



Le diabète, ces dernières années... Quelle évolution ?

Au début du XXème siècle : Le traitement du diabète se résume à un régime alimentaire (Piozzy : régime riche en sucres, pour compenser la perte urinaire, Bouchardat : diminuer la ration de sucre jusqu'à disparition de la glycosurie ou Naurryn : des périodes de jeun), à de l'exercice physique. Sont alors considérés comme des hydrates de carbone : l'avoine en bouillie, les bananes, le régime lacté, la cure de riz et les pommes de terre.

- 1921 :** Le Roumain Nicolas Paulesco découvre l'insuline.
- 1922 :** Les premières injections d'extraits pancréatiques sauvent Leonard Thompson, un canadien de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma. L'année suivante, le prix Nobel de médecine est décerné à Banting et Mac Leod. Banting le partage avec Best, Mac Leod avec Collip. La substance extraite des îlots est appelée insuline (du latin insula = île).
- 1936 :** La NPH (Neutral Protamine Hagedorn ou insuline isophane) est préparée chez Nordisk par additions de protamines à l'insuline. Cette préparation sera remplacée en 1952 par l'insuline lente, préparée avec du zinc.
- 1938 :** Création en France de l'Association Amicale des Diabétiques par le Dr Delmarre. Elle deviendra Association Française des Diabétiques en 1946 grâce à Maître Paz, son premier président diabétique.
- 1941 :** Bayer (alors encore sous le nom de Miles) développe le Clinitest®, un comprimé, qui placé dans un tube à essai sec et propre avec 5 gouttes d'urine et 10 gouttes d'eau, indique au bout de 30 secondes, selon une échelle colorimétrique, une valeur en nombre de croix ou en g/l. Il est rapidement suivi par le comprimé Acetest® qui indique l'acétonurie (acétone dans les urines). Ce système sera utilisé jusqu'au début des années 1970.
- 1950 :** Création de l'IDF (Fédération Internationale du Diabète) cofondée par l'AFD.
- 1953 :** Le Pr Henri Lestradet part en camp sous tente avec 12 enfants diabétiques. Ils sont initiés à l'auto surveillance et à l'auto traitement avec une alimentation normale. Les tests urinaires sont pratiqués grâce à des poudres Clino-Réactif qu'il a élaborées. Il fonde en 1956 l'école du diabète.
- 1957 :** Le Français Jean Sterne, diabétologue, est le premier à essayer la Metformine sur les humains pour le traitement du diabète, il invente le nom Glucophage® (mangeur de glucose) pour le médicament.
- 1963 :** Le Dr Arnold Kadish de Los Angeles conçoit la première pompe qui délivre à la fois de l'insuline et du glucagon. Il la porte comme un gros sac à dos de 60 litres.
- Première campagne pour l'insertion des enfants diabétiques dans les écoles.
- 1964 :** Bayer lance le Dextrostix®, la première bandelette réactive pour le contrôle de la glycémie. C'est depuis cette date qu'on utilise les termes "Faire un dextro".
- L'Assurance Maladie prend en charge le traitement du diabète.
- 1965 :** Un article paraît dans une revue spécialisée américaine au sujet du Dextrostix®, la première bandelette réactive permettant de mesurer le taux de glucose. Il s'ensuit une controverse sur les dangers des tests d'auto diagnostic dans le cadre du diabète. Des diabétologues américains renommés s'opposent catégoriquement aux tests d'auto diagnostic.
- 1966 :** Les Dr Richard Lillche et William Kelly de Minneapolis (USA) réussissent la première greffe du pancréas.
- 1967 :** On passe du mélange d'insuline de porc et d'insuline de bœuf utilisé jusqu'alors à l'isolation d'insuline pure, de porc ou de bœuf. Comme l'insuline de porc ne se différencie de l'insuline humaine que par un

acide aminé, elle est mieux tolérée. Grâce à une nouvelle amélioration de la purification de l'insuline, on peut considérablement réduire l'incidence des résistances et des réactions allergiques.

1969 : La société Bayer introduit le premier appareil de mesure de la glycémie transportable.

Certains emplois de la fonction publique sont ouverts aux adultes diabétiques, à l'exception de l'enseignement, de la conduite et de la sécurité pour les patients insulino-traités.

1973 : La première greffe rein et pancréas est réalisée à l'Hôpital universitaire de Zurich.

Les recherches sur les impuretés de l'insuline tirées des animaux entraînant la formation d'anticorps débouchent sur la mise au point par Novo d'une insuline "monocomposée" (insuline MC) plus pure.

La première feuille des équivalents est imprimée en Suisse par le Dr Bernard Curchod (CHUV Lausanne). Elle permet aux diabétiques de composer ses repas en alternant des aliments dont la quantité de glucides est similaire.

1974 : La guillotine, comme l'appelaient les diabétiques, est mise sur le marché par AMES. L'Autolet® est premier auto piqueur contenu dans une sorte de galet de 5 cm de diamètre qui permet d'obtenir une goutte de sang au bout du doigt en laissant paraître la pointe se diriger vers la peau à écharper.

1977 : L'HbA1c est testée dans les laboratoires d'analyses.

L'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD) est fondée et regroupe des pédiatres autour de l'école du diabète.

1978 : Le modèle AutoSyringe®, aussi connu comme la brique "Big Blue", est la première pompe commerciale mais elle n'est pas étalonnée pour l'insuline (utilisée pour les anti-douleurs). L'excitation se répand dans la communauté médicale et plusieurs entreprises commencent à promouvoir le développement des pompes à insuline. Cependant, beaucoup de ces pompes n'ont pas les contrôles nécessaires pour assurer l'administration d'insuline en toute sécurité. Certains modèles requièrent l'utilisation d'un tournevis pour les bolus. L'ajustement du débit se fait en modifiant les rapports de mélange de l'insuline et du chlorure de sodium. La thérapie par pompe est alors réservée seulement pour les cas les plus difficiles à gérer.

Alors que l'Haemo-Glukotest® existe depuis 1968 en Allemagne, il sort sur le marché français une version améliorée l'Haemo-Glukotest 20-800 qui permet enfin aux patients de contrôler leur diabète en utilisant une bandelette colorimétrique entre 20 et 800 mg/dl.

Les seringues en plastique à usage unique apparaissent sur le marché. Auparavant des seringues en verre et des "pieux" étaient utilisés pour l'injection. La stérilisation passait par la casserole d'eau bouillante et certains affûtaient les aiguilles pour qu'elles fassent moins mal.

1979 : Imaginant déjà le pancréas artificiel, la première pompe implantée est posée. Il s'agit d'un boîtier disposé sous la peau, dans une poche, au niveau de la paroi abdominale relié au péritoine par un cathéter allant dans le péritoine lui est relié, La programmation se fait par le patient grâce à une télécommande. Le remplissage se fait tous les 45 jours à 3 mois environ selon les besoins en insuline, le réservoir contenant 6000 unités. Sa durée de vie est de 7 à 10 ans.

1980 : La première vraie pompe à insuline est présentée en Allemagne. La pompe Promedeus de la société Siemens est étalonnée sur l'insuline et délivre un débit de base constant. Il existe ce que l'on appelle de l'insuline humaine, alors que le traitement se composait jusque là exclusivement d'insulines animales. L'insuline humaine est obtenue à partir de deux procédés de production : 1. Production semi-synthétique par biotechnologie à partir d'insuline de porc. L'insuline humaine diffère de l'insuline porcine par un seul acide aminé. Grâce à l'échange de cet acide aminé, on produit de l'insuline humaine à partir de l'insuline porcine par biotechnologie. 2. Production d'insuline recombinée grâce au génie génétique. Ce type de production de l'insuline ne dépend pas de la matière première animale, ce qui réduit considérablement les coûts. On utilise un ADN de synthèse. La biosynthèse se fait grâce à des bactéries (*Escherichia coli*) ou à une levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

Les seringues à insuline à usage unique sont désormais livrées avec une aiguille sertie.

- 1981 :** Le Pr David Jenkins de la faculté de médecine de Toronto balaie les vieilles notions de « sucres simples » et « sucres complexes » pour les remplacer par celle d'index glycémique.
- 1982 :** Les laboratoires Eli Lilly mettent sur le marché l'Humulin®, première insuline humaine produite par recombinaison de l'ADN.
- 1983 :** Une variante des bandelettes à lecture directe Haemo-Glukotest 20-800R® permet l'utilisation du premier lecteur de glycémie, le Reflolux®).
- 1984 :** La pompe à insuline Hoechst MRS1-Infusor® est mise sur le marché. Contrairement aux pompes à insuline précédentes, plutôt "expérimentales", elle offre la possibilité d'un traitement "d'alimentation". Il devient ainsi possible, pour la première fois, de programmer une dose de base toutes les heures. Cette pompe est munie en outre de nombreux systèmes d'alarme assurant la sécurité nécessaire. Le développement du H-Tronin 100®, deux ans plus tard, met à disposition une insuline spécialement adaptée aux pompes plus stable, plus fluide.
- 1985 :** Novo développe le NovoPen®, le premier stylo à insuline – un système d'injection du même format qu'une plume, avec des cartouches de 1,5 ml échangeables. Il est très apprécié en raison de sa petite taille et de son aspect.
- 1986 :** Les lecteurs Reflolux II® de Boehringer (glycémie en 2 minutes) et Glucometer II d'Ames sont équipés d'une mémoire pour les données.
- 1987 :** Bayer présente l'appareil Glucometer M®, le premier lecteur de glycémie enregistrant les événements et permettant une transmission des données à un ordinateur. Un an plus tard, Bayer franchit la prochaine étape en lançant le logiciel Glucofacts pour l'analyse des données de glycémie sur un ordinateur.
- 1988 :** Boehringer propose aux diabétiques malvoyants un lecteur qui parle : Reflolux Audio (Accu-Chek II Freedom®).
- 1989 :** Novo Nordisk commercialise le premier stylo jetable prêt à l'emploi (NovoLet®).
- 1991 :** La date du 14 novembre est retenue comme étant la journée mondiale du diabète. Elle correspond à l'anniversaire de Frederick Banting qui, avec Charles Best, a développé la théorie à l'origine de la découverte de l'insuline en 1922.
- 1993 :** Roche propose l'auto piqueur Softclic®
- Novo Nordisk propose de nouvelles cartouches Penfill® contenant 3ml d'insuline.
- Le One-Touch Basic® de Lifescan donne la glycémie en 45 secondes.
- 1996 :** Les premières insulines génétiquement modifiées (insuline analogue – Humalog®) sont disponibles. La première est l'insuline Lispro. Grâce à la modification d'un acide aminé, leur temps d'action est plus court et leur durée d'action plus courte qu'avec l'insuline humaine.
- Novo Nordisk met sur le marché le premier GlucaGen®. Il s'agit d'une seringue remplie d'un solvant (1ml) et d'un petit flacon contenant le glucagon, une hormone hyperglycémiant qui stimule les cellules alpha du foie et les aide à passer dans le sang. Le kit orange ne sortira qu'en 2003.
- 1997 :** Bayer lance l'appareil Glucometer DEX®, le premier équipé du système multitest pour l'autocontrôle de la glycémie et fonctionnant comme l'appareil Glucometer Elite® sur la base de biocapteurs.
- La Sécurité Sociale reconnaît la spécificité de centres de diabétologie pour enfants et adolescents.
- Le Conseil d'Etat publie le premier décret (97-1048 du 6 novembre 1997) relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés.
- 1998 :** Le Dr Ulrich Visscher met en place au HUG de Genève les premières formations d'insulino-thérapie fonctionnelle (ITF) auprès de groupes de 6 à 8 patients de type 1. L'ITF permet au patient diabétique

d'adapter son traitement d'insuline à son mode de vie plutôt que de s'imposer une discipline de vie quotidienne relative à son traitement. Elle repose sur une formule mathématique élémentaire liant la quantité de glucides à la dose d'insuline nécessaire pour « brûler » ces glucides. En subdivisant les insulines en insuline basale, insuline de repas (ou pré prandiale) et insuline de correction, l'ITF permet d'accroître la liberté des patients dans le choix de leurs repas et de leurs horaires. L'insuline basale est réglée de manière à stabiliser la glycémie à un taux autour de 1g/l (5,5 mmol/l) en l'absence d'alimentation. L'insuline basale est déterminée par un jeûne de 24 heures.

1999 : Novo Nordisk lance la NovoRapid® (insuline Aspart), une insuline humaine modifiée à longue durée d'action, pour aider à reproduire la réponse insulinique naturelle de l'organisme à la prise d'aliments.

Novo Nordisk met sur le marché le NovoPen®3 Demi, le stylo spécial pour les insulines rapides. Grâce à ces demi-unités, ce stylo permet d'appliquer un traitement insulinique encore plus précis, un avantage pour les petites doses chez les enfants.

2000 : La concentration de l'insuline passe en France de U-40 à U-100, c'est à dire 100 unités pour 1ml d'insuline.

La Sécurité Sociale rembourse le traitement par pompe à insuline.

Les Pr Eric Renard et Jacques Bringer du CHU de Montpellier implantent un prototype de pancréas artificiel. Le système comprend une pompe à insuline reliée à un détecteur permanent de la glycémie.

Animas sort sa première pompe à insuline : la R1000

Le Dr James Shapiro d'Edmonton au Canada démontre que la greffe d'îlots de Langerhans en suivant un protocole précis peut permettre à des diabétiques de ne plus s'injecter d'insuline de façon durable. Le traitement comprend la prise d'un immunosuppresseur sirolimus et d'une préparation particulière et lourde des îlots à greffer. Ce procédé reste limité aux patients prenant déjà des médicaments anti-rejet.

2001 : L'amélioration de l'équilibre glycémique impose une augmentation de l'auto surveillance glycémique. Les premiers capteurs de glucose mesurant la concentration de glucose interstitiel en continu se commercialisent. Deux systèmes sont disponibles sur le marché, le CGMS® de Minimed et le Glucoday® de Menarini mais il n'est pas possible au patient de lire les résultats en direct. Ce n'est qu'après téléchargement sur un ordinateur que des courbes peuvent être consultées.

Novo Nordisk propose l'Innovo®, le premier appareil d'injection avec fonction de mémoire (mémorise la dernière dose d'insuline administrée ainsi que le moment de la dernière injection d'insuline) et un grand affichage bien lisible.

2002 : Cygnus annonce l'arrivée prochaine de la GlucoWatch® dont le procédé est basé sur l'évaluation d'un courant électrique entre des électrodes placées sur le poignet du patient. La mise en fonction de 2 heures requises lors de chaque étalonnage prévu toutes les 12 heures, le manque de fiabilité des résultats (changements de température, transpiration, réaction cutanée) et le coût des consommables ont découragé les potentiels utilisateurs. Deux autres "montres" vont suivre sans davantage de succès : la Pendragon® et la Glucoband®.

2003 : Le kit orange GlucaGen® arrive sur le marché mondial.

2004 : Aventis lance la Lantus® (insuline Glargine), une insuline humaine modifiée à longue durée d'action.

Le laboratoire Smiths Medical sort la pompe externe Deltec Cozmo®. Elle sera retirée de la vente en 2008 suite à des imperfections.

2005 : Avec le Guardian® de Minimed, le patient peut lire ses résultats glycémiques sur un écran en temps réel.

Roche (ex Boehringer) propose en Suisse un lecteur contenant dans un barillet 17 bandelettes de test, l'Accu-check compact plus®. Il n'est plus nécessaire de les manipuler avant l'usage.

2006 : La première insuline par inhalation de la société Pfizer est autorisée aux Etats-Unis et en Europe. Selon le fabricant, ce médicament convient particulièrement aux personnes atteintes d'un diabète de type 2, qui ont besoin d'insuline avant les repas en complément des comprimés hypoglycémisants. La poudre d'insuline à effet rapide est inhalée à l'aide d'un appareil mais des dépôts dans les poumons, la grande quantité de poudre utilisée et l'inégalité dans le passage de l'insuline au travers de l'appareil respiratoire retardent la mise en place du traitement.

Novo Nordisk lance la Levemir® (insuline Detemir), une insuline humaine modifiée à longue durée d'action et Sanofi-Aventis reçoit l'autorisation de commercialiser l'Apidra® (insuline Glulisine), une insuline humaine modifiée à action rapide.

Abbott propose avec l'Optium Xceed® le premier appareil indiquant à la fois la glycémie et la cétonémie avec 2 types de bandelettes.

Lilly met en vente le premier médicament incrétino-mimétique le Byetta® qui stimule la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est élevée et a contrario, qu'en situation d'hypoglycémie, la sécrétion d'insuline cesse lorsque la glycémie se normalise. Les effets secondaires de l'injection quotidienne freinent la réussite du produit.

Merck sort le Januvia®, un comprimé est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 en association ou non avec la metformine ou l'insuline

2009 : Abbott propose le lecteur en continue de la glycémie FreeStyle Navigator.

Le Victoza® (liraglutide), un médicament injectable de façon quotidienne pour le traitement du diabète de type 2 est mis sur le marché par Novo Nordisk. Cette hormone augmente la quantité d'insuline libérée par le pancréas après l'absorption de nourriture. En envoyant un message de satiété au cerveau, elle pourrait aider les patients à perdre du poids.

Le 25 novembre, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) arrête la vente du Mediator® et de ses dérivés, après que les résultats de l'étude épidémiologique d'Irène Frachon aient confirmé ses doutes sur la dangerosité du produit. Lors du procès Servier en mai 2011, plus de 300 victimes demandent réparation dont une majorité de diabétiques.

2010 : Novalab annonce la distribution de DexCom Seven Plus® qui affiche pendant 7 jours une valeur du glucose toutes les 5 minutes sur un récepteur de la taille d'un téléphone portable. La même année il propose "Twist", un mini lecteur de glycémie intégrant directement le flacon de bandelettes et le stylo auto-piqueur à l'appareil. Il permet d'obtenir un résultat en 4 secondes, a une mémoire de 99 résultats et un dispositif d'éjection de la bandelette.

Medtronic présente la pompe Paradigm® Veo™ qui permet d'ajuster plus finement la réactivité de la pompe (0,025 vs 0,05), ce qui est particulièrement utile chez les tout-petits et un certain nombre d'alarmes permet d'ajuster encore plus précisément les doses.

2011 : Abbott propose un lecteur de glycémie avec calculateur d'insuline rapide, le FreeStyle Papillon InsuLinX. Il suffit alors d'indiquer la quantité de glucides consommée pour qu'un logiciel indique le nombre d'unités à injecter pour le repas, sans tenir compte des activités, des émotions, etc.

Un pancréas artificiel autonome miniaturisé est mis en place chez un patient au CHU de Montpellier autour des Pr Renard et Bringer avec un résultat très proche de la normale. Le dispositif comprend une pompe à insuline implantée, un appareil de mesure continue du glucose sous la peau et un module informatique de contrôle installé dans un téléphone portable.

2012 : Sanofi innove avec le lecteur de glycémie iBGStar® qui se connecte à un iPhone ou un iPod touch et permet d'afficher et d'analyser des données précises et fiables en temps réel en communiquant directement par mail avec un professionnel de santé si besoin.

Roche sort en France l'Accu-check Mobile qui contient une cassette permettant de faire 50 tests sans manipulation de bandelettes en 5 secondes.

Un laboratoire italien présente lors du congrès des diabétologues européens une nouvelle technique de lecture de la glycémie grâce au glycolaser®. L'appareil utilise un faisceau laser envoyé sur le doigt du patient. La précision de l'appareil n'est pas encore optimale mais des modifications sont en cours.

Lors de ce même congrès, l'accent est mis sur l'intérêt de l'insuline Dégludec du laboratoire Novo Nordisk, une insuline analogue basale à action ultra longue (environ 48 heures). Elle serait utilisée chez les diabétiques de type 2 au rythme de 3 injections par semaine.

Le biologiste britannique John B. Gurdon et le médecin chercheur japonais Shinya Yamanaka, reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la reprogrammation cellulaire. Leurs études ont permis de découvrir que les cellules adultes peuvent être reprogrammées pour devenir pluripotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en plusieurs types de cellules. On pourrait alors imaginer la réalisation d'allogreffes (greffes de ses propres cellules) d'îlots de Langherans

Le futur n'est pas encore écrit.....