



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'impact métabolique d'un programme éducatif intensifié à l'insulinothérapie fonctionnelle versus éducation individuelle classique chez les sujets diabétiques de type 1 sur 24 mois de suivi

Anna Flaus-Furmaniuk

► **To cite this version:**

Anna Flaus-Furmaniuk. Évaluation de l'impact métabolique d'un programme éducatif intensifié à l'insulinothérapie fonctionnelle versus éducation individuelle classique chez les sujets diabétiques de type 1 sur 24 mois de suivi. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932217

**HAL Id: hal-01932217**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932217>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2016

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

## **THESE**

pour obtenir le grade

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Anna FLAUS-FURMANIUK**

Le 18 mars 2016

**EVALUATION DE L'IMPACT METABOLIQUE  
D'UN PROGRAMME EDUCATIF INTENSIFIE  
A L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE  
VERSUS EDUCATION INDIVIDUELLE CLASSIQUE  
CHEZ LES SUJETS DIABETIQUES DE TYPE 1  
SUR 24 MOIS DE SUIVI**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

Président

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Juge

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Juge

Madame le Docteur Michèle FLORIOT

Juge

Madame le Docteur Anne-Sophie LERMAN

Juge



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine:  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND

Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT

Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ

Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT -

Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri

LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN -

Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL  
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## **A. PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeure Michèle KESSLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

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

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

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

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**B. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**C. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**D. MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**E. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

**F. DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Président,**

**Monsieur le Professeur Bruno GUERCI,**

*Professeur d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse et de l'intérêt que vous avez su porter à notre formation tout au long de ces années. Nous vous remercions de nous avoir fait découvrir le monde des nouvelles technologies dans la prise en charge du diabète. Nous vous remercions pour votre rigueur scientifique, qui nous a motivée pour approfondir nos connaissances et relever des défis. Votre enseignement fût pour nous des plus enrichissants. Nous vous remercions également pour votre disponibilité depuis le début de notre travail et vos conseils. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre sincère reconnaissance.*

## **A nos juges**

*Monsieur le Professeur Georges WERYHA*

*Professeur d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*

*Nous vous remercions chaleureusement d'accepter aujourd'hui de juger notre thèse. Nous vous remercions pour votre enseignement, vos conseils et l'affection que vous nous avez portés. Vous nous avez confortée dans nos choix de spécialité et vous nous avez créé d'excellentes conditions pour notre développement scientifique et humain. Nous avons beaucoup appris en travaillant avec vous et ce toujours dans la bonne humeur et avec le sourire. Votre devise « la clinique, la biologie et l'imagerie doivent toujours aller ensemble » va rester gravée dans notre esprit... Vous nous avez toujours motivée et vous étiez pour nous un véritable soutien en nous rappelant nos racines polonaises. Veuillez trouver ici l'expression de tout notre respect et de notre reconnaissance.*

*Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER,*

*Professeur de nutrition, diabétologie et maladies métaboliques*

*Nous vous remercions sincèrement d'accepter de juger notre travail de thèse. Nous avons beaucoup apprécié travailler avec vous au cours de nos années d'internat. Votre enseignement est imprégné d'une réelle passion pour votre spécialité. Nous vous remercions de l'avoir partagée avec nous et de nous avoir fait changer de regard sur certaines pathologies et leur prise en charge. Nous vous remercions pour votre soutien et votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de tout notre respect et de notre reconnaissance.*

*Madame le Docteur Michèle FLORIOT*

*Docteur en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques et Directeur de thèse*

*Nous vous remercions chaleureusement de l'honneur que vous nous faites en dirigeant ce travail et d'accepter aujourd'hui de juger notre thèse. Nous vous remercions pour votre accompagnement, vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail. Votre énergie inépuisable dans l'éducation des patients reste pour nous une source d'inspiration et d'admiration profonde. Nous avons beaucoup apprécié les heures passées à vos côtés à discuter de la prise en charge holistique des patients. Nous vous remercions pour les connaissances que vous nous aviez transmises et qui ont permis de réaliser ce travail et pour votre optimisme tout au long de son élaboration.*

*Madame le Docteur Anne-Sophie LERMAN*

*Docteur en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*

*Nous vous remercions sincèrement d'accepter de juger notre travail de thèse. Votre façon d'intégrer la clinique, la science et les valeurs humaines reste pour nous une inspiration quotidienne. Vous nous avez montré comment dépasser ses limites et rester en paix avec soi-même. Vous nous avez permis de progresser en diabétologie et d'approfondir sa technologie de façon quotidienne. Votre passion, votre dévouement au profit des patients et votre sincérité rendent votre travail formidable. Je vous remercie pour tous les moments inoubliables passés dans votre service, merci pour votre sourire, votre gentillesse et votre encouragement.*

**A mes Maîtres dans les hôpitaux,**

*Je vous remercie pour votre enseignement précieux qui m'a fait progresser durant mon internat. Je remercie plus particulièrement :*

**Monsieur le Professeur Marc KLEIN** pour votre humanisme, votre passion que vous avez su partager avec nous et pour les tours de magie, qui nous ont tous émerveillé...

**Monsieur le Professeur Didier QUILLOT** pour vos conseils, votre enseignement qui a rendu les visites dans le service tellement passionnantes!

**Madame le Professeur Véronique KERLAN** pour un chaleureux accueil au sein de votre équipe brestoise.

**Madame le Docteur Aurélie MALGRAS** pour votre professionnalisme, votre gentillesse et votre disponibilité. Vous m'avez fait aimer la nutrition...

**Monsieur le Docteur Laurent DUSSELIER** pour votre énergie et votre ouverture d'esprit, des échanges passionnants qui m'ont fait progresser tout au long de mon stage.

**Monsieur le Docteur Marc AUBURTIN** pour les connaissances cliniques que vous m'avez enseignées, pour votre exactitude scientifique et votre énergie inépuisable.

**Madame le Docteur Helene SCHUHMACHER et Madame le Docteur ISABELLE BEGUINOT** pour la possibilité d'approfondir à vos côtés pas seulement l'infectiologie mais toute la médecine interne.

**Madame le Docteur Isabelle GOT** pour votre gentillesse et votre enseignement sur le pied diabétique.

**Madame le Docteur Elodie CHEVALLIER** de m'avoir fait découvrir le monde de la thyroïde...

**Madame le Docteur Elisabeth GUEGUEN et Madame le Docteur Jocelyne SERVEL** pour votre gentillesse, votre professionnalisme et votre amitié.



**A mes collègues,**

*Je voudrais remercier l'ensemble du personnel soignant et non soignant de jour et de nuit des **Services de Diabétologie et d'Endocrinologie du CHU de Nancy** pour la chaleur de leur accueil au fil du temps.*

*Je remercie plus particulièrement : Patricia, Sophie, Nathalie, Annelore, Julie, Alexandra, Véronique, Amélie, Pascale, Monique et Catherine en endocrinologie.*

*Je remercie chaleureusement Sonia, Annabelle, Stéphanie, Pascale, Capucine, J-B, Sandrine, Aurélie et Nathalie et Marie Odile en diabétologie.*



*Je remercie chaleureusement **l'équipe d'Education Thérapeutique** (Valérie GUERARD, Catherine CLAUDE, Nelly LEMOINE, Muriel BERTIN, Sylvie TERIAC, Dominique AUBERT, Peggy DELOFFRE, Sandrine HAMANT, Agnès SCHEREFFER, Martine WOLF, Audrey CHATILLON et Patricia DUPONT) et **Mesdames Laurence MUGNIER, Aurélie PERROT et Marie-Claude LUTZ** – sans votre aide et votre gentillesse ce travail n'aurait jamais vu le jour.*



*Je voudrais remercier l'équipe médicale et soignante de **l'Hôpital de Belle Isle – Monsieur le Docteur Jacques LOUIS**, Marie-Pascale, Sandrine, Nathalie et « petite Nathalie », Mélanie, Adeline, Cyrielle et Cyrielle, Vanessa, Magaly, Blandine et Cathy. Merci les filles, votre chaleureux accueil et votre efficacité ont transformé mon stage en «monde des bisounours».*



## **A mes amis endocrinologues**

**A Lélia GROZA**, je te remercie pour ton sourire, ton professionnalisme et ton précieux enseignement. Tu restes un modèle de médecin pour moi. Tu étais notre «maman» en endocrinologie, toujours là pour nous soutenir et nous motiver. Je te remercie pour tes conseils tout au long de ce travail. Trouve ici l'expression de ma plus sincère amitié.

**A Léa DEMARQUET**, je te remercie pour ton amitié infaillible, pour tes conseils, pour ta bonne humeur et pour nos petites balades quotidiennes. Toujours si brillante, toujours si précise et toujours sincère. Sans toi mon internat n'aurait pas été pareil.

**A Mélanie METALLO**, je te remercie pour tous ces moments de rigolade et pour les discussions scientifiques (ou presque) sur la sexualité humaine que tu as choisie comme domaine d'expertise.

**A Eva FEIGERLOVA**, je te remercie pour ta passion scientifique que tu as su partager avec moi, pour les heures passées ensemble à rédiger les articles et pour ta disponibilité. Je te remercie pour tes précieux conseils et pour la relecture de ce travail.

**A mes petites endocrinologues Julie GARON, Lucie BOURSIER, Sophie MOOG, Marie-Laure SCHWEITZER et Cindy LOISEL** je vous remercie pour votre enthousiasme et votre énergie, je suis ravie de vous avoir rencontrées et je suis sûre que vous allez révolutionner l'endocrinologie un jour!

**A mes co-internes nancéiennes avec qui je n'ai malheureusement pas eu la chance de travailler -**  
Anne-Laure, Laurène et Delphine

**A mes co-internes de l'inter-région -** Philippe, Sang, Romain, Sarah, Clémence, Géraldine et Bruno

**A mes co-internes brestois -** Philippe, Vianney, Alizée et Agathe



**A mes amis**

**A Arthur BELLE**, je te remercie pour ton amitié, pour ton sourire, pour nos sorties à l'opéra et nos voyages. Avec ton expérience, ton bon sens et l'attention que tu me portes, tu es devenu mon grand frère nancéen.

**A Laure MARCHAND**, merci pour la joie de vie, que tu as toujours su partager avec moi...

**A Miss MOUCHETTE**, d'abord je te remercie pour ton aide linguistique lors de la rédaction de cette thèse. Ton sourire et ton optimisme sont tellement contagieux!! Merci pour nos voyages communs et j'espère que nous allons découvrir ensemble d'autres horizons ensoleillés.

**A Mélodie, José et Garance RAZAFINDRANALY**, je vous remercie pour les discussions passionnantes jusqu'à l'aube, pour l'humour noir de José et tous les sourires de la petite Garance. Merci, pour vos encouragements et les moments de détente ensemble au rythme du Charlestone.

**A Annelore MAURY**, je te remercie pour ton amitié franche, pour nos soirées entre filles. Tu m'as permis de garder un bon équilibre durant la rédaction de cette thèse, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse.

**A Isabelle MARTIN, Linda THIERIET, Sarah WEBER, Hélène LE GALL, Philippe MANCEAU et Pierre PEREZ** - nous avons partagé beaucoup de bons moments depuis mon arrivé à Nancy.



**A mes amis polonais – Ania PIERZCHAŁA, Agata WRĄBEL, Zosia KOLESIŃSKA i Jakub BŁASZCZAK**, dziękuję Wam za Waszą bezcenną przyjaźń i oddanie przez te wszystkie lata. Mimo tej odległości, która nas dzieli, pozostajecie bliscy memu sercu...



## **A ma famille**

**A mon mari Guillaume,** *l'amour de ma vie. Tu es à l'origine de mon arrivée en France et tu m'as soutenu à chaque étape de cette aventure. Merci pour tous les moments de bonheur - sans toi rien n'aurait été possible. Je te remercie d'avoir toujours cru en moi et pour tout ce que tu m'apportes jour après jour. Tu as changé ma vie et ma vision de la vie. Kocham Cię.*

**A mes parents,** *Kochani rodzice, dziękuję Wam serdecznie za miłość, za wsparcie i za Wasze wartościowe rady przez te wszystkie lata. Dzięki wychowaniu, które mi zapewniście, nauczyłam się cenić ciężką pracę i podążać do wyznaczonych sobie celów, mimo przeciwności losu. Pracując we Francji, nie zapominam o moich korzeniach z których jestem dumna. Dziękuję za Waszą obecność w tym ważnym dla mnie momencie...*

**A ma soeur,** *Aga, dziękuję Ci za Twoje rady i za wsparcie w mojej „francuskiej przygodzie”. Od dziecka byłaś dla mnie nie tylko starszą siostrą, ale i wzorem do naśladowania. Dziękuję Ci za Twój wkład moją edukację (zwłaszcza lingwistyczną) i za te wszystkie piękne chwile wspólnie spędzone.*

**A mes frères,** *Januszu i Tomku dziękuję Wam za Wasze braterskie wsparcie - mimo odległości jesteście mi bliscy...*

**A mes filleuls,** *Emilko, Jasiu i Stasiu, moi szanowni chrześniacy chciałabym zadedykować tę pracę Waszej zbójcekiej trójce. Jesteście moimi najkochańszymi urwipółcami.*

**A ma belle-famille,** *je vous remercie pour votre soutien et votre gentillesse. Votre amour nous a accompagnés pendant toutes ces années. Merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Merci aux grands-parents et à Mimil mon petit frère chéri, merci à Daniel et surtout merci Isabelle, tu es une belle-maman parfaite.*



## SERMENT

« **A**u 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

I.	Préambule .....	19
II.	Contexte et généralités .....	20
	A. Epidémiologie.....	20
	B. Traitement du DT1 .....	20
	1. Insulinothérapie classique .....	20
	2. Insulinothérapie intensifiée .....	21
	3. Progrès technologique et son impact sur l'équilibre métabolique dans le DT1 ...	23
	C. Aspects nutritionnels.....	27
	D. Dimension psychologique et sociale du DT1 .....	28
	1. Fragilité psychologique et sociale des patients DT1 .....	28
	2. Qualité de vie .....	28
III.	DT1 et l'Education Thérapeutique .....	29
	A. Education thérapeutique – principes.....	29
	B. Histoire de l'insulinothérapie fonctionnelle .....	30
	C. Insulinothérapie fonctionnelle – principes .....	30
	D. Insulinothérapie fonctionnelle – modalités .....	31
	1. Détermination de la dose d'insuline basale .....	32
	2. Comptage des glucides .....	33
	3. Algorithmes prandiaux.....	33
	4. Insuline de correction .....	34
	5. Activité physique.....	34
	E. L'insulinothérapie fonctionnelle – particularités nancéiennes.....	37
	F. Programme détaillé d'une séance de FIT à Nancy .....	38

IV. Article .....	39
Intensive educational group program for flexible insulin therapy improves metabolic control comparing to standard individual education in type 1 diabetic patients over the 24 month follow – up.....	39
A. Introduction.....	39
B. Materials and methods .....	41
1. Study population.....	41
2. Intensive educational group program of FIT .....	41
3. Standard medical care .....	43
4. Outcomes.....	43
5. Statistical analysis .....	43
C. Results .....	45
D. Discussion .....	49
1. Standard medical care in T1DM.....	49
2. Intensive education and metabolic outcomes .....	50
3. CHO counting .....	50
4. FIT and modern technologies .....	51
5. Psycho-social impact of FIT .....	51
6. Group versus individual care .....	52
7. Limitations.....	53
E. Conclusion .....	54
V. Bibliographie .....	55

## *I. Préambule*

L'introduction du traitement par insuline en 1922 a permis un progrès majeur dans la prise en charge des patients diabétiques, leur offrant une meilleure qualité de vie avec un meilleur pronostic à long terme. Cependant, malgré l'amélioration de la pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'insuline et le développement des différents dispositifs médicaux, la majorité des patients n'atteignent toujours pas les objectifs glycémiques recommandés par l'Association Américaine du Diabète (Hba1c <7%) ou la Haute Autorité de Santé (< 7.5%) (1,2).

Le facteur limitant dans l'obtention de l'euglycémie est souvent de nature humaine, ce qui souligne l'importance de l'éducation thérapeutique. Celle-ci permet de faire le lien entre différents outils technologiques, l'aspect nutritionnel et le versant psychologique de la prise en charge du diabète.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact métabolique de l'insulinothérapie fonctionnelle intégrée à un programme d'éducation thérapeutique sur 24 mois, puis de comparer les résultats métaboliques des patients ayant suivi l'insulinothérapie intensive à ceux des patients ayant bénéficié d'un suivi éducatif classique.

Dans la première partie de cette thèse nous allons discuter les différents éléments qui influencent l'équilibre glycémique chez les sujets diabétiques de type 1, en particuliers l'impact du progrès technologique et de la thérapie nutritionnelle. La deuxième partie abordera les principes de l'éducation thérapeutique et de l'insulinothérapie fonctionnelle. Enfin, dans la dernière partie, l'étude clinique qui a été menée dans le Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy sera présentée.

## ***II. Contexte et généralités***

### **A. Epidémiologie**

Le diabète de type 1 (DT1) est à ce jour une maladie incurable, caractérisée par la destruction des cellules bêta du pancréas, associée à une insulino-pénie persistante responsable d'une hyperglycémie. La prévalence du DT1 est en constante augmentation depuis une vingtaine d'années dans les pays développés (3–7). Contrairement à la majorité des maladies auto-immunes, le diabète de type 1 est plus fréquent chez le sexe masculin (8,9). La maladie peut survenir à tout âge, mais le pic de fréquence est observé entre 5 et 7 ans et durant l'adolescence (9). En France, la population des diabétiques de type 1 a été estimée à environ 180 000 personnes en 2011, avec un âge moyen des patients de 42 ans, une durée de diabète de 17 ans et une HbA1c à 7.9% ( l'HbA1c était inférieure à 7.5% seulement chez 37% des patients) (5,10).

### **B. Traitement du DT1**

Selon les recommandations internationales (11), les principaux objectifs de la prise en charge du DT1 sont la prévention des complications à court et long terme grâce à l'obtention d'un équilibre glycémique strict, en assurant en même temps une bonne qualité de vie. La prise en charge du DT1 est pluridisciplinaire et comporte plusieurs dimensions : pharmacologique, nutritionnelle, éducative et psychologique. L'action sur l'ensemble de ces aspects est nécessaire pour obtenir un contrôle glycémique strict et rétablir un équilibre métabolique (12).

#### **1. Insulinothérapie classique**

L'introduction du traitement par l'insuline en 1922 a transformé le diabète de type 1 en une maladie chronique (13). Cependant, la pharmacodynamie défailante de l'insuline animale puis humaine, pendant des années, ne permettait pas d'obtenir des résultats glycémiques satisfaisants (14,15) et rendait nécessaire une adaptation totale de la vie des patients au traitement insulinique afin d'éviter le risque d'hypoglycémie (16). Sous le schéma qui associait 1 à 2 injections par jour, l'HbA1c était dans la majorité des cas supérieure à 9% (17) et les patients développaient fréquemment des complications microangiopathiques comme la rétinopathie (18), la néphropathie (19) et une neuropathie (20).

## 2. Insulinothérapie intensifiée

### a. L'étude DCCT

L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a été conduite entre 1983 et 1993 chez 1441 sujets DT1 âgés de 13 à 39 ans. Dans ce travail le traitement classique par 1 à 2 injections par jour des mélanges d'insuline retard et d'insuline rapide, fut comparé avec un schéma insulinique intensifié avec multi-injections ( $\geq 3$  injections par jour d'insuline NPH et d'insuline rapide) ou une pompe à infusion sous-cutanée d'insuline. L'objectif glycémique dans le groupe intervention était proche de la normale - à jeun entre 0.7 et 1.20 g/l et en postprandial  $<1.80$  g/l.

Au bout de 6.5 années, l'HbA1c était à 7.2 % dans le bras intervention versus 9.1 % dans le groupe contrôle. Chez les patients traités par une insulinothérapie intensifiée le risque de développement ou de progression des complications microangiopathiques a été diminué de façon significative. La réduction de risque de développement et de progression d'une rétinopathie diabétique était respectivement de 76 % et 54 %. La diminution de risque d'apparition d'une micro-albuminurie ( $\geq 40$  mg/24 heures) et de macro-albuminurie ( $\geq 300$  mg/24 heures) était de 39 % et 54 % respectivement. Sur le plan neurologique, le traitement intensif a permis une réduction de risque significative de 64 % de la neuropathie diabétique périphérique (17).

### b. L'étude EDIC

Les patients ayant participé initialement à l'étude DCCT ont été par la suite invités à participer à une étude observationnelle à long terme, l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Les patients du groupe de traitement conventionnel ont été formés au traitement intensif, cependant certains patients de l'ancien groupe intensif sont passés au suivi moins intensifié, ce qui a conduit à un rapprochement des valeurs de l'HbA1c, qui se sont stabilisées par la suite autour de 8% (Fig1).

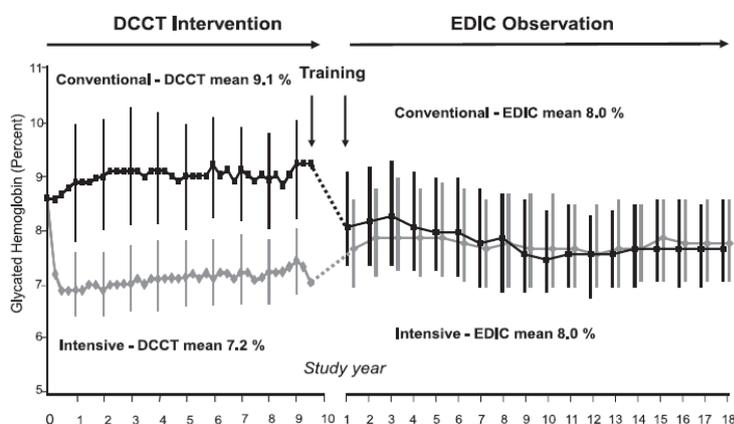


Fig 1. Concentrations moyennes d'HbA1c pendant le DCCT et EDIC (21).

Malgré la dégradation du profil glycémique, les patients ayant bénéficié d'un traitement intensif pendant les 6.5 ans de l'étude DCCT ont gardé un bénéfice sur le risque ultérieur de développement et de progression des complications microangiopathiques. Ces résultats ont notamment mis en avant la notion de « mémoire métabolique » qui serait en rapport avec le stress oxydatif secondaire à l'hyperglycémie et avec l'augmentation de la glycation des protéines tissulaires (22).

De plus, au bout de 20 ans de suivi post DCCT le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire chez les patients traités de façon intensive avait diminué de 42% (critère composite : le décès de cause cardiovasculaire, l'AVC, l'IDM non mortel, l'angor, une revascularisation coronaire ou la présence d'anomalies à l'ECG de repos) et le risque de décès de cause cardiovasculaire de 57% (23).

### *c. Limites de l'insulinothérapie intensifiée*

Au décours de l'étude DCCT, l'insulinothérapie intensifiée s'est imposée comme un modèle thérapeutique recommandé chez les patients DT1. Cependant, la diminution de l'HbA1c moyenne à 7.2% était associée à une augmentation de 300% du risque d'hypoglycémie sévère et à une prise pondérale moyenne de 4.6 kg au bout de 5 ans (17,24,25). Cette augmentation des hypoglycémies en cas d'intensification du traitement pourrait alors être favorisée d'une part par la pharmacodynamie des insulines utilisées dans l'essai (NPH et insuline ordinaire), dont les imperfections peuvent être accentuées lors de l'atteinte d'objectifs glycémiques stricts (26,27) et d'autre part par l'insuffisance d'éducation thérapeutique des patients, responsable de l'inadéquation entre doses d'insulines, apports glucidiques et activité physique (28). Il est important de souligner que l'étude DCCT a présenté plusieurs caractéristiques difficiles à reproduire dans la pratique clinique. D'abord, les patients ayant participé à l'étude étaient probablement choisis parmi les plus motivés (95 % des patients survivants étaient toujours suivis au bout de 20 ans) (21). De plus le suivi médical des patients a été très intensif (une consultation par mois), ce qui pouvait avoir un impact sur l'observance du traitement. Il faut cependant remarquer que malgré le coût engendré par le suivi rapproché des patients, l'analyse économique reste en faveur de l'insulinothérapie intensifiée (29).

### 3. Progrès technologique et son impact sur l'équilibre métabolique dans le DT1

#### a. La pompe à infusion sous-cutanée d'insuline

Le prototype du premier pancréas artificiel a été présenté par Arnold Kadish en 1963, mais sa volumineuse taille ne permettait pas de l'utiliser en pratique courante (fig. 2) (30,31). Seulement quinze ans plus tard en 1978 Pickup, et al ont présenté «the Mill Hill Infuse» - la première pompe à infusion sous-cutanée d'insuline (CSII) (fig. 3) (32).

Sur le plan technologique, les premières pompes à infusion sous-cutanée d'insuline ont été simplement des équivalents d'un pousse seringue portable. Avec le temps de nombreuses fonctions avancées ont y été intégrées. La possibilité de la modulation du débit basal d'insuline en fonction des plages horaires a permis notamment de limiter l'impact glycémique de l'effet de l'aube (33), tandis que l'arrêt temporaire a permis de diminuer le risque hypoglycémique lors d'une activité physique imprévue (34,35).

L'introduction d'un assistant bolus a facilité le calcul de la dose d'insuline en fonction du ratio insuline/glucides et la réalisation de bolus correctifs en prenant en compte l'insuline active (36). L'amélioration de la connectivité du dispositif a permis également de synchroniser les données du lecteur glycémique ou des systèmes de mesure continue de glucose (CGM) avec la pompe, en facilitant ainsi l'interprétation des résultats notamment en cas d'hypo ou d'hyperglycémie majeure (37).

Plus récemment l'introduction de pompes reliées aux CGM (Mesure Continue du glucose) avec un arrêt prédictif de l'administration de l'insuline en cas de diminution rapide de la glycémie a montré une diminution de 31.8% du nombre d'épisodes d'hypoglycémie nocturne (38).

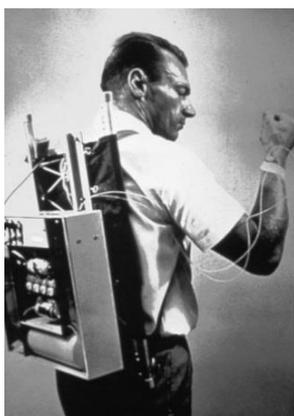


Fig. 2 Pancréas artificiel de Kadish (30)



Fig. 3 Pompe à infusion sous-cutanée d'insuline «the Mill Hill Infuse» (32).

### *b. Mesure Continue du glucose (Continuous Glucose Monitoring, CGM)*

Les systèmes de mesure continue du glucose permettent d'estimer la glycémie à partir de la mesure du taux de glucose interstitiel. Ces systèmes peuvent être utilisés à visée diagnostique, comme « holters glycémiques », dont l'objectif est d'analyser le profil glycémique lors des périodes habituellement mal documentées par l'autosurveillance glycémique comme la période nocturne et les périodes postprandiales. La mesure continue peut être également utilisée au long cours avec un système en temps réel à visée thérapeutique (39). L'affichage en continu de la valeur glycémique, de la tendance glycémique et le déclenchement d'une alarme lors d'un passage en hypo ou hyperglycémie permet aux patients de mieux adapter leur traitement.

Dans une revue réalisée en 2012, le groupe Cochrane qui a analysé 22 études randomisées et contrôlées comparant CGM et autosurveillance glycémique standard, retrouvait une amélioration modeste de HbA1c au bout de 6 mois de traitement (-0.2%). Cependant une diminution de 0.7% d'HbA1c a été constatée lors de l'utilisation contemporaine de la pompe sc (à infusion sous-cutanée) et du CGM par rapport au traitement associant schéma multi-injections et une autosurveillance glycémique (40).

### *c. Analogues d'insuline humaine*

Dans les années 1990 et 2000 des analogues de l'insuline humaine avec une pharmacodynamie modifiée ont été mis sur le marché (14) et ainsi un traitement sub-physiologique est devenu enfin possible (41). En effet les analogues ultrarapides (Aspart, Lispro, Glulisine) utilisés sous forme d'une injection préprandiale ou via CSII (Continuous subcutaneous insulin infusion - infusion continue sous-cutanée d'insuline) permettent d'éviter de façon efficace la montée postprandiale de la glycémie et de diminuer le risque d'une hypoglycémie tardive (42–44). Tandis que l'utilisation des analogues lents (Detemir et Glargine) avec un profil pharmacodynamique plat et une durée d'action d'environ 16 et 24 heures respectivement (45–47), diminue le risque d'hypoglycémie sévère, en améliorant l'HbA1c (48).

### *d. « La boucle fermée »*

Le modèle de pancréas artificiel autonome ambulatoire est basé sur l'interaction entre le système de CGM, le dispositif de contrôle de perfusion d'insuline (algorithme dirigé par un ordinateur) et la pompe à insuline (fig. 4) (49). Le développement d'un algorithme progressif permettant de compenser la variabilité glycémique secondaire au retard d'action de l'insuline administrée en sous-cutanée et liée à la mesure du glucose interstitiel, reste un élément crucial dans la mise en place d'un pancréas artificiel (50). Les études cliniques se sont initialement concentrées sur l'utilisation

nocturne du pancréas artificiel. Elles ont démontré une augmentation du temps passé dans l'objectif glycémique (entre 0.70 et 1.80 g/l) et une diminution du taux d'hypoglycémie (51–53). Les recherches actuelles sur le modèle de pancréas artificiel utilisé jour et nuit ont montré la même tendance, qui prédomine cependant sur la période nocturne (54,55) (fig. 5).

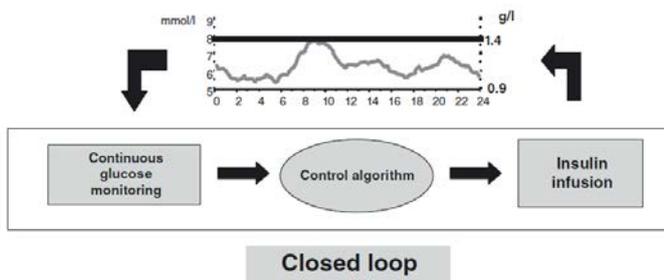


Fig. 4 Schéma d'un pancréas artificiel (49).

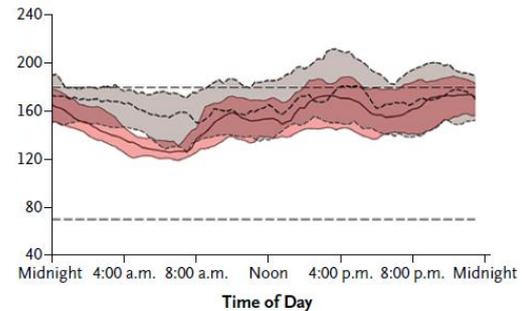


Fig. 5 Variabilité glycémique lors de l'utilisation d'un pancréas artificiel jour et nuit (55).

#### e. Les limites du progrès technologique dans la prise en charge du DT1

Malgré l'augmentation de l'efficacité des nouvelles technologies dans les études cliniques et leur introduction à large échelle depuis ces vingt dernières années, la majorité des patients diabétiques de type 1, n'obtiennent pas des résultats glycémiques proches de la normale dans la pratique courante (10,56,57). En effet, malgré le temps, l'argent et l'investissement des chercheurs et des cliniciens le progrès technologique seul ne suffit pas. Le facteur « humain » reste toujours primordial dans la prise en charge du diabète de type 1. Cette participation active du patient dans le processus thérapeutique est notamment visible chez les patients bénéficiant d'un système CGM. En effet l'efficacité du traitement dépend principalement du temps d'utilisation de ce dispositif (fig. 6) (32,58).

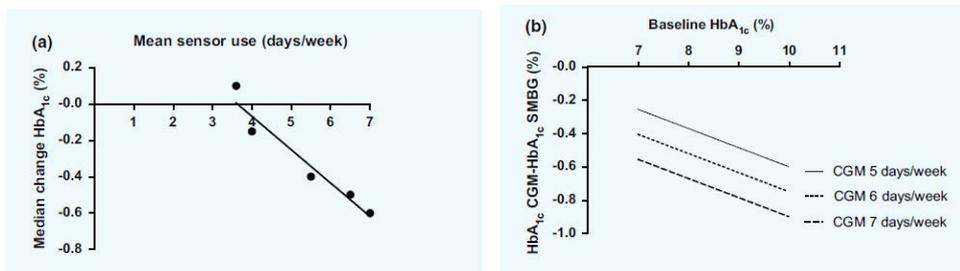


Fig. 6 Impact de la fréquence d'utilisation du CGM sur l'amélioration de l'équilibre glycémique (32).

De même une étude conduite de façon rétrospective sur 329 patients diabétiques a montré que l'utilisation des fonctions avancées des pompes à insuline est suboptimale : assistant bolus 16%, bolus de type alternatif (18%), réduction temporaire de débit (76%) (59).

Le progrès majeur dans la mise en place de la boucle fermée pourrait apporter des solutions pour les patients qui ne souhaitent pas s'investir dans la prise en charge de leur maladie. Cependant, l'utilisation de la boucle fermée dans la journée nécessite une participation active des patients pour adapter le dosage d'insuline prandiale et indiquer la modification de l'intensité de l'activité physique. Ces deux variables diffèrent d'un jour à l'autre et restent d'ailleurs les principaux défis dans l'établissement des algorithmes du pancréas artificiel (60). Enfin, le risque d'un problème technique intercurrent (connectivité, alimentation électrique) n'est pas nul (environ 10-15% du temps dans les études récentes sur le pancréas artificiel (53,55)) et nécessite une autonomie complète du patient, qui dépend de son niveau de connaissance du traitement.

Dans ce contexte, l'éducation thérapeutique paraît comme un élément décisif dans la prise en charge moderne des patients et sans lequel, les outils thérapeutiques, même très sophistiqués, ne suffisent pas.

### C. Aspects nutritionnels

La thérapie nutritionnelle médicale est une stratégie efficace et essentielle dans la gestion du diabète (61,62). L'évaluation de l'état nutritionnel initial du patient, l'identification et la négociation d'objectifs individuels et l'adaptation au style de vie du patient, sont indispensables pour optimiser la prise en charge nutritionnelle. Un régime qui inclut des glucides provenant des fruits, des légumes, des céréales complètes, des légumineux, du lait écrémé est conseillé aux patients (61). Cependant la quantité de glucides ingérés est le facteur décisif dans la montée postprandiale de la glycémie et détermine la dose d'insuline nécessaire pour maintenir une euglycémie (63). La description de la relation linéaire entre la quantité des glucides ingérés (20 à 140g de glucides), même en cas de repas mixtes et le besoin en insuline par Slama et al. (fig. 7) a contribué de façon majeure à la mise en place du concept de comptage des glucides (63,64). Il est néanmoins nécessaire de rappeler que lors des repas mixtes les lipides et les protéines influencent le profil glycémique postprandial en ralentissant l'absorption des glucides (65). Les recommandations de l'ADA de 2015 préconisent aux patients DT1 le comptage des glucides, méthode qui s'est montrée efficace dans plusieurs études randomisées (66–70). Pour les patients qui bénéficient de doses fixes d'insuline, un apport régulier de glucides peut améliorer leur profil glycémique et pour les patients avec un niveau d'éducation faible, un programme nutritionnel simplifié reste une option valable (71,72).

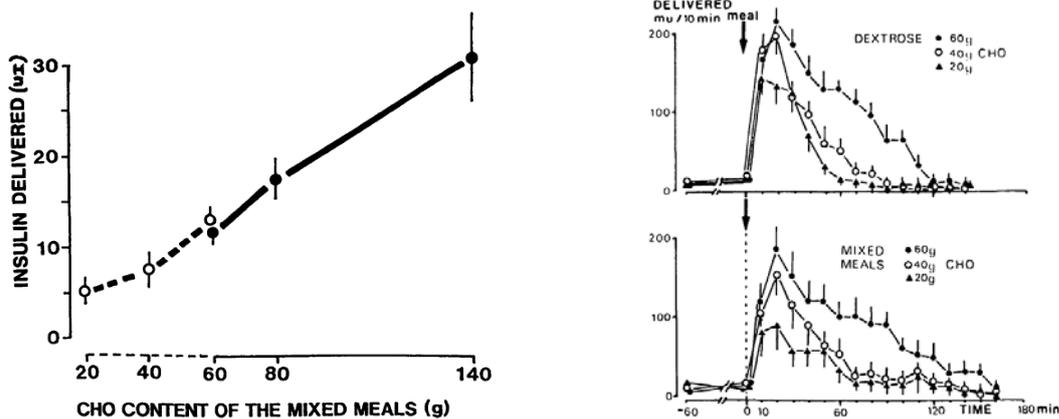


Fig.7 Relation entre la quantité de glucides ingérés (20 à 140g de glucides) et le besoin en insulines (63,64).

## D. Dimension psychologique et sociale du DT1

### 1. Fragilité psychologique et sociale des patients DT1

Le DT1 est une maladie qui impacte de façon majeure l'équilibre psycho-social des patients. L'acceptation de la maladie est souvent très difficile, surtout si la maladie a été découverte dans l'enfance ou en cas d'absence de soutien familial (73–75). Les sentiments de différence, d'incompréhension et d'isolement social sont fréquemment rapportés par les patients (76). La peur de l'hypoglycémie, signe extérieur de fragilité, peut être extrêmement invalidante dans la poursuite des activités professionnelles et sociales et influence ainsi la qualité de vie des patients, en favorisant des conduites irrationnelles, ce qui dégrade l'équilibre glycémique (77–79). De même, l'alimentation n'est souvent plus guidée par la sensation de faim, mais par la nécessité de compenser l'apport insulinique. Il n'est pas étonnant que la prévalence des troubles du comportement alimentaires soit augmentée chez les sujets diabétiques de type 1 (2.00 vs 0.75%,  $p < 0.05$ ), comme le témoigne une méta-analyse réalisée en 2002 (80).

### 2. Qualité de vie

La qualité de vie est définie par l'OMS comme «la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs et ses attentes, ses normes et ses inquiétudes» (81). Les maladies chroniques et notamment le diabète de type 1 interfèrent avec le bien être des patients. Plusieurs outils standardisés ont été proposés pour évaluer la qualité de vie des patients et notamment dans le cadre de l'élaboration d'un projet éducatif individualisé (82). L'échelle Diabetes Quality of Life Measure (DQOL) a été élaborée en 1988 pour les besoins de l'étude DCCT. Elle a été réalisée annuellement pendant en moyenne 23.5 ans de suivi. Détérioration de l'équilibre glycémique (augmentation de l'HbA1c), prise de poids et survenue d'hypoglycémie sévère étaient associés à la dégradation de la qualité de vie lors de deux visites successives (définie comme perte de  $\geq 5$  points sur l'échelle DQOL). A long terme, le développement des complications dégénératives (baisse d'acuité visuelle, néphropathie, neuropathie, coronaropathie) altérait également la qualité de vie de façon très significative ( $p < 0.01$ ) (83). Cependant, les données de la littérature montrent que l'éducation thérapeutique et plus particulièrement l'insulinothérapie fonctionnelle permet d'améliorer de façon efficace et prolongée la qualité de vie des patients diabétiques (70,84–88). Dans notre expérience nancéienne, l'éducation thérapeutique intensifiée via l'insulinothérapie fonctionnelle permet de changer les comportements des patients et d'améliorer leur vécu du diabète, leur sentiment de compétence et leur motivation (89).

### *III. DT1 et l'Éducation Thérapeutique*

L'importance de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients diabétiques a été suggérée pour la première fois par un des pionniers de la diabétologie, le Dr E.P. Joslin dans les années 1920. Dans ses travaux basés sur une riche expérience personnelle, il postulait même qu'une insulinothérapie chez les patients incapables de gérer seuls leur propre maladie était une perte de temps et d'argent (90,91). En 1923, rapidement après l'introduction du traitement par insuline animale, il a créé une première équipe d'infirmières, dont l'objectif était d'éduquer les patients à l'insulinothérapie, la diététique et l'activité physique.

C'est seulement 50 ans plus tard, que la communauté internationale a reconnu l'intérêt des programmes d'éducation thérapeutique dans le traitement des patients diabétiques et en 1979 l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) a créé le Diabetes Education Study Group. Les premiers programmes d'éducation thérapeutique des patients DT1 ont été établis notamment en Allemagne et en Autriche sous forme de « Diabetes Teaching and Treatment Program » (92,93) et en Suisse (94,95), afin de permettre d'améliorer l'équilibre glycémique, l'acceptation de la maladie et la qualité de vie. En effet, contrairement à l'éducation classique concentrée sur la simple transmission d'informations, l'éducation thérapeutique est basée sur trois niveaux : l'information, le faire-face (« coping») et le savoir-faire (96). La formation des patients est réalisée de façon active, en alliant l'acquisition des connaissances théoriques de base et un apprentissage par résolution de problèmes.

#### **A. Education thérapeutique – principes**

L'éducation thérapeutique est basée sur l'alliance thérapeutique entre l'équipe soignante et le patient. Elle fait partie de la prise en charge globale de la maladie (Fig. 8). Son objectif n'est pas seulement d'améliorer les connaissances théoriques du patient sur la maladie, son évolution et ses complications, et sur les différentes possibilités thérapeutiques, leurs inconvénients et leurs avantages (97). Au-delà d'une simple transmission du savoir, il s'agit plutôt du transfert du locus de contrôle du médecin vers le patient en le rendant co-responsable des choix thérapeutiques (84). En effet, dans une étude menée en 1993 sur 80 patients diabétiques insulino-traités, 39% des patients n'adaptaient pas correctement les doses d'insuline, malgré une bonne connaissance des bases théoriques et une compliance satisfaisante à l'autosurveillance glycémique (98). Le changement du comportement et des croyances du patient est un processus prolongé, nécessitant une acceptation des objectifs par le patient, sans oublier que « l'adhésion au traitement est un comportement anormal

chez un sujet normal » (99). Parmi les facteurs psycho-sociaux impactant le changement du comportement, Day et al. (99) retiennent les capacités d'autogestion du patient, les facteurs émotionnels, l'environnement social, les avantages et inconvénients perçus par les patients, le sentiment d'autonomie et la détermination d'un objectif thérapeutique acceptable et atteignable par le patient.

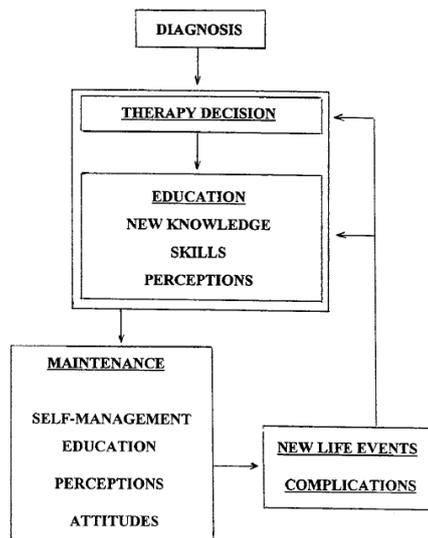


Fig. 8. Cycle thérapeutique dans la prise en charge du diabète.

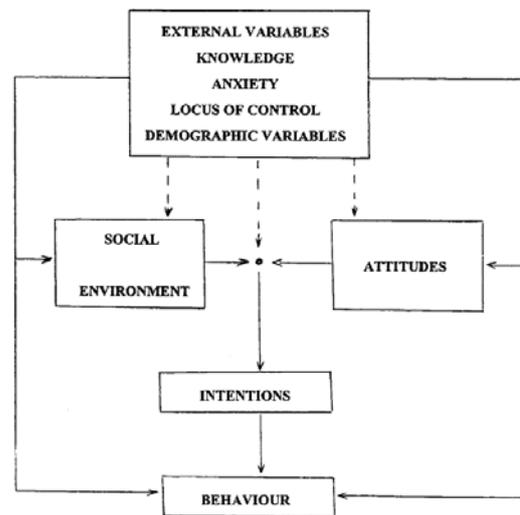


Fig. 9. Présentation schématique des facteurs intervenant dans le changement du comportement des patients (99).

## B. Histoire de l'insulinothérapie fonctionnelle

Décrite dans les années '70 par Bernstein, lui-même diabétique(100), l'insulinothérapie fonctionnelle a été diffusée largement sous forme de programmes structurés d'éducation thérapeutique par Howorka et al. en Autriche (101), Berger et al. en Allemagne (93), Grimm et al en Suisse (95) et l'étude DAFNE au Royaume Uni (66). En France, l'insulinothérapie fonctionnelle a été introduite par l'équipe du Professeur Grimaldi dans les années '90, mais contrairement aux pays germanophones, le succès de cette approche était plus modeste. A Nancy, l'insulinothérapie fonctionnelle a été introduite par le Dr Floriot en 2006 dans le cadre d'un programme intensifié d'éducation thérapeutique.

### c. Insulinothérapie fonctionnelle – principes

L'insulinothérapie fonctionnelle vise à reproduire l'état physiologique en apprenant au patient l'adaptation de la dose d'insuline en fonction de la quantité de glucides ingérés (comptage des

glucides), de l'activité physique et de la glycémie du moment. Elle s'adresse aux patients qui bénéficient d'un traitement de type « basal bolus » associant de préférence des analogues de l'insuline humaine ou d'un traitement par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline. Le stage d'éducation thérapeutique permet de mettre en pratique les connaissances théoriques et de réaliser des « expériences » dans un milieu protégé. Le patient apprend alors à maîtriser et optimiser lui-même son traitement, l'objectif ultime étant de rendre le patient autonome dans la prise en charge de son diabète grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

L'insulinothérapie fonctionnelle est basée sur les 3 fonctions fondamentales de l'insuline:

- **L'insuline basale**, sous forme d'un analogue lent de l'insuline ou de débit de base de la pompe, « l'insuline pour vivre », sert à compenser la gluconéogenèse hépatique et le métabolisme de repos.
- **L'insuline prandiale**, sous forme d'un bolus d'analogue rapide, soit « l'insuline pour manger » sert à métaboliser le repas.
- **L'insuline de correction**, insuline qui est ajoutée en cas d'hyperglycémie pour compenser l'écart à l'objectif.

Par ailleurs, le surdosage relatif ou absolu en insuline qui se manifeste par une hypoglycémie est corrigé avec une quantité suffisante et non excessive de glucides.

## D. Insulinothérapie fonctionnelle – modalités

Les séances d'insulinothérapie fonctionnelle se déroulent en milieu hospitalier ou en consultations, selon les équipes, avec des groupes de 5-8 patients. La durée de la formation peut varier selon les équipes en cas d'hospitalisation classique il s'agit en général de 4-5 jours, en cas de prise en charge ambulatoire la durée est très variable (3-40h).

Les sujets abordés durant la formation théorique concernent la physiologie du pancréas, les principes nutritionnels, le comptage des glucides, l'adaptation du traitement aux situations de la vie (activité physique, maladie, repas de fête etc.).

La formation théorique est suivie par un certain nombre d'exercices qui simulent différentes situations de la vie courante.

## 1. Détermination de la dose d'insuline basale

La détermination des besoins insuliniques de base est un élément-clé de l'insulinothérapie fonctionnelle. Elle est définie lors de trois étapes complémentaires – confrontations des doses habituelles aux résultats de la surveillance glycémique, calcul théorique des besoins théoriques, choix de la dose qui sera par la suite validé de façon expérimentale lors de l'épreuve du jeûne.

Pour le calcul théorique des besoins insuliniques de base on peut se baser sur la formule définie par Howorka et al. (102), intégrant le poids et un coefficient k de sensibilité à l'insuline:

Besoins théoriques prandiaux = (quantité moyenne des glucides (g) / 20) x 2.2

Besoins théoriques basaux = 0.35 UI/ poids (kg)

k = besoins actuels totaux / besoins théoriques totaux (prandiaux + basaux)

Dose d'insuline basale à administrer lors de l'épreuve de jeûne = 0,35 U x poids (kg) x k.

Certaines équipes maintiennent les doses habituelles d'insuline basale ou utilisent une formule de 0.4 UI/kg en absence de signe d'insulinorésistance (103). En cas de traitement par pompe à insuline un débit unique est mis en place.

L'évaluation des besoins en insuline basale (et de sa durée d'action en cas d'utilisation d'un analogue lent), se fait au cours d'un jeûne de 24 à 36 heures, en maintenant une activité physique normale. Ce jeûne peut être simplement glucidique, ou total (eau, thé, café restent autorisés). Les contrôles glycémiques sont réalisés toutes les 3 heures et les patients portent un holter glycémique en temps réel durant l'épreuve, ce qui permet d'apprécier la variabilité glycémique. L'insuline basale est adaptée selon l'objectif glycémique fixé entre 0,80 et 1,00g/l. Les corrections sont réalisées selon les modalités suivantes (Tableau 1).

Glycémie	Conduite à tenir
< 0,40 g/l	Collation : 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit) + avis médical
0,40 et 0,49 g/l	Collation : 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit)
0,50 et 0,59 g/l	Collation : 10 g de glucides (10 cl de jus de fruit)
0,60 et 0,79 g/l	Pas de resucrage si bonne tolérance 100 g de fromage blanc si mal toléré Contrôle glycémique 1 heure plus tard
1,00 et 1,20g/l	Pas de rattrapage
1,21 et 1,60 g/l	Correction : + 1 U d'analogue rapide
1,61 et 2,00 g/l	Correction : + 2 U d'analogue rapide
2,01 et 2,40 g/l	Correction : + 3 U d'analogue rapide
> 2,40 g/l	Correction : recherche de cétonémie et avis médical

Tableau 1. Protocole de correction utilisé à Nancy durant l'épreuve du jeûne.

L'épreuve du jeûne présente un rôle pédagogique: il permet de démontrer aux patients que l'insuline basale compense simplement les besoins physiologiques et n'est pas destinée à couvrir les repas. De plus, si le dosage d'insuline basale est correct la glycémie reste stable en l'absence de repas sans risque d'hypoglycémie. Cette épreuve permet également de mettre en évidence l'existence d'un phénomène de l'aube (un traitement par la pompe sc. pourrait être proposé) ou éventuellement une différence entre les besoins de base durant le nyctémère qui nécessiteraient l'utilisation préférentielle des deux injections d'insuline basale de plus courte durée d'action (type insuline detemir).

## 2. Comptage des glucides

L'insulinothérapie fonctionnelle vise à donner au patient diabétique une plus grande liberté alimentaire en termes d'horaires et d'apports glucidiques des repas. Cependant une participation active du patient est nécessaire afin d'adapter la dose d'insuline prandiale. L'éducation diététique intensive durant la formation permet d'apprendre aux patients la teneur en glucides des aliments. Différents supports éducatifs sont utilisés dans ce but, comme l'apprentissage de la lecture d'étiquettes sur les emballages alimentaires, brochures avec des tableaux de la composition des aliments etc. Des programmes plus complexes d'apprentissage ont également été développés – par exemple dans « The Nutri-Learn buffet » l'utilisation des aliments factices est associée avec des simulations visuels (104).

## 3. Algorithmes prandiaux

L'adaptation de la dose d'insuline prandiale aux apports de glucides est possible grâce aux algorithmes prandiaux. Différentes méthodes de détermination théorique des algorithmes prandiaux sont retrouvées dans la littérature. Certaines équipes proposent des ratios insuline/glucides

prédéfinis, ce qui a l'avantage de la facilité pour le calcul puisque les ratios proposés sont de 1.5-2 UI d'insuline pour 10 de glucides au petit-déjeuner, 0.5-1 UI/10 g au déjeuner et 1-1,5 UI/10 g au dîner (105,106). D'autres proposent d'analyser la dose d'insuline administrée en fonction des données issues d'un journal alimentaire et de la comparer aux résultats de la surveillance glycémique (107). Howorka et al. ont proposé l'utilisation de la formule suivante pour calculer les besoins théoriques :

Besoin en insuline prandiale pour 10 g des glucides = 1.1 x coefficient k
---

Une autre méthode fréquemment utilisée est la « règle des 500 » qui consiste à calculer le facteur « z » ( $z = 500 / \text{dose totale quotidienne d'insuline}$ ) : il faut alors  $10/z$  UI d'insuline par portion de 10g de glucides.

Une fois leurs besoins théoriques déterminés, les ratios insuline/glucides sont alors testés en pratique lors des « repas –tests » avec une quantité connue de glucides, puis testés en autonomie lors d'autres repas.

#### 4. Insuline de correction

La correction de l'hyperglycémie par un ajout d'un analogue rapide doit être réalisée de façon systématique en préprandial et peut être proposée à distance de repas dans certaines situations (notamment en cas d'hyperglycémie vers 15-16h). Il s'agit alors d'une dose d'insuline « pour soigner ».

La valeur correctrice d'un supplément d'une unité d'analogue rapide de l'insuline peut être calculée selon la formule de Howorka (102):

Le pouvoir hypoglycémiant de 1UI d'insuline = $-0.35 \text{ g/l} \times [60/\text{poids en kg}] \times [1/k]$
---

D'autres auteurs suggèrent de façon empirique qu'une unité d'insuline fait baisser la glycémie d'environ 0.3 à 0.4 g/l (105), ou proposent l'utilisation de la « règle de 1700 » (108) :

Le pouvoir hypoglycémiant de 1UI d'insuline = $1700 / \text{dose quotidienne totale d'insuline}$
--

#### 5. Activité physique

Malgré une efficacité de l'activité physique dans la prévention du risque cardio-vasculaire, de l'obésité, de la démence et dans l'amélioration du bien-être dans la population générale (109,110), son impact dans la population des diabétiques de type 1 restait relativement peu documenté. Récemment, une étude multicentrique allemande menée sur 18 028 diabétiques de type 1 a montré une relation inverse entre la fréquence de l'activité physique déclarée par les patients et le taux d'HbA1c, la fréquence de l'acidocétose, l'index de masse corporelle, la dyslipidémie ( $p < 0.0001$ ) et

l'hypertension (p=0.02). De même, chez les sujets actifs, la fréquence de la rétinopathie diabétique et de la microalbuminurie étaient moindres (p<0.0001) (111). Cependant, l'activité physique nécessite une adaptation thérapeutique afin d'éviter le risque d'hypoglycémie sévère ou de cétose. De manière générale il est préférable de ne pas débuter une activité physique en cas de glycémie inférieure à 0.70 g/l ou supérieure à 3.00 g/l. Différents schémas d'adaptation du traitement à l'activité physique ont été proposés. Grimm et al. ont notamment préconisé l'adaptation de traitement selon différentes durées (< 20, 20-60 ou > 60 minutes) et degrés d'intensité (< 60 %, 60-75 % et > 75 % de la fréquence cardiaque maximale théorique, FMT) de l'activité physique (112). Un apport supplémentaire de glucides (exprimé en grammes) avant l'activité physique est proposé dans la majorité des cas, tandis qu'une diminution de 20 à 30 % de la dose d'insuline est recommandée pour l'exercice de longue durée (> 60 minutes) (Tableau 2).

Intensité	Activité <20 min	Activité 20-60 min	Activité > 60 min	Intensité	Activité <20 min	Activité 20-60 min	Activité > 60 min
Faible <60% FMT	0-10 g	10-20g	10 - 20 g par heure ↓Insuline Prandiale : -20 à -30 % ↓Insuline Basale : - 10% ↓Débit Basal : -20à-30%	Faible <60% FMT	-	15g	30 g par heure
Moyenne 60-75% FMT	10-20 g	20-60g ↓Insuline Prandiale : -10 à -50 % ↓Débit Basal : -20 à -50 %	20-100g par heure ↓Insuline Prandiale : - 10 à-50% ↓Insuline Basale : - 10 à-20% ↓Débit Basal : -20 à-50 %	Moyenne 60-75% FMT	15 g	30g	75 g par heure ↓Insuline -20 %
Forte >75% FMT	20-30 g	30-100g ↓Insuline Prandiale : -10 à -50 % ↓Débit Basal : -20 à -50 %	30-100g par heure ↓Insuline Prandiale : - 10 à-50% ↓Insuline Basale : - 10 à- 30% ↓Débit Basal : - 20 à -70 %	Forte >75% FMT	30 g	75g ↓Insuline 0-20 %	100g par heure ↓Insuline -30 %

Tableau 2. Protocoles d'adaptation thérapeutique en cas d'activité physique proposés par Grimm et al. – apport supplémentaire des sucres rapides (g) (112,113)

Rabasa-Lhoret et al. a proposé de diminuer plutôt la dose du bolus préprandial de l'insuline ultrarapide lispro, en cas d'activité physique dans les 2-3 heures qui suivent le repas selon le protocole ci-joint (114) (Tableau 3).

Intensité	Pourcentage de la réduction du bolus pour une activité physique de 30 min	Pourcentage de la réduction du bolus pour une activité physique de 60 min
Faible - 25% VO2 max	↓ 25%	↓ 50%
Moyenne - 50% VO2 max	↓ 50%	↓ 75%
Forte - 75% VO2 max	↓ 75%	-

Tableau 3. Protocole d'adaptation du bolus prandial en cas d'activité physique dans les 2-3 heures qui suivent le repas (114).

L'utilisation d'une pompe à insuline rend l'adaptation au sport plus facile et permet plus de flexibilité avec notamment la modification des débits de base grâce à la réduction temporaire de débit (115) (Tableau 4).

<b>Intensité</b>	<b>Pourcentage de la réduction du débit de base pour une activité physique de 60 min</b>
Faible - 25% VO2 max	↓ 30%
Moyenne - 50% VO2 max	↓ 50%
Forte - 75% VO2 max	↓ 90-100%

Tableau 4. Protocole d'adaptation du débit de dose d'insuline via CSII en cas d'activité physique dans les 2-3 heures suivant le repas proposé par Riddell et al. (115).

Une mesure continue du glucose peut être utile notamment en cas d'activité physique intense et/ou prolongée (par exemple marathon). Le CGM permet d'adapter les apports en glucides nécessaires durant l'exercice (116) (Tableau 5).

<b>Glycémie interstitielle</b>	<b>Flèches de la tendance glycémique</b>	<b>Apport supplémentaire des sucres rapides</b>
1.09 – 1.24 g/l	↓ ou ↓↓	8g
0.90 – 1.08 g/l	↓	16g
	↓↓	20g
<0.90 g/l	Absence de flèche	16g
	↓ ou ↓↓	20g

Tableau 5. Protocole d'adaptation des apports glucidiques durant l'exercice physique selon les données du CGM établies chez les adolescents (116).

Après une activité physique, il est conseillé d'apporter des féculents supplémentaires (doubler la portion habituelle) pour reconstituer les stocks de glycogène et éviter une hypoglycémie à distance. Une collation au coucher, peut être proposée s'il existe une tendance aux hypoglycémies nocturnes (117).

## E. L'insulinothérapie fonctionnelle – particularités nancéiennes

**L'expérience du jeûne de 36 heures** permet de vérifier les besoins en insuline de base. Son rôle est aussi pédagogique (montrer aux patients la nécessité de maintenir un apport en insuline même en l'absence d'apports alimentaires pour compenser la production endogène de glucose et sans crainte d'hypoglycémie).

**La réalisation d'un holter glycémique** qui est analysé avec le patient et qui permet d'adapter les modifications thérapeutiques en fonction du résultat exprimé en temps réel.

**Les ateliers d'éducation thérapeutique et diététique et réalisation des repas tests** avec une quantité fixe de glucides pour établir et confirmer l'algorithme dose d'insuline/quantité de glucides, essai de dose d'insuline de correction en cas d'hyperglycémie, évaluation des poids et quantités des aliments glucidiques, calculs de dose d'insuline.

**Utilisation des fonctions avancées de la pompe** – assistant bolus, bolus carré, arrêt temporaire, insuline active.

**Mise en pratique** - repas au restaurant et marche d'une heure en groupe

**Table ronde** – discussion du vécu du diabète en présence d'une psychologue et réalisation des questionnaires sur la qualité de vie.

## F. Programme détaillé d'une séance de FIT à Nancy

LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI
9h - accueil patient <b>Entretien d'accueil :</b> Contrôle + analyse du lecteur HbA1c + glycémie micro méthode Pose d'un holter glycémique Evaluation des connaissances (QCM) Signature d'un contrat moral <b>Entretien diététique individuel:</b> Choix des repas Analyse du journal alimentaire	8h – prise de sang (avec une glycémie veineuse)  9h - <b>Atelier avec une infirmière d'éducation:</b> Stylo Lecteur Technique d'injection Fonctions avancées de la pompe sc. Evaluation des connaissances (QCM)	<b>Fin du jeûne de 36h</b> 7h30 – petit déjeuner  9h - <b>Atelier diététique:</b> Lecture d'emballage Composition des aliments Evaluation des connaissances (QCM)	7h30 petit déjeuner  9h - <b>Atelier commun</b> (infirmière, diététicienne): Exercices pratiques	7h30 petit déjeuner  9h – <b>Atelier d'activité physique:</b> marche d'une heure en groupe dans le parc autour de l'hôpital  10h30 – <b>Retrait d'holter glycémique</b>  11h - <b>Entretiens individuels</b>
12h30 – REPAS DU GROUPE EN COMMUN	12h - glycémie	12h30 – REPAS DU GROUPE EN COMMUN	12h30 – REPAS DU GROUPE EN COMMUN AU RESTAURANT	12h30 – REPAS DU GROUPE EN COMMUN
14h – <b>Réunion de présentation</b> (médecin, infirmière, diététiciennes) :  Principes d'IF Déroulement de séjour, des ateliers, du jeûne Objectifs glycémiques Questionnaire qualité de vie Fiche de calcul pour corrections	13h30 – <b>Table ronde</b> (infirmière, diététicienne, psychologue):  Vécu du diabète	14h – <b>Atelier commun</b> (infirmière, diététicienne, médecin):  Ajustement du débit de base et du ratio insulinique	14h30 - <b>Atelier commun</b> (infirmière, diététicienne):  retour d'expériences du repas	14h00 - <b>Atelier commun</b> (infirmière, diététicienne, médecin):  Objectifs fixés pour la prochaine session Expériences à domicile Evaluation du séjour
16h – Consultation médicale : prescription de la dose de base				<b>16h – Fin de la formation</b>
19h - Repas	Test du jeûne	19h - Repas	19h - Repas	
<b>Début du jeûne</b>				
contrôle des glycémies: 9h-12h30-14h-16h-19h - 20h30 – 0h – 3h – 6h –	contrôle des glycémies: 9h-12h-15h-18h-21h - 0h – 3h – 6h	contrôle des glycémies: 9h-12h30-14h-16h-19h - 20h30 – 23h	contrôle des glycémies: 9h-12h30-14h-16h-19h - 20h30 – 23h	contrôle des glycémies: 9h-12h30-14h-16h

Fig. 9 Programme détaillé d'une séance de FIT à Nancy

#### IV. Article

*Intensive educational group program for flexible insulin therapy improves metabolic control comparing to standard individual education in type 1 diabetic patients over the 24 months follow-up.*

##### A. Introduction

Intensified insulin therapy with a goal of maintaining blood glucose concentration close to normal range is the corner stone of the modern therapy for the type 1 diabetes (61,1). Results of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) have demonstrated that decreasing HbA1c from 9.1 to 7.2% was associated with the lower risk of long term microvascular complications (17). Therefore the American Diabetes Association (ADA) suggests lowering HbA1C values to  $\leq 7\%$  based on basal-bolus regimens (1). During the last two decades, a considerable progress has been made and we dispose nowadays of different tools that enable almost physiological glycemic control (insulin analogues, continuous glucose monitoring (CGM) and sensor-augmented low glucose threshold suspend pump (38,40,44,48)) Despite the increased effectiveness of new technologies in clinical studies, majority of patients with type 1 diabetes (T1DM) fail to reach a near-euglycemia in the current practice and the mean HbA1c values remain between 7.9 and 8.4% (10,56,57). Therefore, additional approaches have been proposed to improve metabolic outcomes without increasing the risk of iatrogenic hypoglycemia. Among those, the ADA recommends patient education, dietary and exercise modifications, treatment adjustment strategies and close clinical follow-up (118). Moreover, “for selected individuals who have mastered carbohydrate counting education on the impact of protein and fat on glycemic excursions can be incorporated into diabetes management” (1).

Intensive educational group program for flexible insulin therapy (FIT) is a therapeutic approach associating intensive educational program with fine insulin adjustment, medical nutritional therapy based on the carbohydrate (CHO) counting and use of the new technologies (102). FIT enables to diabetic patients free choice of food intake with

adaptation of insulin according to the actual blood glucose levels, carbohydrate intake and physical activity (85,119).

Intensive education has been shown to improve patients' quality of life and the self-management abilities in short and long-term studies (85), however it is highly time and resources consuming. Face to the growing budget constraints in worldwide health systems, it is essential to know if there exists also any significant difference on long term metabolic outcomes between an intense educational approach and standard organized individual medical education in "day-to-day practice".

Our aim was to compare the impact of an intensive educational group program of FIT with that of standard medical care based on individual patient education on metabolic outcomes in uncontrolled (HbA1c >7%) adult patients with T1DM after 24 months follow-up

## B. Materials and methods

### 1. Study population

The study was conducted in the Department of Diabetology in the University Hospital of Nancy from 1 January 2006 to 1 December 2013, in accordance with the principles and all subsequent amendments of the declaration of Helsinki (120). Patients who had undergone an intensive educational program of FIT at the Diabetology Department of Nancy University (n=144) were identified from a prospectively maintained database and their data were reviewed and retrospectively cross-matched with those issued from a separate prospectively maintained database of T1DM patients participating in the annual multidisciplinary evaluation at the Diabetology Department of Nancy University Hospital (n=1574). Eligible participants included adults with T1DM duration > 6 months, uncontrolled baseline HbA1c level (>7%) despite of previous individual standard education and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI) treatment regimens based on insulin analogs. Individuals presenting with unstable medical or mental illness were excluded from participation to this study. Patients were matched (1:1) with controls on multiple metabolic and sociodemographic variables including: age (+/- 5 years), gender, T1DM duration, CSII / MDI treatment, baseline value of HbA1c (<1%) and Body Mass Index ((BMI), according the WHO classification)(121). The diabetic complication status was assessed according to national and international guidelines (1,2,122,123). Protein concentration was measured in a 24-h urine sample. In cases where a 24-h urine sample was not provided, a first morning sample was used.

### 2. Intensive educational group program of FIT

The Nancy FIT Educational Program involves the principle of active, social and problem based learning, to deal with diabetes treatment in depth. A 5-days structured inpatient training, with maximum of 6 participants was realized to optimize learning process and facilitate inter-patients exchanges. The educational team was composed from a physician, educational nurses, dieticians and psychologist.

- *Observation and analysis*

Educational training started with an individual evaluation of the basic knowledge of nutritional facts and disease management, a short refresher course could be proposed if needed. The nutritional diary and the adequacy of the diet - were analyzed by the dieticians and mean dietary input was calculated for each patient. The carbohydrate content of food was explained using the nutrition facts labels, pictures, and realistic plastic food dummies. The technique of the insulin injection and advance functions of CSII were discussed in group. Multiple capillary glucose controls and a real time CGM (RT-CGM) were performed during the whole training in order to visualize the impact of different factors that modify blood glucose level. Personal experiences of the disease were discussed during a group session animated by a psychologist.

- *Modification and evaluation of the treatment*

The theoretical basal rate was calculated with Howorka formula (102) and compared to patients' usual basal rate. Physician and patient determine together, the unique basal rate that was tested during a 36h total fast. Capillary glucose monitoring was performed every 3 hours throughout the fasting period in parallel to RT-CGM, in order to maintain glucose level between 60 and 120 mg/dl. In case of hyper or hypoglycemia the protocol for insulin correction or carbohydrate collation was applied. Personal sensibility to 1UI of the correctional insulin during the fast period are compared with theoretical values (102,108). The glycemic impact of 10-20 g of CHO was determined in case of hypoglycemia. At the end of the fast, the basal rate was reevaluated and in patients with CSII multiple basal rates were proposed if necessary.

The theoretical insulin to carbohydrates ratio (102) were compared with current prandial boluses and daily CHO intake, than tested during meal tests with defined amount of carbohydrates. The impact of high lipid content on glycemic profile was observed after the dinner in the restaurant. Metabolic modifications related to physical activity and necessary treatment modifications were discussed during a group session and a 60 minutes' group fast walk was proposed to participants.

- *Reevaluation*

During the training, patients were encouraged to participate actively in the choice of prandial insulin doses, CHO corrections and basal insulin modifications in order to increase the self-management ability.

After the initial 5-days training, patients were followed for six months, by the FIT training team. The insulin doses modifications were reevaluated and readjusted according to glycemic control results, during medical consultations and patients shared their experiences during group sessions at 1 – 3 - 6 months. Patients were encouraged to contact the team by telephone if needed. After six months of follow up, participants returned to standard care with the usual physician with a possibility to contact educational team.

### 3. Standard medical care

Standard medical care of T1DM patients in our tertiary center includes: intensive insulin treatment using MDI or CSII, medical nutritional therapy with an exchange-based meal plan and individual patient education session at least once a year during the annual multidisciplinary evaluation. A supplementary nutrition counseling from a dietitian, psychologist intervention or temporary CGM may be provided individually, if needed.

### 4. Outcomes

The metabolic impact of FIT educational program versus standard education was evaluated through the difference in changes of HbA1c levels between the two groups over time. The HbA1c levels at baseline, 12 and 24 months were measured in venous blood samples and analyzed in a central laboratory using a high performance liquid chromatography on TOSOH Bioscience (reference range 4-6%). Secondary outcomes included, Weight (kg), basal and bolus insulin requirements (U/day), which were assessed by the physicians during follow-up visits and noted in medical record.

### 5. Statistical analysis

Characteristics of sample and response were described using means  $\pm$  standard deviation (SD) for continuous variables and percentage (%) for categorical data. Changes in clinical and biological variables (HbA1c, weight, basal/bolus/total daily insulin) from baseline to 12 and

24 months were calculated. The McNemar's test and Paired Student's t-test were applied to compare qualitative and quantitative variables between the two intervention groups. For all tests the significance level was set at a 5% threshold. The statistical analyses were performed using SAS, version 9.4.

### C. Results

Demographic and bio-clinical data from 118 FIT participants patients with uncontrolled T1DM (HbA1c > 7%) were cross-matched with data from 1574 participants of the annual multidisciplinary evaluation at the Diabetology Department of Nancy University Hospital.

58 FIT participants were successfully matched with control patients according to metabolic criteria. 3 intervention-control pairs were excluded for analyses, due to missing data in primary outcomes at 12 or 24 months. (Fig. 10)

The 55 FIT participants included to the study did not differ from 63 patients who failed the matching according to HbA1c (p=0.18), age (p=0.59), diabetes duration (p=0.22) and MDI/CSII treatment (p=0.51), basal daily insulin (p=0.20), bolus daily insulin (p=0.91) but they were more male (63% vs 43% p<0.001) and were in a lower BMI class (p=0.003), BMI mean value was 24.9 vs 26.5 kg/m<sup>2</sup>, p=0.001.

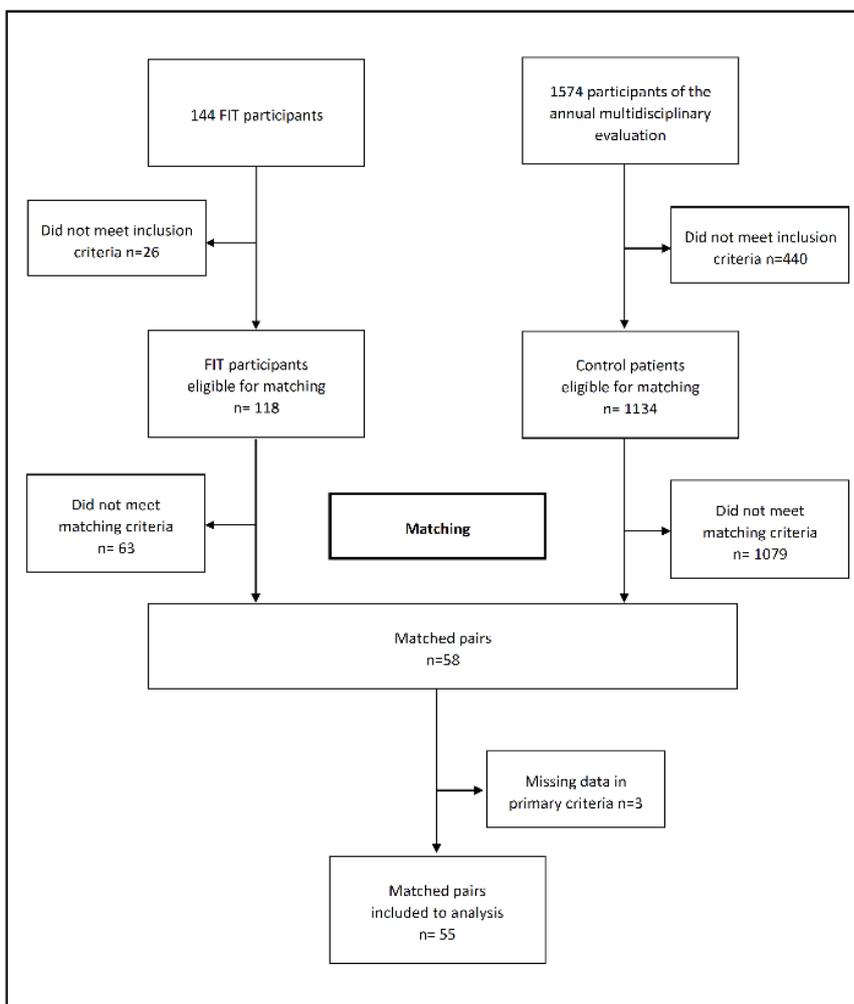


Fig 10. Flow of participants through study.

At baseline, there were no significant differences between 55 FIT participants and 55 matched control patients in terms of demographic and clinical baseline characteristics. Complication status at the baseline was similar in both groups (Table 1).

	FIT training participants (n = 55)	Conventional Education (n=55)	P value*
<b>Gender male (n, %)</b>	35 (63.6 %)	35 (63.6 %)	1.00
<b>Age (years, ± SD)</b>	42.4 ± 11.9	43.3 ± 11.5	0.12
<b>Duration of diabetes (years, ± SD)</b>	19.4 ± 10.8	19 ± 10.8	1.00
<b>weight (kg)</b>	74.3 ± 11.2	74.3 ± 11.2	1.00
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.9 ± 2.6	25.0 ± 2.5	0.66
<b>HbA1c (%)</b>	8.0 ± 0.6	8.0 ± 0.6	0.26
<b>Treatment</b>			
<b>MDI (n, %)</b>	33 (60 %)	33 (60 %)	1.00
<b>CSII (n, %)</b>	22 (40%)	22 (40%)	1.00
<b>Insulin requirement (IU/day)</b>			
<b>Total</b>	47 ± 14.9	48.5 ± 17.1	0.57
<b>Basal</b>	21.2 ± 7.5	23.1 ± 8.5	0.14
<b>Boluses</b>	25.8 ± 12.5	25.4 ± 12.5	0.79
<b>No retinopathy</b>	36 (65%)	41 (75%)	0.15
<b>Mild NPR</b>	11 (20%)	7 (13%)	0.42
<b>Moderate NPR</b>	7 (13%)	6 (11%)	0.11
<b>Severe NPR</b>	1 (2%)	1 (2%)	1.00
<b>Proliferative retinopathy</b>	0 (0%)	0 (0%)	1.00
<b>No neuropathy</b>	42 (76%)	36 (65%)	0.45
<b>Sensorimotor polyneuropathy</b>	13 (24%)	9 (16%)	0.45
<b>GI autonomic neuropathy</b>	0 (0%)	0 (0%)	1.00
<b>Microalbuminuria &lt; 30mg/l</b>	54 (98%)	52 (95%)	0.62
<b>Microalbuminuria 30-300 mg/l</b>	1 (2%)	3 (5%)	0.62
<b>Macroalbuminuria &gt;300 mg/l</b>	0 (0%)	0 (0%)	1.00
<b>Coronary heart disease</b>	2 (4%)	1 (2%)	1.00
<b>Peripheral vascular calcification</b>	1 (2%)	0 (0%)	1.00
<b>No peripheral vascular disease</b>	53 (96%)	53 (96%)	1.00
<b>PAOD stage 1</b>	1 (2%)	1 (2%)	1.00
<b>PAOD stage 2</b>	0 (0%)	1 (2%)	1.00
<b>PAOD stage 3</b>	0 (0%)	0 (0%)	1.00

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n = 110). NPR – nonproliferative retinopathy, GI – Gastrointestinal, PAOD - Peripheral artery occlusive disease, HbA1c - glycated hemoglobin

Data are presented as mean +/- SD or percentage

\* paired t-student test for quantitative variables, Mc Nemar test for qualitative variables.

At baseline, metabolic control was similar in both groups with HbA1c at 8.0% (p = 0.26). At 12 months, in the FIT training group HbA1c was slightly, but significantly improved (mean difference HbA1c of 0.2%, p=0.01), and this improvement persisted at 24 months (HbA1c

8.0% at baseline vs 7.8% at 12 months vs 7.8% at 24 months respectively) (Figure 11). In control group the HbA1c remained stable at 12 months at 8% (p=0.47), and worsened at 24 months (HbA1c 8.2% at 24 months) with a difference of HbA1c over time of 0.3% (p=0.03). At 24 months the difference of mean HbA1c between the groups was 0.4% (p=0.004). Moreover the difference between the groups in changes over time of HbA1c were significant at 12 months (mean difference of 0.3%, p = 0.03) and at 24 months (mean difference of HbA1c was 0.5%, p<0.001) in favor of training group.

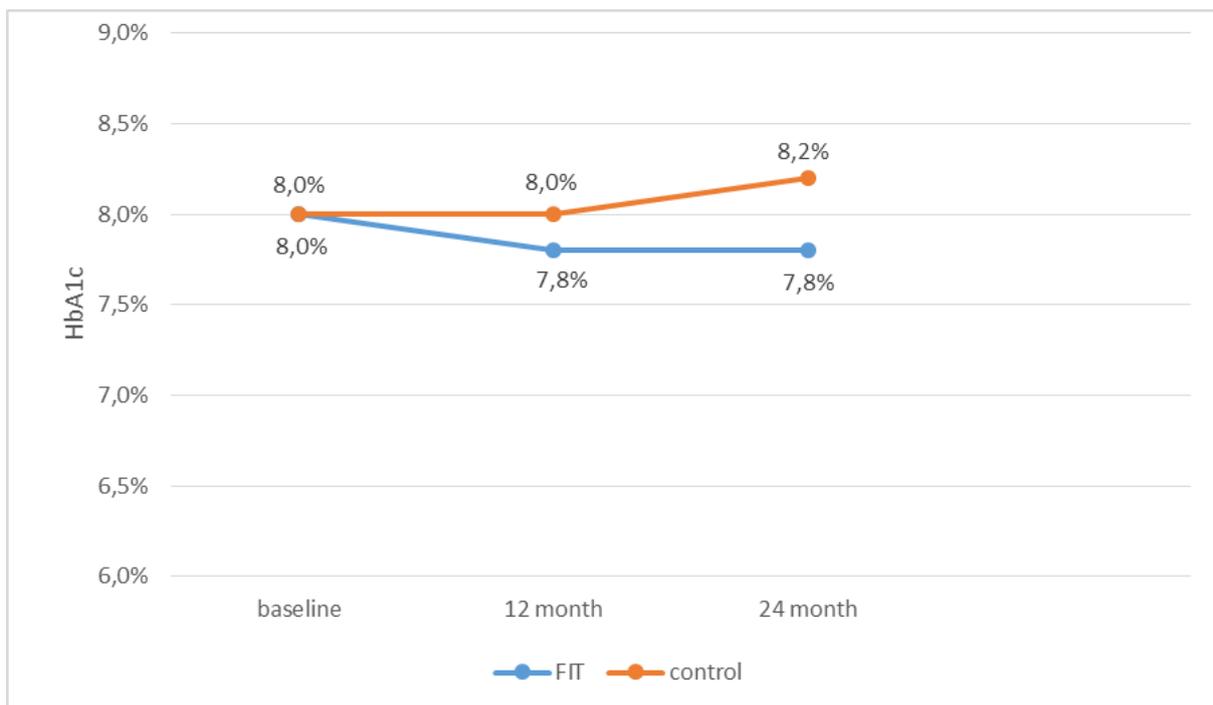


Figure 11. Evolution of glycemic control as measured by glyated hemoglobin (HbA1c).

The improvement in metabolic control was not associated with any significant changes in patients' weight during 24 months follow-up. The basal daily requirement was significantly lower in the FIT training group than in conventional education group (mean difference of -3.9 UI per day (p=0.008) at 12 months and -4.1 UI per day (p=0.01) at 24 months respectively. At the end of follow-up, total daily insulin was lower in the FIT training group comparing to controls  $45.4 \pm 14.4$  vs  $50.8 \pm 18.5$  per day , making a difference of 5.3 UI per day (p=0.05). Data for primary and secondary outcomes are presented in Table 2.

Timeline	FIT training (n=55)	Conventional Education (n=55)	p value*
	Mean ± SD	Mean ± SD	
HbA1c at baseline (%)	8.0 ± 0.6	8.0 ± 0.6	0.26
HbA1c at 1 year (%)	7.8 ± 0.8	8.0 ± 0.8	<b>0.01</b>
HbA1c at 2 years (%)	7.8 ± 0.6	8.2 ± 0.9	<b>0.004</b>
Δ Hba1c 1 year - baseline	-0.2 ± 0.7	0.1 ± 0.7	<b>0.03</b>
Δ Hba1c 2 years - baseline	-0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.9	<b>&lt;0.001</b>
Weight at baseline (kg)	74.3 ± 11.2	74.3 ± 11.2	1.00
Weight at 1 year (kg)	73.4 ± 10.4	74.1 ± 10.7	0.69
Weight at 2 years (kg)	73.7 ± 10.2	74.8 ± 1.0	0.50
Δ Weight 1 year - baseline	-0.9 ± 3.5	-0.2 ± 3.9	0.36
Δ Weight 2 years - baseline	-0.5 ± 3.5	0.5 ± 3.8	0.11
Basal Insulin at baseline (UI/d)	21.2 ± 7.5	23.1 ± 8.5	0.14
Basal Insulin at 1 year (UI/d)	20.2 ± 6.4	24.1 ± 9.4	<b>0.008</b>
Basal Insulin at 2 years (UI/d)	20.6 ± 7.0	24.7 ± 9.5	<b>0.01</b>
Δ Basal Insulin 1 year - baseline	-1.0 ± 5.2	0.9 ± 4.0	<b>0.04</b>
Δ Basal Insulin 2 years - baseline	-0.6 ± 6.1	1.6 ± 4.2	<b>0.05</b>
Bolus Insulin at baseline (UI/d)	25.8 ± 12.2	25.4 ± 12.5	0.79
Bolus Insulin at 1 year (UI/d)	25.7 ± 11.8	26.4 ± 13.3	0.66
Bolus Insulin at 2 years (UI/d)	24.8 ± 11.3	26.1 ± 13.4	0.52
Δ Bolus Insulin 1 year - baseline	-0.1 ± 7.2	1.0 ± 5.1	0.29
Δ Bolus Insulin 2 years - baseline	-1.0 ± 9.1	0.7 ± 5.9	0.19
Total Insulin at baseline (UI/d)	47.0 ± 14.9	48.5 ± 17.1	0.57
Total Insulin at 1 year (UI/d)	45.9 ± 14.8	50.4 ± 18.3	0.06
Total Insulin at 2 years (UI/d)	45.4 ± 14.4	50.8 ± 18.5	<b>0.05</b>
Δ Total Insulin 1 year - baseline	-1.2 ± 8.2	2.0 ± 6.6	<b>0.03</b>
Δ Total Insulin 2 years - baseline	-1.6 ± 9.7	2.3 ± 9.7	<b>0.01</b>

Table 2. Primary and secondary outcomes.

Data are presented as mean +/- SD; HbA1c - glycated hemoglobin

\* paired t-student test for quantitative variables

## D. Discussion

This study showed a significant decrease of HbA1c in the intensive educational program in flexible insulin therapy comparing to the conventional individual education over the time. The difference in changes of HbA1c between the groups over 24 months of 0.5% is clinically pertinent and reflects better glycemic control in patients from intensive educational group without any significant changes of weight and with 5.3UI lower daily insulin requirement comparing to controls.

Among the strengths of our study are the long term follow-up (24 months) with few missing data in primary and secondary criteria (use of the prospectively maintained databases) and the broad inclusion criteria for uncontrolled diabetic patients (HbA1c >7%). In our study FIT population was representative of the general population of T1DM patients in France (mean HbA1c of 8% vs 7.9%, mean age 41.7 vs 42 years and slightly longer diabetes duration of 19 vs 17 years)(10). Moreover participants of FIT program had already benefited from a complex modern treatment before the intervention (including insulin analogs based regimens, individual education, nutritional advises), which confirms the benefit of extra intensive group education in already educated patients (mean difference HbA1c of -0.2%, p=0.01).

### 1. Standard medical care in T1DM

The routine medical care of patients with T1DM might be understood in different ways and use different educational strategies. In France, majority of diabetes healthcare education teams are composed from physicians, dieticians and educational nurses. Patient individual education is integrated in the standard medical care and is sufficient for many patients to obtain correct metabolic results with HbA1c level below 7%. However population of patients with T1DM is heterogeneous with different needs, different targets and different personal or professional situation that might undergo changes over time . The deterioration of metabolic outcomes in our control group reflected by the significant increase in HbA1c levels of 0,3% between baseline and 24 months (p=0.03) might be explained by the fact that the evolution of metabolic outcomes in T1DM is influenced by different life events and requires a constant

change of attitudes and perceptions (99). This behavioral adaptation might be more time-consuming for less educated patients.

## 2. Intensive education and metabolic outcomes

Educational programs were introduced to the modern diabetes therapy in 1978, when Diabetes Structured Teaching and Treatment Program was founded in Dusseldorf, Germany. In short-term, basic self-management education delivered to patients had showed a positive impact on the glycemic control and hospital admissions rate related to acute complications (92). However, the conclusions of consequent long-term studies, have to be taken with caution as the participation in education program was associated with a simultaneous switch to more physiological insulin regimen (i.e. the use of premixed insulin passed from 45% to 2% in the study of Pieber et al. (93)).

DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) was a first randomized controlled trial evaluating the impact of an intensive 5-days training for flexible insulin therapy in patients with poor glycemic control under multiple daily injection of insulin (66). In the intervention arm, the mean HbA1c level fall from 9.4% to 8.4% at six months (vs 9.4% in the control group), and it remained significantly improved at 12 months ( $p=0.001$ ). However, the initial favorable impact was not sustained in the time and the following observational study showed poor long-term glycemic control with 9.0% of HbA1c at 44 months (86). The difference between the long term DAFNE study and our findings may be related to more intensive initial follow-up in our program, which included during the first year: 3 refreshment group meetings associated with the individual medical consultation. However in our study the positive metabolic impact in the FIT training group remained stable over 24 months, despite the return back to the standard care after 6 months of the follow-up (2-3 medical consults and 1 multi-professional one day check-up per year).

## 3. CHO counting

Positive impact of the CHO counting was affirmed by several studies (66,67,69,70), however in most of them the CHO was associated with an intensive educational program, which was absent in the control arm (66,67,69). The supplementary impact of carbohydrate counting on the metabolic outcomes in educational programs was investigated by Trento et al. (70).

The addition of the carbohydrate counting to the group care program improved significantly the HbA1c level at 30 months ( $7.2 \pm 0.9\%$  in intervention group vs  $7.9 \pm 1.4\%$  in controls,  $p < 0.05$ ). The life quality was improved in both groups, however the improvement of coping ability was greater in the intervention arm ( $p < 0.0001$ ). On the other hand, the study of Gilbertson et al. showed that CHO counting with insufficient educational support resulted in poorer metabolic results than flexible dietary instruction based on the low glycemic index food (mean HbA1c at 12 months  $8.61 \pm 1.37\%$  vs  $8.05 \pm 0.95$ ,  $p < 0.05$ ) (124).

In our study protocol patients were educated to the carbohydrates counting, which could hypothetically modify their nutritional patterns and affects prandial insulin requirements. This however has not been observed and the daily bolus insulin remained unchanged during the 24 months follow up ( $p = 0.42$ ). We might hypothesize that FIT training modified the way the prandial insulin was used by the patient, with adaption of insulin doses according to various situations. Moreover, the parallel fall of total basal insulin requirements suggests that, the training allowed to reduce frequently observed basal insulin overdosing, related to prolonged post-prandial hyperglycemia.

#### 4. FIT and modern technologies

Modern technologies play essential role in the educational process of FIT training. Insulin regimens based on insulin analogues delivered either by MDI or by insulin pump enable to approach the physiological secretion of insulin with a lower risk of iatrogenic hypoglycemia (41). The FIT training was an opportunity to remind insulin pumps users the additional features such as: bolus calculator, alternative bolus shape and temporary flow rate reduction, which are commonly underused by most of patients (59). The RT-CGM alerted patients to potentially harmful trends in glycaemia during FIT exercises, physical activity or after high-fat dinner. It was also a useful tool to motivate patient to regular glycemic control and to analyze the glycemic variability during 36-hours fast test. As shown by Davey and al. 3-day educational use CGMs with alarm, together with appropriate instructions for users, can be used to reduce the incidence and duration of hypoglycemia in short term (125).

#### 5. Psycho-social impact of FIT

The social fear may interfere with behavioral adherence to insulin treatment and quality of life (126). The positive impact of the educational FIT programs on the quality of life, disease

acceptation and coping abilities have been shown in several studies (66,70,84–88,127). Moreover the perceived control over diabetes and self-efficacy was sustained at 36 months in the work by Howorka (85) and the quality of life remained improved at 44 months in the DAFNE trial (86). Data issued from our FIT program are in agreement with the previous studies (89). Likewise, during FIT training, the relationship between patient and medical team improves and change into a partnership, with a transfer of the locus of control to the patient, who become responsible of his own disease (99).

## 6. Group versus individual care

Population of T1DM patients is very heterogeneous, with different needs and individual targets. Some patients are concerned with poor glycemic control, others by frequent hypoglycemia, and some have none of these problems but would like to enlarge their dietary freedom without increasing HbA1c (128). Therefore, the individual and patient-centered approach is frequently underlined. However, group education does not exclude the patient-centered approach and has several advantages, because it enables the emotional support from peers and to use the experiences of others as a model. Trento and al. (129) reported a randomized controlled trial of group care compared to one-to-one clinic visits on 62 individuals with TD1M. Group care sessions were proposed every 2-3 months and lasted 40-50 min and were followed by brief individual consultations with the same doctor, to comment on laboratory results, the previous group session, and yearly check-up or emerging problems, if any. Standard care included 2- 3 monthly one-to-one consultations in the diabetes clinic. After 3 years, the quality of life improved among patients receiving a group care, along with knowledge and health behaviors ( $p < 0.001$ ), while HbA1c decreased however not significantly, in both groups. In the contrast, the prospective study including 437 Irish DAFNE program's participants showed no significant difference at 18 months between the group care or the individual follow up after the initial 5-days intensive training (127). The follow-up was however less intense (biannual evaluation) than in the study by Trento et al. In our experience the group approach facilitates the educational process of flexible insulin therapy and improves the life quality of patients. It creates a link between the training participants and encourages the regular follow up.

## 7. Limitations

Our study presents several limits due to its retroactive, monocentric character. We could not analyze frequency of hypoglycemic episodes, due to the inconsistencies in data collection between FIT and control group. However, the positive impact of FIT training on the risk of severe hypoglycemia and to restore impaired awareness of hypoglycemia, was postulated by others (130). The lack of randomization for the choice of the FIT program versus standard education, was a potential bias, however the multiple matching criteria (including major metabolic and demographic characteristics), enabled us to include two highly comparable populations. Nevertheless, we were unable to match most of obese patients who participated in the FIT training (3.6% with BMI  $\geq$  30 in analyzed group vs 19% in patients who failed matching). Moreover, it is possible that FIT participants were more motivated than control patients to improve their glycemic outcomes, as they had accepted one week in-patient training. On the other hand the control patients were compliant patients who attended regularly the annual multidisciplinary evaluation and it is possible that they got a more intense individual training, which could underestimate the difference between both approaches.

## E. Conclusion

The intensive group educational program in flexible insulin therapy may be considered as a reinforcement program for uncontrolled type 1 diabetic patients who present difficulties in self-management of the disease. After a follow up of 24 months the mean difference in HbA1c level between FIT participants and standard education was 0.4% ( $p=0.004$ ). There was no significant change in patients' weight and 5.3UI lower daily insulin requirement was observed in intervention arm comparing to controls.

The results of this work support the promotion of intensive educational group programs in the current practice in order to improve the glycemic control in type 1 diabetic patients with HbA1c >7%.

## V. *Bibliographie*

1. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2015 Dec 16];38(Supplement 1). Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement\\_1/S4](http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S4)
2. Haute Autorité de Santé. *Prise en charge du diabète de type 1 chez l'adulte - guide Affection de Longue Durée*. 2007.
3. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1778–86.
4. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255.
5. Dossou Y, Roudier C, Penfornis A. Diabète de type 1 en France métropolitaine : caractéristiques, risque vasculaire, fréquence des complications et qualité des soins. *Entred 2001 et Entred 2007*. *Bull Epidemiol Hebd*. 2013;477–84.
6. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet Lond Engl*. 2009 Jun 13;373(9680):2027–33.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047–53.
8. Ostman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom Schnell A, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med*. 2008 Apr;263(4):386–94.
9. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2008 May 24;371(9626):1777–82.
10. Druet C, Roudier C, Romon I. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, *Entred 2007-2010*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 8 p.
11. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S4.
12. American Diabetes Association. (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S20–30.
13. Bliss M. The History of Insulin. *Diabetes Care*. 1993 Dec 1;16(Supplement 3):4–7.
14. McCall AL, Farhy LS. Treating type 1 diabetes: from strategies for insulin delivery to dual hormonal control. *Minerva Endocrinol*. 2013 Jun;38(2):145–63.
15. Mortensen HB, Hartling SG, Petersen KE, The Danish Study Group of Diabetes in Childhood. A Nation-wide Cross-sectional Study of Glycosylated Haemoglobin in Danish Children with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1988 Dec 1;5(9):871–6.
16. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulations--a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2001 Jun;5(3):73–83.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.

18. Olsen BS, Johannesen J, Sjølie AK, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999 Jan 1;16(1):79–85.
19. Mortensen HB, Marinelli K, Nørgaard K, Main K, Kastrup KW, Ibsen KK, et al. A nation-wide cross-sectional study of urinary albumin excretion rate, arterial blood pressure and blood glucose control in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1990 Dec;7(10):887–97.
20. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):817–24.
21. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
22. Rajasekar P, O'Neill CL, Eeles L, Stitt AW, Medina RJ. Epigenetic Changes in Endothelial Progenitors as a Possible Cellular Basis for Glycemic Memory in Diabetic Vascular Complications. *J Diabetes Res*. 2015;2015:436879.
23. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):39–43.
24. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*. 1991 Apr;90(4):450–9.
25. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997 Feb;46(2):271–86.
26. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Apr 1;11(4):372–8.
27. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jul;2(7):553–61.
28. L'hypoglycémie du patient diabétique. /data/revues/12623636/00230001/100/[Internet]. 2008 Feb 17 [cited 2016 Jan 5]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/79612>
29. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1409–15.
30. Kadish AH. A servomechanism for blood sugar control. *Biomed Sci Instrum*. 1963;1:171–6.
31. Reece SW, Hamby Williams CL. Insulin Pump Class: Back to the Basics of Pump Therapy. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2014 May;27(2):135–40.
32. Pickup JC. Banting Memorial Lecture 2014 Technology and diabetes care: appropriate and personalized. *Diabet Med*. 2015 Jan 1;32(1):3–13.
33. Yagasaki H, Kobayashi K, Saitou T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, et al. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: Differences in the dawn

- phenomenon between insulin regimens. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2010 Mar;118(3):195–9.
34. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2013 Jan;15(1):84–8.
  35. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care.* 2006 Oct;29(10):2200–4.
  36. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for Optimal Bolus Calculator Settings in Adults. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 Jan 1;5(1):129–35.
  37. Grunberger G, Abelson JM, Bailey TS, Bode BW, Handelsman Y, Hellman R, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2014 May;20(5):463–89.
  38. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):224–32.
  39. Guerci B, Böhme P, Halter C, Bourgeois C. Capteurs de glucose et mesure continue du glucose: Glucose sensor and continuous glucose measurement. *Médecine Mal Métaboliques.* 2010 Mar;4(2):157–68.
  40. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJPM. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008101.
  41. Rossetti P, Ampudia-Blasco FJ, Ascaso JF. Old and new basal insulin formulations: understanding pharmacodynamics is still relevant in clinical practice. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Aug;16(8):695–706.
  42. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Oct;86(1):1–10.
  43. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes.* 1994 Mar;43(3):396–402.
  44. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, Heinrichs S, Heise T. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care.* 1998 Nov;21(11):1910–4.
  45. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Vincenzo AD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes.* 2000 Dec 1;49(12):2142–8.
  46. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004 Jun;53(6):1614–20.
  47. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Sep;14(9):859–64.

48. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatthai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Oct 1;349.
49. Renard E, Farret A, Place J, Wojtuszczyk A, Bringer J. Towards an artificial pancreas at home. *Diabetes Metab*. 2011 Dec;37, Supplement 4:S94–8.
50. Kropff J, DeVries JH. Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Jan 19;18(S2):S2–53.
51. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, et al. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):1851–8.
52. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368(9):824–33.
53. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, Leelarathna L, Walkinshaw E, Pernet A, et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):701–9.
54. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W, et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1931–7.
55. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2129–40.
56. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):971–8.
57. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med*. 2014 Oct;11(10):e1001742.
58. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343:d3805.
59. Benhamou P-Y, Debaty I, Lerouvillos S, Coulon A-L, Quemerais M-A, Halimi S. Les fonctions annexes des pompes à insuline sont-elles utilisées et utiles ? À propos d'une étude observationnelle de cohorte: Are additional functions of insulin pumps used and useful? Regarding an observational cohort study. *Médecine Mal Métaboliques*. 2012 Jun;6(3):225–9.
60. Ang KH, Tamborlane WV, Weinzimer SA. Combining glucose monitoring and insulin delivery into a single device: current progress and ongoing challenges of the artificial pancreas. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(10):1579–82.
61. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position

- statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61–78.
62. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*. 2010 Dec;110(12):1852–89.
  63. Slama G, Klein J-C, Delage A, Ardila E, Lemaigen H, Papoz L, et al. Correlation Between the Nature and Amount of Carbohydrate in Meal Intake and Insulin Delivery by the Artificial Pancreas in 24 Insulin-dependent Diabetics. *Diabetes*. 1981 Feb 1;30(2):101–5.
  64. Halfon P, Belkhadir J, Slama G. Correlation between amount of carbohydrate in mixed meals and insulin delivery by artificial pancreas in seven IDDM subjects. *Diabetes Care*. 1989 Jun;12(6):427–9.
  65. Collier G, McLean A, O’Dea K. Effect of co-ingestion of fat on the metabolic responses to slowly and rapidly absorbed carbohydrates. *Diabetologia*. 1984 Jan;26(1):50–4.
  66. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Oct 5;325(7367):746.
  67. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, et al. Effects of Carbohydrate Counting on Glucose Control and Quality of Life Over 24 Weeks in Adult Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion A randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care*. 2011 Apr 1;34(4):823–7.
  68. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):984–90.
  69. Scavone G, Manto A, Pitocco D, Gagliardi L, Caputo S, Mancini L, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2010 Apr;27(4):477–9.
  70. Trento M, Trinetta A, Kucich C, Grassi G, Passera P, Gennari S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. *J Endocrinol Invest*. 2011 Feb;34(2):101–5.
  71. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S4.
  72. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S120–43.
  73. Tsiouli E, Alexopoulos EC, Stefanaki C, Darviri C, Chrousos GP. Effects of diabetes-related family stress on glycemic control in young patients with type 1 diabetes: Systematic review. *Can Fam Physician Médecin Fam Can*. 2013 Feb;59(2):143–9.
  74. van Bussel A, Nieuwesteeg A, Janssen E, van Bakel H, van den Bergh B, Maas-van Schaaijk N, et al. Goal disturbance and coping in children with type I diabetes mellitus: relationships with health-related quality of life and A1C. *Can J Diabetes*. 2013 Jun;37(3):169–74.
  75. Kalyva E, Malakonaki E, Eiser C, Mamoulakis D. Health-related quality of life (HRQoL) of children with type 1 diabetes mellitus (T1DM): self and parental perceptions. *Pediatr Diabetes*. 2011 Feb;12(1):34–40.
  76. Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015 Sep 1;15(17):1–29.

77. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2188–95.
78. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:90.
79. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *J Diabetes Complications*. 2015 Sep 7;
80. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM. Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2005 May;28(5):417–9.
81. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1993 Apr;2(2):153–9.
82. Debaty I, Baudrant M, Benhamou P-Y, Halimi S. Évaluation de la qualité de vie en éducation thérapeutique du patient diabétique : intérêts et limites des échelles de mesure standardisées. *Médecine Mal Métaboliques*. 2008 May;2(3):291–3.
83. Jacobson AM, Braffett BH, Cleary PA, Gubitosi-Klug RA, Larkin ME, DCCT/EDIC Research Group. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year follow-up of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3131–8.
84. Langewitz W, Wössmer B, Iseli J, Berger W. Psychological and metabolic improvement after an outpatient teaching program for functional intensified insulin therapy (FIT). *Diabetes Res Clin Pract*. 1997 Sep;37(3):157–64.
85. Howorka K, Pumplra J, Wagner-Nosiska D, Grillmayr H, Schlusche C, Schabmann A. Empowering diabetes out-patients with structured education: short-term and long-term effects of functional insulin treatment on perceived control over diabetes. *J Psychosom Res*. 2000 Jan;48(1):37–44.
86. Speight J, Amiel SA, Bradley C, Heller S, Oliver L, Roberts S, et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jul;89(1):22–9.
87. Debaty I, Halimi S, Quesada JL, Baudrant M, Allenet B, Benhamou PY. A prospective study of quality of life in 77 type 1 diabetic patients 12 months after a hospital therapeutic educational programme. *Diabetes Metab*. 2008 Nov;34(5):507–13.
88. Cooke D, Bond R, Lawton J, Rankin D, Heller S, Clark M, et al. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):270–2.
89. Genc S. Les changements que l'insulinothérapie fonctionnelle apporte dans la vie des patients et dans leur vécu du diabète. 2013.
90. Joslin EP, Shepley HR. The ideal diabetic unit; of the hospital but not in it. *Mod Hosp*. 1946 Sep;67(3):100–4.
91. Assal JP, Mühlhauser I, Pernet A, Gfeller R, Jörgens V, Berger M. Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. *Diabetologia*. 1985 Aug;28(8):602–13.

92. Mühlhauser I, Jörgens V, Berger M, Graninger W, Gürtler W, Hornke L, et al. Bicentric evaluation of a teaching and treatment programme for Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: improvement of metabolic control and other measures of diabetes care for up to 22 months. *Diabetologia*. 1983 Dec;25(6):470–6.
93. Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, Schattenberg S, Kaufmann P, Krejs GJ. Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):625–30.
94. Filliettaz O, Grimm JJ, el’Hoiydi A, Bischof G, Jobin E, Schaffner E, et al. [Evaluation of ambulatory teaching for diabetics in a semi-rural region]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1987 Dec 12;117(50):2030–2.
95. Grimm J-J, Berger W, Ruiz J. Insulinothérapie fonctionnelle: éducation des patients et algorithmes. *Datarevues1262363600282-C215* [Internet]. 2008 Feb 17 [cited 2016 Jan 3]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/80099>
96. Grange L, Allenet B. Principe et réalisation pratique de l’éducation thérapeutique du patient (ETP). *Rev Rhum Monogr*. 2013 Jun;80(3):146–51.
97. Grimaldi A. L’éducation thérapeutique en questions. *Obésité*. 2014 Aug 20;9(4):262–70.
98. Ziegler O, Kolopp M, Louis J, Musse JP, Patris A, Debry G, et al. Self-monitoring of blood glucose and insulin dose alteration in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1993 Jul 1;21(1):51–9.
99. Day JL. Diabetic patient education: determinants of success. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Oct;16 Suppl 1:S70–4.
100. Bernstein RK. Virtually continuous euglycemia for 5 yr in a labile juvenile-onset diabetic patient under noninvasive closed-loop control. *Diabetes Care*. 1980 Feb;3(1):140–3.
101. Howorka K, Stöhr H, Thoma H, Waldhäusl W. Multicomponent system for normoglycemic insulin substitution in type 1 diabetic outpatients. *Life Support Syst J Eur Soc Artif Organs*. 1985;3 Suppl 1:540–5.
102. Howorka K, Thoma H, Grillmayr H, Kitzler E. Phases of functional, near-normoglycaemic insulin substitution: what are computers good for in the rehabilitation process in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus? *Comput Methods Programs Biomed*. 1990 Aug;32(3-4):319–23.
103. Franc S, Dardari D, Boucherie B, Riveline J-P, Biedzinski M, Petit C, et al. Real-life application and validation of flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab*. 2009 Dec;35(6):463–8.
104. Hegar K, Heiber S, Brändle M, Christ E, Keller U. Carbohydrate counting of food. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13224.
105. Sachon C. Insulinothérapie fonctionnelle. 2014;11(2):1-11 [Article 10-366-R-35].
106. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Clark M, Elliot J, Heller S, et al. Dose Adjustment for Normal Eating: a qualitative longitudinal exploration of the food and eating practices of type 1 diabetes patients converted to flexible intensive insulin therapy in the UK. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Jan;91(1):87–93.
107. Kulkarni KD. Carbohydrate Counting: A Practical Meal-Planning Option for People With Diabetes. *Clin Diabetes*. 2005 Jul 1;23(3):120–2.
108. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2008 Dec;14(9):1095–101.

109. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 Mar;18(2):189–93.
110. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity--a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2013;13:813.
111. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1536–43.
112. Grimm J, Ybarra J, Berné C, Muchnick S, Golay A. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2004 Nov;30(5):465–70.
113. Berger W, Grimm J. *Insulinothérapie: Comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline*. Masson. Paris; 1999.
114. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):625–30.
115. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Aug;13(8):819–25.
116. Zaharieva DP, Riddell MC. Prevention of Exercise-Associated Dysglycemia: A Case Study–Based Approach. *Diabetes Spectr*. 2015 Feb 1;28(1):55–62.
117. Büsser C, Meyer P, Philippe J, Jornayvaz FR. [Sport and type 1 diabetes]. *Rev Médicale Suisse*. 2013 Jun 5;9(389):1200, 1202–5.
118. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384–95.
119. Jacqueminet S, Masseur N, Rolland M, Grimaldi A, Sachon C. Limitations of the so-called “intensified” insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2005 Sep;31(4 Pt 2):4S45–44S50.
120. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects: 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 Available online from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
121. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity; Geneva. 3–5 June, 1997. 1998.
122. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G-J, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct 1;27(7):620–8.
123. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786–806.
124. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The Effect of Flexible Low Glycemic Index Dietary Advice Versus Measured Carbohydrate Exchange Diets on Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jul 1;24(7):1137–43.

125. Davey RJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of short-term use of a continuous glucose monitoring system with a real-time glucose display and a low glucose alarm on incidence and duration of hypoglycemia in a home setting in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Nov;4(6):1457–64.
126. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, Gloizer J. Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ*. 2009 Jun;35(3):465–75.
127. Dinneen SF, O'Hara MC, Byrne M, Smith D, Courtney CH, McGurk C, et al. Group follow-up compared to individual clinic visits after structured education for type 1 diabetes: a cluster randomised controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Apr;100(1):29–38.
128. Halbron M, Sachon C, Simon D, Obadia T, Grimaldi A, Hartemann A. Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique dans le diabète de type 1 : un même programme peut permettre d'atteindre des objectifs différents grâce à une approche centrée sur le patient. *Médecine Mal Métaboliques*. 2014 Feb;8(1):73–8.
129. Trento M, Passera P, Borgo E, Tomalino M, Bajardi M, Brescianini A, et al. A 3-year prospective randomized controlled clinical trial of group care in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2005 Aug;15(4):293–301.
130. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1592–609.

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

---

**Evaluation de l'impact métabolique d'un programme éducatif intensifié à l'insulinothérapie fonctionnelle versus l'éducation individuelle classique chez les sujets diabétiques de type 1 sur 24 mois de suivi.**

---

**INTRODUCTION:** L'objectif de ce travail était de comparer l'impact métabolique de l'insulinothérapie fonctionnelle (IF) intégrée à un programme intensif d'éducation thérapeutique sur 24 mois versus une éducation individuelle classique (EIC) chez les sujets diabétiques de type 1 (DT1) avec HbA1c >7%.

**METHODES:** 55 patients DT1 ayant bénéficié d'une formation IF et qui présentaient une HbA1c >7% ont été rétrospectivement appariés sur l'âge, le sexe, la durée de diabète, le type de traitement, l'HbA1c et l'indice de masse corporelle avec 55 patients DT1 issus de la base de données des patients suivis annuellement pour leur diabète de type 1 avec une EIC. L'évolution du taux d'HbA1c, du poids et des doses d'insuline ont été comparées à 0, 12 et 24 mois de suivi.

**RESULTATS:** L'équilibre glycémique initial était similaire dans les deux groupes avec une HbA1c à 8.0% (p=0.26). A 12 mois de suivi, dans le groupe IF, le taux d'HbA1c a diminué de 0.2% (p=0.01) et cette amélioration a été maintenue à 24 mois de suivi (HbA1c à 7.8%). Dans le groupe EIC, le taux d'HbA1c était à 8.2% à 24 mois. A la fin du suivi, la différence entre les taux d'HbA1c était significative (p=0.004) en faveur du groupe FIT, la dose totale d'insuline administrée était de  $45.4 \pm 14.4$  dans le groupe FIT vs  $50.8 \pm 18.5$  dans le groupe EIC (p=0.05) et le poids restait stable dans les deux groupes.

**CONCLUSION:** Le programme d'insulinothérapie fonctionnelle a permis d'améliorer significativement le profil métabolique des patients DT 1 sur 24 mois de suivi.

TITRE EN ANGLAIS

**Metabolic outcomes of intensive educational group program for flexible insulin therapy versus standard individual education in type 1 diabetic patients over the 24 months follow – up.**

---

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

---

MOTS CLES : diabète de type 1 / insulinothérapie fonctionnelle / éducation thérapeutique

---

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

---