

QUELS DISPOSITIFS ET TECHNOLOGIES POUR LE PATIENT

DIABETIQUE ET LE DIABETOLOGUE ?

REVUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX : SYSTEMES

D'ADMINISTRATION

WHAT DEVICES AND TECHNOLOGIES FOR THE DIABETIC

PATIENT AND THE DIABETOLOGIST ?

REVIEW OF MEDICAL DEVICES: ADMINISTRATION SYSTEMS

C. Plessis⁽¹⁾, S. Yani⁽¹⁾, EM. Duplin⁽¹⁾, V. Philip⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Pharmacie des dispositifs médicaux stériles, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue Magellan, 33 604 Pessac cedex, FRANCE*

Auteur principal

PLESSIS Céline, Pharmacien Assistant Spécialiste

Pharmacie des dispositifs médicaux stériles, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue Magellan, 33 604 Pessac cedex, FRANCE

celine.plessis@chu-bordeaux.fr

Co-auteur

YANI Sami, Pharmacien Assistant Spécialiste

Pharmacie des dispositifs médicaux stériles, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue Magellan, 33 604 Pessac cedex, FRANCE

sami.yani.ext@chu-bordeaux.fr

DUPLIN Eve-Marie, Pharmacien Assistant Spécialiste

*Pharmacie des dispositifs médicaux stériles, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux,
avenue Magellan, 33 604 Pessac cedex, FRANCE*

evemarie.duplin@gmail.com

PHILIP Vincent, Pharmacien Praticien Hospitalier

*Pharmacie des dispositifs médicaux stériles, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux,
avenue Magellan, 33 604 Pessac cedex, FRANCE*

vincent.philip@chu-bordeaux.fr

Nom du service et de l'institution à qui le travail est attribué :

Pôle Pharmacie, Pharmacie des dispositifs médicaux stériles, Hopital Haut-Lévêque, CHU de
Bordeaux, avenue Magellan, 33 604 Pessac cedex, FRANCE

Mots clés : Diabète, Insuline, Administration par voie sous cutanée, Stylo à insuline, Auto-
injecteur, Micro-perfuseur, E-santé, Algorithme, Boucle fermée, Pompe à insuline

Keywords : Diabetes mellitus, Insulin, Administration cutaneous, Insulin pen, Auto-injector,
Microperfusor, eHealth, Algorithm, Closed loop, Insulin infusion system

RESUME

S'il y a un domaine où le dispositif médical a épousé le principe actif, c'est bien dans la diabétologie. Les dispositifs d'administration de l'insuline et analogues n'ont cessé d'évoluer au cours du temps. Auparavant très utilisées, les seringues à insuline ont laissé place aux stylos injecteurs réutilisables et aux stylos jetables de plus en plus perfectionnés. Les évolutions technologiques ont porté également sur les aiguilles à stylo : volonté d'améliorer le confort pour le patient et l'observance de son traitement ainsi que la sécurité des soignants. Nous aborderons enfin la pompe à insuline implantable et les pompes à insuline externes de type filaire ou non (pompe patch). Depuis les premières pompes à insuline mécaniques, des technologies plus pointues ont permis d'élaborer des dispositifs d'administration avec une composante électronique, une intelligence accrue avec une tendance à la miniaturisation. Après avoir présenté les avantages et les limites, nous verrons comment ces dispositifs peuvent contribuer à l'optimisation du traitement insulinique et à la sécurisation de la prise en charge du patient diabétique.

SUMMARY

If there is one area where medical device fits active substance, it is diabetology. Insulin delivery devices and similar products keep on evolving. Formerly widely used, insulin syringes have been replaced by reusable pens and disposable pens. Technological developments include also pen needles: desire for improving the comfort of the patient and the observance of their treatment as well as the safety of the medical staff. Finally, we will discuss implantable insulin pump and external insulin pump, wired or not (patch pump). Since the first mechanical insulin pump, more advanced technologies have made it possible to develop administration devices provided with an electronic component, increased intelligence with a tendency to miniaturization. We will list the advantages and the limitations then see in

which way these devices can optimize insulin treatment and help securing the caring of diabetic patients.

I. INTRODUCTION

L'insulinothérapie concerne à la fois les patients diabétiques de type 1 et de type 2. L'objectif de cet article est de présenter les principaux dispositifs médicaux utilisés pour administrer l'insuline. Après avoir présenté les voies d'administration de l'insuline les plus couramment utilisées ainsi que leurs données en termes de cinétique, nous verrons les différents dispositifs d'administration : des plus anciens tels que les seringues à insuline, aux plus évolués comme les pompes à insulines qui sont des dispositifs médicaux actifs. L'innovation dans ce domaine nous fait même envisager un véritable « pancréas artificiel » : association d'un système d'administration d'insuline connecté à un dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel et à un terminal qui héberge des algorithmes modulant le débit basal de la pompe à insuline. Enfin, nous verrons que d'autres pistes d'administration sont recherchées depuis ces dernières années.

II. LES VOIES D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE

2-1 Voie sous cutanée

La voie la plus couramment utilisée pour administrer l'insuline est la voie sous cutanée (SC) qui consiste à injecter l'insuline dans le tissu sous cutané entre le derme et le tissu musculaire. Ce tissu sous cutané est constitué d'un tissu adipeux qui a pour rôle l'isolation et la régulation thermique. Les cellules adipeuses, peu vascularisées, ont donc une activité métabolique faible. La résorption de l'insuline y est uniforme et prévisible puisqu'elle n'est pas sujette aux fluctuations du débit sanguin. A l'inverse, l'injection dans le tissu musculaire n'est pas recommandée en raison d'un réseau vasculaire dense dont le rôle est d'adapter la vascularisation sanguine en fonction des efforts musculaires. La vitesse de résorption de l'insuline dans ces conditions est donc fortement fluctuante et imprévisible, et pouvant être à l'origine d'hypoglycémies graves. De façon similaire, le derme est un tissu

conjonctif vascularisé participant également à la régulation de la température corporelle : la voie intradermique ne constitue pas une voie d'administration fiable pour l'injection d'insuline. (1)

Contrairement à l'épaisseur de la peau (épiderme + derme) qui présente une très faible variabilité interindividuelle, l'épaisseur du tissu sous cutané est fonction de différents critères : interindividuels (âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC)) mais aussi intra-individuels (site d'injection : la vitesse de résorption de l'insuline est décroissante selon que l'on administre au niveau de l'abdomen, des bras, des cuisses ou des fesses). (1) La mise en évidence d'une épaisseur constante de la peau chez tous les individus (2,0 à 2,5 mm) a permis de faire évoluer la longueur des aiguilles pour stylo à insuline avec une diminution jusqu'à 70% de sa dimension. L'utilisation d'aiguilles de plus courtes longueurs est un atout majeur dans la quête de l'optimisation de la technique d'injection comme nous le verrons par la suite. (1)

Bien que l'insulinothérapie par voie SC soit la plus communément pratiquée, elle ne constitue pas la voie la plus reproductible du profil physiologique de sécrétion insulinique (2). Ceci n'est pas sans inconvénients : variabilité d'absorption interindividuelle, barrière psychologique constituée par la phobie des administrations percutanées ou encore troubles de la répartition du tissu graisseux appelés lipodystrophies. On distingue parmi ces dernières les lipoatrophies (LA) et les lipohypertrophies (LH) qui sont respectivement une réduction ou une augmentation du tissu sous cutané. Tandis que les LA sont devenues exceptionnelles de par l'utilisation d'analogues d'insuline ; les LH sont encore très fréquentes chez les patients diabétiques. (3) Les facteurs de risques de la survenue des LH sont l'ancienneté du traitement, la réutilisation des aiguilles à insuline et l'absence de rotation des sites d'injection. En effet, les microtraumatismes provoqués par les injections itératives dans un même site de faible surface induisent une hypertrophie des adipocytes, à l'origine de tuméfactions ou indurations

inesthétiques. Au-delà du préjudice physique, les LH ont des répercussions sur l'efficacité de l'insulinothérapie : l'injection dans une zone de LH provoque une modification de la résorption de l'insuline entraînant une difficulté majeure à maîtriser la variabilité glycémique et exposant à un risque important d'hypoglycémies. (4)

2-2 Voie intra-péritonéale

La voie intra-péritonéale (IP) consiste en l'administration d'insuline directement dans la cavité péritonéale au plus proche du foie assurant une absorption essentiellement portale. Cet effet de premier passage hépatique permet d'obtenir un profil pharmacocinétique de l'insuline administrée semblable à celui de l'insuline endogène : plus rapide et plus reproductible que la voie SC. (2)

Le recours à la voie IP concerne particulièrement les patients diabétiques de type 1 non équilibrés par une insulinothérapie sous cutanée à multi-injections, ainsi que de rares patients résistants à l'insuline sous-cutanée. (5)

2-3 Voie intra-veineuse

Enfin, dans les situations d'urgence, de sepsis ou d'inflammation sévère, l'injection par voie intra-veineuse (IV) de l'insuline présente les avantages d'une biodisponibilité de 100% de la thérapeutique administrée et d'une rapidité d'action. Néanmoins, la nécessité d'une surveillance rapprochée de la glycémie ne permet pas une administration IV sur du long terme. (2)

III. LES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE

3-1 La seringue à insuline

Les seringues à insuline sont des dispositifs médicaux à usage unique, classe IIa, qui permettent l'administration d'insuline par voie sous-cutanée. Elles présentent l'avantage de pouvoir injecter un mélange de deux insulines en simultanée (une insuline rapide ou ultra-rapide associée à une insuline intermédiaire). (6)

Les seringues à insuline actuellement commercialisées existent sous 3 volumes (0,3 mL, 0,5 mL et 1 mL) et sont graduées en unités insuline (UI). Elles sont dédiées à l'administration d'insulines dites U-100, c'est-à-dire ayant une concentration de 100 UI/mL. La couleur orange de leur capuchon répond à la norme ISO 8537 : 2016. (7)

Par ailleurs, en raison de l'existence d'insuline à double ou triple concentration (200 UI/mL ou 300 UI/mL), il ne faut pas prélever directement avec une seringue dans un stylo ou dans une cartouche d'insuline. Ces insulines hyper concentrées ont fait l'objet de signalements d'erreurs avérées et font parties de la liste des *Never Event* de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). (8) Après la commercialisation de l'insuline rapide Lispro 200 UI/mL HUMALOG KWIKPEN™, l'autorité sanitaire a émis des recommandations auprès des professionnels de santé en 2015, qui ont été reprises par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) la même année. (9–11) Puis une note d'information destinée aux patients a été élaborée en 2018 à la demande de l'ANSM dans le cadre de mesures additionnelles de réduction du risque. (12)

Afin de prévenir le risque d'accidents exposant au sang (AES), les fabricants ont mis au point des seringues à insuline sécurisées. La plupart d'entre elles présentent une **sécurisation active**, c'est-à-dire qu'elles requièrent une action du soignant. Dans ce cas, la mise en sécurité se fait de façon manuelle et irréversible avec le recouvrement de l'aiguille par un bouclier comme par exemple les gammes SafetyGlide™ de BECTON DICKINSON, Magellan™ de CARDINAL HEALTH, ou encore Sol-Guard™ de DIDACTIC. (13–15). Les

seringues de la gamme Sol-Care™ de DIDACTIC nécessitent de pousser le piston au-delà du zéro dans la prolongation de l'action d'injection pour enclencher l'aiguille sur le piston. (15) Le retrait du piston jusqu'à la butée assure alors la sécurisation définitive du dispositif. Il existe également sur le marché des seringues à insuline avec une **sécurisation semi-automatique** telle que la gamme Vanish point™ de OWEN MUMFORD où une pression supplémentaire sur le piston en fin d'injection déclenche la rétraction de l'aiguille (mécanisme de ressort comprimé) et sa mise en sécurité irréversible. (16,17)

3-2 Les stylos à insuline et à analogue GLP-1

Depuis les années 90, des stylos à insuline ont été développés. Il est important de distinguer les deux types de stylos injecteurs disponibles. Ainsi, il existe des stylos jetables pré-remplis ayant le statut de médicament et dotés d'une autorisation de mise sur le marché et des stylos rechargeables réutilisables marqués CE, dispositif médical de classe IIb, destinés à recevoir de l'insuline sous forme de cartouches pré-remplies.

Tous permettent une administration d'insuline par voie sous cutanée et se composent notamment d'un support pour aiguille à insuline, d'une cartouche d'insuline intégrée au stylo pré-rempli ou à placer dans le porte cartouche d'un stylo réutilisable, d'un sélectionneur de dose et d'un bouton poussoir, appelé également piston, pour déclencher l'injection.

Depuis les premiers stylos, des évolutions sont apparues comme l'amélioration de la souplesse du piston requérant moins de force lors de l'injection ce qui assure davantage de confort et de précision d'administration. (18) L'ajout d'un écran digital sur certains stylos réutilisables est un autre exemple d'évolution : il affiche la dose administrée et le délai entre les injections. (19) Le développement de stylos à insulines hyperconcentrées (200 UI/mL et 300 UI/mL), a permis de diminuer le volume à injecter chez le diabétique pouvant nécessiter de fortes doses d'insuline. (20) A l'inverse, la commercialisation de stylos jetables et

réutilisables avec des paliers d'incrémentations de 0.5 UI au niveau du sélectionneur de dose, trouve un intérêt en pédiatrie où les doses administrées sont parfois très faibles.

Pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2, la thérapeutique peut faire intervenir des analogues du récepteur glucagon-like peptide-1, dits **analogues de GLP-1** et conditionnés en stylos pré-remplis jetables multi dose ou mono dose. Ces derniers présentent l'avantage d'une longue durée d'action des analogues GLP-1. Ils peuvent présenter des schémas d'administration divers : quotidienne, bi-quotidienne ou hebdomadaire. Comme pour les stylos à insuline, l'administration des analogues GLP-1 se fait par voie sous-cutanée, dans les mêmes sites d'injection. Le stylo Trulicity™ de chez LILLY est un dispositif d'administration mono dose prêt à l'emploi qui a la particularité d'incorporer une aiguille d'injection de 5 mm se rétractant de façon automatique et sécurisant l'injection. (18)

A partir du référentiel du *Forum for Injection Techniques and Therapy: Expert Recommendations* (FITTER) (3), la société francophone du diabète (SFD) a élaboré des **référentiels de bonnes pratiques** (6) pour les injections à l'aide de stylo à insuline. Elle préconise l'utilisation d'aiguille pour stylo de longueur 4 mm en ville et dans les services d'éducation thérapeutique de diabétologie. Cette longueur est suffisante pour traverser la peau et éviter le risque d'injection en intramusculaire. Dans les établissements de santé, des aiguilles de 5 mm sécurisées sont recommandées pour prévenir les risques d'AES.

Pour préserver la qualité de l'état cutané et prévenir la formation de lipodystrophies, une **rotation des sites d'injection** doit être effectuée. Les injections dans une zone lipodystrophique sont à éviter car la cinétique de résorption de l'insuline est modifiée et son absorption imprévisible. (3,6,21)

Au moment de la préparation de l'injection, il est important de connecter **l'aiguille dans l'axe du stylo** pour éviter une torsion de celle-ci, de bien **homogénéiser les stylos d'insuline mixte**

et de réaliser une **purge du stylo** systématiquement avant chaque injection (visualisation d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille). (6)

A propos du **pli cutané** : il consiste à soulever délicatement la peau sans emmener le muscle. Il doit être maintenu jusqu'au retrait de l'aiguille (Figure 1). Un pli cutané doit être systématiquement réalisé lors de l'utilisation d'aiguilles de longueur supérieure ou égale à 5 mm. Par ailleurs, il est également recommandé de procéder à l'injection avec un pli cutané en cas d'utilisation d'aiguille de 4 mm chez les patients minces ou chez les enfants de moins de 6 ans. (1,6)

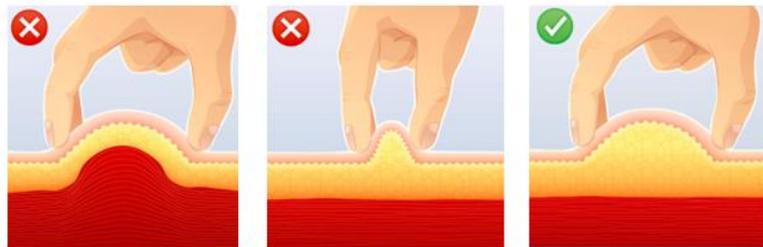


Figure 1: Réalisation d'un pli cutané (13)

Enfin, l'injection doit se faire de façon perpendiculaire à la surface de la peau, sans forcer sur le stylo au risque d'administrer dans le tissu musculaire. La pression sur le piston doit être maintenue pendant 10 secondes afin d'éviter les fuites d'insuline et de s'assurer de l'administration de la dose complète. L'aiguille doit être retirée avant de relâcher le bouton presseur : sinon des gouttelettes de sang pourraient être aspirées dans la cartouche. (3,6)

Toutes ces recommandations mettent en avant la nécessité d'une éducation thérapeutique du patient de façon pluridisciplinaire, pour optimiser la prise en charge du patient diabétique. (22)

Certains industriels ont développé des **accessoires** qui s'adaptent aux stylos à insuline commercialisés. Il existe par exemple des capuchons minuteur (Timesulin™, ALPHADIAB) qui affichent le délai depuis la dernière injection, ou encore, des capteurs intelligents connectés par Bluetooth™ à une application mobile, qui mémorise l'historique des injections (Mallya™, BIOCORP). (23,24) Dans un futur proche, des stylos à insuline eux-mêmes pourront être connectés par technologie Bluetooth™ ou via une clé USB intégrée au stylo.

3-3 Aiguilles pour stylos à insuline

Depuis leur apparition, les aiguilles pour stylo à insuline ont aussi évoluées sur deux critères principaux : la longueur et le diamètre interne.

Les données cliniques sur l'épaisseur de la peau et les connaissances relatives à la qualité d'une injection d'insuline ont permis notamment de commercialiser des aiguilles de longueur 4 mm et 5 mm qui contribuent à une meilleure maîtrise de la profondeur d'injection (Figure 2). Ces longueurs sont aujourd'hui celles recommandées pour cibler le tissu SC. L'atout majeur de leurs utilisations est la prévention de l'injection en IM à l'origine d'une douleur à l'injection et surtout d'une résorption anarchique de la thérapeutique exposant à un risque d'hypoglycémies. L'insulinothérapie du patient diabétique a différents objectifs parmi lesquels : la recherche d'un équilibre glycémique avec la diminution de l' HbA1c et la prévention de la complication majeure du diabète qu'est l'hypoglycémie. Enfin, la longueur raccourcie des aiguilles permettent une diminution de l'effet anxigène lié aux administrations percutanées et ont favorisé à la diversification des sites d'injection (rotation des sites). (1)

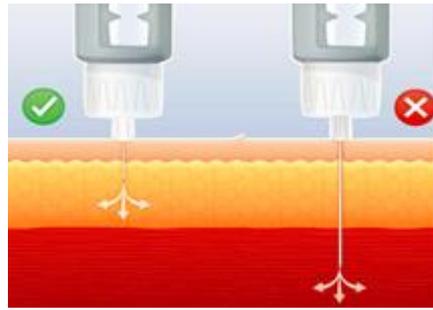


Figure 2 : Schéma des injections avec des aiguilles de longueurs différentes avec et sans pli cutané (13)

Comme pour les seringues à insuline, différents types **d'aiguilles sécurisées** sont commercialisées. OWEN MUMFORD propose une gamme avec une sécurisation active où l'aiguille est recouverte par un bouclier après activation par le soignant, et cela de façon unimanuelle et irréversible : gamme Ateria SafeControl™. (17) Les autres aiguilles pour stylo, actuellement sur le marché, sont sécurisées de façon passive avec un déclenchement automatique de la sécurisation et l'apparition d'indicateurs visuels de mise en sécurité (YPSOMED, gamme MyLife Clickfine AutoProtect™) ou la disparition de ces mêmes indicateurs (MEDTRUST, gamme Wellion Protect Pro™). (25,26) Enfin, certaines aiguilles proposent un double système de protection automatique « côté patient » et « côté stylo » (BECTON DICKINSON, gamme Autosshield Duo™). (13) Pour les patients diabétiques en ville, des aiguilles non sécurisées sont délivrées par les officines ; toutefois, certaines peuvent être munies d'un désadaptateur dans lequel l'aiguille sera clipsée afin d'être déconnectée du stylo et jetée de façon sécurisée (OWEN MUMFORD, gamme Unifine Pentips Plus™). (17) A l'inverse des aiguilles sécurisées, les aiguilles non sécurisées sont remboursées en ville par la sécurité sociale.

Les aiguilles pour stylo sont des dispositifs médicaux stériles à usage unique, de classe IIa : leur **réutilisation** expose notamment au risque infectieux et constitue un des facteurs qui favorise la formation des lipohypertrophies. Lors de la première utilisation, l'aiguille peut

s'émousser ce qui risque de générer des douleurs en cas de réutilisation. La cristallisation de résidus d'insuline dans la lumière interne de l'aiguille risque d'entraîner l'obstruction partielle de l'aiguille et une administration imprécise. (3,4)

La seconde évolution sur les aiguilles porte sur l'élargissement de la **lumière interne de l'aiguille** sans modification du diamètre externe (norme ISO 9626 : 2016). Cela permet la réduction de la pression lors de l'injection, d'optimiser le débit tout en limitant la douleur et en facilitant l'utilisation. Ces aiguilles sont dites haut débit paroi extra-fines. (22,27)

IV. LES DISPOSITIFS ACTIFS D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE

Le patient diabétique 1 ou 2 sous pompe à insuline externe doit faire l'objet d'une **prise en charge multidisciplinaire**. Le diabétologue assure le suivi du patient, il pose l'indication de mise sous pompe (diabétique de type 1 ou de type 2 non équilibré sous multi-injections). L'éducation thérapeutique du patient doit être assurée par un centre initiateur de pompes où une équipe multi professionnelle (médecin spécialiste en endocrinologie et métabolisme, infirmier, diététicien...) est présente. Les prestataires de santé mettent à disposition la pompe et les consommables associés. Ils assurent le suivi du traitement à domicile en relation avec le diabétologue. Les officines délivrent sur prescription médicale du diabétologue les insulines et analogues et peuvent délivrer également les capteurs de glucose aux patients.

4-1 Les pompes à insuline externe

Quelle que soit le type de pompe, elles administrent toutes de l'insuline rapide ou analogue d'insuline rapide, par voie sous cutanée. Comme pour les stylos à insuline, il est recommandé de procéder à la rotation des sites d'injection, même si le patient positionne

préférentiellement le cathéter d'administration au niveau de l'abdomen (zone d'absorption la plus rapide). Les pompes sont programmables. Un moteur pousse un piston pour administrer l'insuline selon le débit basal programmé. Des bolus sont gérés à la demande des patients en fonction des besoins. Elles ont une fonction de mémorisation et elles sont de poids variables de 25 à 120 grammes.

- Il existe deux types de pompes à insuline externes : les pompes filaires qui utilisent une tubulure reliée à un cathéter, les pompes sans tubulure, dites pompes patch. Malgré la tendance à miniaturiser les pompes externes filaires, les patients semblent, porter davantage leur choix sur les pompes patch en raison de leur discrétion et praticité (28)

4-1-1 La pompe patch

En 2019 seule la **pompe patch** Omnipod™ de chez INSULET (classe IIb) est commercialisée en France. Cette pompe aussi appelée POD est à usage unique. Sa durée de port est de 3 jours : durée pendant laquelle elle ne devra pas être déconnectée. Son réservoir peut contenir jusqu'à 200 UI d'insuline 100 UI/mL à action rapide, ce qui limite son utilisation aux patients insulino-requérant ayant des besoins journaliers inférieurs à 60 UI/j. L'administration d'insuline hyperconcentrée permettrait d'élargir la population cible. L'administration se fait au moyen d'une canule souple en téflon insérée de façon tangentielle à l'aide d'un système automatique intégré dans la pompe. La télécommande, est dotée d'un lecteur de glycémie qui communique par radiofréquence avec la pompe. (29) La perspective d'évolution s'oriente vers la boucle de type « semi-fermée » ou « fermée » lorsque la pompe sera couplée par communication Bluetooth™, avec un système de mesure en continu du glucose et un terminal avec algorithme de modulation du débit basal de perfusion.(28) Ayant obtenu son remboursement en 2019 (30), cette pompe séduit par la réduction des

manipulations et son faible encombrement (absence de tubulure). Mais outre le faible volume du réservoir, l'inconvénient de ce dispositif à usage unique est son impact écologique : 3 circuits pour respecter la sélectivité du tri (pile, réservoir d'insuline et canule exposée au sang du patient) (31)

4-1-2 Les pompes à insuline externes filaires

Les pompes externes filaires ont des **réservoirs** à insuline de contenance variable (de 160 UI à 315 UI) et de différents formats (cartouche à remplir soi-même à partir de flacon d'insuline ou cartouche pré-remplie) selon les types de pompes et de fournisseurs. La tubulure, ou set de perfusion, ou **micro-perfuseur**, est le dispositif qui relie la pompe au cathéter d'administration sous cutané. Il se fixe sur le réservoir au moyen d'une connectique captive ou luer lock et se prolonge d'une tubulure de perfusion dont la longueur est comprise entre 30 à 110 cm selon les dispositifs. Cette tubulure doit être exempte de PVC incompatible avec l'insuline lipophile qui se fixe dessus. Certaines tubulures de micro-perfuseur ont une lumière interne de forme étoilée pour prévenir les plicatures et il existe des tubulures mobiles ou déconnectables du cathéter. A l'extrémité distale de la tubulure, le cathéter est maintenu à la surface cutanée du patient par un adhésif. Ce cathéter peut être mis en place à l'aide d'un dispositif d'insertion automatique avec aiguille en acier qui vient percer la peau.

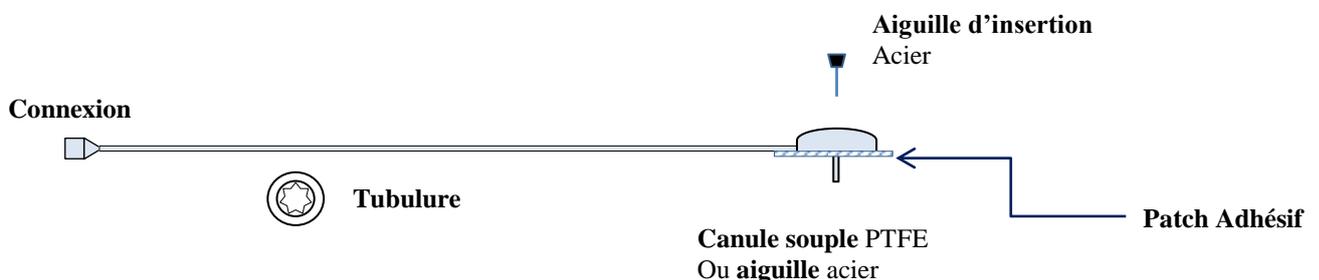


Figure 5 : schéma d'un micro-perfuseur

Parmi les **cathéters du micro-perfuseur**, on distingue :

- les cathéters à canule souple en PTFE-Téflon™ qui s'ajuste aux mouvements du corps. Ils se changent tous les 3 jours. La canule peut être d'insertion perpendiculaire (première intention) ou tangentielle (angle variable de 20 à 45°, plutôt pour des patients ayant une vie active ou un tissu sous-cutané peu épais, en raison de la meilleure maîtrise de la profondeur d'insertion).
- les cathéters à aiguille fine en acier inoxydable, principalement destinés aux patients allergiques au PTFE-Téflon™. Ils se changent tous les 2 jours.

L'avenir du marché concerne des pompes qui utilisent des algorithmes apprenants et prédictifs de type « arrêt avant hypoglycémie » (ex. pompe MiniMed 640G™). L'algorithme suspend de façon temporaire et automatique l'administration d'insuline en cas d'hypoglycémie ou de risque imminent d'hypoglycémie. La pompe MiniMed 670G™ a obtenu le marquage CE avec un algorithme qui prévient et protège des hypoglycémies et des hyperglycémies. Mais les algorithmes ne permettent pas encore de détecter certains types d'événements de type activité sportive, prise de repas inopiné, émotions fortes.... (28,32)

4-2 La pompe à insuline implantable

La pompe à insuline (référence MMT-2007D) est un dispositif médical implantable actif, utilisé chez certains patients diabétiques de type 1. Elle est insérée dans la paroi abdominale du patient et permet la diffusion d'insuline dans la cavité péritonéale. Seule l'insuline INSUMAN IMPLANTABLE™, à concentration de 400UI/mL (U-400) de chez SANOFI peut être administrée par cette pompe en raison de sa stabilité pendant 45 jours à 37°C.

L'ensemble du système comprend le boîtier ou pompe, un cathéter d'accès latéral et une télécommande de programmation.

La **pompe** est contenue dans un boîtier en titane radio opaque de 131g. Parmi ses différents composants, elle comporte notamment un réservoir de 6 000 UI d'U-400 maintenu en pression négative (prévention du risque de fuites d'insuline ultra concentrée à risque d'hypoglycémies sévères), un transducteur sonore émettant des impulsions sonores et une pile au lithium dont la durée de vie est de 6 à 10 ans.

Le **cathéter à port d'accès latéral** est lui aussi radio-opaque et se compose d'une partie proximale sous cutanée avec un connecteur verrouillable à raccorder à la pompe et une partie distale intrapéritonéale dont il existe deux longueurs fonction de la corpulence du patient (court de 10,2 cm ou long de 17,7 cm). Les deux parties sont reliées par un port d'accès latéral utile pour les procédures non chirurgicales.

Le **programmeur** communique avec la pompe par radiofréquence. Il permet des programmations similaires aux pompes externes (basal/bolus, évènements, alarmes...) et d'interroger les données mémorisées et l'historique de l'administration d'insuline ainsi que des évènements personnels du patient (repas, activité physique, etc...). (32)

Enfin, des **accessoires de remplissage** sont commercialisés ainsi qu'une **solution de rinçage** (soude 0.1 molaire) utilisée pour l'élimination des agrégats d'insuline formés. Les procédures de remplissage (en général tous les 45 à 60 jours) et de rinçage (systématique tous les 9 mois) requièrent la présence simultanée d'un médecin et d'une infirmière. Ces actes sont réalisés en hospitalisation de jour. (34)

La société MEDTRONIC a annoncé un arrêt de la production de la pompe pour le 2^{ème} semestre 2020. Or ce dispositif médical est pourtant vital pour certains patients résistants ou intolérants aux traitements par voie sous cutanée. Dans ce contexte, la Direction Générale des Soins a réuni en Septembre 2019 des membres du Collectif des diabétiques implantés, les représentants de la Fédération française des diabétiques, les sociétés MEDTRONIC et SANOFI ainsi que des diabétologues afin de définir des actions à mener. MEDTRONIC et l'ANSM se sont engagés respectivement à rechercher des repreneurs. (35)

V. DES PISTES POUR D'AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

Au-delà des nouveaux dispositifs précédemment cités, d'autres voies d'administration sont également testées mais les résultats ne sont pour l'instant pas satisfaisants.

Par exemple, une insuline inhalée a obtenu l'AMM en 2006 mais celle-ci a été abrogée après 1 an en raison de la suspicion d'un potentiel carcinogène au niveau pulmonaire. (36)

Dernièrement, le Lancet a publié une étude comparative randomisée d'une insuline per os versus de l'insuline sous-cutanée. Elle n'a pas montré de différence significative sur l'équilibre glycémique mais elle soulève la problématique de production à grande échelle de fortes doses d'insuline orale. (37)

CONCLUSION

Les dispositifs médicaux utilisés en diabétologie ont évolué au cours de ces dernières années avec pour premiers objectifs l'optimisation de la prise en charge du patient et une sécurisation de l'administration d'insuline. Les avancées technologiques dans le domaine de la diabétologie sont nombreuses et ouvrent des perspectives pour le traitement de cette pathologie chronique qui touche plus de 3 millions de français. La mise au point de DM connectés permet au patient d'être acteur de sa santé, mais le développement de ce qu'on

appelle la « e-santé » n'est pas sans questionnements relatifs par exemple à la protection et la confidentialité des données de santé. Enfin, le développement de la télémédecine en diabétologie ne doit pas se faire sans accompagnement des soignants qui auront toujours un rôle crucial dans la prise en charge du patient. (38,39)

BIBLIOGRAPHIE

1. Strauss K, Halimi S. Le tissu sous-cutané et l'insuline : Une cohabitation délicate Revue de la littérature. Médecine Mal Métaboliques. juill 2015;9(5):504-13.
2. Reix N, Rox S, Sigrist S, Jeandidier N. Insulinothérapie : les alternatives physiologiques à la voie sous-cutanée. Med Clin Endocrinol Diabète - Confront Endocrinol-Diabétologie Sud Franciliennes. mars 2012;6-11.
3. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin Proc. sept 2016;91(9):1231-55.
4. Halimi S, Frumy F. Un problème persistant : la réutilisation des aiguilles et son lien avec les lipohypertrophies. Médecine Mal Métaboliques. oct 2018;12(6):516-9.
5. de La Haye Saint Hilaire D, Moreau F, Sigrist S, Pinget M, Jeandidier N. Insulinothérapie : insuline ou analogues ? Injection ou perfusion ? Boucle ouverte ou boucle fermée ? Médecine Nucl. oct 2010;34(10):583-8.
6. Société Francophone du Diabète Paramédical (SFD). Référentiel de bonnes pratiques actualisées. Surveillance glycémique et technique d'injection d'insuline et des analogues du GLP1 [Internet]. 2017 [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf
7. Association française de normalisation (AFNOR). Seringues à insuline, stériles, non réutilisables, avec ou sans aiguille. Norme ISO 8537:2016 [Internet]. 2016 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/05/60510.html>
8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les événements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
9. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Lettre aux professionnels de santé - Humalog (Insuline lispro), solution injectable en stylo prérempli - nouvelle concentration à 200 UI/mL : Attention aux risques d'erreurs [Internet]. 2015 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Humalog-Insuline-lispro-solution-injectable-en-stylo-prerempli-nouvelle-concentration-a-200-UI-mL-Attention-aux-risques-d-erreurs-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
10. European Medicines Agency (EMA). Guidance on prevention of medication errors with high-strength insulins [Internet]. 2015 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/insulins-high-strength-guidance-prevention-medication-errors_en.pdf
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Note d'information destinée au patient : Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ (insuline

lispro), solution injectable en stylo prérempli : information importante de sécurité [Internet]. 2018 [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Insuline-lispro>

12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Mesures additionnelles de réduction du risque [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1#paragraph_139517](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1#paragraph_139517)
13. BECTON DICKINSON. Documentation technique.
14. CARDINAL HEALTH. Documentation technique.
15. DIDACTIC. Documentation technique.
16. Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux (GERES). Guide des matériels de protection [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.geres.org/materiels/>
17. OWEN MUMFORD. Documentation technique.
18. LILLY. Documentation technique.
19. NOVONORDISK. Documentation technique.
20. SANOFI. Documentation technique.
21. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* oct 2013;39(5):445-53.
22. Halimi S, Durain D. Les principales recommandations du nouveau référentiel international de la technique d'injection : le point de vue du diabétologue et le point de vue de l'infirmière. *Médecine Mal Métaboliques.* sept 2017;11(5):398-402.
23. ALPHADIAB. Documentation technique.
24. BIOCORP. Documentation technique.
25. YPSOMED. Documentation technique.
26. MEDTRUST. Documentation technique.
27. Association française de normalisation (AFNOR). Tubes d'aiguilles en acier inoxydable pour la fabrication de matériel médical — Exigences et méthodes d'essai. Norme ISO 9626:2016 [Internet]. 2016 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/04/60480.html>
28. Dumery S. Traitement innovant du diabète : à la recherche du « pancréas artificiel » [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur:

<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/pancreas-artificiel>

29. INSULET. Documentation technique.
30. MINISTERE DES FINANCES ET DES COMPTES PUBLICS, MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Arrêté du 19 février 2016 portant inscription de la pompe à insuline externe sans tubulure extérieure MYLIFE OMNIPOD de la société YPSOMED SAS au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. JORF n°0045 texte n°18. févr 23, 2016.
31. Pinget M. Les nouvelles pompes à insuline [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. 2016 [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/blog/les-nouvelles-pompes-a-insuline/>
32. MEDTRONIC. Documentation technique.
33. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 3 oct 2019;16(10):845-53.
34. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) - MINIMED 2007D. 2016 mai p. 26.
35. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Point d'information : Arrêt de fabrication de la pompe implantable Medtronic MiniMed (MIP) : retour sur la réunion de consultation du 12 septembre 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Arret-de-fabrication-de-la-pompe-implantable-Medtronic-MiniMed-MIP-retour-sur-la-reunion-de-consultation-du-12-septembre-2019-Point-d-information>
36. Gatto NM, Koralek DO, Bracken MB, Duggan WT, Lem J, Klioze S, et al. Lung Cancer-Related Mortality With Inhaled Insulin or a Comparator: Follow-Up Study of patients previously enrolled in Exubera Controlled Clinical Trials (FUSE) Final Results. *Diabetes Care*. sept 2019;42(9):1708-15.
37. Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, Heise T, Zijlstra E, Plum-Mörschel L. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 mars 2019;7(3):179-88.
38. Jeandidier N, Bahougne T, Meyer L. Technologies au service du patient diabétique et du diabétologue. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2018;12(2):215-9.
39. Joubert M. Les nouvelles technologies dans le parcours de soins. *Médecine Mal Métaboliques*. févr 2017;11(1):55-7.

Déclaration de liens d'intérêt : aucun