 5272,2 patients-mois.

Résultats : Cinq ans après le début du traitement, l'HbA1c, initialement à 8.3%, diminue de 0.5%, le poids augmente de 2.4 kg et les doses d'insuline diminuent de 11.4%.

Par ailleurs les hypoglycémies sévères et les acidocétoses sont très rares pendant la durée de l'étude. En revanche la prévalence des complications a augmenté, notamment la neuropathie sensitivo-réflexe (+16%), la rétinopathie non proliférante (+15%) et l'insuffisance rénale minime ou modérée (+8%). Enfin les facteurs significativement associés à une valeur d'HbA1c < 7.5% à la fin de l'étude sont une valeur peu élevée d'HbA1c initiale et la pratique d'une auto-surveillance glycémique intensive.

Conclusion : Le traitement par pompe externe paraît fiable et efficace, lorsqu'il est utilisé de manière appropriée, associé à une éducation thérapeutique intensive et à un suivi continu.

Malgré ces résultats plutôt favorables sur le plan métabolique, la progression des complications à six ans reste élevée. Cela confirme l'importance d'une prévention sur le plan cardiovasculaire, en dépit du jeune âge des patients, identifiés pour certains comme étant à haut risque cardiovasculaire.

TITRE EN ANGLAIS

Outpatient external insulin pump therapy: retrospective analysis on 101 diabetes patients in Lorraine (France) followed one year before and five years after intensive therapy initiation.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2009

MOTS CLES:

Pompe à insuline externe, Insulinothérapie intensive, Diabète type 1, HbA1c, Contrôle glycémique, Suivi à long terme.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex