

Les nouveaux outils de surveillance au quotidien de la glycémie et du glucose interstitiel : quel avenir et quels bénéfices chez le diabétique de type 1 ?

Pauline Ottomani

▶ **To cite this version:**

Pauline Ottomani. Les nouveaux outils de surveillance au quotidien de la glycémie et du glucose interstitiel : quel avenir et quels bénéfices chez le diabétique de type 1 ? . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01551618

HAL Id: dumas-01551618

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01551618

Submitted on 30 Jun 2017

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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 Juin 2017

PAR

M^elle Pauline OTTOMANI

Née le 23 mars 1991 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les nouveaux outils de surveillance au quotidien de la glycémie et du glucose interstitiel : quel avenir et quels bénéfices chez le diabétique de type 1 ?

JURY :

Président : Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Docteur Edouard LAMY

Docteur Lise DUFAITRE-PATOURAUX

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 Juin 2017

PAR

M^elle Pauline OTTOMANI

Née le 23 mars 1991 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les nouveaux outils de surveillance au quotidien de la glycémie et du glucose interstitiel : quel avenir et quels bénéfices chez le diabétique de type 1 ?

JURY :

Président : Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Docteur Edouard LAMY

Docteur Lise DUFAITRE-PATOURAUX

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

Mise à jour : 1/12/2015

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

Remerciements

A Madame Frédérique Grimaldi pour avoir accepté de présider ma thèse. Merci pour tous vos cours dispensés à la faculté de pharmacie de Marseille, et merci pour votre bonne humeur tout au long de ces années.

Je tiens à remercier le Docteur Lise Dufaitre-Patouraux pour le temps qu'elle m'a accordé ainsi que pour ses conseils avisés et son soutien.

Je remercie également Monsieur Lamy pour s'être rendu disponible et m'avoir encouragée à prendre ce sujet de thèse.

Je dédicace cette thèse à mes parents, mes amis mais aussi aux diabétiques de type 1 qui espèrent trouver dans le FreeStyle Libre® (remboursé à partir de juin 2017) une aide précieuse pour leur quotidien.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Sommaire

Introduction **1**

I. Diabète de type 1 et Santé publique **3**

1. Définition du diabète
   - 1.1. Définition du diabète de type 1
   - 1.2. Prévalence du diabète de type 1
   - 1.3. Physiopathologie du diabète de type 1
   - 1.4. Diagnostic clinique du diabète de type 1

2. Traitement du diabète de type 1
   - 2.1. Historique de l'insuline
     - 2.1.1. Les balbutiements de la recherche
     - 2.1.2. De la recherche fondamentale à la production industrielle
   - 2.2. Les traitements actuels proposés
     - 2.2.1. Insulines et effets indésirables
     - 2.2.2. Techniques d'injection de l'insuline
     - 2.2.3. Comment rapprocher l'insulinothérapie artificielle de l'insulino-sécrétion naturelle ?
       - 2.2.3.1. Le traitement par multi-injections
       - 2.2.3.2. La pompe portable
       - 2.2.3.3. Les outils d'adaptation des doses d'insuline au service de l'insulinothérapie

3. Complications aiguë et chroniques en lien avec l'hyperglycémie chez le diabétique de type 1
   - 3.1. L'acidocétose : complication aiguë de l'hyperglycémie chez le diabétique de type 1
   - 3.2. Les complications chroniques de l'hyperglycémie
     - 3.2.1. La rétinopathie diabétique
     - 3.2.2. La néphropathie diabétique
     - 3.2.3. La neuropathie diabétique
     - 3.2.4. L'athérosclérose
     - 3.2.5. L'artériosclérose
     - 3.2.6. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)
     - 3.2.7. Le pied diabétique
       - 3.2.7.1. Le mal perforant plantaire
       - 3.2.7.2. Le pied de Charcot

II. Comment éviter les complications chez le patient diabétique de type 1 ? 37

1. Les leçons du DCCT et de l'étude EDIC

2. L'autosurveillance du glucose, pourquoi et comment ?
   2.1. Définition de l'autosurveillance glycémique
   2.2. L'autosurveillance glycémique dans la vie quotidienne
   2.3. L'éducation thérapeutique : clé de voûte de l'autosurveillance glycémique

3. Limites techniques et humaines de l'autosurveillance glycémique
   3.1. Historique et limites techniques de l'autosurveillance glycémique
      3.1.1. L'évolution technologique permanente de l'autosurveillance glycémique
         3.1.1.1. De la glycosurie à la glycémie
         3.1.1.2. La glycémie capillaire en constante évolution
         3.1.1.3. Des innovations centrées sur le confort du patient
      3.1.2. Le manque de fiabilité des lecteurs glycémiques
      3.1.3. Les contraintes liées à l'autosurveillance glycémique
   3.2. Limites humaines de l'autosurveillance glycémique
      3.2.1. Remises en cause des bases de l'éducation thérapeutique
      3.2.2. Le facteur temps
      3.2.3. La complexité de l'éducation thérapeutique chez l'enfant diabétique

III. Avenir : De la mesure continue du glucose interstitiel à la « boucle fermée » 64

1. Qu'est-ce que la mesure en continu du glucose interstitiel ?
   1.1. Pourquoi utiliser le glucose interstitiel ?
   1.2. Comment cela fonctionne ?
   1.3. Les systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel
      1.3.1. Les systèmes comprenant un récepteur externe
      1.3.2. Les systèmes comprenant une pompe

2. Intérêts et limites des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel
   2.1. Les intérêts de la mesure en continu du glucose
      2.1.1. Intérêt clinique
         2.1.1.1. Indications à visée diagnostique

2.1.1.2. Indications à visée thérapeutique
2.1.2. Quand, à qui et comment proposer ce type d'outils ?
2.1.3. La mesure du glucose en continu nécessite une éducation thérapeutique particulière
2.1.4. Amélioration du confort du patient
2.2. Limites de la mesure en continu du glucose
2.2.1. Corrélation complexe entre glucose interstitiel et glucose plasmatique
2.2.2. La calibration
2.2.3. La précision de mesure des capteurs dans les zones métaboliques utiles
2.2.4. Le coût des appareils

3. Les techniques d'avenir : vers une meilleure prise en charge du diabète de type 1
3.1. L'avancée technologique du FreeStyle Libre® de Abbott
3.2. Boucle fermée : une réalité de plus en plus palpable

Conclusion **96**

Références bibliographiques **98**

Introduction

« Pour moi la Journée du diabète serait quelque chose comme ça :

(…)

7h10 : réveillé par l'envie d'uriner, pipi 1'40, dextro 1,80 g/L, Novorapid 2 unités (u), Lantus 20 u

8h30 : Novorapid 3 u, petit déjeuner (juste un café au lait, autrement la glycémie monte en flèche et je suis déjà terrassé de fatigue)

8h40 : pipi 54''

10h49 : pipi 1'10'', dextro 2,07g/L, Novorapid 6 u

(…)

12h55 : pipi 56''

13h10 : dextro 0,60g/L

Déjeuner

14h : pipi 40''

(…)

16h10 : pipi 43''

16h19 : dextro 1,16g/L

17h26 : dextro 1,52g/L

(…)

18h55 : pipi 56''

19h : Novorapid 8u

Diner

(…)

22h05 : pipi 1'06'', dextro 2,57g/L, Novorapid 4u

(…)

3h40 : pipi 2'07'', dextro 2,36g/L, Novorapid 3u

5h15 : pipi 58''

8h30 : 20 u Lantus, dextro 1,60g/L, Novorapid 4u, pipi 1'17''=18'42'' depuis hier matin».

(…)

Cette vie quotidienne en algorithmes dissocie nourriture, appétit et plaisir. Tout désir est surfacturé. Il faut prendre la vie du bon côté, mais avec une calculette. » (1)

Cet extrait est tiré du livre Diabétiquement vôtre de Bertrand Burgalat. Il résume bien la vie complexe d'un diabétique de type 1 qui doit jongler entre injections d'insulines, résultats glycémiques et l'envie fréquente d'uriner.

J'ai rencontré l'auteur lors de la promotion de son livre à Marseille en février 2016. Ayant été témoin des transformations successives du traitement et de l'autocontrôle glycémique, ce dernier a montré un grand enthousiasme pour le FreeStyle Libre® qu'il portait par ailleurs sur lui ce jour-là. Il considère cet appareil comme une innovation majeure qui va pouvoir « alléger » la vie des diabétiques et améliorer leur qualité de vie.

Mais qu'en est-il réellement du diabète de type 1, cette maladie difficile à appréhender autant dans sa physiopathologie, que dans son évolution ou son traitement ? Quels progrès technologiques comme humains peuvent permettre d'améliorer la qualité de vie des diabétiques ? Ce sont autant de questions auxquelles nous essaierons de répondre dans cette thèse.

I. Diabète de type 1 et Santé publique

Selon le premier rapport mondial sur le diabète de l'OMS, publié à l'occasion de la Journée Mondiale de la Santé le 6 avril 2016, 422 millions d'adultes vivent avec le diabète, principalement dans les pays en développement (2). On estime ainsi que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014 contre 108 millions en 1980, ce qui correspond à une hausse de 391%. De plus, l'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (3). Ainsi ce premier rapport mondial de l'OMS sur le diabète souligne l'essor fulgurant de cette maladie chronique et la nécessité de l'endiguer (4).

En France, selon les données de l'INPES, le diabète concerne plus de 2,3 millions de personnes soit 3,8% de la population. Les projections prédisent entre 1999 et 2016 une augmentation de 44% du nombre de personnes traitées pour un diabète (5).

1. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (insulinopénie) et/ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (insulinorésistance). L'insuline est une hormone produite normalement par le corps humain qui régule la concentration de sucre dans le sang (3)
Le diabète se manifeste principalement par une hyperglycémie ou concentration élevée en sucre dans le sang dont la présence peut entraîner, à long terme, l'apparition de complications chroniques telles que les microangiopathies (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) mais aussi les macroangiopathies (athérosclérose, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral).

Dans la dernière révision des critères diagnostiques en 1999, l'OMS indique que le diagnostic du diabète peut être établi dans quatre situations différentes :
- présence des signes cardinaux (polyurie, polydipsie, amaigrissement malgré une polyphagie et fatigue) et glycémie sur plasma veineux ≥ 2,00 g/L (11,1 mmol/L)
- glycémie sur plasma veineux à jeun ≥ 1,26 g/L (7,0 mmol/L)
- glycémie sur plasma veineux mesurée à n'importe quel moment de la journée ≥ 2,00 g/L (11,1 mmol/L)

- glycémie sur plasma veineux 2 heures après ingestion de 75g de glucose (HGPO ou test d'hyperglycémie provoquée orale) ≥ 2,00 g/L (11,1 mmol/L) (6)

En pratique clinique, il faudra confirmer le diagnostic par une seconde mesure glycémique à distance montrant un nouveau résultat anormal.

Il n'existe pas un diabète mais plusieurs. En effet, même si le diagnostic demeure assez identique, le diabète peut être provoqué par différentes étiologies permettant de donner naissance à différents types de diabète tels que :
- le diabète de type 1
- le diabète de type 2
- le diabète gestationnel
- les autres formes de diabète comme les MODY, les endocriniens, les chirurgicaux et les pancréatiques

1.1. Définition du diabète de type 1

Type de diabète	Diabète de type 1
Apparition	Brutale
Age d'apparition	Principalement chez les enfants et les adolescents (apparition aussi possible à l'âge adulte) Pour le LADA : apparition vers 30 à 40 ans
Poids	Plutôt mince ou dans la moyenne
Acidocétose	Fréquentes
Anticorps	Souvent présents
Insuline endogène	Faible ou nulle
Prévalence	Faible dans la population française

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

Tableau 1 : Caractéristiques du diabète de type 1 (7)

Le diabète de type 1 se révèle de façon brutale : les signes cardinaux du diabète aussi appelés syndrome polyuro-polydypsique s'installent en quelques semaines voire quelques jours. La polyurie (3 à 4L d'urine/jour) induit une polydipsie (plus de 3L d'eau/jour) qui sera le plus

souvent le signe d'alerte. Les patients constatent aussi leur amaigrissement malgré une polyphagie ainsi qu'une fatigue excessive.

Ce type de diabète est dit « juvénile », c'est à dire survenant principalement en début de vie, chez les enfants ou les adolescents mais n'a pas de réelle origine héréditaire. Cependant, ce critère d'âge ne doit pas orienter le diagnostic car des personnes adultes peuvent présenter un diabète de type 1.

Il existe aussi un diabète de type 1 à installation tardive et progressive ou LADA. Il touche un public encore plus restreint composé de patients de tout âge mais ayant souvent plus de 40 ans et sans obésité (8).

1.2. Prévalence du diabète de type 1

D'après les données récentes publiées par l'INVS, le diabète de type 1 représente 6% de l'ensemble des diabètes (9). En outre, le diabète de type 1 concerne environ 10% des diabétiques soit plus de 300 000 personnes en France (10).

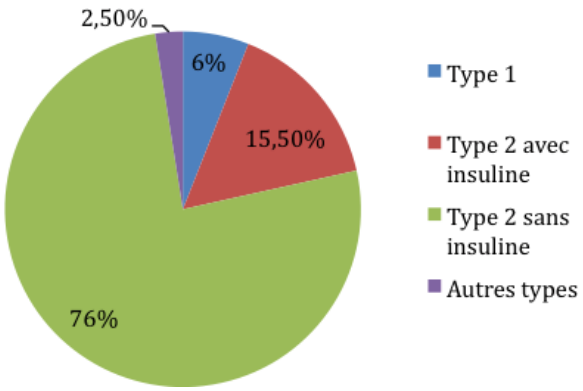


Figure 1 : Répartition proportionnelle des différents diabètes en France selon l'INPES (11)

1.3. Physiopathologie du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique liée à une destruction des cellules β des ilots de Langerhans. L'organisme ne reconnaît plus ses propres cellules β du pancréas qui sont donc détruites par une réaction immunitaire de type Th1 avec principalement des lymphocytes T CD8+ mais aussi des lymphocytes T CD4+.

Le complexe HLA de classe II exprimé à la surface des macrophages présente le peptide auto-antigénique aux lymphocytes T CD4+ initiant une réponse immunitaire en cascade avec production de macrophages secondaires, de lymphocytes T CD8+, de cellules dendritiques et de cellules NK.

Parallèlement, les lymphocytes T CD4+ stimulent les lymphocytes B et provoquent une production d'auto-anticorps. Se développe alors une inflammation progressive des îlots de Langerhans avec infiltration de cellules auto-immunes qui conduit à la nécrose des cellules β productrices et donc à l'insulinopénie.

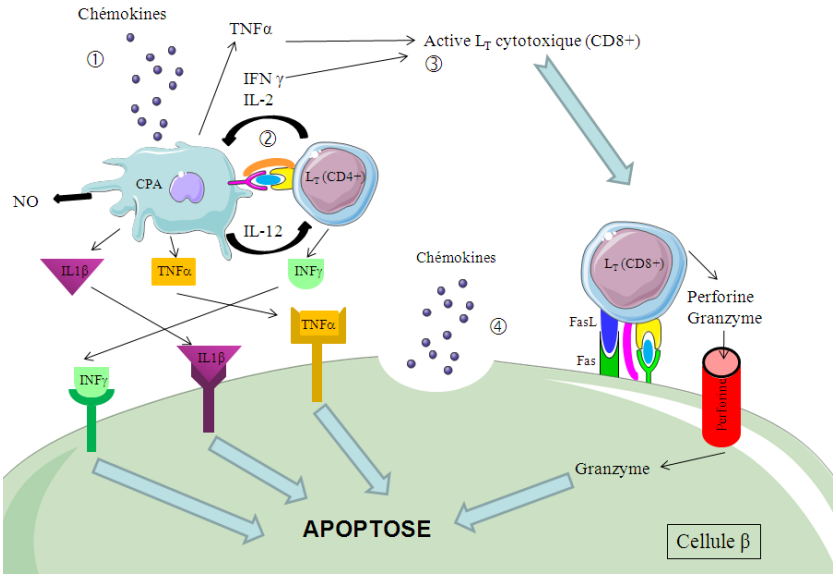


Figure 2 : Mécanisme de destruction auto-immune de la cellule β dans le diabète de type 1 (12)

Lorsque la destruction va être significativement importante, le patient asymptomatique va atteindre l'état prédiabétique. Cet état intermédiaire peut durer quelques jours chez les enfants devenant diabétiques de type 1 comme plusieurs années chez les adultes présentant un LADA en préparation.

Quand la masse de cellules β du pancréas passe en dessous de la barre des 10% initialement présentes, les signes cardinaux du diabète apparaissent. La carence en insuline provoque parallèlement une hyperglycémie et une lipolyse.

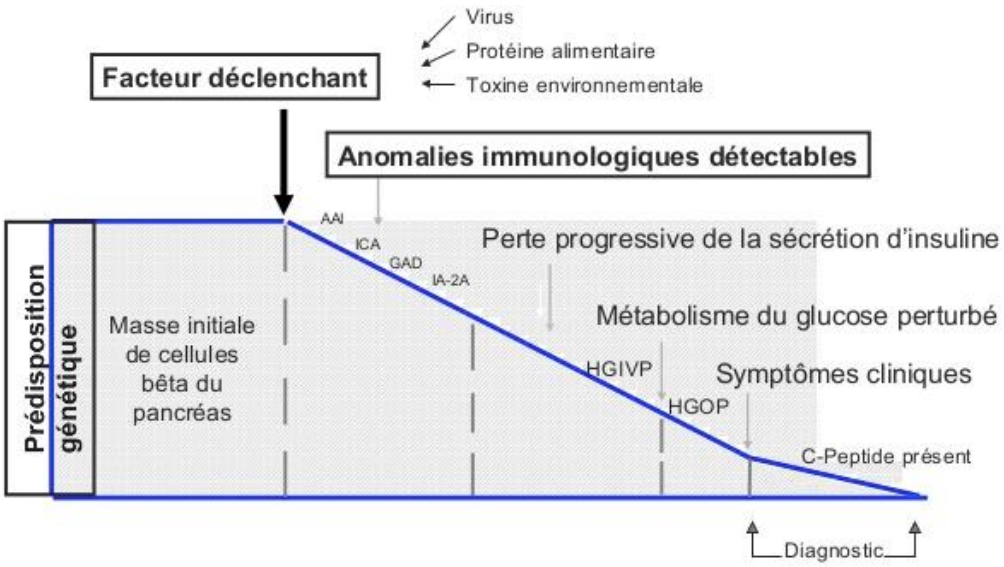


Figure 3 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (13)

Le laps de temps entre le facteur déclenchant et les symptômes cliniques peut être inférieur à une semaine.

Dans les premiers mois/années suivant le diagnostic, une insulinosécrétion endogène basée sur les cellules β restantes persiste. Même si elle demeure très inférieure à celle sécrétée chez le sujet sain, elle a une importance fonctionnelle : elle permet de diminuer les besoins du patient en insuline exogène et d'améliorer l'équilibre métabolique.

La destruction progressive des cellules β entraîne donc une baisse de la sécrétion d'insuline et aboutit à l'absence totale de sa synthèse. Cette carence absolue (ou quasi absolue) rend ainsi les injections d'insuline vitales pour ces patients.

Comme nous l'avons souligné précédemment, le diabète de type 1 découle de plusieurs facteurs :

- **Facteurs génétiques prédisposants**

Dans le diabète de type 1, il n'y a pas d'anomalies génétiques mais un terrain génétique qui prédispose aux processus entraînant la destruction des cellules β des ilots de Langerhans.

Des études génomiques ont permis de localiser des régions sur les chromosomes impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1 mais pas encore d'identifier des gènes en particulier.

On retrouve par exemple les groupes HLA DR3-DR4 chez 90% des personnes ayant un diabète de type 1. Le risque de survenue du diabète est le plus élevé avec la combinaison HLA DR3-DQ2/HLA DR4-DQ8 (14).

RISQUE DE SURVENUE D'UN DIABÈTE INSULINODÉPENDANT	
Population générale	0.2 %
Personnes DR3, DR4 (1 % de la population générale)	7 %
Enfant de mère DID	2 - 3 %
Enfant de père DID	4 - 5 %
Frère ou Sœur d'un DID	5 %
Frère ou Sœur d'un DID, HLA différent	< 1 %
Frère ou Sœur d'un DID, HLA identique	15 %
Frère ou Sœur d'un DID, HLA semi-identique	7 %
Jumeau Homozygote d'un DID	30 - 40 %

Figure 4 : Risque de diabète de type 1 dans la famille proche (15)

Cependant, le terrain génétique n'explique pas tout : le vrai jumeau d'un enfant qui a un diabète de type 1 n'a lui-même un diabète de type 1 que dans environ 50% des cas.

- **Facteurs environnementaux déclenchants**

L'intervention de facteurs extérieurs est donc aussi nécessaire pour déclencher la réaction auto-immune responsable du diabète. Certaines infections telles que les oreillons ou la rubéole pourraient faciliter la « méprise » du système immunitaire du fait d'une ressemblance entre les protéines virales et des antigènes des cellules β. L'infection des cellules β par un virus pourrait aussi moduler la réponse auto-immune. De plus, la survenue du diabète est aussi liée à l'excès d'hygiène : la réduction de l'exposition aux agents infectieux entraînerait une plus faible immunité.

En revanche, les maladies ou le stress précédant de quelques semaines ou de quelques jours l'apparition d'un diabète n'ont aucun lien avec les mécanismes auto-immuns impliqués dans le diabète.

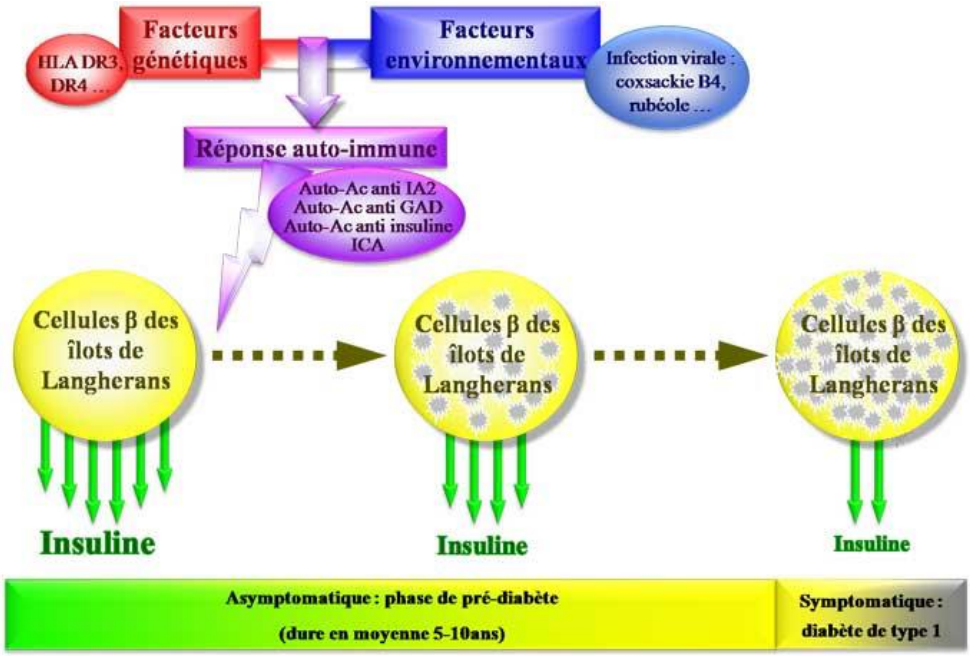


Figure 5 : Facteurs génétiques et environnementaux à l'origine de la réponse auto-immune dans le diabète de type 1 (16)

1.4. Diagnostic clinique du diabète de type 1

- **Circonstances de découverte**

Le signal d'appel réside en 4 points cardinaux que l'on regroupe sous le terme de syndrome polyuro-polydypsique :

- polyurie
- polydipsie
- amaigrissement malgré une polyphagie
- fatigue

- **Diagnostic positif du diabète de type 1**

Pour ce qui est des valeurs seuil, on peut reprendre les chiffres indiqués auparavant tirés des critères diagnostiques de l'OMS (page 1). Notons que les mesures de glycémie s'effectuent sur du plasma veineux grâce à la glucose-oxydase ou l'hexokinase et que les résultats sur sang capillaire sont inférieurs de 15% à ceux sur plasma veineux. Il ne faudra pas oublier de contrôler la glycémie à deux reprises pour être sûr de la justesse du diagnostic.

Les signes cardinaux sont aussi une indication mais la particularité du diagnostic du diabète de type 1 réside dans sa composante cétosique.
En effet, l'insulinopénie va provoquer une hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux avec libération des acides gras. L'utilisation d'une partie des acides gras pour produire de l'énergie va entraîner la production de corps cétoniques : l'acide acéto-acétique (détecté dans les urines), le β-hydroxybutyrique (détecté dans le sang) et l'acétone.

Il existe une relation exponentielle entre cétonurie et cétonémie. Chez les patients hyperglycémiques, une bonne corrélation a été observée entre la cétonurie et la cétonémie capillaire dans les valeurs basses mais la corrélation s'est révélée mauvaise dans les valeurs hautes : la cétonémie capillaire est plus performante que la cétonurie pour affirmer la présence de corps cétoniques. En effet, lorsque la concentration plasmatique en corps cétoniques augmente, leur excrétion rénale diminue et l'acidocétose est moins détectable par cétonurie. (17) De plus, les bandelettes urinaires ont une courte durée d'utilisation. Il faut donc privilégier la cétonémie pour le diagnostic.

Le diagnostic peut aussi passer par une détection d'auto-anticorps comme les anti-GAD (anti-glutamate décarboxylase) mais la seule présence de ces anticorps ne permettra en aucun cas d'affirmer le diagnostic de diabète de type 1 et cela même si les anticorps anti-GAD sont présents chez près de 90% des patients diabétiques de type 1. Ils permettront une confirmation de diagnostic en présence d'une hyperglycémie biologique. En revanche, chez les patients atteints de LADA, les anticorps anti-GAD permettront un diagnostic plus précis, évitant ainsi à un « diabétique type LADA » d'être traité comme un diabétique de type 2 (18).

Dans la plupart des situations, un autre test appelé HbA1c est fait, non pas pour diagnostiquer mais pour renseigner sur la qualité de l'équilibre métabolique au cours des 2 ou 3 derniers mois et pour orienter la prise de décisions thérapeutiques.

2. Traitement du diabète de type 1

2.1. Historique de l'insuline

2.1.1. Les balbutiements de la recherche

En 1889, Oskar Minkowski et Josef von Mering établissent le lien entre pancréas et diabète sucré en montrant que l'ablation du pancréas chez un chien provoque le diabète sucré.

Frederick Grant Banting, jeune chirurgien canadien, suppose en octobre 1920 que le pancréas peut avoir, en plus de sa fonction exocrine, une fonction endocrine.

Il souhaite alors démontrer sa théorie et surtout extraire et purifier l'hormone pancréatique pour l'utiliser dans le traitement du diabète.

En mai 1921, Banting accompagné de Best (étudiant en médecine) testent les extraits pancréatiques obtenus sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. Ils nomment ces extraits « Soletine ». Grâce à l'aide du biochimiste Collip, ils obtiennent des extraits hypoglycémiants.
Un professeur roumain, Nicolas Paulesco, montre en aout 1921 que, chez un chien rendu diabétique par pancréatectomie, une substance contenue dans le pancréas réduit rapidement le taux de glycémie. Il appelle cet extrait « Pancréine », universellement connue ensuite sous le nom d'insuline.

En décembre 1921, les résultats de Paulesco sont présentés à la Société Américaine de Physiologie. Charles Gardin établit qu'un extrait pancréatique de porc, administré par voie veineuse à six sujets humains dont quatre diabétiques, diminue la glycémie.

Le 11 janvier 1922 se déroule la première administration à l'homme : Léonard Thompson, garçon de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma, est sauvé par les premières injections d'extraits pancréatiques.

Banting reçoit en 1923 le prix Nobel de Médecine.

2.1.2. De la recherche fondamentale à la production industrielle

En 1923, des laboratoires se mettent à produire de l'insuline extraite de pancréas de bœuf et de porc.

Hagedorn et Fisher mettent au point en 1935 l'insuline Protamine Zinc, première insuline d'action lente.

En 1950, on assiste à la mise au point et à la commercialisation de la Neutral Protamine Hagedorn, insuline d'action intermédiaire, encore utilisée aujourd'hui sous le nom de NPH ou dans des mélanges préétablis.

Il faut attendre 1955 pour que le biochimiste anglais Frédérick Sanger décrive la structure chimique de l'insuline.

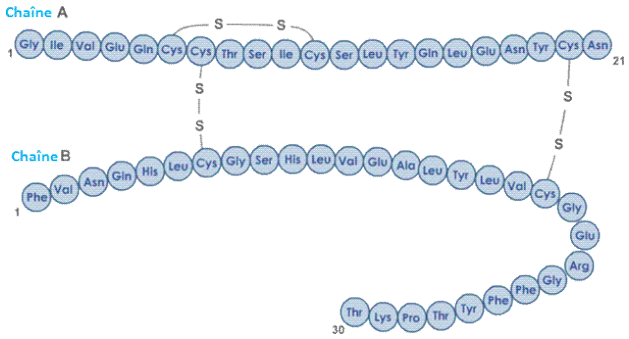


Figure 6 : Structure chimique de l'insuline (19)

Les chercheurs comprennent alors qu'il existe des différences entre l'insuline humaine et les insulines animales utilisées jusqu'alors comme traitement.

	Homme	Porc	Bœuf
Homme	0	1	3
Porc		0	2
Bœuf			0

Tableau 2 : Nombre de différences d'acides aminés entre l'insuline humaine et les insulines porcine et bovine (20)

En 1978, les laboratoires Eli Lilly réussissent le clonage du gène humain de l'insuline dans le but de produire de l'insuline par génie génétique. En 1980, l'insuline porcine est humanisée en modifiant le seul acide aminé qui la distingue de l'insuline humaine. La première insuline humaine obtenue par génie génétique apparaît en 1982. Contrairement aux insulines extraites de pancréas animaux, celle-ci est véritablement de l'insuline humaine. Les laboratoires Novo choisissent en 1986 la levure Saccharomyces cerevisiae plutôt que le colibacille pour exprimer le gène humain de l'insuline et développer une production industrielle d'insuline.

Puis de nouvelles insulines dont la structure a été modifiée pour changer leur rapidité d'action apparaissent en France : les analogues rapides en 1997 (la première est l'Humalog®) et les analogues lents en 2003 (la première est la Lantus®). En 2004, une autre voie d'administration de l'insuline est testée sans grand résultat : l'insuline inhalée. (21)

Depuis, les laboratoires ont essayé de commercialiser des insulines toujours plus performantes et confortables pour les patients. La dernière en date est la Toujeo® des laboratoires Sanofi qui est une insuline glargine 3 fois plus concentrée que la Lantus®. Par sa faible surface de contact, elle permettrait une baisse de l'absorption de l'insuline et une réduction de la durée d'action de l'insuline de manière constante dans le but d'améliorer son profil PK/PD par rapport à la Lantus®. (22)

2.2. Les traitements actuels proposés

Il faut tout d'abord entrevoir qu'il n'y a pas réellement de traitement curatif pour le diabète de type 1. En effet, les seuls traitements proposés par insuline ne sont que des solutions temporaires qui ne permettent pas de guérir la maladie.

L'insuline est donc un traitement permettant de retarder et d'espérer éviter les complications liées au diabète de type 1.

2.2.1. Insulines et effets indésirables

Comme nous venons de le montrer, le traitement du diabète de type 1 est basé sur l'insulinothérapie exogène. Les insulines actuellement utilisées en France sont des insulines humaines obtenues par génie génétique.

Il existe différents types d'insuline selon leur profil de libération :

- Les analogues rapides de l'insuline (début d'action à 15-30 min, pic à 1-3 heures, durée d'action 3-5 heures)
- Les insulines rapides (début d'action 30-60 min, pic à 2-4 heures, durée d'action 5-8 heures)
- Les insulines de durée intermédiaire ou NPH ou isophanes (début d'action 1-2 heures, pic à 4-6 heures, durée d'action 10-12 heures)
- Les analogues lents de l'insuline (début d'action 2-4 heures, durée d'action 14-24 heures)
- Les insulines pré-mélangées : mélange d'insuline rapide (ou analogue rapide) et d'insuline isophane

L'insuline est à la base du traitement du diabète de type 1 mais comporte de nombreux effets indésirables : des hypoglycémies, des réactions allergiques locales ou générales, des lipodystrophies et une prise de poids (action anabolisante de l'insuline).
L'effet indésirable le plus critique reste néanmoins l'hypoglycémie qui se caractérise par une baisse anormale de la glycémie. Cette diminution est provoquée le plus souvent par un apport alimentaire en sucres insuffisant, par un exercice physique important ou par un surdosage en insuline injectée.

Pour Cryer, on parle classiquement d'hypoglycémies quand on a l'association d'un malaise évocateur décrit ci-dessous et d'une glycémie inférieure ou égale à 0,6 g/L voire 0,7 g/L. (23)

Lorsque la glycémie passe en dessous du seuil de 0,7 g/L, des signes adrénergiques apparaissent. Ils se traduisent par des mains moites, des sueurs froides, des tremblements, une faiblesse, des troubles de l'attention, la faim, des vertiges, une nervosité, une irritabilité, des nausées et des palpitations. Ces signes sont mineurs, précoces et ils permettent d'alerter le patient.
Lorsque la glycémie passe en dessous de 0,5 g/L, des signes cliniques centraux et majeurs apparaissent : les signes neuroglycopéniques. Ils consistent en des troubles de la conscience et de la vision, des céphalées, des difficultés de concentration, des aphasies, des troubles du comportement, de l'agressivité.

Les personnes diabétiques de type 1 doivent arriver à reconnaître les signes annonciateurs d'une hypoglycémie.

Il est fréquent, après plusieurs années, que les diabétiques soient moins sensibles et moins attentifs aux signes de l'hypoglycémie, ce qui les expose à des risques plus sévères.
Ce phénomène serait dû à une atténuation de la réponse catécholaminergique qui entraînerait une perception plus tardive de l'hypoglycémie et donc la survenue d'hypoglycémie plus fréquente. (24) De plus, les diabétiques de type 1 doivent considérer les activités sportives comme difficiles car elles peuvent engendrer une hypoglycémie. Les concentrations plasmatiques d'insuline ne diminuant pas pendant l'exercice musculaire car elles sont injectées, les risques d'hypoglycémie sont majeurs si le patient ne diminue pas les doses d'insuline ou s'il ne se supplémente pas en glucides.

L'hypoglycémie peut alors survenir pendant l'effort si la durée et l'intensité sont importantes ou dans les heures qui suivent l'arrêt de l'exercice, en particulier la nuit si l'exercice est réalisé en fin d'après-midi ou dans la soirée. (25)
Pour contrer cette hypoglycémie insidieuse, il faut programmer l'activité sportive et donc diminuer de 30 à 50%, voire plus, la dose d'insuline à condition que la glycémie capillaire soit correcte avant l'effort. Il faut aussi pratiquer l'autosurveillance glycémique pendant et après l'exercice pour évaluer les adaptations thérapeutiques que le patient aura effectuées.
Il faut aussi rappeler au patient que chaque situation à risque est différente même si elle comporte certains éléments identiques. Il est donc nécessaire d'ajuster les doses d'insuline correctrices en fonction des éléments spécifiques de la situation et non de recopier une démarche qui s'est avérée juste précédemment : il n'y a aucune notion de reproductibilité, uniquement une nécessité d'ajustement.

De même, certaines situations comme la conduite automobile doivent être considérées par les diabétiques de type 1 comme potentiellement dangereuses du fait du risque associé d'hypoglycémie. L'hypoglycémie peut entraîner un ralentissement des réactions et des reflexes, vecteur d'accidents. Ainsi dans le DCCT (DCCT : Diabetes Control and Complications Trial), 13 accidents de voiture ont été retrouvés dont 9 pouvant avoir été favorisés par une hypoglycémie. (26)

Il est donc important que le patient présentant une hypoglycémie modérée se resucre rapidement en mangeant un « sucre rapide ». Si le patient est en hypoglycémie sévère (c'est à dire s'il est inconscient), le resucrage oral est contre-indiqué du fait du risque de fausse route et une PLS est recommandée. Un resucrage oral pourra être réalisé après injection de Glugagen® par un tiers et reprise de conscience. Une injection IV de glucose G10% peut être également proposée pour raccourcir l'épisode d'hypoglycémie sévère et accélérer le retour à un état conscient.

Après avoir expérimenté plusieurs hypoglycémies inquiétantes, les patients sont souvent totalement apeurés par la baisse de la glycémie et donc lui préfèrent souvent l'hyperglycémie asymptomatique en aigu. Malheureusement, si les hypoglycémies sévères ou répétées n'ont pas montré dans les études de retentissement clinique et/ou neurologique, les hyperglycémies chroniques sont responsables de l'ensemble des complications diabétologiques au long court. Ce trait doit alors être corrigé pour ne pas créer une diabolisation de l'hypoglycémie et un déséquilibre glycémique.

2.2.2. Techniques d'injection de l'insuline

L'injection d'insuline doit être réalisée dans le tissu sous-cutané car c'est là qu'elle sera la moins douloureuse. Les lieux d'injection à privilégier sont : l'abdomen, les bras, les cuisses et les fesses.

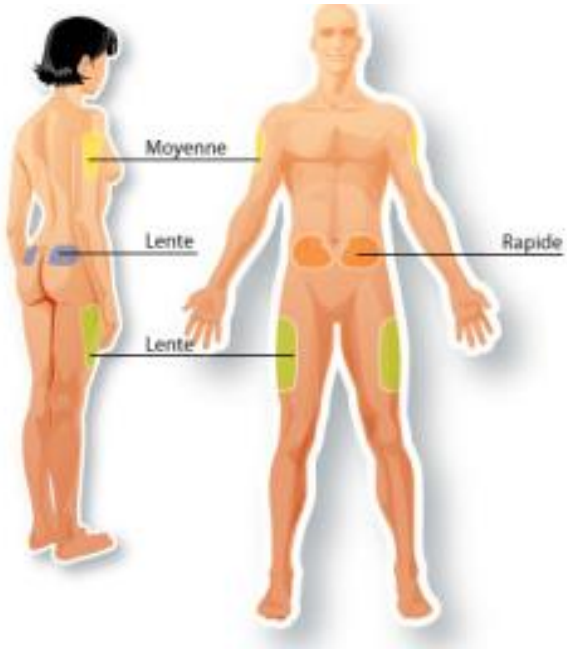


Figure 7 : Sites d'injection de l'insuline (27)

Pour les insulines rapides (seules ou mélangées avec les NPH), la zone préférentielle est l'abdomen car la vitesse de résorption y est rapide.
Pour les insulines intermédiaires ou lentes, les zones préférentielles sont :
- les cuisses (vitesse de résorption lente)
- les fesses (vitesse de résorption lente)
- les bras (vitesse de résorption moyenne)

Pour garder une meilleure reproductibilité de l'action de l'insuline, il faut effectuer une rotation des sites d'injection tout en privilégiant un site pour chaque horaire afin de limiter la variabilité de l'action des insulines. Cela permet aussi de préserver l'état cutané sur le long terme et d'éviter la formation de lipodystrophies. (28)

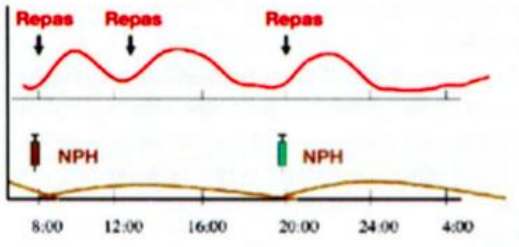
Il faut choisir la longueur d'aiguille pour injecter l'insuline en fonction du nombre d'unité (petite dose : aiguille courte / grande dose : aiguille longue) et du confort du patient (épaisseur du tissu sous-cutané et selon la zone d'injection). (29) Dans la pratique, la longueur de l'aiguille ne dépend plus de la corpulence du patient ni de son âge : on peut choisir une aiguille de 4 mm pour un patient corpulent mais aussi pour un enfant. A l'initiation du traitement, il est préconisé d'utiliser la plus petite taille d'aiguille pour ne pas traumatiser le patient.
Pour les aiguilles de 8 mm, il faut utiliser la technique du « pli cutané » pour ne pas atteindre le tissu musculaire : il faut soulever le tissu sous-cutané avec les seuls pouce et index sans prendre le muscle.
Avoir la bonne technique d'injection de l'insuline n'est pas suffisant pour maitriser son diabète, il faut aussi parvenir à adapter la dose aux besoins réels de l'organisme.

2.2.3. Comment rapprocher l'insulinothérapie artificielle de l'insulino-sécrétion naturelle ?

Il faut distinguer deux méthodes différentes d'insulinothérapie :
- le traitement par de multiples injections
- la pompe portable qui permet une administration sous-cutanée continue d'insuline

2.2.3.1. Le traitement par multi-injections

Différents schémas d'insulinothérapie sont alors possibles : à 2, 3 ou 4 injections par jour.



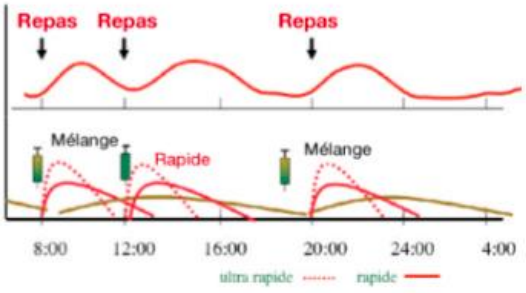


Figure 8 : Insulinothérapie à 2 injections (30) Figure 9 : Insulinothérapie à 3 injections (30)

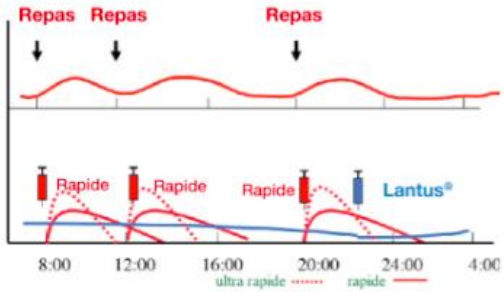


Figure 10 : Insulinothérapie à 4 injections (30)

Une insulinothérapie à 2 injections est basée sur deux injections d'insuline NPH à 8h et à 20h. Cela permet alors de réduire au maximum le nombre d'injections d'insuline à réaliser par jour. Vu qu'une insuline NPH a une durée d'action de 10 à 12 heures, les deux injections couvrent les besoins insuliniques de la journée. Cependant, le résultat n'est pas physiologique car il n'y a pas de bolus d'insuline associé aux repas.

Une insulinothérapie à 3 injections comprend deux injections de mélange d'insuline à 8h et à 20 h et une injection d'insuline ou analogue rapide à midi. Les mélanges d'insuline sont composés d'insuline rapide ou analogue rapide et d'insuline lente. Les patients doivent alors avoir à leur disposition des flacons d'insuline et mélanger extemporanément les deux types d'insuline dans leur seringue. Pour faciliter l'administration de leur traitement, ils peuvent aussi utiliser des mélanges préalablement dosés avec des pourcentages fixes d'insulines rapide et lente (exemple : Humalog mix 25® contient 25% de rapide et 70% de lente).
Une insulinothérapie à 4 injections est composée de trois injections d'insuline ou d'analogue rapide aux trois repas de la journée, appelées bolus, auxquelles s'ajoute une insuline lente au

coucher pour les besoins basaux appelée insuline de base. La courbe d'insuline est alors plus proche de la réalité et mime les sécrétions physiologiques. Deux types de traitement permettent ce schéma : les multi injections (analogues rapides associés à une analogue lente) et le traitement par pompe externe (injections d'analogues rapides).

Ces différents schémas insuliniques sont fortement utilisés par les diabétiques de type 1 en fonction de leurs caractéristiques individuelles. Cependant les données recueillies au cours du DCCT, où ces deux modes d'insulinothérapie intensives ont été utilisés, montrent que le niveau d'HbA1c est significativement plus bas de 0,2 à 0,4% chez les sujets ayant eu recours exclusivement à la pompe par rapport à ceux n'ayant utilisé que les injections multiples. (31)

Ainsi, deux études comparant l'utilisation d'analogues rapides de l'insuline en injection continue par pompe et dans les schémas en multi-injections montrent que la pompe reste supérieure aux injections chez les patients bénéficiant déjà d'un traitement intensifié mais dont l'équilibre glycémique restait insuffisant. (32) (33)

De même, l'analyse des courbes glycémiques a montré un meilleur contrôle glycémique nocturne et matinal avec la pompe qu'avec une insulinothérapie de type glargine-analogue. (34)

En plus d'un meilleur contrôle glycémique, la pompe externe permet aussi une diminution de la fréquence des hypoglycémies. Ainsi, chez les patients particulièrement exposés à ce risque, le traitement par pompe réduit de façon significative et durable l'incidence des hypoglycémies sévères. (35)

2.2.3.2. La pompe portable

Deux types de pompe portable existent : la pompe portable externe et la pompe à insuline implantable.

La pompe externe est un pousse-seringue miniature, portable et programmable. Elle contient un réservoir d'insuline sur lequel est fixé une tubulure munie à son extrémité d'une canule en téflon placée dans le tissu sous-cutané. L'insuline utilisée est un analogue rapide de l'insuline.

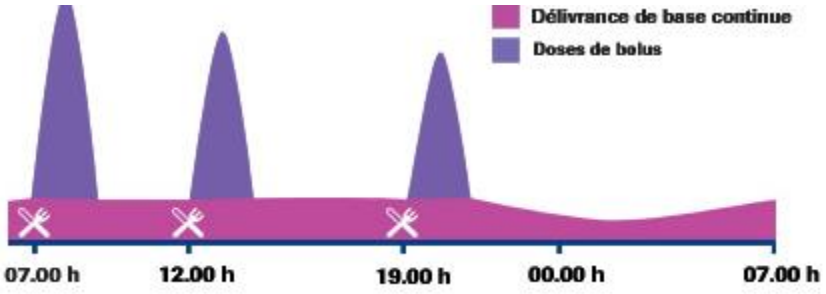


Figure 11 : Schéma de traitement par pompe avec débits multiples (36)

L'insuline est administrée en continu 24h/24h. Ce débit basal a pour but de maintenir les glycémies normales et stables durant les périodes où le patient est à jeun, notamment entre les repas. Avant chaque repas, le patient déclenche manuellement des injections d'insuline dont le but est d'obtenir un bon contrôle des glycémies post-prandiales. Les pompes actuelles sont toutes programmables : en fonction de ses besoins et de ses résultats glycémiques, le patient peut enregistrer différents débits qui seront automatiquement administrés au cours de la journée.

Outre la supériorité métabolique du traitement par pompe sur le traitement par multi-injections, il y a aussi une amélioration de la qualité de vie du patient avec la pompe :
- souplesse des horaires de prises alimentaires
- réduction du nombre d'injections (changement de l'aiguille du cathéter tous les 3 jours)
- gestion des activités imprévues facilitée

Cependant, le port de la pompe est à l'origine de la majorité des refus de traitement car gênant ou inadapté lors de certaines activités. De plus, des incidents techniques tels qu'une obstruction du cathéter peuvent être à l'origine de carence en insuline d'où un risque d'acidocétose accru (cf complications). Des problèmes cutanés à type d'inflammation, d'allergie, d'infection peuvent aussi apparaître. Enfin, le coût très élevé du traitement par pompe (comparé au traitement par multi-injections) justifie une réduction des indications de la pompe aux patients insuffisamment contrôlés par un schéma multi-injections et une évaluation annuelle de l'efficacité du traitement.

Par ailleurs, malgré son efficacité, l'insulinothérapie intrapéritonéale par pompe implantable reste encore peu diffusée. Un seul modèle de pompe est actuellement utilisé : le Medtronic-Minimed MMT 2007®.

Par rapport au traitement par pompe externe, le traitement par pompe implantable permet :
- une résorption rapide de l'insuline par voie péritonéale, permettant d'obtenir des insulinémies post-prandiales élevées et un retour rapide à l'insuline de base
- une insulinisation hépatique par voie portale plus physiologique et contribuant à la réduction de la fréquence des hypoglycémies.

Comme le souligne le site EVADIAC, l'amélioration de la cinétique de l'insuline par pompe implantable est particulièrement intéressante pour les patients présentant de nombreuses hypoglycémies sévères (atteignant même le coma) sans cause déterminée ou pour les patients instables oscillant entre hyper et hypoglycémies. Par rapport à la voie sous-cutanée, l'absorption d'insuline par voie péritonéale est plus rapide et reproductible, ce qui améliore, de manière générale, la qualité de vie des patients. (37)

Cependant, le coût de la pompe implantable est encore plus élevé que celui de la pompe externe et en cas d'incidents techniques, les conséquences d'autant plus néfastes vu qu'il faut alors faire une intervention chirurgicale. (38)

De nombreuses techniques sont mises au service du patient diabétique pour faciliter son administration d'insuline. Une fois le choix de l'outil effectué, il n'en reste pas moins que le patient ne nécessite pas chaque jour la même dose d'insuline. Il lui est alors nécessaire d'apprendre à adapter ses doses d'insuline en fonction de son équilibre glycémique.

2.2.3.3. <u>Les outils d'adaptation des doses d'insuline au service de l'insulinothérapie</u>

Le type de traitement ayant été défini, il faut alors que le patient parvienne à déterminer la dose d'insuline à s'injecter en fonction des variations glycémiques.
Trois méthodes peuvent alors l'aider dans ses choix :
- la méthode rétroactive
- la méthode anticipatoire
- l'insulinothérapie fonctionnelle

De manière rétroactive, l'analyse des glycémies des jours précédents est une aide pour adapter sa dose d'insuline du jour même. Ainsi, les doses d'insuline rapide ou analogue rapide injectées avant chaque repas seront adaptées en fonction des glycémies post prandiales

obtenues les jours précédents. Les doses d'insuline intermédiaire ou lente seront, quant à elles, adaptées en fonction des glycémies préprandiales et au réveil des jours précédents. De même, bolus et débit basal seront adaptés pour les patients ayant une pompe à insuline.

Pour adapter l'insuline rapide (multi-injections) ou le *bolus* (pompe), on utilise :	**Même dose si**	**Augmentation si**	**Baisse si**
– dose du matin : la glycémie 2 h après le petit déjeuner **– dose du midi :** la glycémie 2 h après le déjeuner **– dose du soir :** la glycémie 2 h après le dîner	glycémies des jours précédents dans l'objectif ou si hypoglycémie ou hyperglycémie les jours précédents en rapport avec un phénomène intercurrent (stress, activité physique, infection...)	glycémies > à l'objectif 2 jours consécutifs	glycémie < à l'objectif *dès le lendemain*
Pour adapter l'insuline intermédiaire (multi-injections) ou les débits de base (pompe), on utilise :	**Même dose si**	**Augmentation si**	**Baisse si**
– dose ou débit du matin : la glycémie de 12 h **– dose ou débit de l'après-midi :** la glycémie de 20 h **– dose ou débit de nuit :** la glycémie du réveil, les glycémies de nuit	glycémies des jours précédents dans l'objectif ou si hypoglycémie ou hyperglycémie les jours précédents en rapport avec un phénomène intercurrent (stress, activité physique, infection...)	glycémies > à l'objectif 2 jours consécutifs	glycémie < à l'objectif *dès le lendemain*

Figure 12 : Exemple d'algorithme d'adaptation selon la méthode rétroactive (39)

Une autre méthode anticipatoire consiste à adapter la dose d'insuline en prévision d'évènements à venir (repas différents, activités physiques). Il s'agit alors de faire des tests supplémentaires de glycémie en cas de crainte d'hypoglycémie, de malaise, de cétose et avant ou après une activité physique.

L'insulinothérapie fonctionnelle (IF) est devenue aussi un outil indispensable d'adaptation pour le schéma à 4 injections ou le traitement par pompe. Cette méthode pédagogique est apparue en France il y a environ 20 ans mais est restée longtemps confinée dans quelques services parisiens. Elle est actuellement reconnue par les sociétés savantes comme la SFD. Il s'agit d'une insulinothérapie visant à reproduire de façon aussi rigoureuse que possible l'insulinosécrétion physiologique. Cette approche pédagogique confie au patient le processus décisionnel de la gestion de son insulinothérapie tout en respectant son style de vie et ses habitudes alimentaires. En effet, pendant longtemps l'alimentation des patients (surtout l'apport en glucides) et les rythmes de leurs prises étaient fixés avec, voire, par les équipes

soignantes. L'insulinothérapie fonctionnelle a pour objectif de modifier cette façon de faire en aidant les patients à adapter l'insulinothérapie à leur mode de vie et non plus l'inverse. Cette méthode permet au patient plus de liberté au quotidien tout en maintenant un équilibre glycémique satisfaisant. (40)

Séance d'IF	Objectifs éducatifs et/ou évaluatifs
Séance 1	Savoir évaluer la quantité d'aliments Savoir élaborer une enquête alimentaire
Séance 2	Savoir utiliser pour la période de jeûne le Holter glycémique Evaluer la qualité de l'enquête alimentaire Repérer les difficultés et trouver des solutions d'adaptation Valider la technique d'auto-surveillance et d'auto-injection Connaître le rôle de l'insuline basale ou "insuline pour vivre" Pouvoir réaliser le jeûne glucidique de 36 h sans danger
Séance 3	Comprendre le dépistage des complications du diabète Valider la connaissance du rôle de la basale Valider la pesée des différents aliments Savoir calculer la quantité de glucides dans son repas et repérer si le repas est gras (> 40 g de lipides) Pouvoir mettre en place le compte de glucide dans l'enquête alimentaire pour la séance suivante
Séance 4	Savoir utiliser les courbes d'un Holter glycémique en temps réel pour adaptation des bolus Valider le calcul de glucides dans l'alimentation Savoir calculer sa dose d'insuline rapide pour les repas Connaître les objectifs glycémiques durant le nycthémère Pouvoir mettre en place pour la session suivante le calcul des doses d'insuline rapide en U/10 g de glucides
Séance 5	Connaître l'influence de l'activité physique sur sa glycémie pour adapter ses doses d'insuline Savoir calculer sa dose de rapide lors d'un repas festif sans balance Savoir contrôler son diabète lors de maladies intercurrentes

Tableau 3 : Objectifs des séances d'insulinothérapie fonctionnelle (41)

L'ensemble des séances est ainsi élaboré autour des trois rôles de l'insuline : vivre, manger et corriger. Le traitement doit donc comporter :

- une insuline basale « insuline pour vivre » assurant les besoins en insuline entre les repas
- une insuline prandiale « insuline pour manger », adaptée aux apports alimentaires et calculée / 10g de glucides
- un correctif en insuline « insuline pour soigner », avant ou après le repas, tenant compte de l'objectif glycémique personnalisé du patient diabétique. (42)

Les moyens utilisés pour mettre en place l'IF passent par la réalisation d'expériences au domicile des patients comme :

- un test de jeûne pour la détermination de l'insuline basale

- des repas tests pour la détermination de l'insuline prandiale à différents moments de la journée
- la détermination de l'effet d'une unité d'analogue rapide sur la glycémie instantanée pour corriger l'hyperglycémie (test du bolus)
- la détermination de l'effet de 15g de sucre pour corriger l'hypoglycémie
- la formation diététique des patients (comme le calcul de la quantité de glucides) (43)

Concrètement, l'insulinothérapie fonctionnelle est un traitement insulinique intensifié c'est à dire qu'elle demande un investissement approfondi du patient qui devra pratiquer au début, pendant 1 à 2 mois, 6 à 10 contrôles glycémiques par jour puis 4 à 6 par jour. Le patient devra aussi faire au minimum 4 injections d'insuline par jour et tenir un carnet détaillé résumant les situations auxquelles il a dû faire face et les décisions qu'il a prises. Cependant, les contraintes supplémentaires engendrées par cette méthode sont compensées par une plus grande liberté individuelle et sociale. (43)

Malgré une amélioration permanente de la technique et des méthodes pour atteindre un objectif glycémique satisfaisant, le traitement du diabète de type 1 ne parvient pas à empêcher l'hyperglycémie source de complications à plus ou moins long terme.

3. Complications aiguë et chroniques en lien avec l'hyperglycémie chez le diabétique de type 1

L'hyperglycémie est définie comme une élévation de la glycémie au dessus de ses valeurs normales c'est à dire :
- glycémie à jeun > 1,26g/L
- glycémie post prandiale > 2g/L

Cette augmentation peut être due à différentes causes :
- diabète inaugural non diagnostiqué
- excès alimentaire
- quantité insuffisante d'insuline
- activité physique réduite
- infection, maladie, stress
- prise de poids
- prise de certains médicaments hyperglycémiants comme les corticoïdes (44)

3.1. L'acidocétose : complication aiguë de l'hyperglycémie chez le diabétique de type 1

Lorsqu'une hyperglycémie se met en place chez un diabétique, certains symptômes apparaissent tels que polyurie, soif intense, polyphagie, fatigue. Ces signaux d'alarme sont autant d'éléments à prendre en compte par le patient pour contrôler sa glycémie s'il ne pratique pas une autosurveillance assidue.

L'acidocétose est une complication aiguë propre au diabète de type 1 qui se déclenche si le diabétique est en carence d'insuline. L'organisme qui ne peut pas utiliser le glucose sanguin excédentaire va alors se procurer son énergie dans le tissu adipeux. Une lipolyse se met en place accompagnée d'une augmentation des acides gras libres. L'utilisation des acides gras pour produire de l'énergie va entraîner la production de corps cétoniques : l'acide acéto-acétique, le β hydroxybutyrique et l'acétone. Ces 3 substances vont s'accumuler et provoquer une acidification excessive du sang et des cellules.

Parallèlement, on a une augmentation de la néoglucogenèse et une baisse du captage du glucose ce qui va entraîner une hyperglycémie.

Le sucre excédentaire va être relargué dans les urines, entraînant une polyurie osmotique source de déshydratation.

L'hypercétonémie associée à la déshydratation va engendrer une acidose métabolique compliquée par la cétonurie. Concrètement, on peut suspecter un début d'acidocétose lorsque les valeurs de glycémie dépassent 2,5g/L ou lorsque l'on est en présence d'un des signes suivants : douleurs abdominales, nausées, asthénie, polyurie, somnolence, respiration de Kussmaul. Il faut alors rechercher des corps cétoniques.

L'acidocétose est le principal risque rencontré dans l'utilisation des pompes portables ou implantées. Cette complication métabolique peut être due à différents facteurs : un dépôt sous cutané d'insuline non active, des défaillances techniques du système d'administration, une inflammation au site de perfusion. Ainsi, si le cathéter se bouche, l'insuline ne pourra plus être délivrée, l'organisme se retrouvera en carence insulinique et produira des corps cétoniques. L'amélioration des matériaux et des techniques vise à pallier ces problèmes mécaniques et à réduire le nombre de cas d'acidocétose rencontrés iatrogènes.

Le traitement de l'acidocétose doit comprendre une injection de suppléments d'insuline plus ou moins importants en fonction de la cétonémie, mais aussi un apport en bicarbonates pour contrecarrer l'acidité sanguine, en sodium, en potassium ainsi qu'une hydratation du patient.

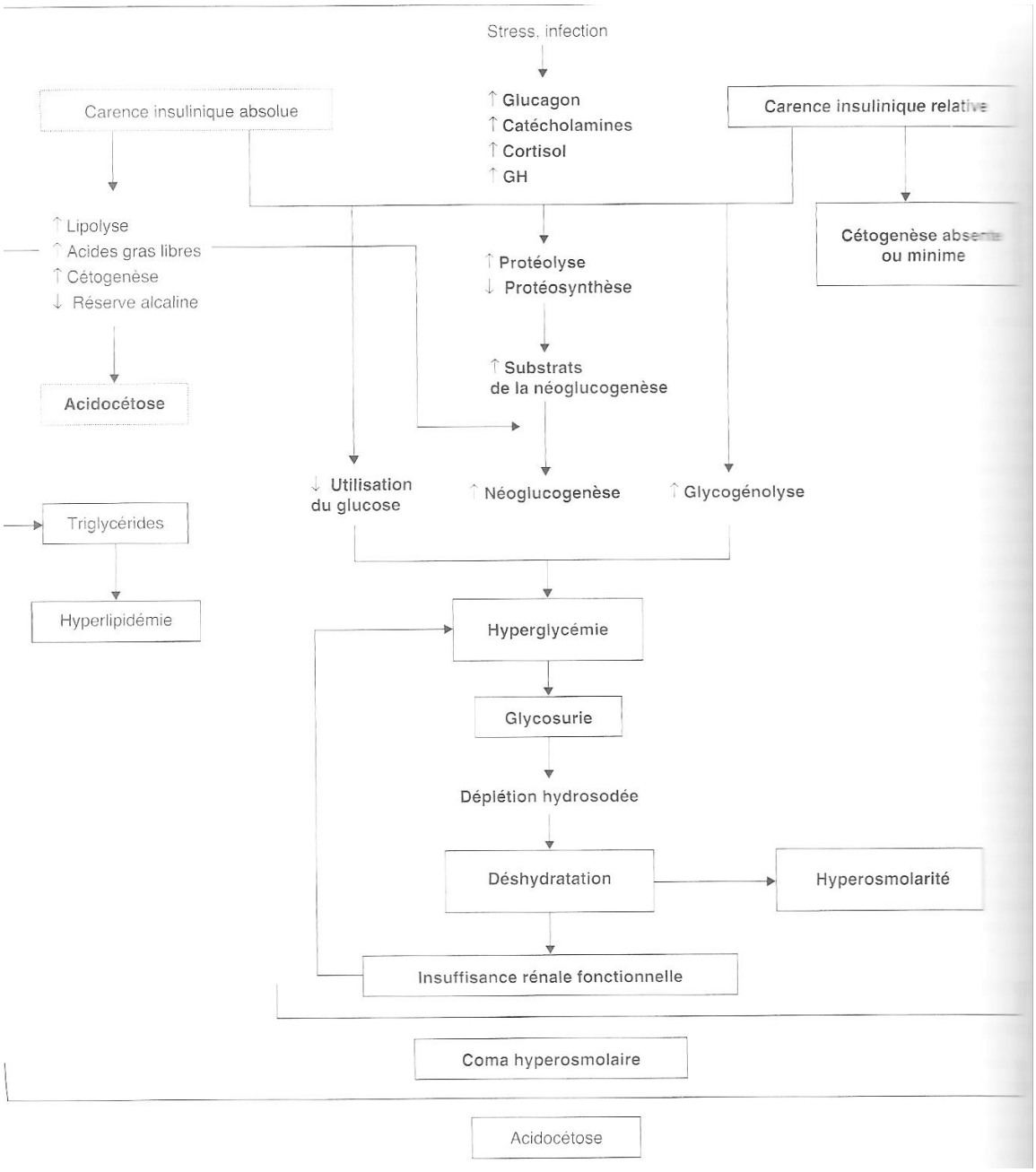


Figure 13 : Physiopathologie des complications aiguës causées par l'hyperglycémie (45)

3.2. Les complications chroniques de l'hyperglycémie

Pendant ses premières années en tant que diabétique, le patient n'a pas réellement conscience des conséquences à long terme de sa maladie. Il vit très mal les « hyper » et les « hypo » quotidiennes mais il peut être tellement apeuré par les complications aiguës du diabète que tout se transforme en une source d'angoisse. A ce moment-là, soit il devient obsessionnel vis à vis de son traitement, soit il ne veut plus rien savoir.

Les complications chroniques apparaissent après quelques années d'évolution et dépendant en grande partie de l'équilibre glycémique du patient basé sur l'hémoglobine glyquée ou HbA1c. Ce marqueur permet d'évaluer la glycémie moyenne des deux à trois mois précédant le prélèvement. Une corrélation étroite a été démontrée entre le taux d'HbA1c et le risque de complications micro-angiopathiques.

Toutes les études de suivi prospectif de patients diabétiques, en particulier le DCCT, soulignent qu'il faut au moins 5 ans d'hyperglycémie pour voir apparaître les premières lésions cliniquement significatives : micro-anévrismes rétiniens, micro-albuminurie, neuropathie. La prévalence de ces lésions est fonction du temps et de la qualité du contrôle métabolique exprimé en taux d'hémoglobine glyquée.

La HAS recommande ainsi une HbA1c inférieure à 7% chez la plupart des patients. En revanche, dans certains cas, comme l'enfant ou la personne âgée, les objectifs glycémiques sont plus modérés : inférieurs à 7,6% pour l'enfant et à 7,5% pour la personne âgée. (46)

3.2.1. La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une micro-angiopathie survenant suite à l'atteinte des vaisseaux capillaires rétiniens. C'est en général la première complication chronique à apparaître. La prévalence de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 varie de 47 à 75% selon les études. (47)

Au niveau des vaisseaux rétiniens, on observe une dilatation des capillaires, la formation de micro-anévrismes et une occlusion des capillaires rétiniens. Ces micro-anévrismes sont localisés en bordure d'un territoire perfusé et s'accompagnent d'hémorragies punctiformes.

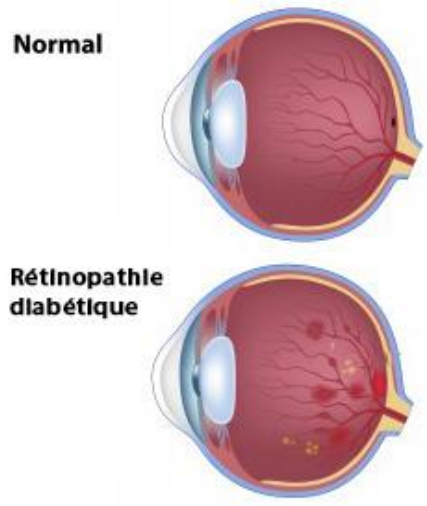


Figure 14 : Comparaison œil normal /atteint (48)

Les occlusions capillaires peuvent aboutir à une ischémie rétinienne. Deux évolutions sont alors possibles :
- la rétinopathie proliférante avec multiplication de nouveaux vaisseaux à la surface de la rétine qui peut se transformer en glaucome néovasculaire
- la rétinopathie exsudative qui peut aller jusqu'à la cécité
Selon l'OMS, la rétinopathie est une des causes majeures de déficience visuelle avec une prévalence mondiale de la cécité par rétinopathie diabétique atteignant 4,8% des cécités. (49)

Les principaux facteurs de risque sont : l'ancienneté du diabète, le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension artérielle.

La rétinopathie diabétique ne sera pas ressentie par le patient : elle peut rester silencieuse pendant plusieurs années. Elle ne devient alors symptomatique qu'à un stade avancé, lorsqu'une baisse d'acuité visuelle ou des douleurs apparaissent.

Pour diagnostiquer la rétinopathie diabétique, un examen du fond de l'œil est réalisé à la découverte du diabète puis tous les ans chez le diabétique de type 1. Chez les enfants, il n'est pas nécessaire de réaliser le premier examen ophtalmologique avant l'âge de 10 ans.

Le traitement de cette complication ophtalmologique passe par une maitrise de l'équilibre tensionnel et glycémique avec une HbA1c à 7%.

3.2.2. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une micro-angiopathie qui atteint le glomérule rénal. Il s'agit d'une glomérulopathie attribuable à l'hyperglycémie chronique caractérisée par :
- une protéinurie
- une hypertension artérielle
- un déclin rapide de la filtration glomérulaire
- une augmentation de la créatininémie
La néphropathie débutante commence avec une microalbuminurie (entre 30 et 300mg/24h) au bout de 10 à 20 ans de diabète. Puis l'état se dégrade et on voit apparaître une macroalbuminurie (supérieure à 300mg/24h) et une insuffisance rénale chronique. Enfin

l'insuffisance rénale devient terminale entraînant la nécessité de dialyses à répétition et la transplantation rénale.

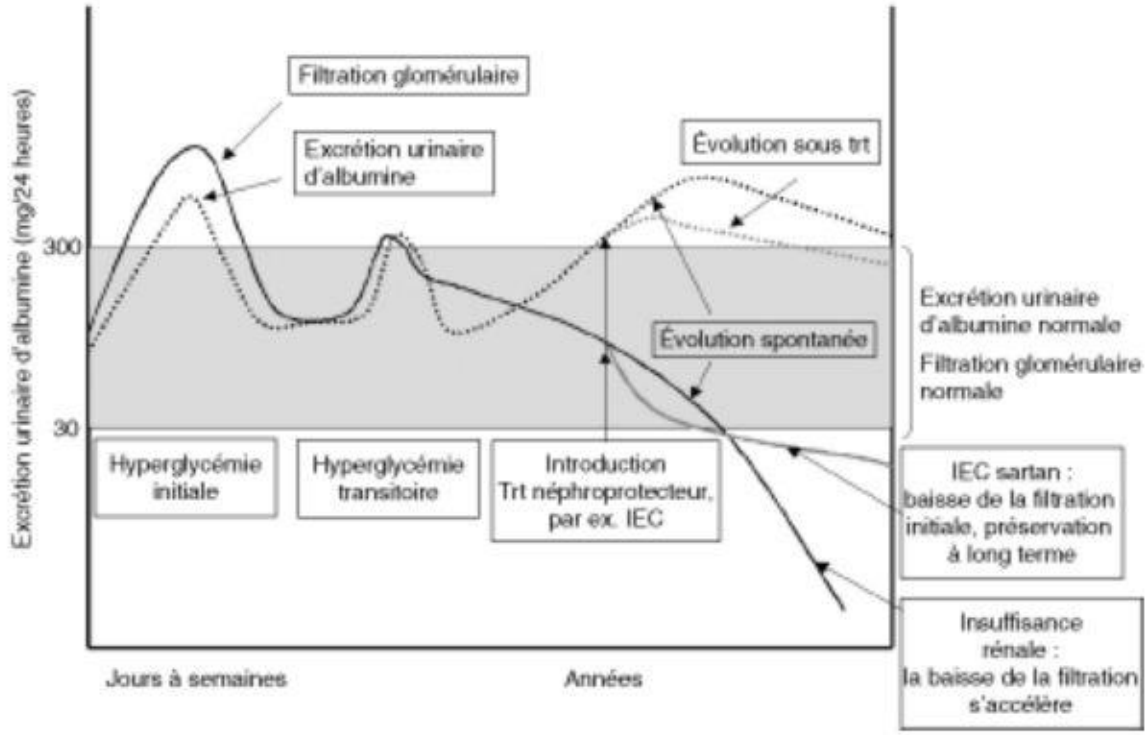


Figure 15 : Développement de la néphropathie diabétique (50)

Environ 30% des diabétiques de type 1 présenteront une néphropathie diabétique et cela préférentiellement entre la dixième et la vingt-cinquième année de diabète. (51)
De nombreux diabétiques resteront dans une phase latente sans avoir d'aggravation de leurs lésions rénales déjà constituées.
Pour dépister la néphropathie, il faut réaliser régulièrement des examens de contrôle de la fonction rénale. On recherche la protéinurie à l'aide d'une bandelette urinaire. Si le résultat est négatif, on dose la microalbuminurie. Si le résultat est positif, on fait un dosage pondéral des protéines urinaires sur 24 heures.

Au regard du DCCT, une HbA1c < 7% est primordiale chez le diabétique de type 1 pour éviter des complications néphrologiques. (52) Il faut aussi effectuer un contrôle tensionnel régulier.
En outre, un traitement à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion pourra être prescrit pour réduire la tension artérielle et maintenir la microalbuminurie sous le seuil de 30mg/24h.

3.2.3. La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est une micro-angiopathie liée à la glucotoxicité sur les *vasa nervosum*. Elle est présente chez la plupart des diabétiques de type 1 après vingt ans d'évolution. (53)

Il est rare que cette complication précède la rétinopathie. Ainsi, la présence ou l'absence d'une rétinopathie chez le patient permet d'orienter le diagnostic en cas de symptômes neurologiques. (54) Elle touche les nerfs périphériques (action musculaire et sens du toucher) mais aussi les nerfs du système autonome (fonctionnement des viscères).
La forme la plus fréquemment retrouvée (environ 80% des neuropathies) est la polyneuropathie diabétique sensitivomotrice « longueur dépendante ». Les troubles débutent au niveau des pieds puis atteignent les membres supérieurs avec une atteinte initiale du bout des doigts pouvant s'étendre jusqu'aux bras. Cette progression des troubles sensitifs indique une dégénérescence des fibres au prorata de leur longueur d'où la terminologie de neuropathie « longueur dépendante ».
L'atteinte du système nerveux autonome se caractérise notamment par une hypotension orthostatique, des troubles mictionnels, des troubles sexuels (impuissance, éjaculation rétrograde), des troubles de la motilité pupillaire (éblouissements prolongés) et des troubles digestifs à type de diarrhée.

La neuropathie diabétique, initialement silencieuse, peut ensuite altérer fortement la qualité de vie du patient. La principale manifestation de cette maladie est la neuroarthropathie de Charcot. Le mal plantaire est alors lié non seulement à la neuropathie diabétique mais aussi à l'artérite des membres inférieurs. L'insensibilité au niveau de la voûte plantaire causée par la neuropathie entraîne un fort risque de plaies pouvant dégénérer en amputation du fait de l'artérite.

L'étude DCCT a prouvé l'impact de l'hyperglycémie sur le développement de la neuropathie diabétique. Il faut donc veiller à l'équilibre glycémique du patient.
Pour faire face aux douleurs occasionnées par cette maladie, différentes classes de médicaments peuvent être utilisées comme les antidépresseurs tricycliques. La Prégabaline (Lyrica®) et la Duloxetine (Cymbalta®) sont aussi convaincants l'un que l'autre dans cette indication.

De nouvelles perspectives thérapeutiques sont en cours d'essai dans le cadre de la neuropathie diabétique : les acides gras de la famille des n-6 et n-9. Le diabète induit une diminution de la synthèse de ces acides gras polyinsaturés par une inhibition enzymatique. La baisse de disponibilité des acides gras va entraîner de profondes perturbations métaboliques impliquées dans la survenue de la neuropathie diabétique. Les interventions nutritionnelles à base d'acides gras n-6 tels que l'acide gamma-linolénique et l'acide arachidonique ont donné des résultats encourageants sur la neuropathie expérimentale mais aussi en clinique. Les acides gras de la famille n-3 associés aux acides EPA et DHA ont donné des résultats plus mitigés liés à la présence d'une compétition entre l'EPA et l'acide arachidonique. L'utilisation d'acides gras purifiés semble ouvrir la voie à de nouveaux traitements pour la neuropathie diabétique. (55)

3.2.4. L'athérosclérose

L'athérosclérose appartient au groupe des macroangiopathies c'est à dire aux maladies présentant une atteinte des artères de moyen et gros calibre.

Elle est caractérisée par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux formant lentement un athérome dans les artères de gros et moyen calibre qui peut conduire jusqu'à l'ischémie.

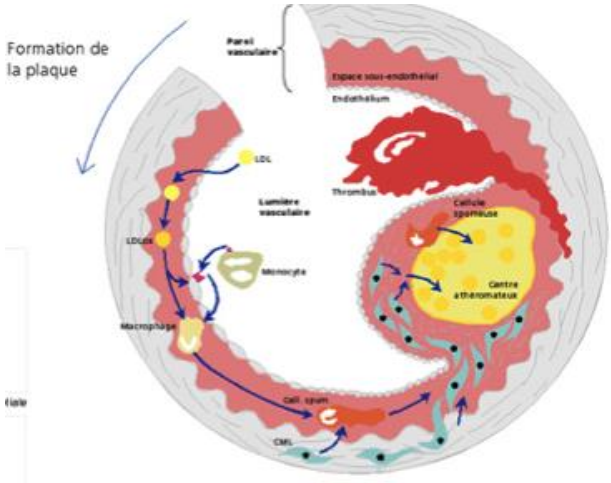


Figure 16 : Etapes de formation d'une plaque d'athérome (56)

On pourrait penser que le principal intéressé par cette pathologie est le patient diabétique de type 2 mais l'impact de l'insuline exogène utilisée quotidiennement favorise, à long terme, l'apparition de dyslipidémies, causes d'athérome.

De plus, à facteurs de risques égaux, les patients diabétiques font plus de thromboses et d'occlusions coronaires silencieuses que les patients non diabétiques. Cela est expliqué par la prédominance de plaques d'athérome à phénotype instable (noyau lipidique important et forte infiltration macrophagique) chez les patients diabétiques.
C'est pourquoi la réalisation d'un électrocardiogramme doit être systématique tous les ans chez le diabétique.

Dans cet objectif de dépistage, la SFC (Société Française de Cardiologie) en relation avec l'ALFEDIAM propose des dépistages chez le diabétique de type 1 qui correspond aux critères suivants:
- âge > 45 ans et diabète de type 1 depuis au moins 15 ans et présence d'au moins 2 autres facteurs de risques
- artériopathie des membres inférieurs et/ou un athérome carotidien
- protéinurie
- quel que soit l'âge avec une microalbuminurie et 2 autres facteurs de risque.

Un des facteurs de risque chez le diabétique de type 1 est la présence d'une néphropathie diabétique avec macroalbuminurie : cette dernière complication multiplie par 6 d'être atteint d'athérosclérose.
Le traitement de cette pathologie passe avant tout par la normalisation des risques cardiovasculaires tout en conservant une HbA1c < 7%.

3.2.5. L'artériosclérose

Cette macro-angiopathie se définit par une altération des vaisseaux sanguins pouvant conduire jusqu'à la médiacalcose. Les parois des vaisseaux se calcifient, perdent de leur élasticité et le diamètre des vaisseaux rétrécit progressivement.

Cette pathologie peut se déclarer par de l'angor, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque, des douleurs dans les jambes, des troubles de la fonction rénale. Elle touche principalement les artères de moyen calibre et les vaisseaux distaux.

La stratégie thérapeutique vise alors à supprimer les facteurs de risques cardiovasculaires. Un anti-agrégant plaquettaire peut aussi instauré.

3.2.6. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

Cette macro-angiopathie a pour origine l'artériosclérose mais aussi l'athérosclérose.
Elle se caractérise par un arrêt brutal du flux sanguin dans l'artère principale sans possibilité de déviation vers les artères collatérales secondaires. Cette interruption entraîne donc une claudication intermittente avec une douleur constrictive imposant l'arrêt de la marche. Puis, la douleur peut apparaître même au repos dans la journée ou le plus souvent la nuit. Le dernier stade consiste en la détérioration de l'état de la jambe avec présence de gangrène ou d'ulcère. (57)

Cependant, en raison de l'atteinte neuropathique souvent corrélée, la plupart des patients diabétiques ne ressentiront pas de réelles douleurs. Les patients diabétiques ont un risque multiplié par dix de développer une AOMI ce qui impose la nécessité d'un dépistage. (58) Ce dépistage est basé sur la palpation des pouls pédieux, poplités et tibiaux postérieurs ainsi que sur la mesure de l'index de pression systolique (IPS). Le diagnostic est positif avec un IPS < 0,9. En parallèle, un écho-doppler peut être réalisé pour évaluer la progression de la pathologie chez le patient symptomatique ou pour confirmer un diagnostic d'AOMI. La HAS recommande ainsi la réalisation de cet examen tous les 5 ans chez les diabétiques de plus de 40 ans ainsi que chez ceux ayant un diabète depuis plus de 20 ans. (59)

3.2.7. Le pied diabétique

Le « pied diabétique » regroupe l'ensemble des affections atteignant le pied liées aux conséquences du diabète. Cette complication résulte de la somme de deux pathologies : la neuropathie diabétique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

3.2.7.1. Le mal perforant plantaire

En France, d'après les données tirées du PMSI 2003, 53% des personnes amputées étaient diabétiques. (60)
Le Consensus International sur le pied diabétique souligne que 85% des amputations sont précédées par une ulcération du pied. (61) Or, ces ulcères proviennent de la combinaison de la neuropathie et de l'hyperpression.
Le mal perforant plantaire atteint autant les diabétiques de type 1 que ceux de type 2.

Ces zones d'hyperpressions localisées entraînent la formation d'hyperkératose. Lors de la marche, une hémorragie sous cutanée va se former sous l'hyperkératose conduisant ensuite à une rupture de la peau et enfin au mal perforant plantaire.

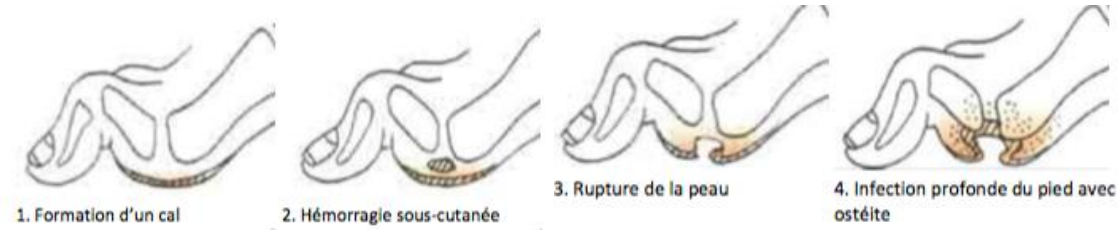


Figure 17 : Etapes de formation d'un ulcère dû à des contraintes mécaniques répétitives (62)

Pour éviter la progression vers le mal perforant plantaire, il faut effectuer quelques tests et examens : la mesure de l'index de pression systolique, la mesure de la pression systolique au gros orteil, la mesure transcutanée de la pression en oxygène (TcPO2), le test au monofilament, un écho-doppler artériel des membres inférieurs, une artériographie.

Les principales mesures à prendre en cas de mal perforant plantaire sont d'effectuer une décharge du pied et de surveiller attentivement l'équilibre glycémique pour favoriser une cicatrisation rapide.

3.2.7.2. Le pied de Charcot

L'ostéo-arthropathie diabétique classiquement appelée « pied de Charcot » est une complication vasculaire et neurologique plus spécifique du diabétique de type 1. Sa prévalence varie de 0,1% à 13%. Cette maladie se caractérise par un début rapide et brutal se manifestant par un aspect inflammatoire du pied avec œdème, rougeur, chaleur et possible douleur.
La phase aigüe, aussi appelée phase de destruction, est conditionnée par :
- la persistance ou non de l'appui sur un os rendu friable
- la fragmentation osseuse résultante favorisant la surexpression de cytokines inflammatoires qui vont fragiliser l'os.

La difficulté du diagnostic de l'ostéo-arthropathie tient au manque de spécificité clinique de la phase aiguë (que l'on peut confondre avec la goutte, la thrombose veineuse profonde, la cellulite..).(63)

Une ostéo-arthropathie peut par exemple se développer chez un adulte jeune diabétique de type 1 qui va faire du sport de manière intensive ce qui va provoquer des microlésions. L'accumulation de ces microlésions sur un terrain fragilisé va favoriser l'ostéolyse inflammatoire.

Elle peut conduire à de sévères déformations du pied et de la cheville et à l'amputation.
La déformation la plus sévère est caractérisée par la dislocation complète de l'arche avec un effondrement de la voûte.
Le seul traitement du pied de Charcot est la décharge totale du pied

Pour réduire l'apparition de ces complications dues à l'hyperglycémie chronique, la meilleure des approches semble être l'autosurveillance glycémique mais encore faut-il la pratiquer avec attention et assiduité.

II. Comment éviter les complications chez le patient diabétique de type 1 ?

1. Les leçons du DCCT et de l'étude EDIC

Le principal objectif est bien sûr la prévention des complications de microangiopathies. L'étude du DCCT (Diabetes Control and complications Trial) a définitivement établi un lien étroit entre l'augmentation de l'HbA1c et la survenue ou l'aggravation des complications de microangiopathies. L'étude a permis de quantifier la relation entre HbA1c et les complications de micro-angiopathies : 1 point en moins de HbA1c correspond à 30% en moins d'apparition ou d'aggravation des complications de micro-angiopathies.

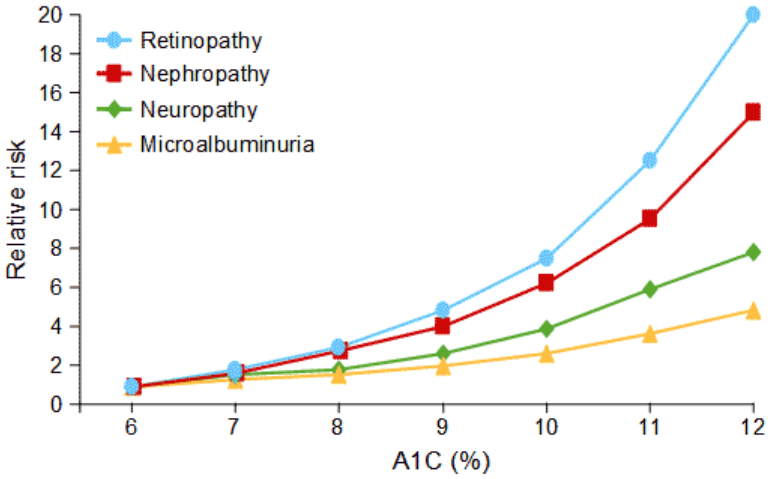


Figure 18 : Taux de progression de différentes micro-angiopathies en fonction du taux d'hémoglobine glyquée (A1C) d'après l'étude DCCT (64)

Lors de l'étude DCCT, les patients ont été partagés en deux groupes :

- un groupe intensif dans lequel l'objectif d'HbA1c était inférieur à 6,05%.
- un groupe conventionnel dans lequel l'HbA1c n'était pas vraiment pris en compte

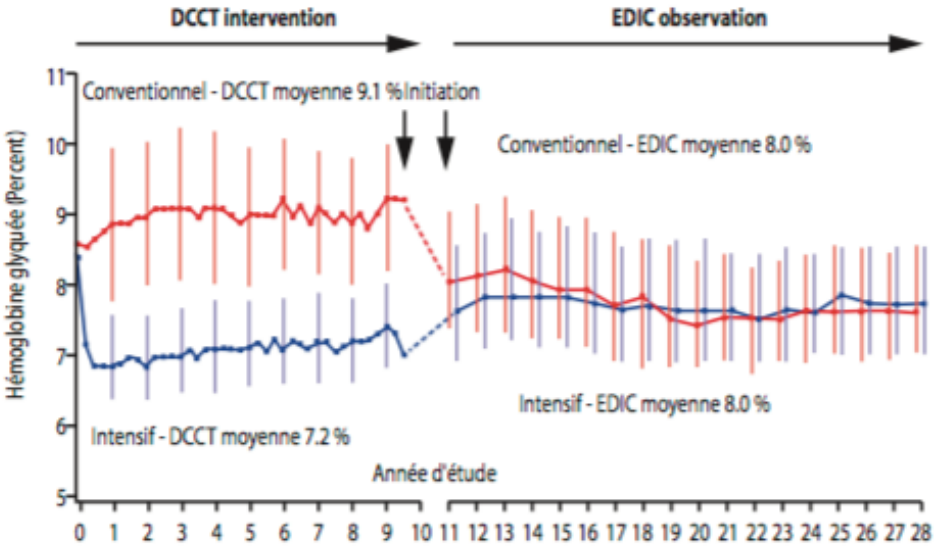


Figure 19 : Concentrations moyennes d'HbA1c pendant le DCCT et EDIC (65)

De plus, l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) qui a repris 10 ans plus tard les mêmes patients que ceux du DCCT, a mis en évidence une réduction de 40% des accidents cardiovasculaires, de presque 60% des infarctus du myocarde et des décès de causes cardiovasculaires chez les patients contrôlés de manière intensive lors du DCCT. Et cela alors que ces derniers avaient un contrôle moins strict pendant les dix années post-DCCT.

On aurait pu, en effet, s'attendre à un développement similaire des complications dans les deux groupes du fait de la disparition de la différence des niveaux d'HbA1c entre les 2 groupes originels. Cependant, le suivi à long terme a montré une accentuation de la différence entre l'ex-groupe intensif et l'ex-groupe conventionnel. Cette pérennité de l'effet de l'équilibre métabolique initial sur les complications est appelée « mémoire glycémique ».

Cette « mémoire glycémique » concerne toutes les complications micro-vasculaires du diabète de type 1. Le phénomène semble être lié à l'absence de glycation des protéines tissulaires et dure au moins dix ans. Au cours de l'étude EDIC, les bénéfices du traitement intensif initial ont été démontrés sur la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie autonome. Ils l'ont également été sur les complications de macro-angiopathie.

Une insulinothérapie intensive comme définie par le DCCT (au moins trois injections d'insuline par jour, au moins quatre contrôles glycémiques par jour ainsi qu'un contrôle glycémique à 3 heures du matin) semble donc être la bonne approche pour entraîner une

baisse drastique des complications chroniques du diabétique de type 1. Cependant, ces patients suivant l'insulinothérapie intensive pendant l'étude du DCCT ont aussi été confrontés à des complications aigües dont la principale est l'hypoglycémie. Ainsi, la fréquence des hypoglycémies sévères (glycémie < 0,2 g/L) était trois fois plus importante dans le groupe intensif que dans le groupe conventionnel, c'est à dire qu'elle était d'autant plus élevée que la HbA1c était basse (66).

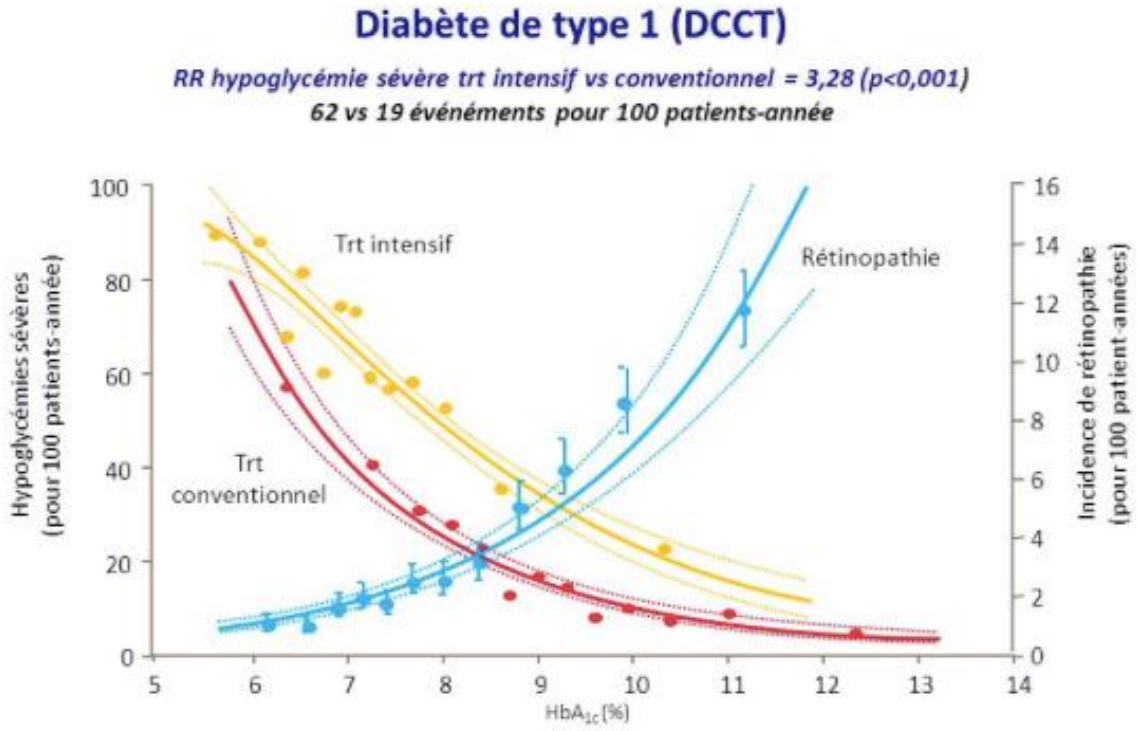


Figure 20 : Comparaison de la fréquence des hypoglycémies sévères entre traitement intensif et conventionnel dans l'étude DCCT (67).

La baisse de la fréquence des hypoglycémies sévères est aussi un challenge à relever. Il faut remarquer toutefois que le DCCT remonte aux années 1980-1990. En effet, les insulines étaient auparavant constituées exclusivement d'insuline humaine alors que les analogues de l'insuline actuels permettent de diminuer significativement le risque d'hypoglycémies sévères même s'ils ne l'annulent pas. De plus, il est plus aisé de nos jours de faire face à cette complication aigüe grâce à la mise sur le marché de lecteurs de glycémie qui vont jusqu'à calculer la tendance glycémique du patient d'après les derniers contrôles effectués ce qui peut éviter aux patients de nombreuses hypoglycémies. Mais encore faut-il faire plusieurs contrôles glycémiques par jour !

2. L'autosurveillance du glucose, pourquoi et comment ?

2.1. Définition de l'autosurveillance glycémique

L'autosurveillance du glucose désigne l'ensemble des techniques permettant au patient diabétique d'évaluer son taux de glucose. Elle comprend notamment la mesure de la glycémie capillaire, de la glycosurie et du glucose interstitiel.

L'autosurveillance glycémique confère au patient un rôle d'acteur de premier plan dans sa thérapeutique : il pourra ainsi adapter ses doses d'insuline en fonction de ses résultats glycémiques pour améliorer son équilibre métabolique. L'autocontrôle permet alors au patient de prendre conscience d'une maladie asymptomatique : la mesure de la glycémie remplace l'absence de symptôme et permet d'intégrer le fait que l'on est diabétique.

Cette méthode est demeurée incontournable dans la prise en charge du diabétique, et cela malgré le développement de l'hémoglobine glyquée. En effet, deux patients ayant une hémoglobine glyquée identique peuvent néanmoins présenter des profils glycémiques totalement différents.

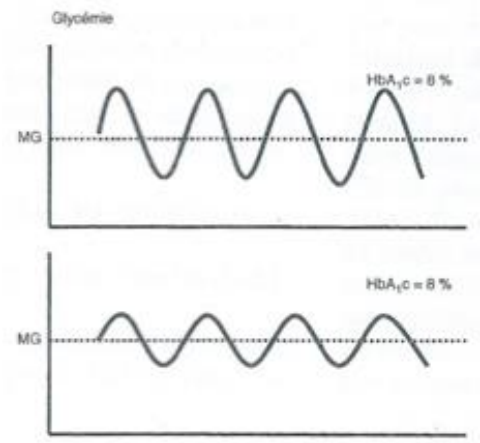


Figure 21 : Exemple de 2 patients ayant une HbA1c moyenne de 8%, une même moyenne glycémique mais des fluctuations glycémiques différentes (68)

Cette différence provient de la nature de l'hémoglobine glyquée qui prend en compte une moyenne glycémique sur trois mois mais en aucun cas la variabilité glycémique. Cependant, pour l'instant, nul ne peut dire si un patient ayant une variabilité glycémique importante est

plus exposé au risque de complications cardiovasculaires qu'un patient ayant un profil stable même si ces deux derniers ont une même HbA1c. (68)

Chez le diabétique de type 1, l'autosurveillance glycémique sera d'autant plus importante que le résultat d'un autocontrôle entraînera un ajustement de la dose d'insuline à injecter. En effet, il ne faut pas oublier qu'un patient diabétique de type 1 ayant atteint son objectif de HbA1c peut être instable avec de fortes fluctuations glycémiques. La variabilité glycémique d'un jour sur l'autre est de 0,4g/L chez le patient stable et peut atteindre jusqu'à 1,6g/L chez le patient instable. L'autocontrôle est alors nécessaire pour accompagner ses variations glycémiques de variations d'insuline concomitantes.
En outre, d'autres facteurs sont aussi sources de variabilité tels que les apports alimentaires, l'activité physique, une mauvaise observance du traitement, des erreurs thérapeutiques mais aussi la résorption de l'insuline.
La variabilité glycémique renseigne aussi les décisions thérapeutiques à prendre par les diabétologues. Un diabète sucré de type 1 stable, avec une variabilité glycémique qui reste dans des limites raisonnables, peut être géré par un traitement insulinique classique de type basal-bolus par multi-injections, même si l'HbA1c est accrue. Dans ce cas, il suffit d'augmenter les doses d'insuline basale et de mieux adapter les doses d'insuline prandiale au moment du repas. En revanche, le diabète de type 1 instable échappe à ce type d'adaptation. Dans ces formes, seul le recours à un traitement par pompe à insuline permet d'améliorer la variabilité glycémique.

Cette analyse explique pourquoi l'indication d'un traitement par pompe à insuline devrait être guidé par la variabilité glycémique et non par l'HbA1c. (68)

Cependant, il ne faut pas que l'autocontrôle devienne anxiogène chez le patient diabétique qui serait alors enclin à se faire des autotests à longueur de journée sans un réel bénéfice thérapeutique.

La pratique de l'autosurveillance glycémique passe par la mesure de glycémie capillaire.
Pour cela, il faut se munir d'un lecteur de glycémie qui sera la plupart du temps conseillé par le diabétologue, de bandelettes ou électrodes, d'un stylo autopiqueur à usage personnel et de lancettes adaptées à l'autopiqueur.



Figure 22 : Matériel nécessaire à la mesure de la glycémie capillaire (69)

Pour le contrôle, on effectue généralement un prélèvement sanguin sur le bout des doigts en suivant les conseils suivants :

- Avant tout prélèvement, vérifier l'état du matériel : fonctionnement du lecteur, date de péremption des bandelettes ou électrodes, fonctionnement de l'autopiqueur
- Se laver les mains au savon et à l'eau chaude (pour favoriser l'arrivée du sang). Ne pas utiliser de désinfectant, de crème ou de lotion, cela fausserait les résultats.
- Bien se sécher les mains pour obtenir un prélèvement de bonne qualité
- Laisser pendre la main pour favoriser l'irrigation sanguine ou masser légèrement le doigt
- Insérer la lancette dans l'emplacement prévu sur l'autopiqueur.
- Prélever ensuite une gouttelette de sang (piquer sur le côté du doigt en épargnant le pouce et l'index pour la pince) et approcher la bandelette ou l'électrode (elle-même insérée dans le lecteur) de l'échantillon de sang. Le sang monte par capillarité et le lecteur affiche la glycémie en quelques secondes.

  Si la goutte de sang ne sort pas, il ne faut pas presser le doigt mais se repiquer en changeant la vitesse ou la profondeur de pénétration de la lancette.
- Consigner ensuite ces résultats sur un carnet d'autosurveillance glycémique en indiquant ses commentaires.
- Jeter les aiguilles et les bandelettes dans des collecteurs prévus à cet effet et non directement à la poubelle

2.2. L'autosurveillance glycémique dans la vie quotidienne

La HAS recommande une autosurveillance avec au moins 4 glycémies capillaires par jour chez le diabétique de type 1.



Figure 23 : Rythme d'autosurveillance glycémique recommandé par la HAS (70)

Les recommandations de la SFD (Société francophone du diabète) et de l'ADA (American Diabetes Association) indiquent, elles aussi, la nécessité pour les diabétiques de type 1 de pratiquer quotidiennement plus de 4 glycémies capillaires, idéalement de 4 à 6 (71).

Les horaires de mesure de la glycémie capillaire à privilégier chez le diabète de type 1 sont :
- le matin à jeun
- avant chaque injection d'insuline rapide (ou chaque repas)
- deux heures (post-prandiales) ou quatre heures après le début du repas (post action analogue rapide)
- le soir au coucher pour éviter le risque d'hypoglycémie nocturne

La réalité est néanmoins tout autre : il existe des patients très consciencieux qui respecteront ces recommandations mais une bonne partie sera plus enclin à écouter son corps qu'à réaliser des glycémies capillaires.

J'ai ainsi pu rencontrer ces deux types de patients : Madame X, 43 ans, diabétique de type 1 depuis 31 ans et Monsieur Y, 36 ans, diabétique de type 1 depuis 33 ans.
Madame X fait beaucoup de glycémies dans la journée (environ 8/ jour) parce qu'elle a très peur des hypoglycémies.
Monsieur Y dit « vivre comme tout le monde ». Il fait des glycémies mais n'en fera jamais 15 par jour. Il en fait 1 à 2 maximum par jour. Il pense : « c'est surtout au ressenti que je fonctionne vu que je me connais bien ».
Il y a donc parfois une déconnection entre les recommandations des autorités de santé et le comportement de certains diabétiques de type 1.

2.3. L'éducation thérapeutique : clé de voûte de l'autosurveillance glycémique

Avant de prescrire une autosurveillance glycémique à un patient, il est nécessaire que tous les gestes et techniques soient enseignés par un professionnel de santé. C'est d'ailleurs en grande partie pour cela que le patient diabétique de type 1 sera en général hospitalisé pendant une semaine suite au diagnostic de sa pathologie.

L'objectif sera alors d'expliquer au patient ce qu'est le diabète afin qu'il accepte la chronicité de sa maladie : c'est une partie assez dure psychologiquement pour le patient qui comprend alors qu'il sera malade pour le reste de sa vie.
Ensuite, l'équipe médicale passera à la maitrise des gestes techniques d'autosurveillance : Quels doigts piquer ? Faut-il presser pour faire sortir la goutte de sang ?...
Puis, vient l'apprentissage de la compétence d'autodiagnostic : ma glycémie baisse, faut-il que je me resucre ?
Puis, c'est la capacité d'autogérer une crise : Est-ce une acidocétose ou une hypoglycémie ? Il faut alors apprendre au patient, mais aussi à ses proches, tous les signes précoces qui lui permettront de diagnostiquer la crise.
Après cet apprentissage poussé, il va falloir lui expliquer qu'il va devoir prendre en compte la gestion de son diabète dans ses actes quotidiens (ne pas oublier d'avoir toujours du sucre dans ses poches, faire un test de glycémie avant de conduire…) même si avec l'avènement de l'insulinothérapie fonctionnelle, les contraintes sur ses habitudes de vie et son confort seront minimisées.
Enfin il faudra lui expliquer, sans le menacer, les différentes complications auxquelles il risque d'être confronté au fil des années et l'importance de leur dépistage. Cette nuance est importante car beaucoup de soignants continuent de penser qu'effrayer leur patient sera gage d'efficacité ce qui n'est, dans la réalité, pas forcément le cas.
L'ensemble de toutes ces actions psychologiques, techniques et pédagogiques est appelé éducation thérapeutique du patient.

L'objectif principal de cette éducation thérapeutique est de répondre aux doutes du patient. Les incertitudes et la variabilité intrinsèques au diabète peuvent décourager certains patients trop perfectionnistes ou provoquer des comportements obsessionnels de vérification, entraîner l'angoisse, favoriser la dépression, exaspérer l'hyperactif ou, au contraire, motiver le contrôlant. Pour beaucoup de patients, ce sont moins les contraintes que l'absence de résultats

qui est insupportable, d'où l'importance d'un partenariat soignant/soigné. Ce binôme essaiera alors d'obtenir le meilleur compromis possible en pratiquant la méthode expérimentale « essai-erreur-correction ». (72)

3. Limites techniques et humaines de l'autosurveillance glycémique

De nombreux facteurs peuvent influencer une bonne prise en charge du diabétique de type 1 : le comportement du patient, son implication, sa volonté, la qualité de son apprentissage mais aussi la fiabilité et la précision des lecteurs glycémiques.

3.1. Historique et limites techniques de l'autosurveillance glycémique

3.1.1. L'évolution technologique permanente de l'autosurveillance glycémique

Il ne faut pas oublier que la pratique d'une autosurveillance glycémique qui paraît si simple (même si elle reste contraignante) et nécessaire aujourd'hui ne l'était pas il y a quelques décennies.

L'autosurveillance glycémique est un concept relativement récent puisqu'il a moins de 50 ans. Depuis les années 1940, les résultats des contrôles se sont affinés avec l'avancée de la technologie des bandelettes, puis des lecteurs et enfin des holters glycémiques.

3.1.1.1. De la glycosurie à la glycémie

La glycosurie correspond à la présence de sucre dans les urines. Chez un diabétique de type 1 bien équilibré, cette valeur doit être proche de zéro. Cependant, une glycosurie peut apparaître si le taux de sucre dans le sang est trop important c'est à dire s'il dépasse 1,8 g/L.

Jusqu'en 1940, le contrôle du glucose s'effectuait par une mesure qualitative de la glycosurie grâce à la liqueur de Fehling ou la poudre Clino-réactif mise au point par le professeur Lestradet.
Le glucose ayant une fonction aldéhyde réduit la liqueur de Fehling selon l'équation suivante : $R\text{-}CHO + 2\ Cu^{2+}(aq) + 5\ HO^{-}(aq) \rightarrow RCOO^{-} + Cu_2O(s) + 3\ H_2O$

C'est la formation d'un précipité rouge brique qui permet d'affirmer la présence de glucose dans les urines du patient.

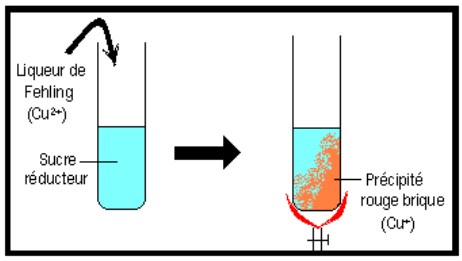


Figure 24 : Réaction de la liqueur de Fehling en présence de sucres (73)

La première méthode quantitative de la glycosurie voit le jour avec le comprimé Clinitest® du docteur Walter Ames Compton. La dissolution d'un comprimé dans un pot recueillant les urines changeait la couleur des urines qui, une fois rapportée à un nuancier, permettait d'estimer la glycosurie. Cette découverte a signé la naissance de l'autosurveillance glycémique.

Le laboratoire Ames améliore ensuite sa technique grâce aux bandelettes Clinistix® en 1945 et permet en 1950 la recherche de corps cétoniques urinaires avec Acetest comprimés® puis Ketostix bandelettes® en 1956.

Ces méthodes urinaires sont certes très innovantes dans un désert technologique concernant la surveillance glycémique, mais elles ne demeurent qu'un pâle reflet de la glycémie et manquent souvent de fiabilité.

3.1.1.2. La glycémie capillaire en constante évolution

La mise au point de la bandelette Glukotest® en 1956 ouvre la voie de la surveillance glycémique en utilisant le principe de la photométrie : on mesure alors la quantité de lumière réfléchie à la surface de la bandelette. Puis, les bandelettes Destrostix® apparaissent en 1966 : elles utilisent la réaction chimique enzymatique de glucose oxydase/peroxydase et permettent un contrôle visuel.

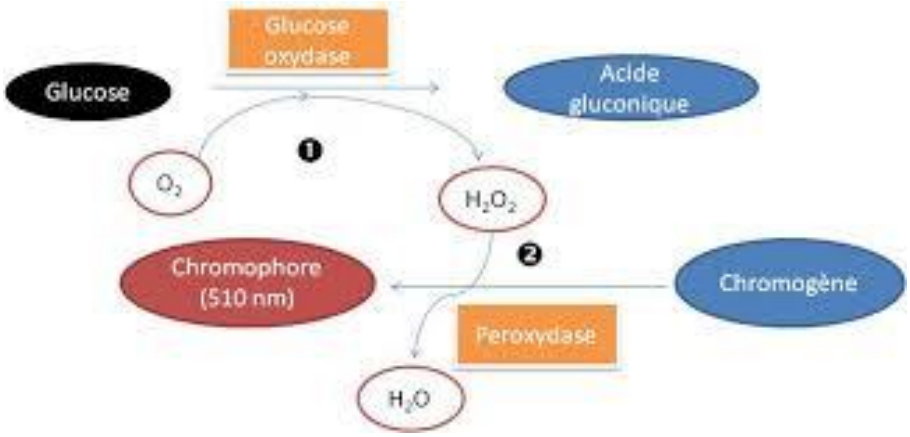


Figure 25 : Schéma de réaction enzymatique glucose-oxydase/peroxydase (74)

Cependant, pour obtenir la valeur de la glycémie, il faut un temps de contact avec l'échantillon sanguin de soixante secondes, rincer la bandelette à l'eau et l'essuyer en tamponnant.

Une nouvelle génération de bandelettes, les bandelettes Haemoglukotest 20-800®, permet différentes améliorations : la bandelette peut être essuyée par un simple papier absorbant, la lecture est stable dans le temps et l'échelle des valeurs glycémiques mesurables est élargie. Néanmoins, leur fiabilité demeure médiocre par manque de précision : on a une surestimation de la glycémie en cas d'hypoglycémie et une sous-estimation en cas d'hyperglycémie. De plus, la lecture colorimétrique pose des problèmes chez les patients atteints de rétinopathie diabétique avec perturbation de la vision des couleurs. Tous ces inconvénients ont conduit à l'abandon de cette méthode au profit des lecteurs glycémiques.

Un des premiers lecteurs commercialisés est le Reflomat®, mais il est destiné à l'usage des professionnels de santé et non des patients. Cet appareil de près de 1kg continue d'utiliser la réaction glucose oxydase/peroxydase reconnue comme fiable. Cependant, l'absence de fiabilité et la lenteur de lecture ont raison de ce lecteur.

Dans les années 1980, le lecteur Dextrometer® permet la réalisation de glycémies en série à l'hôpital. En 1981, le premier lecteur destiné aux patients est commercialisé : le Glucometer 1®. Il associe la lecture visuelle des bandelettes Dextrostix® à celle par réflectancemétrie.

Les années 90 sont marquées par une miniaturisation des lecteurs et un raccourcissement du temps de mesure.

En ce qui concerne les bandelettes, deux méthodes de lecture de la glycémie sont employées à la fin des années 1980 :

- la méthode colorimétrique déjà connue utilisant la glucose oxydase, puis l'hexokinase, puis la glucose dye oxydoréductase avec lecture photométrique
- l'électrochimique avec mesure ampérométrique (cette nouvelle méthode électrochimique voit le jour avec le lecteur Exa Tech® suivi du MedisensePen® en 1990)

L'électrode avec la glucose oxydase permet l'oxydation du glucose en gluconolactone et la réduction du ferricyanure en ferrocyanure. Le ferrocyanure est ensuite ré-oxydé grâce au courant induit par le chronoampèremètre. Les électrons libérés sont alors captés par l'électrode de mesure qui va convertir le courant mesuré en glycémie.

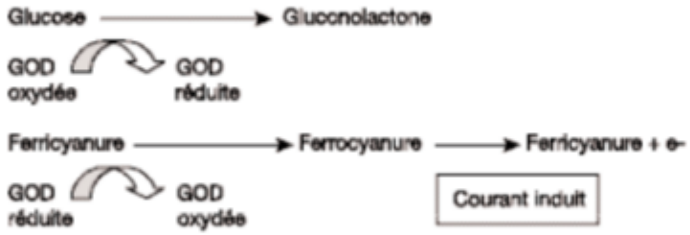


Figure 26 : Réactions impliquées dans la méthode électrochimique avec mesure ampérométrique (75)

La technique colorimétrique avec lecture par photométrie s'améliore aussi au début des années 90 avec l'utilisation de deux nouvelles enzymes :

- le système hexokinase avec le Glucometer IV® et l'Accuchek Glucose®
- la glucose dye oxydo-réductase avec les Glucotrend I et II® et l'Accuchek Active®

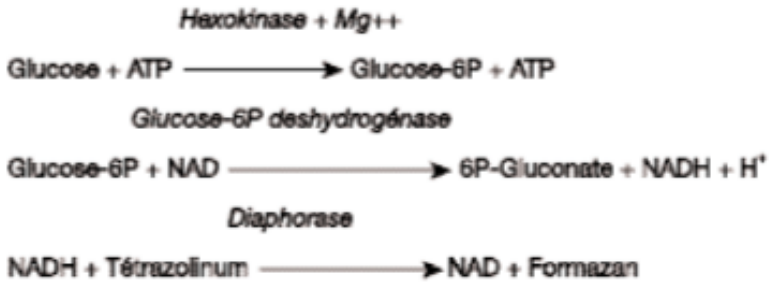


Figure 27 : Réactions impliquant le système hexokinase (75)

Ces nouveaux lecteurs présentent une lecture des résultats beaucoup plus rapide et sont plus légers. Ainsi, la vitesse de lecture par photométrie passe de 45 secondes avec le One Touch

Basic® en 1993 à 5 secondes avec le One Touch Ultra® en 2001. De plus, le volume sanguin capillaire nécessaire à la mesure s'amoindrit (quantité de sang 10 fois moins importante qu'auparavant) et la facilité de prélèvement s'améliore.
Le recueil du sang par les bandelettes est aussi facilité par capillarité : il est plus simple et plus rapide, bien loin de la minute d'application avant essuyage de la goutte excédante lors des premiers lecteurs.

Parallèlement au développement de lecteurs glycémiques, le laboratoire Ames met au point en 1980 l'autopiqueur Autolet® qui permet l'obtention d'une goutte de sang capillaire. Cet autopiqueur est rapidement suivi du Monolet® et de l'Autoclix® qui demeurent toujours assez douloureux lors de l'effraction cutanée (75).

3.1.1.3. Des innovations centrées sur le confort du patient

Le début des années 2000 offre de nouvelles avancées :
- la lecture du glucose sur sites alternatifs
- le concept de holter glycémique.

Ce concept de sites alternatifs est très intéressant pour le confort des diabétiques, cependant l'innovation majeure réside dans la création des holters glycémiques que nous aborderons dans la troisième partie.

Depuis 60 ans, l'aide au contrôle métabolique par la mesure pluriquotidienne de la glycémie a été et est toujours au centre des préoccupations médicales et scientifiques.
Cependant, malgré l'importance de la justesse des valeurs glycémiques pour l'adaptation du traitement, l'amélioration constante des outils de contrôle ne permet souvent pas d'augmenter la précision et la fiabilité des résultats ce qui constitue un vrai handicap dans la vie des patients.

3.1.2. Le manque de fiabilité des lecteurs glycémiques

Face à une multiplication des lecteurs glycémiques dans les années 1980, l'ADA (American Diabetes Association) a publié en 1987 ses premières recommandations afin d'établir un consensus dans les exigences de fiabilité de l'autosurveillance glycémique.
Dès le début de leur commercialisation, la précision et l'exactitude des appareils de mesure ont été au centre des préoccupations donnant lieu à des comparaisons soit entre plusieurs lecteurs, soit entre lecteur et technique de référence de laboratoire.

La mise au point et l'utilisation de la grille d'analyse de Clarke en 1987, récemment réévaluée, ont permis une réelle avancée dans l'étude de la fiabilité de l'autocontrôle glycémique et de ses conséquences cliniques.

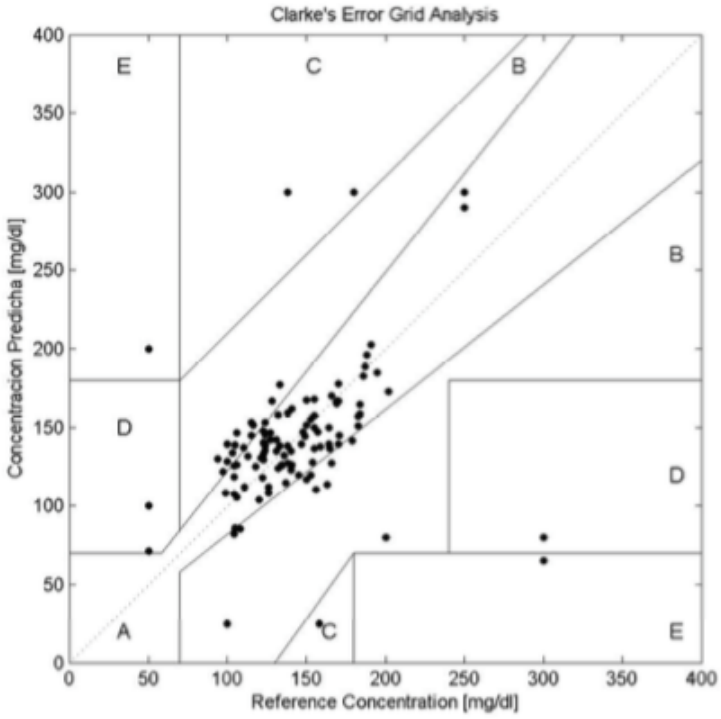


Figure 28 : Grille d'erreur de Clarke (76)

Cette approche consiste à distinguer plus finement des zones selon les conséquences cliniques de l'erreur de mesure :

- la zone A représente des valeurs cliniquement précises variant généralement de 20% par rapport à celle obtenues avec la méthode référence

- la zone B représente des erreurs bénignes pour lesquelles on estime que l'inexactitude n'a pas de conséquences cliniques
- la zone C représente des erreurs qui incitent les patients à prendre des mesures qui sur-corrigent une valeur acceptable
- la zone D représente des erreurs dangereuses qui incitent les patients à ne pas prendre les mesures de correction nécessaires
- La zone E représente des erreurs dangereuses qui incitent les patients à prendre des mesures qui sont contraires à celles nécessaires

Cette grille clinique a été affinée en 2000 et présente, par rapport aux versions précédentes, l'avantage d'une continuité entre les zones.

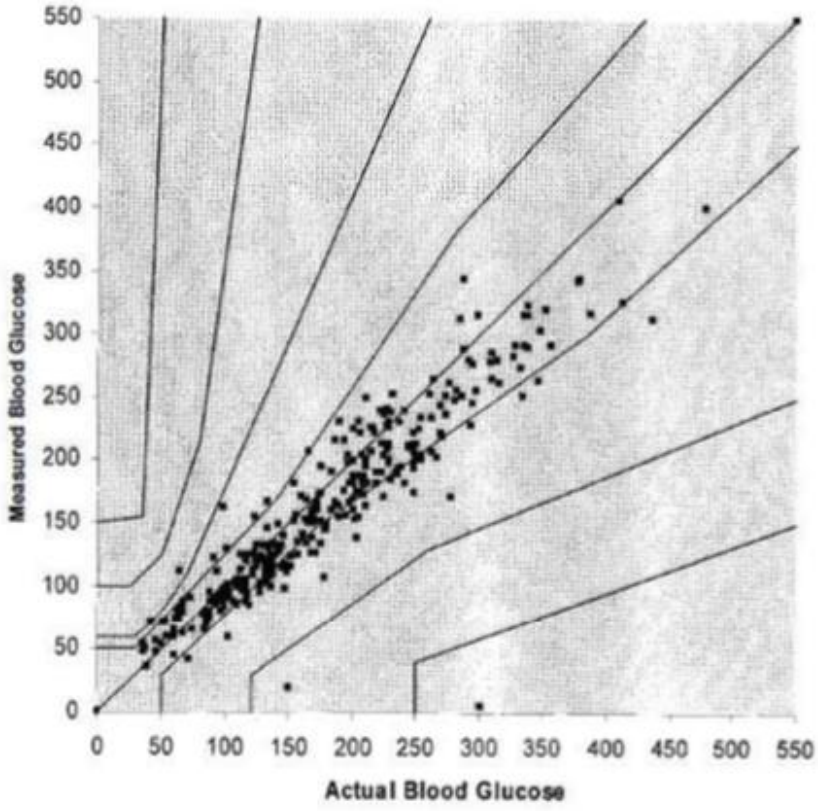


Figure 29 : Nouvelle grille d'erreur Parkes et al. (77)

Les recommandations de l'ALFEDIAM en 1995 préconisent un objectif d'exactitude de 10% après correction pour 95% des valeurs. L'ADA recommande un objectif de précision de plus ou moins 10% en 1987, réduit à 5% en 1994.

En 1999, l'AFSSAPS fixe à 20% la valeur maximale de l'écart mesuré à partir duquel une action correctrice doit être envisagée. Il n'y a pas de consensus entre les différentes instances sur l'objectif de précision à atteindre.

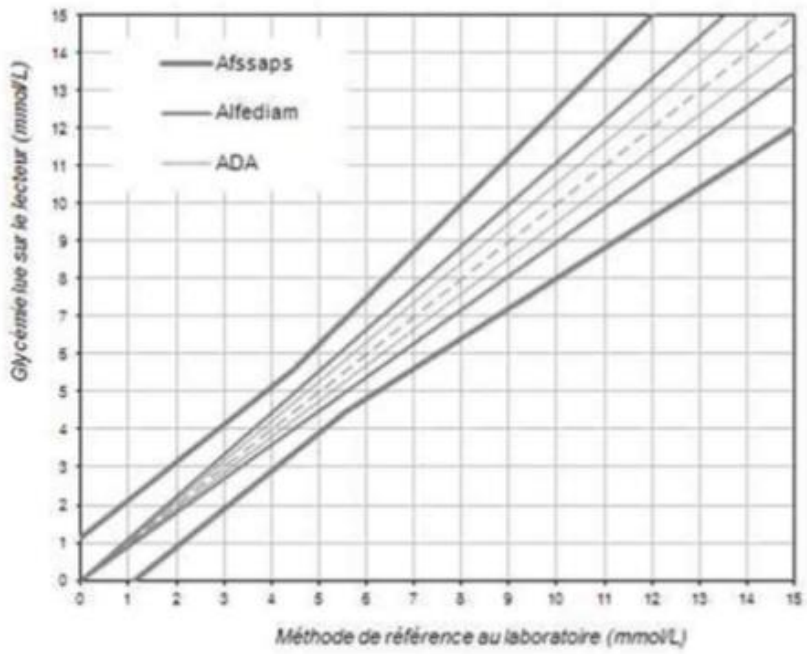


Figure 30 : Ecart maximal recommandé selon les différentes instances (78)

En fixant cet écart maximal, l'AFSSAPS a imposé le retrait du marché d'un certain nombre de lecteurs dont les performances sont jugées insuffisantes.

L'AFSSAPS recommande ainsi une fiabilité de mesure :

- ± 0,20 g/L pour les valeurs inférieures à 1 g/L
- ± 20% pour les valeurs supérieures à 1g/L

De plus, la norme ISO 9002 souligne la présence de facteurs exogènes de variation glycémique : « le lecteur doit avoir une réponse stable cinq ans après la première calibration, les réactifs des bandelettes doivent être stables durant deux années, insensibles à de larges variations de température, d'humidité et d'altitude, insensibles aux variations du volume d'échantillon, de pression en O2, d'hématocrite et de substances endogènes, insensibles à la technique de l'utilisateur et avoir des variations acceptables par rapport aux autres lecteurs et aux autres types de réactifs ». (79) En effet, ces différents paramètres environnementaux influencent la mesure de la glycémie capillaire. Les variations de température peuvent être à

l'origine de résultats erronés car la plupart des lecteurs ne fonctionnent correctement qu'entre 10 et 40°C. Il faut alors vérifier à l'allumage l'apparition de l'ensemble des segments. Si la température est en dehors de l'intervalle de fiabilité, on peut avoir l'apparition d'un message d'erreur, ne pas avoir de résultat qui s'affiche ou encore avoir un résultat affiché sans la moindre alerte mais qui ne sera pas fiable.
De plus, les bandelettes doivent être conservées dans un intervalle de températures indiquées sur la boite. Si la bandelette est conservée dans un environnement trop froid, elle subit au contact de la goutte de sang un brusque changement de température à l'origine d'une condensation qui empêche son bon fonctionnement. Elles ne doivent ni être exposées au soleil ou à des températures trop élevées, ni au gel pour palier une température ambiante trop élevée. (80) L'altitude est, quant à elle, peu prise en compte alors qu'elle peut être un facteur de sous-évaluation de la glycémie.

En 2013, La norme ISO 15197:2013 a durci les exigences de la norme ISO 2003 concernant les lecteurs de glycémie :

- Exigences d'exactitude plus strictes pour les lecteurs de glycémie, en particulier pour les glycémies supérieures à 0,75 g/L (4,2 mmol/L).
- Pour les fabricants de lecteurs de glycémie, l'exactitude acceptable des dispositifs devient plus rigoureuse, passant de ± 20 % à ± 15 %.
- Nouveaux critères exigeant une conformité des résultats à 99 % et non plus à 95 %, comme dans la norme précédente.
- Introduction de critères d'exactitude admissibles en matière d'autosurveillance par les patients et l'évaluation des éléments interférents (y compris le taux d'hématocrite). (81)

Tous les lecteurs ne sont pas encore soumis à la norme ISO 15197:2013 : il faut donc faire attention, lors du choix du lecteur, à la présence de la norme ISO sur la notice du lecteur ou dans les spécificités du produit.

De plus, l'incertitude annoncée par les laboratoires sur les résultats obtenus avec leur matériel est basée sur la précision du lecteur de glycémie dans les conditions optimales d'utilisation, puisque les tests réalisés préalablement à la mise sur le marché sont faits par des techniciens qui respectent toutes les consignes adéquates. Or il ne faut pas oublier que, entre les mains du patient, la fiabilité des lecteurs de glycémie est encore réduite.

3.1.3. Les contraintes liées à l'autosurveillance glycémique

Qui dit autosurveillance glycémique dit prélèvement capillaire au bout des doigts à répétition. Or, malgré l'amélioration constante des autopiqueurs, il n'en demeure pas moins que le patient continue à ressentir de l'inconfort lors du prélèvement répétitif de gouttes de sang capillaire au bout du doigt, ce qui freine sa compliance.

Cette méthode consiste à prélever une goutte de sang grâce à un embout spécial qui diffère de celui utilisé pour la glycémie capillaire. L'autosurveillance sur sites alternatifs apparaît donc comme une solution à prendre en compte chez les patients se plaignant des piqûres répétitives.

Les sites concernés sont : le bras, l'avant-bras, l'abdomen, la cuisse et le mollet.

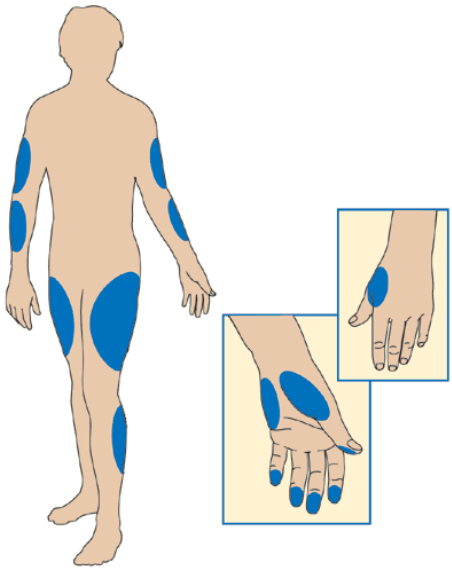


Figure 31 : Sites alternatifs pour prélèvement (82)

Ces différents endroits ont montré certains avantages :

- ils sont moins innervés que le bout des doigts : la piqure de l'autopiqueur sera donc moins douloureuse
- ils présentent un tissu sous cutané suffisamment épais pour le prélèvement
- ils ne requièrent pas l'aide d'une tierce personne

La base du pouce est aussi utilisée mais son innervation est comparable à celle du bout des doigts, donc ce prélèvement n'apporte pas vraiment d'intérêt en terme de réduction de la douleur.

Cependant, lorsque la glycémie varie rapidement, la variation est beaucoup plus tardive dans la couche superficielle de la peau que dans les couches profondes. Il en résulte donc que la valeur obtenue au niveau des sites alternatifs est en décalage avec celle observée en direct au niveau des doigts. En cas d'hypoglycémie, la glycémie obtenue au niveau de sites alternatifs sera peu abaissée par rapport à celle du bout des doigts, ce qui peut induire le patient en erreur et retarder son resucrage. Ce type de prélèvement est donc à réserver à certaines situations particulières : si le repas a eu lieu il y a plus d'une heure, si l'analogue rapide d'insuline a été injectée il y a plus d'une heure.
En revanche, l'autosurveillance classique doit demeurer pour vérifier la glycémie en cas de suspicion d'hypoglycémie et avec les patients présentant des défauts de perception des signes d'hypoglycémie. (83)

Certains lecteurs de glycémie proposent ainsi une lecture des prélèvements sur sites alternatifs : l'IBGStar®, le One Touch Ultra 2® ou encore le Freestyle Papillon®.

3.2. Limites humaines de l'autosurveillance glycémique

3.2.1. Remises en cause des bases de l'éducation thérapeutique

Si la qualité de l'autosurveillance glycémique dépend en premier lieu de la qualité de l'appareil de mesure et de sa fiabilité, elle est aussi en lien avec les paramètres imputables au patient et à sa compliance.
Les recommandations de l'ADA en 1987 soulignaient déjà l'importance d'un matériel simple et facile à utiliser, garantissant une qualité de résultats sans implication réelle du patient. Il n'en demeure pas moins que les patients doivent suivre avec attention les consignes édictées par les médecins pour réaliser un prélèvement capillaire de qualité.

La fiabilité de l'autosurveillance glycémique dépend donc de l'utilisateur, de ses capacités physiques, mais également de son éducation au maniement du matériel. Ainsi, l'ADA et l'ALFEDIAM ont souligné la nécessité d'une éducation de qualité : « Pas d'autosurveilllance glycémique sans une éducation diabétologique et un cahier de diabète ». Cependant, plusieurs études ont souligné l'inefficacité de l'éducation thérapeutique dans l'amélioration de la prise en charge des diabétiques. Bloomgarden et al. en 1987 ont montré que l'amélioration des connaissances ne s'accompagnait pas d'un meilleur équilibre métabolique des patients. (84)

Leur étude portait sur deux groupes : un groupe ayant accès à une éducation thérapeutique basée sur des informations générales sur le diabète et un autre sans éducation thérapeutique. Il ne s'agissait pas alors d'un apprentissage actif ce qui peut expliquer les résultats obtenus : pas d'amélioration des objectifs glycémiques chez les patients suivis par rapport aux patients contrôle.

Korhonen et al. en 1983 avaient réalisé une étude sur deux groupes : un groupe avec une éducation intensive suivi par une équipe soignante pluridisciplinaire composée de médecins, de diététiciens et d'infirmiers et un groupe témoin recevant une éducation traditionnelle. (85)
Les deux groupes ont amélioré leur équilibre métabolique évalué à 3 mois mais ont par la suite montré une détérioration parallèle dans le temps. Le vécu de la maladie par les patients, leurs difficultés, leurs projets et leur anxiété n'ont pas été pris en compte par le personnel soignant ce qui a contribué à cette détérioration des résultats glycémiques.
En 1990, de Weerdt et al. n'ont pas trouvé d'effet positif de l'éducation sur l'équilibre métabolique des patients, la qualité de vie ou le coût des soins. (86)

Ces trois études démontrent donc que la transmission du savoir ne peut, à elle seule, améliorer la prise en charge des diabétiques. Une pédagogie « frontale » paraît ainsi peu efficace pour entraîner des changements de comportement impactant la glycémie.

Que faut-il donc ajouter à l'apprentissage pour que l'éducation thérapeutique soit réellement efficace ?
L'étude DAFNE publiée en 2002 visait à évaluer le bénéfice de l'insulinothérapie fonctionnelle. L'objectif était d'évaluer les résultats d'une formation à l'insulinothérapie fonctionnelle sur le contrôle glycémique et sur la qualité de vie de 169 patients diabétiques de type 1. Six mois après la formation, le groupe insulinothérapie fonctionnelle avait significativement amélioré son équilibre glycémique et rapportait un impact négatif moins important du diabète sur leur qualité de vie. (87)

Cette étude confirme la nécessité de ne pas omettre le qualificatif « thérapeutique » de l'éducation. Si l'éducation se contente de transmettre un savoir, elle ne peut être efficace. Il faut que le patient soit actif et impliqué dans le processus d'apprentissage mais aussi motivé. Toute éducation thérapeutique doit comporter des outils permettant une amélioration des

techniques de soin qui, en outre, doit pouvoir être évaluée : on parle alors de règle des 3 R « Reformuler, Résumer, Renvoyer » développée par Anne Lacroix.

C'est dans le cadre de l'amélioration de l'éducation thérapeutique que les « serious games » destinés aux enfants, aux adolescents et aux jeunes adultes ont été développés. Ces supports interactifs sont hébergés sur un site internet en accès gratuit : www.gluciweb.com. Les deux principaux supports sont : « l'Affaire Birman » et « Time-out ».



Figure 32 : 2 supports d'éducation thérapeutique proposés sur gluciweb (88)

Il s'agit de deux jeux d'aventures mettant en scène un héros diabétique de type 1 utilisant la technique de l'insulinothérapie fonctionnelle ou la pompe à insuline. Le joueur est confronté à plusieurs situations quotidiennes et doit faire des choix. Un simulateur de variation glycémique les rend plus réalistes et interactifs. (88)
De tels jeux rendent le patient actif et lui confère un rôle de décisionnaire de premier plan. Une synthèse du comportement thérapeutique du patient peut être envoyée au médecin à l'issue du jeu qui pourra alors s'en servir comme support pour un entretien avec le patient.
Ces supports ne remplacent pas un programme d'éducation thérapeutique mais peuvent s'intégrer dans le processus pour contrôler ou évaluer l'état des connaissances du patient. Ils permettent aussi de pallier au problème de temps rencontré par les médecins face à des programmes d'éducation thérapeutique très chronophages.

3.2.2. Le facteur temps

L'éducation thérapeutique du patient est la clé de voûte indispensable pour optimiser l'observance des patients. Cependant, elle peut aussi apparaître comme chronophage par les patients et les médecins.

L'étude ENTRED réalisée par l'INVS de 2007 à 2010 sur les diabétiques de type 2 avait ainsi pour but de caractériser la démarche éducative proposée et d'étudier les besoins des médecins et des patients en formation et éducation. Les comptes rendus de cette étude concernent les patients atteints du diabète de type 2 mais semblent transposables à ceux atteints du diabète de type 1. (89)

Le diagramme ci-dessous présente les attentes des patients diabétiques concernant les différentes formes d'éducation thérapeutique : 35% des diabétiques de type 1 (28% pour le diabète de type 2) interrogés souhaitent des entretiens individuels approfondis, 27% (11% pour le diabète de type 2) souhaitent des séances collectives.
Ces données soulignent que peu de patients semblent prêts à participer à ces séances alors que 76% des patients diabétiques de type 2 interrogés lors de l'étude ENTRED souhaitent obtenir des informations supplémentaires sur leur pathologie. Ce manque d'intérêt pour les séances d'éducation thérapeutique semble donc venir du peu de temps que les patients veulent ou peuvent accorder aux séances.

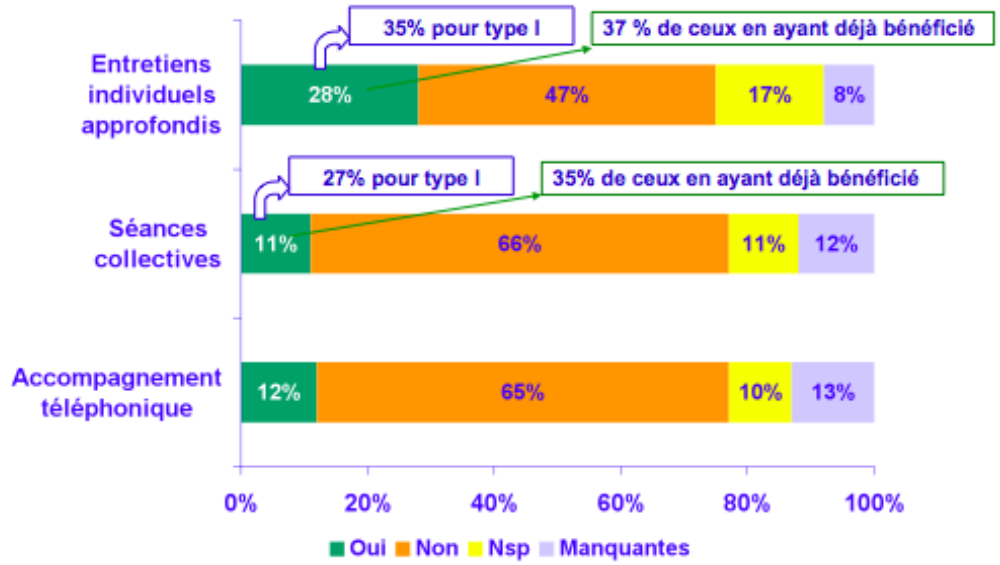


Figure 33 : Résultats des attentes des patients diabétiques de type 2 selon l'étude ENTRED (n = 3847) (90)

Cette étude a révélé aussi qu'un des freins à la démarche éducative est le manque de temps des professionnels de santé qui sont continuellement dans une urgence de fonctionnement ne laissant que peu de place à des activités d'éducation thérapeutique.

En effet, l'équipe médicale doit se former pour pouvoir mener ce type de séances, collaborer au sein d'une équipe pluridisciplinaire, mais aussi prendre du temps pour former le patient à son rythme en entretien groupé ou individuel. De plus, il ne faut pas oublier que le contexte économique se traduit par un manque de professionnels de santé et de structures permettant un relais avec l'hôpital. Les professionnels de santé en place doivent donc faire face à une surcharge de travail à laquelle s'ajoute l'éducation thérapeutique des patients. Le diagramme suivant souligne ces différents points.

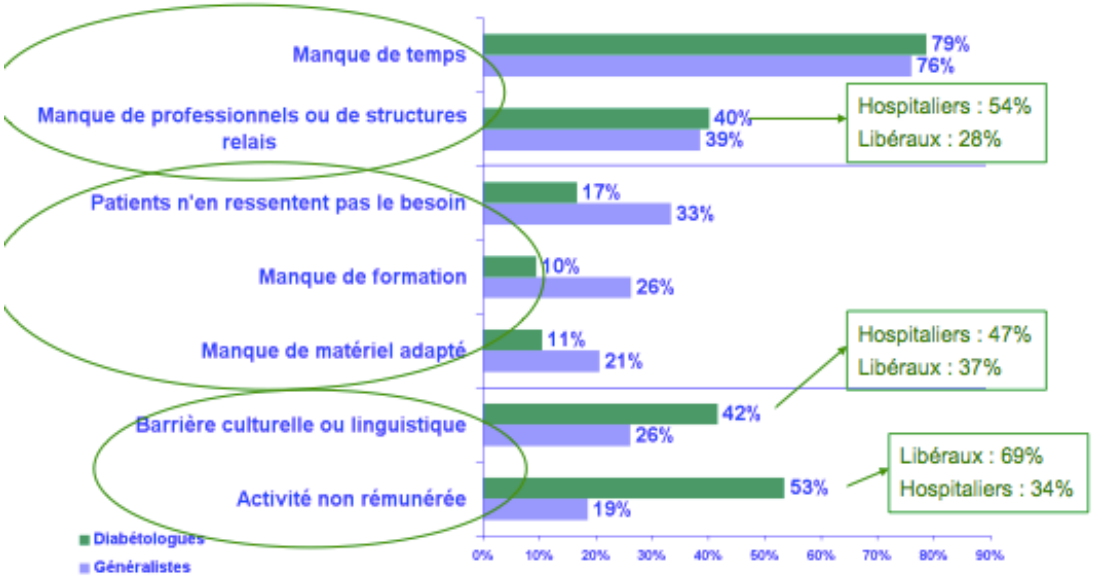


Figure 34 : Les freins les plus importants à la démarche éducative (résultats de l'étude ENTRED 2007-2010) (90)

Cette information est confirmée par le diagramme suivant qui souligne que seuls 23% des diabétologues et 5% des généralistes organisent des rendez-vous d'éducation thérapeutique avec leurs patients diabétiques. Les médecins généralistes qui donnent des rendez-vous d'éducation thérapeutique à la majorité de leurs patients sont plus souvent formés à l'éducation thérapeutique et ont plus souvent l'impression que l'éducation qu'ils proposent à leurs patients améliore leur santé et leur qualité de vie, comparativement aux médecins généralistes qui ne donnent pas de rendez-vous d'ETP, ou occasionnellement.

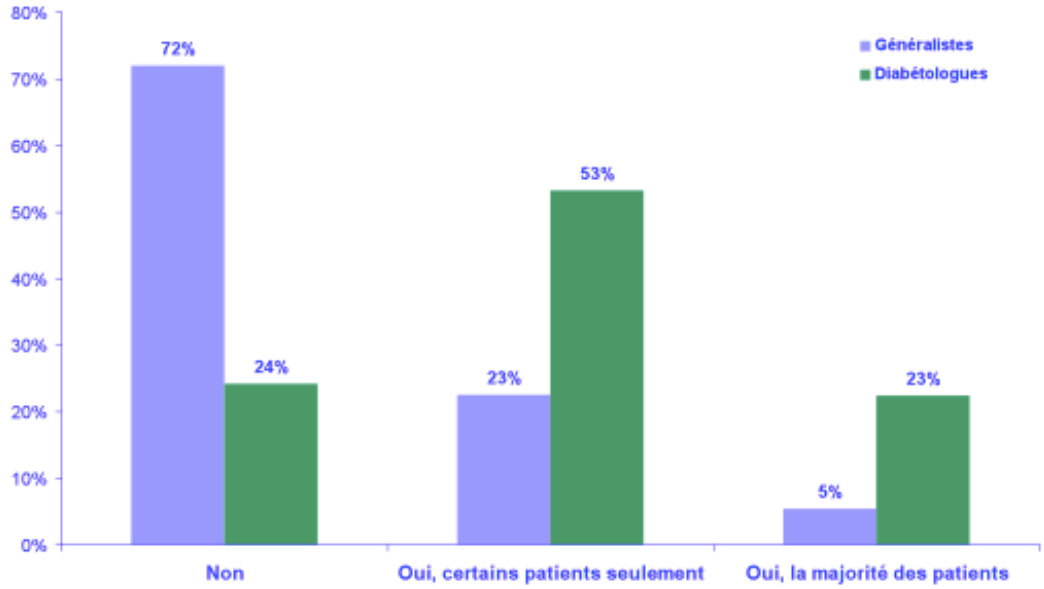


Figure 35 : Proportion de patients auxquels est proposée une éducation thérapeutique par le médecin diabétologue ou généraliste (résultats de l'étude ENTRED 2007-2010) (90)

Se rendant compte du caractère chronophage de l'éducation, le docteur M-O Houziaux a proposé un nouveau support : l'enseignement assisté par ordinateur pour les diabétiques. Il a conçu un programme informatisé en sept leçons s'adressant aux diabétiques insulino-dépendants. (91)

Ce concept a été repris avec les NTIC (technologies de l'information et de la communication) qui permettent d'améliorer la prise en charge des diabétiques tout en limitant le temps d'accompagnement des médecins pour chaque patient. Ainsi, le système Diabéo destiné aux diabétiques de type 1 est un carnet électronique sur Smartphone présentant de multiples fonctions. Il permet un calcul automatique des doses d'insuline prandiale en fonction de la quantité de glucides ingérée, de la glycémie pré-prandiale et de l'activité physique selon des algorithmes initialement prévus par le médecin. Il propose aussi une adaptation du paramétrage des doses d'insuline rapide et basale en cas de résultats hors objectifs.
Le système pourrait transmettre, sur un web autorisé, l'intégralité des données qui seront consultables par l'équipe soignante. Le Diabéo permettrait ainsi des consultations courtes (en moyenne de 5 minutes) mais itératives et adaptées aux situations d'initiation ou de renforcement du suivi thérapeutique. De telles consultations permettraient de ne pas dépasser le « capital temps-médecin » moyen disponible (30 minutes par semestre et par patient) tout en satisfaisant les patients et en obtenant des résultats glycémiques très satisfaisants.

Cependant, il ne faut pas oublier que ce système n'a pas été encore validé car le ratio coût/efficacité n'a pas été démontré : il n'est pour l'instant pas remboursé.



Figure 36 : Système Diabéo : transmission des données via un site web protégé vers l'écran du soignant (92)

3.2.3. La complexité de l'éducation thérapeutique chez l'enfant diabétique

L'éducation thérapeutique chez l'enfant est assez particulière car elle n'a pas comme interlocuteur un patient mais un système familial : elle concerne l'enfant diabétique mais aussi les parents qui sont acteurs et responsables des soins.
De plus, il faut s'adapter au stade de développement cognitif et intellectuel dans lequel se situe l'enfant.
La dualité travail de groupe /travail individuel est aussi recherchée car elle permet une double approche de l'enfant :

- le travail de groupe aborde les dimensions cognitives et comportementales liées à la maladie et favorise l'échange des connaissances et des expériences personnelles entre les enfants
- le travail individuel permet d'adapter plus spécifiquement le programme d'apprentissage à chaque enfant en prenant en compte ses particularités intrinsèques. (93)

Dans le cadre du programme d'éducation thérapeutique, le jeu est un outil indispensable pour faciliter les apprentissages chez l'enfant. Dans ce cadre, la maladie devient un objet avec lequel l'enfant travaille en jouant : il ne la subit plus. Cependant, les enfants divaguent souvent en jouant et ont du mal à se fixer sur un sujet précis surtout s'ils ne l'ont pas choisi. Il

faut donc que le médecin éducateur soit conscient que le plus important n'est pas de faire jouer les enfants mais bien de viser un objectif à atteindre avec eux en s'aidant d'un support éducatif ludique. Le jeu avec le diabète n'est donc pas une fin en soi, seulement un outil pédagogique.

Une des spécificités de l'éducation thérapeutique de l'enfant diabétique réside dans la nécessaire adaptation de l'éducation à chaque stade de développement cognitif et intellectuel de l'enfant. Il va falloir faire acquérir progressivement les connaissances et les savoir-faire nécessaires à une prise en charge correcte de sa maladie. Les parents sont guidés au départ dans le partage des responsabilités du traitement avec leur enfant.

Cependant, au fur et à mesure de la croissance de l'enfant, l'éducation thérapeutique va devoir s'adapter et confier de plus en plus de responsabilités à l'enfant tout en réduisant le rôle parental : il s'agit alors de réaliser une continuité des soins dans le temps tout en changeant d'acteur thérapeutique et en rendant le patient autonome. (94)

Toutes ces limites remettent en question la souveraineté de l'autosurveillance glycémique. Ce constat est renforcé depuis la démocratisation de la mesure du glucose en continu qui permet d'améliorer la qualité de vie et le confort du patient tout en optimisant son équilibre glycémique.

III. Avenir : De la mesure continue du glucose interstitiel à la « boucle fermée »

Bien qu'ayant révolutionné la prise en charge du patient diabétique de type 1 eu égard aux résultats du DCCT, nous avons vu, précédemment, que l'autosurveillance glycémique présente de nombreuses limites, techniques comme humaines, qui remettent en cause sa souveraineté. Ce constat est renforcé par le développement de la mesure du glucose en continu : l'autocontrôle glycémique, même mené intensivement avec plusieurs contrôles glycémiques capillaires journaliers, ne peut apporter que des informations ponctuelles et transversales correspondant au moment de sa réalisation. Il ne reflète que partiellement l'ampleur du phénomène de variabilité glycémique, ses caractéristiques de survenue et son évolution alors que le diabétologue tout comme le patient doit avoir accès à des données en continu pour maintenir une permanente normoglycémie.

1. Qu'est-ce que la mesure en continu du glucose interstitiel ?

1.1. Pourquoi utiliser le glucose interstitiel ?

La mesure du glucose en continu doit idéalement s'effectuer dans le milieu vasculaire. Cependant, cette technique s'est révélée beaucoup trop complexe à mettre en place si bien que le choix s'est porté sur une mesure en milieu extravasculaire et plus précisément dans le milieu interstitiel. La mesure du glucose interstitiel a donc été le résultat d'un choix pragmatique.

En effet, dans les conditions physiologiques, les variations de concentrations de glucose interstitiel et vasculaire sont intimement corrélées. (95)

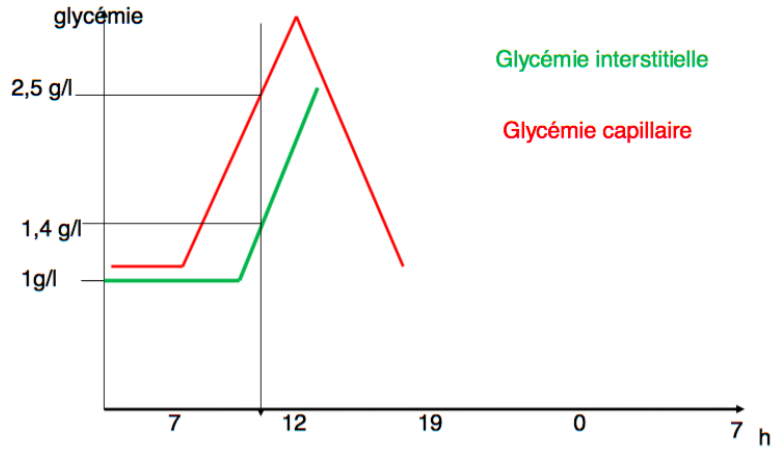


Figure 37 : Différences entre glycémie capillaire et glucose interstitiel (96)

La mesure du glucose interstitiel permet de donner une tendance glycémique mais ne permet en aucun cas d'obtenir des variations glycémiques instantanées. (96)

Par ailleurs, chez l'homme, le délai physiologique entre les fluctuations de la glycémie et celles du glucose interstitiel a été estimé à 5 minutes environ. (97) Cependant, le choix du dosage en milieu interstitiel se heurte à des obstacles techniques : il n'existe pas de concordance parfaite entre les valeurs de glucose mesurées dans le milieu vasculaire et celles dosées dans le milieu interstitiel (98), ce qui explique la nécessité d'effectuer des calibrations.

1.2. Comment cela fonctionne ?

Schématiquement, on regroupe les capteurs en deux groupes : ceux faisant appel à une méthode dite « invasive » et ceux relevant d'une méthode dite « semi-invasive ». Deux types de capteurs dits « invasifs » existent : soit totalement implantés au niveau abdominal en sous-cutané (DexCom®), soit placés dans la veine cave supérieure après cathétérisme de la veine jugulaire (LTSS®). (99)
Cependant, La plupart des capteurs mesurant le glucose dans le liquide interstitiel utilisent la technique « semi invasive ».

Rebrin et al. ont clairement décrit un modèle compartimental de cinétique du glucose entre le plasma et le liquide interstitiel. Il est admis que les concentrations de glucose s'équilibrent entre les différents secteurs par diffusion passive selon le rapport de concentrations existant

entre le plasma et le liquide interstitiel. (100)

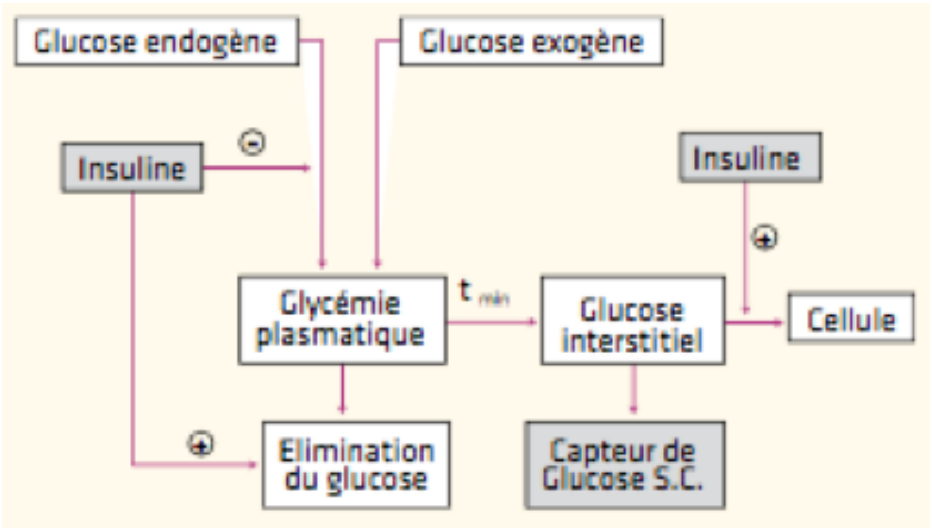


Figure 38 : Modèle multicompartimental des relations entre glucose plasmatique et interstitiel (101)

Au début des années 2000, différentes méthodes de mesure du glucose en continu ont été expérimentées :

- une méthode basée sur une détection transdermique de iontophorèse définie par un passage d'un courant électrique de faible niveau à travers la peau a été mise au point. Deux systèmes miniaturisés sous la forme de montres, la Pendra® et la Glucowatch®, ont ainsi vu le jour mais sont rapidement retombés dans l'anonymat à cause de leur absence de fiabilité.

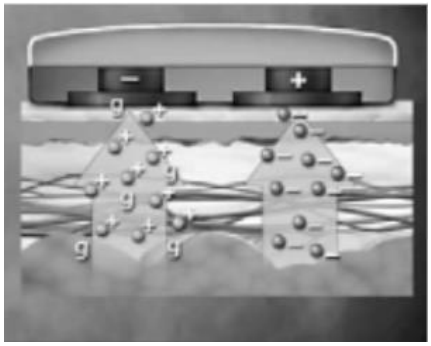


Figure 39 : Iontophorèse dans le système Glucowatch® : un très faible courant électrique mobilise les ions Na+ qui entraînent les molécules de glucose sur la cathode (102)



Figure 40 : « Montres » Pendra® à gauche et Glucoband® à droite (103)

- une autre méthode reposant sur la microdialyse par perfusion. Cette dernière s'équilibre avec le glucose interstitiel et le liquide de perfusion est analysé en permanence par un capteur externe. Le GlucoDay® et le GlucOnline® utilisent cette technique mais ont été rapidement abandonnés.

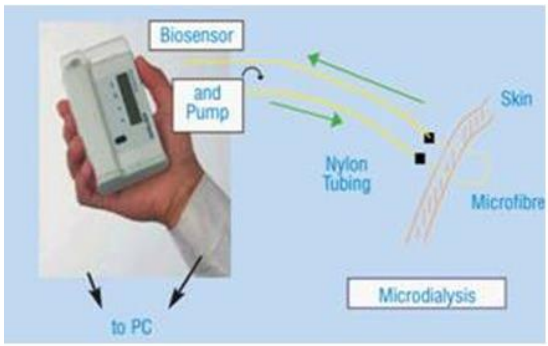


Figure 41 : La technique de microdialyse utilisée dans le GlucoDay® (104)

Parmi ces diverses tentatives, seule la méthode électrochimique a fait la preuve de son intérêt et de sa fiabilité. Elle repose sur l'utilisation d'une électrode ou d'une microfibre implantée directement dans le tissu sous-cutané à l'aide d'un guide d'insertion et qui mesure ainsi la concentration de glucose dans le tissu interstitiel.

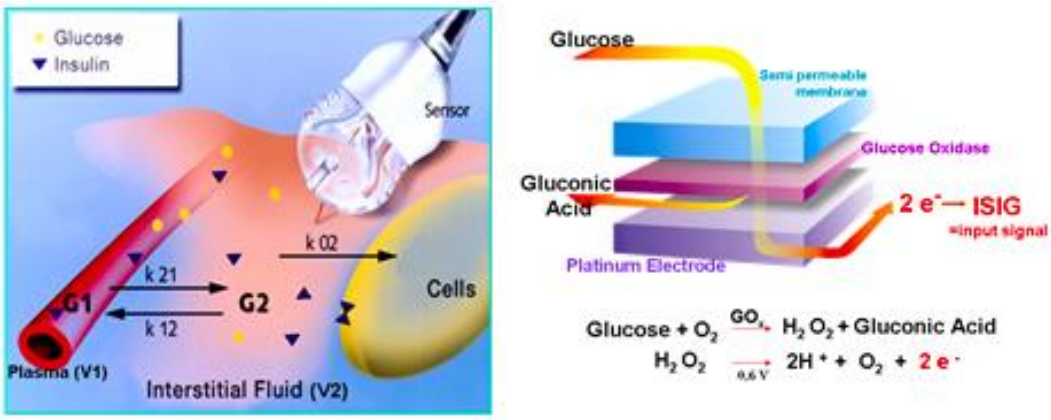


Figure 42 : La méthode électrochimique (100)

Le couple enzymatique à base de glucose oxydase (GOD) présent sur l'électrode du capteur réagit avec le glucose contenu dans l'échantillon prélevé dans le liquide interstitiel. L'enzyme convertit le glucose en un dérivé du glucose ou acide gluconique qui génère des électrons via une réaction d'oxydo-réduction (l'H2O2 subit une réaction d'oxydation). Le médiateur est capable de transférer des électrons d'un site à l'autre, ce qui produit un courant électrique.

Ce courant est transmis de l'émetteur au récepteur par radiofréquence (c'est-à-dire sans câble), à intervalles de temps réguliers. Ainsi une valeur qui correspond à la concentration en glucose du liquide interstitiel s'affiche à l'écran du récepteur extérieur qui stocke l'ensemble de ces valeurs. Ce signal est lui-même transformé en glycémie plasmatique grâce à une étape de calibration obtenue lorsque le patient enregistre une glycémie dans l'appareil. (105)

Cette méthode est ainsi utilisée depuis de nombreuses années dans les holters glycémiques.

1.3. Les systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel

On peut observer une véritable multiplication des systèmes de mesure du glucose en continu qu'ils soient couplés à une pompe ou non. Quel que soit le système, il est composé de trois parties :

- un capteur de glucose inséré en sous-cutané par le patient lui-même
- un émetteur couplé au capteur de glucose qui transmet les données au récepteur
- un récepteur qui peut être soit une pompe à insuline externe (Paradigm® Veo™ de Medtronic ou Animas® Vibe™ de Novolab), soit un lecteur de glycémie (Navigator® ou Freestyle libre® de Abbott), soit un moniteur propre (Seven plus® de Dexcom® Novolab).

La plupart de ces systèmes peuvent être utilisés en tant qu' « holter » à court terme mais aussi en tant que « complément de l'autosurveillance glycémique » pour une utilisation à moyen terme.

1.3.1. Les systèmes comprenant un récepteur externe

Le concept de holter glycémique est ancien mais son arrivée en France date du début des années 2000 avec **le CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System)**. Il est composé d'une électrode souple recouverte de glucose oxydase et implantée dans le tissu sous-cutané abdominal. Les concentrations de glucose dans le tissu interstitiel sont mesurées toutes les 10 secondes par le capteur et converties en estimation de glucose sanguin grâce à une étape de calibration. Afin d'obtenir un enregistrement optimal, au moins 4 glycémies capillaires par jour sont nécessaires pour calibrer le système. De plus, la durée de vie du capteur est réduite à 3 ou 4 jours ce qui limite l'utilisation du CGMS® à un usage rétrospectif thérapeutique.



Figure 43 : Le CGMS® de Medtronic (106)

Comme nous l'avons vu quelques pages auparavant, **le GlucoDay® de Menarini** a ensuite été développé sur la base d'une technique de microdialyse. Le principe repose alors sur une microfibre insérée en sous cutanée pour 48 heures, au niveau de laquelle s'effectue une microdialyse par perfusion qui s'équilibre avec le glucose interstitiel. Ce liquide de perfusion est analysé en continu par un capteur externe. Ce système ne nécessite qu'une seule calibration sur les 48 heures d'enregistrement ce qui constitue un avantage considérable mais la durée de vie du capteur ne dépasse pas 2 jours. Les données de glucose interstitiel sont données toutes les 3 minutes et l'entretien du système de microdialyse demeure contraignant.

Par la suite, il y a eu la mise sur le marché de **L'I-Pro® de Medtronic** qui s'est révélé être un « holter » ne permettant pas aux patients d'avoir accès à leurs résultats glycémiques en direct. Ce système ne possède pas d'alarme en cas d' « excursions glycémiques » (augmentation ou baisse de la glycémie en dehors des valeurs normales fixées). La durée du capteur est alors

augmentée à 6 jours. Les résultats seront donc recueillis au bout des 6 jours et analysés par l'équipe médicale.

Ce « holter » est indiqué pour les patients diabétiques de type 1 ou type 2 sous multi-injections ou pompe externe avec un risque métabolique élevé ou des glycémies variables.



Figure 44 : L'I-pro accompagné de son capteur (107)

Le Freestyle Navigator® de Abbott présente un capteur qui est implanté pour cinq jours dans le tissu sous-cutané de l'abdomen ou de la partie haute du bras. Les données sont enregistrées toutes les minutes. Cependant, le capteur nécessite 5 calibrations sur 5 jours.

Il est possible de personnaliser des alarmes à 10, 20, ou 30 minutes à l'avance afin de prévenir et réduire significativement les hypoglycémies et hyperglycémies

L'émetteur est assez lourd.

Ce système est indiqué pour les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 sous multi-injections ou pompe externe avec un risque métabolique élevé et/ou des hypoglycémies sévères.

Contrairement aux autres systèmes de mesure en continu, celui-ci est disponible en ville.

(108)



Figure 45 : Le système Navigator® de Medtronic (108)

Le système Dexcom® de Novalab se compose d'un capteur Seven plus™ de petite taille, d'un émetteur léger et d'un récepteur.

Le capteur Seven plus™ a une durée de vie assez longue de 7 jours en comparaison avec les autres capteurs. Il nécessite une calibration initiale à 2 heures puis toutes les 12 heures. Le récepteur affiche les données toutes les 5 minutes.

Ce système est indiqué pour les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 sous multi-injections ou pompe externe ayant un risque métabolique élevé et/ou des hypoglycémies sévères. (109)



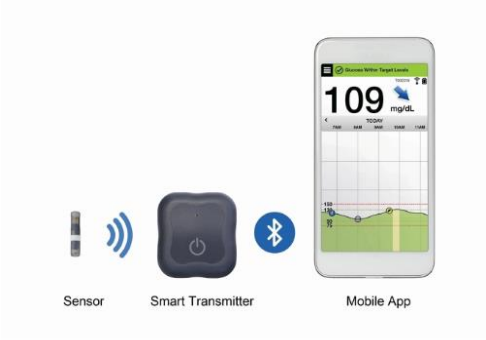
Figure 46 : Le Dexcom® de Novalab (110)

A ces systèmes couplés à un récepteur, il faudrait ajouter le Freestyle Libre, cependant ce dernier se différencie des autres sur de nombreux points. Il sera donc abordé plus tard.

Différents holters seront bientôt prêts à être commercialisés tels que l'Eversense®, le Dexcom G5® ou l'Accu-Chek Insight CGM®.

Eversense® de Roche est le premier système de mesure de la glycémie en continu implantable (CGM) capable de mesurer les valeurs de glycémie pendant jusqu'à 90 jours sans avoir besoin de changer le capteur chaque semaine ou de porter un appareil de réception supplémentaire.

Le système **Dexcom G5 Mobile®** permet, à l'aide la technologie Bluetooth intégrée au transmetteur, de recevoir à distance les niveaux et tendances de glycémie, ainsi que les données la concernant sur un appareil d'affichage Android ou Apple compatible.







Figures 47, 48, 49 : Eversense® (111) Dexcom G5 Mobile® (112) Insight CGM® (113)

1.3.2. Les systèmes comprenant une pompe

Peu après le début des systèmes comprenant un récepteur externe, l'idée d'une association avec la pompe à insuline a commencé à germer. La principale différence de ces systèmes par rapport aux précédents réside dans le fait que ces derniers possèdent un récepteur non pas extérieur et mobile mais enfermé dans une pompe portable.
L'un des principaux avantages de disposer d'un système de surveillance du glucose en continu directement dans la pompe est que la pompe fait le suivi de l'insuline restante.

Le patient peut donc connaître rapidement la quantité d'insuline toujours active dans l'organisme et prendre des décisions de corrections en toute connaissance des faits.

Le système Animas Vibe® de Novalab comporte un émetteur couplé à une pompe.
Le capteur Dexcom G4® inséré dans le tissu sous-cutané va recueillir les résultats du glucose interstitiel toutes les 5 minutes et les transférer à la pompe. La durée de vie du capteur est de 7 jours ce qui est assez long mais le prix du capteur est élevé. Les résultats obtenus sont précis.
Ce système comporte un avantage spécifique : son étanchéité totale que ce soit pour le capteur ou pour l'émetteur. Il est indispensable d'effectuer une calibration toutes les 12 heures.
Il est principalement indiqué pour les patients déjà sous pompe à insuline.



Figure 50 : La pompe Animas Vibe® avec le capteur Dexcom G4™ (114)

Va ensuite suivre **le système Paradigm Veo® de Medtronic** comportant un émetteur Minilink™ relié au capteur Safe sensor™ qui envoie les résultats glycémiques à la pompe. Le capteur est inséré dans le tissu sous-cutané. L'affichage des données se fait toutes les 5 minutes. Le capteur a une durée de vie de 6 jours et un enregistrement toutes les 10 secondes. Les résultats obtenus sont aussi précis que pour la pompe Animas Vibe®.

En plus d'une alarme en cas de baisse trop importante du taux de glucose, ce système propose aussi un arrêt automatique de l'injection d'insuline pendant deux heures ce qui est assez innovant.

Cette fonction permet aussi d'anticiper une hypoglycémie en programmant des alertes prédictives pour qu'elles se déclenchent de 5 à 30 minutes avant d'atteindre la valeur seuil d'hypoglycémie. Cependant, le système nécessite une calibration toutes les 12 heures.



Figure 51 : La pompe Paradigm Veo® avec le capteur Safe sensor™ (115)

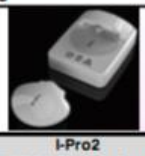
	NOVALAB		ABBOTT	MEDTRONIC	
Centre Hospitalier de DOUAI – Service Pharmacie - Stérilisation					
APPAREILS BIOMEDICAUX	**Dexcom EMETTEUR + RECEPTEUR**	**Animas Vibe EMETTEUR + POMPE**	**Freestyle Navigator EMETTEUR + RECEPTEUR**	**Paradigm Veo EMETTEUR (Minilink) + POMPE**	**I-Pro2 EMETTEUR (pas de récepteur)**
Durée de vie de l'émetteur	6-12 mois	6 mois	*pas de données*	12-18 mois	
Poids / Dimensions	E: 6,7g / 3,8x2,3x1cm R: 100g / 11,4x5,8x2,2cm	E: 10g / 3,8x2,3x1,3cm R: 104g / 8,2x5x1,9cm	E: 13,6g / 5,2x3,1x1,1cm R: 99,2g / 8,2x6,3x2,2cm	E: 10 g / 3,5x3x0,9 R (554): 95 g / 5,1x7,1x2 cm R (754): 102 g / 5,1x8,9x2 cm	E: 5,7 g / 3,5x2,8x0,9 cm
Affichage des données en temps	OUI (ttes les 5min)		OUI (ttes les min)	OUI (ttes les 5 min)	
Consultation continue	OUI (1, 3, 6, 12 ou dernières 24h)		OUI (2, 4, 6, 12 ou dernières 24h)	OUI (3, 6, 12 ou dernières 24 h)	
Enregistrement	ttes les 5min		ttes les 10min	ttes les 5min	
Mémoire	30 jours	4 mois	60 jours	90 jours (40 min si émetteur séparé)	16 jours
Paramètres d'alerte de glycémie	Alarmes seuils, Alarmes de projection, Alarme hypoG à 55mg/dl, Alarme vitesse (chute, montée) flèches de tendance		Alarmes seuils (hypo/hyper), Alarmes de projection, Alarmes perte de données flèches de tendance	Alarme seuils (hypo/hyper), Alarme projection, Alarme vitesse (chute, montée) Alarme seuil de sécurité 50dB (arrêt automatique en cas d'hypo) flèches de tendances	*Φ d'alarme*
Transmission émetteur/récepteur	liaison sans fil (1,50m max)	liaison sans fil (3,6m)	liaison sans fil (3m)	liaison sans fil (2 m)	
CONSOMMABLES DMS	**CAPTEUR Seven Plus**	**CAPTEUR Dexsensor G4**	**CAPTEUR Freestyle Navigator**	**CAPTEUR Safe Sensor → CAPTEUR Enlite**	
Durée de vie du capteur	7 jours	7 jours	5 jours	6 jours	
Enregistrement	ttes les 5min	ttes les 5min	ttes les min	10 s	
Intervalle de mesure	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	20-500 mg/dl	40-400 mg/dl	
T° de stockage	2-25°C	T° ambiante	3-30°C	2 - 30 °C	
Aiguille / Angle d'insertion	26G / 45°	26G / 45°	? / 90°	22G / 45° → 27G / 90° (moins douloureux)	
Disponibilité en ville	Non disponible en ville Rq : qq patients s'adressent directement au laboratoire (pilote, directeur gde surface)		Disponible en ville	Non disponible en ville	
Remboursement	NON		NON dépôt d'un dossier fin 2012 (après parution de recommandations de la SFD)	NON dossier en cours (1er semestre 2012) pour validation de MGC au long cours : PEC sur 18 mois des soins hospitaliers et capteurs	
EN PRATIQUE					
INDICATION AU CHD	Diagnostic Thérapeutique au long cours	Diagnostic Thérapeutique au long cours	Diagnostic Thérapeutique au long cours	Diagnostic Thérapeutique au long cours	Diagnostic

Figure 52 : Comparaison entre les systèmes de mesure continue du glucose interstitiel précédemment évoqués (116)

Aucun de ces systèmes qu'ils soient avec ou sans pompe n'a obtenu de remboursement par la Sécurité Sociale. L'un des principaux avantages de ce couplage récepteur/pompe réside dans la proximité entre un tel système et la « boucle fermée » (ou plus exactement le pancréas artificiel) que nous aborderons plus tard.

2. Intérêts et limites des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel

2.1. Les intérêts de la mesure en continu du glucose

2.1.1. Intérêt clinique

Il faut distinguer deux situations :
- le holter utilisé comme outil diagnostique
- le capteur utilisé comme aide thérapeutique

L'utilisation des systèmes de mesure du glucose se décline selon trois modalités : l'utilisation des holters glycémiques, l'enregistrement en temps réel du glucose interstitiel et enfin la mesure continue du glucose interstitiel couplée à une perfusion d'insuline par pompe. Les deux dernières modalités peuvent être regroupées en une seule : l'enregistrement du glucose à visée thérapeutique.

Pour chacune de ces situations, il est possible de définir des indications et des modalités d'utilisation de ces outils de mesure continue du glucose interstitiel.

2.1.1.1. Indications à visée diagnostique

Dans cette indication, le holter glycémique sera utilisé, de manière rétrospective, par l'équipe médicale sur une courte période de quelques jours pour corriger et adapter le traitement initialement prescrit.
Les appareils de première génération étaient implantés pour une durée de trois jours. Les capteurs ne donnent pas de résultat en temps réel : on parle d'enregistrement continu en aveugle. Après plusieurs jours de mesure à domicile, les résultats sont lus et interprétés par l'équipe du service de diabétologie et le patient à l'hôpital.

La mesure en continue du glucose peut aider le patient mais aussi l'équipe soignante à :
- dépister les périodes de temps où l'équilibre glycémique n'est pas obtenu (excursions glycémiques postprandiales, hypoglycémies nocturnes asymptomatiques)
- vérifier si les traitements définis avec le patient se révèlent efficaces
- quantifier la variabilité asymptomatique d'un patient notamment en s'aidant d'indices

comme le MAGE (Mean amplitude glycemic excursion) ou le MODD (Mean of daily blood glucose difference). Le MAGE est un paramètre calculé qui reflète la variabilité intra-journalière chez un patient. En fait, ce sont essentiellement les « excursions glycémiques » majeures qui sont prises en compte, c'est à dire celles qui dépassent une déviation standard de la glycémie moyenne durant la période étudiée.

Le MODD permet d'apprécier les variations inter-journalières chez un même sujet.

Les indices MAGE et MODD peuvent évoluer en sens opposé. (117)

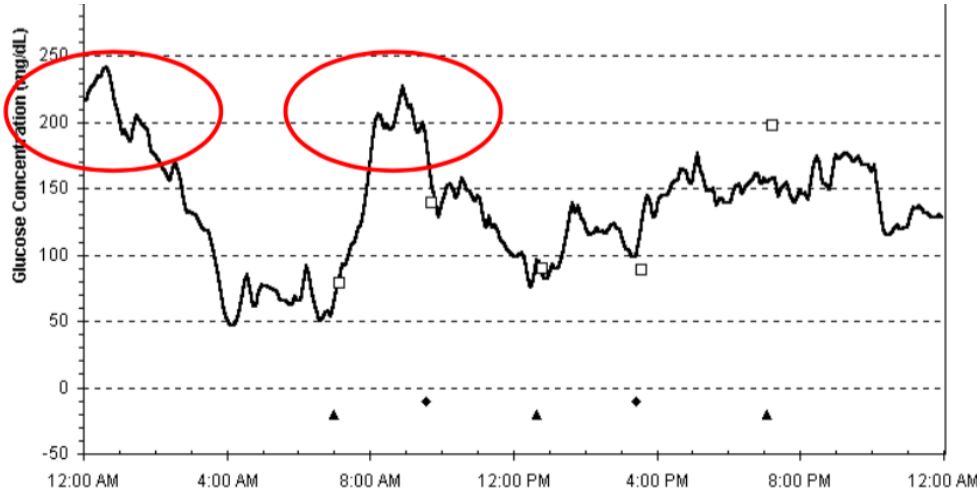


Figure 53 : Hyperglycémies nocturnes et post-prandiales détectées par le Holter (118)

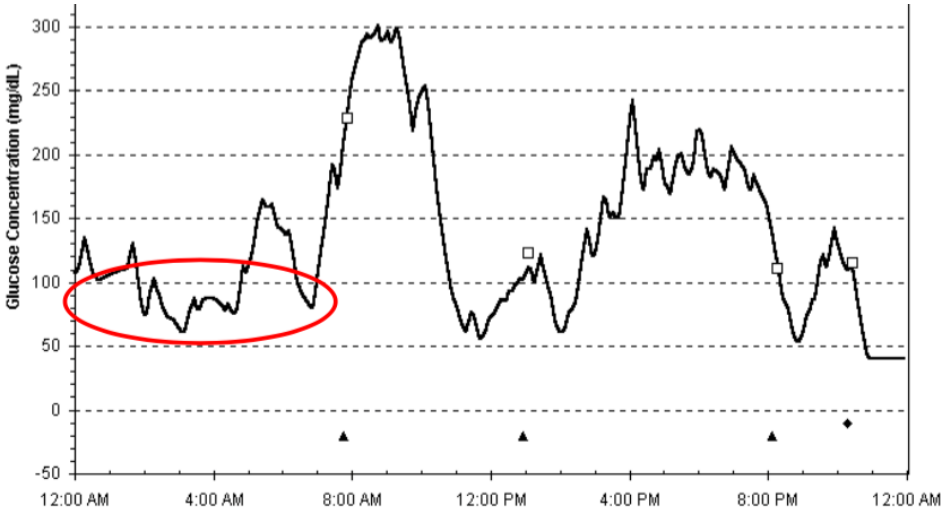


Figure 54 : Hypoglycémies fréquentes nocturnes non ressenties détectées par le Holter (119)

De plus, les erreurs d'ajustement thérapeutique sont également fréquemment observées au cours d'enregistrements continus du glucose ce qui permet de favoriser l'adaptation et l'intensification du traitement insulinique.

Pour être efficace, l'analyse des résultats doit être effectuée le plus rapidement possible après la fin de l'enregistrement, idéalement le jour du dépôt du capteur, afin de proposer au patient des modifications thérapeutiques pertinentes. Les tracés obtenus à partir des données enregistrées peuvent être utilisés lors de séances d'éducation de groupe pour illustrer des situations caractéristiques et favoriser la discussion entre le patient et l'équipe soignante. La mesure continue du glucose joue alors un rôle d'outil éducatif.

Ainsi une étude menée en 2001 sur une population de 47 enfants et adolescents diabétiques de type 1 a démontré que le port d'un holter pouvait aider dans la prise de conscience sur la nécessité de renforcer le traitement. Cela a conduit ces patients à remédier aux problèmes évoqués en analysant à nouveau les courbes du holter trois à six mois plus tard. Dans plus de 50% des cas, les changements ont porté sur les doses d'insuline rapide et intermédiaire mais aussi sur les mesures de correction souvent inadaptées en cas d'hypoglycémie, en particulier les re-sucrages exagérés. (120)

2.1.1.2. Indications à visée thérapeutique

La mesure du glucose en continu avec affichage en temps réel est arrivée tardivement. Elle peut être couplée ou non à une pompe à insuline externe.



Figure 55 : Systèmes ambulatoires de mesure continue du glucose en temps réel disponibles en 2012 (A : capteurs couplés à une pompe / B : capteurs indépendants d'une pompe) (121)

Leur miniaturisation et la connexion sans fil entre émetteur et récepteur facilitent une utilisation ambulatoire. La mesure du glucose en continu permet ainsi d'avoir accès à des informations supplémentaires telles que : la période nocturne, les périodes post-prandiales, la

variabilité glycémique, les hypoglycémies asymptomatiques… contrairement aux glycémies capillaires qui ne fournissent que des informations parcellaires en pointillé.
De plus, les courbes glycémiques sont parfois beaucoup plus parlantes pour les patients que les glycémies ponctuelles car elles reflètent une tendance glycémique.

Au-delà du taux de glucose qui s'affiche en temps réel (toutes les 5 minutes), d'autres fonctionnalités existent :
- l'affichage de flèches de tendance des variations glycémiques qui permet de prévenir des modifications glycémiques à venir et de prendre les mesures appropriées pour les éviter
- la possibilité de régler des alarmes pour les situations d'hypo ou d'hyperglycémies
- la visualisation de graphiques en temps réel ou après téléchargement
- l'accès aux statistiques de variabilité glycémique du patient



Figure 56 : Informations à la disposition des patients grâce à la mesure en continu du glucose (122)

Dans cette indication, le capteur de glucose doit être utilisé sur une période plus longue allant de 3 semaines à 3 ou 6 mois. L'objectif est alors d'améliorer le contrôle glycémique à moyen ou long terme. La mesure continue du glucose se présente comme un outil d'auto-adaptation thérapeutique apportant une aide à l'ajustement de l'insulinothérapie au jour le jour et qui devrait à terme compléter, voire remplacer l'autosurveillance glycémique. (123) L'étude Capteur-EVADIAC avait ainsi pour but de déterminer si les mesures continues de glucose permettaient d'améliorer l'équilibre glycémique à long terme chez des patients diabétiques de type 1 déséquilibrés. Cette étude multicentrique randomisée comprend trois groupes parallèles : un groupe patient, un groupe « diabéto » et un groupe contrôle. Le système de mesure continue utilisé a été le Free Style Navigator®. Une amélioration durable et significative du contrôle métabolique a été observée après un an d'utilisation du Navigator®

chez les patients diabétiques de type 1 déséquilibrés.

La diminution de l'HbA1c de 0,5% avec cette nouvelle technologie est semblable aux précédentes données publiées sur l'efficacité de la mesure du glucose en continu mais cette étude est la première à montrer que cette amélioration persiste après un an.
Ce bénéfice est retrouvé chez des patients utilisant le système de mesure du glucose en continu pendant au moins 60% du temps et se manifeste dès le premier trimestre. La diminution de l'HbA1c est restée hautement significative après un an dans les groupes utilisant le Navigator® en comparaison avec les patients utilisant l'autosurveillance glycémique classique. (124)

De même, toujours dans le but d'améliorer l'équilibre glycémique du patient, plusieurs études montrent chez le patients diabétiques de type 1 une réduction du temps passé en dessous d'une valeur seuil de 0,60 ou 0,70 g/L grâce à la mesure continue du glucose en temps réel. (124) Ceci est particulièrement vrai chez les patients initialement bien équilibrés en terme d'HbA1c et qui peuvent obtenir une réduction de moitié du temps passé en hypoglycémie.
En parallèle, l'étude JDRF retrouve une amélioration du score explorant la peur des hypoglycémies et des comportements susceptibles de prévenir l'hypoglycémie chez les patients adultes sous mesure continue du glucose. (125)
Cette avancée est d'autant plus importante que la peur de l'hypoglycémie peut entraîner un relâchement du traitement chez certains patients et donc conduire à elle seule à une hémoglobine glyquée plus élevée.
Si l'on s'intéresse aux hypoglycémies sévères, menaçant particulièrement les patients qui ne ressentent pas bien leurs hypoglycémies, la mesure continue du glucose, via une régulation du traitement par pompe à insuline, peut apporter des bénéfices.
Dans ce système intégré, la pompe est informée en temps réel des données de la mesure continue du glucose, et son débit peut être arrêté automatiquement pendant deux heures quand la concentration du glucose interstitiel franchit une limite prédéfinie par exemple 0,6g/L.(126)

2.1.2. Quand, à qui et comment proposer ce type d'outils ?

La mesure du glucose en continu peut être proposée à tous les patients diabétiques de type 1 dans le but d'améliorer leur équilibre glycémique. Elle s'adresse aux patients sous pompe ou multi-injections mais, dans tous les cas, avec traitement insulinique et prise en charge

intensifiée.

Cependant, les études JDRF ont surtout montré un réel bénéfice de cette technique chez certains patients que l'on peut qualifier de « répondeurs ». Les critères définissant ces patients ne sont pas clairement connus mais la compliance au port du capteur semble essentielle. Pour cela, une période test d'environ 1 mois permet de déterminer très rapidement quels sont les patients qui réussiront à porter le dispositif de façon durable et ceux qui auront du mal à l'accepter. En effet, la compliance au système le premier mois semble être bien corrélée avec l'utilisation ultérieure. (125)

Ce sont souvent les patients qui surveillaient déjà très fréquemment leur glycémie capillaire qui seront les plus enclins à porter régulièrement le dispositif de mesure continue du glucose. Ainsi, les patients inclus dans les études de mesure du glucose en continu sont sélectionnés pour effectuer au moins 3 auto-contrôles glycémiques par jour. (121)

Un autre facteur prédictif d'une bonne compliance semble être l'âge (80% chez les plus de 25 ans contre 30% chez les adolescents) (125).

Cependant les auteurs concluent qu'être un bon « répondeur » ne suffit pas et qu'il faut aussi être motivé et avoir participé à une éducation thérapeutique approfondie.

2.1.3. La mesure du glucose en continu nécessite une éducation thérapeutique particulière

Même si une éducation thérapeutique préalable des connaissances et techniques est indispensable, la mise en place de la mesure du glucose en continu nécessite un programme éducatif structuré et spécifique. (127) La formation pédagogique s'attache à faire respecter trois moments : un temps pour l'observation des profils glycémiques, un temps pour l'action (modifications thérapeutiques) et un temps pour la vérification de l'efficacité des actions.

La période d'observation permet, sur la durée d'utilisation d'un ou deux capteurs minimum, de visualiser et d'analyser les glycémies préprandiales et de définir les corrections à apporter sur l'insuline basale. L'observation des périodes post-prandiales permettra de déterminer les ajustements de l'insuline rapide. Une identification des facteurs d'instabilité pourra aussi être

effectuée lors de cette période. La programmation des alarmes sera décidée avec le patient et adaptée en fonction des besoins spécifiques. Il serait cependant contreproductif de programmer l'ensemble des alarmes disponibles car cela risquerait d'entraîner un découragement du patient, voire un arrêt de l'utilisation du système. L'alerte « hypoglycémie » devra être réglée de façon à prévenir le patient du risque d'hypoglycémie et non à le prévenir lorsqu'il est en hypoglycémie.

Ensuite, l'ajustement thérapeutique permettra de mettre en pratique les ajustements thérapeutiques nécessaires et de définir des mesures correctives (insuline de correction, resucrage). Enfin, le troisième temps permettra de vérifier l'efficacité de ces actions et de les réajuster si nécessaire.

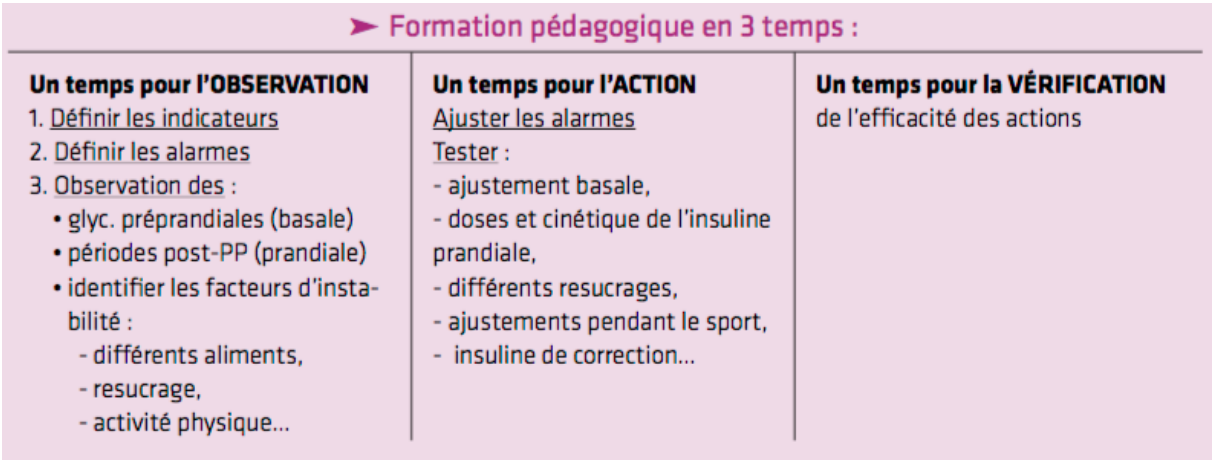


Figure 57 : Mise en place de la mesure du glucose en continu : un programme structuré spécifique (121)

2.1.4. Amélioration du confort du patient

Bien que la mesure du glucose en continu soit une véritable avancée scientifique, elle apporte aussi un surplus de confort aux patients. Schématiquement, elle permet :

- l'amélioration de l'équilibre glycémique
- la réduction des épisodes d'hypoglycémies, notamment d'hypoglycémies sévères
- la réduction de la peur des hypoglycémies, élément bien souvent ignoré ou négligé
- l'amélioration de la qualité de vie

L'une des principales améliorations de la mesure du glucose en continu provient de l'absence de glycémie capillaire. En effet, les patients ne sont plus contraints à effectuer des piqûres incessantes au bout des doigts pour connaître leurs résultats glycémiques. Il leur suffit de regarder, sur l'écran du récepteur, le nombre qui s'affiche. La suppression de la douleur lors des prélèvements capillaires répétés permet aux patients de contrôler plus souvent leurs valeurs glycémiques et de s'investir davantage dans leur traitement.

De plus, comme nous l'avons énoncé précédemment, cette nouvelle méthode permet de rompre le cercle vicieux entre peur de l'hypoglycémie, inertie clinique (rejet de l'insulinothérapie) et dégradation de l'équilibre glycémique et de la qualité de vie.
Grâce au développement d'appareils avec des paramètres d'alertes en cas d'hypoglycémie, le patient peut se sentir rassurer et moins angoissé. En effet, suivant les modèles, différentes alarmes existent :
- des alarmes seuils avec programmation du seuil : ces alarmes se déclenchent lorsque la glycémie atteint la valeur seuil
- des alarmes vitesse : ces alarmes se déclenchent lorsque la vitesse de croissance ou de décroissance de la glycémie est trop importante et donc risque de faire basculer le patient rapidement en hypo- ou hyperglycémie
- des alarmes seuils de sécurité : ces alarmes se déclenchent lors du passage de la valeur seuil. Cependant, si aucune action de correction n'est effectuée, cela entraîne un arrêt de l'injection d'insuline rapide par la pompe.

D'autres outils tels que les flèches de tendance sont autant de moyens d'aider au mieux les diabétiques dans leur vie quotidienne.
Une des patientes diabétiques de type 1 que j'ai rencontrée m'a ainsi dit : « J'ai fait l'essai sur un mois et ça m'a vraiment changé la vie en mieux. Cela évite de se faire mal au bout des doigts et cela évite à tout moment l'angoisse que l'on peut avoir d'être en hypo ou en hyper. »

Ces éléments positifs ne doivent pas faire oublier que, pour certains patients, la mesure en continu du glucose est au contraire synonyme de contraintes : difficultés d'interprétation des résultats, altération de la qualité de vie (alarmes fréquentes, systèmes encombrants) et problématiques de la prise en charge financière et du remboursement par la Sécurité sociale.

2.2. Limites de la mesure en continu du glucose

2.2.1. Corrélation complexe entre glucose interstitiel et glucose plasmatique

Comme nous l'avons vu précédemment, la concentration de glucose du liquide interstitiel ne reflète qu'imparfaitement la glycémie plasmatique. Cette différence a été montrée expérimentalement par des travaux réalisés sur des rats non diabétiques. Après une charge glucosée, l'augmentation du glucose interstitiel est inférieure de 30% à celle mesurée au niveau plasmatique. (128) Inversement, sous l'action de l'insuline, le glucose interstitiel baisse moins rapidement mais de façon prolongée, surestimant par conséquent la fréquence et la durée des épisodes hypoglycémiques.

Chez l'homme, plusieurs études ont montré que l'amplitude des fluctuations de glucose était différente : lorsque le taux de glucose augmente, la variation du signal du glucose interstitiel est inférieure à l'élévation du glucose plasmatique.

Et, inversement, lorsque la glycémie plasmatique s'abaisse, la variation du signal du glucose interstitiel est supérieure à celle du glucose plasmatique. (129)

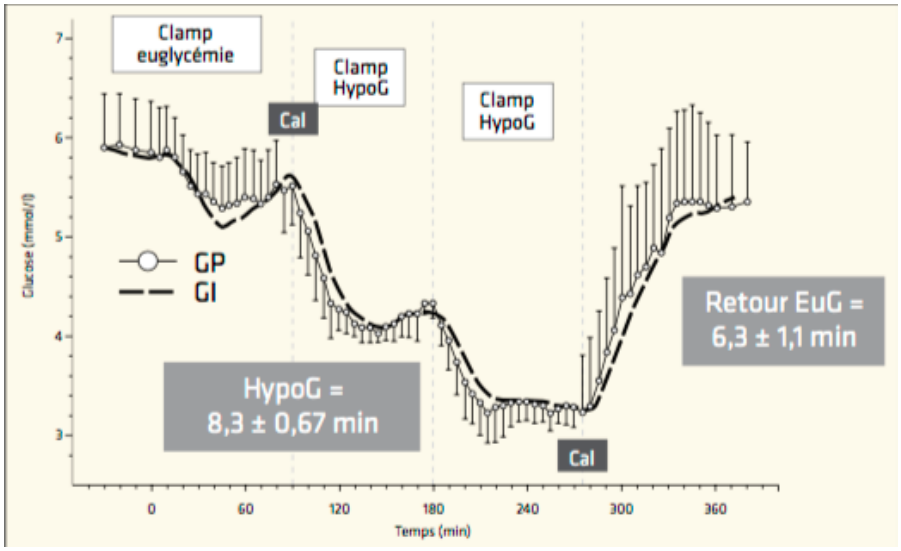


Figure 58 : Décalage temporel entre le glucose plasmatique et le glucose interstitiel lors d'études de clamps en période d'hypoglycémie prolongée (130)

La relation entre glucose interstitiel et plasmatique est complexe : elle dépend de nombreux facteurs techniques, du type de diabète et de son ancienneté, de l'état et des conditions physiologiques du patient (grossesse), des maladies chroniques associées mais également du nombre de calibrations.

Ainsi il existe un délai physiologique en moyenne de 5 minutes, pouvant atteindre 15 minutes entre la glycémie plasmatique et le glucose interstitiel mesuré, en particulier lors des hypoglycémies nocturnes, mais également une différence dans l'amplitude de ces variations physiologiques. (131)

Il a été également démontré, chez des sujets non diabétiques, que la glycémie sous cutanée mesurée au niveau de l'abdomen est significativement inférieure d'environ 20% à celle mesurée dans le tissu sous-cutané de l'avant-bras et à la glycémie plasmatique. (132)

De manière générale, la concentration de glucose interstitiel est inférieure à ce qui est observé au niveau capillaire ou plasmatique. C'est le cas à l'état basal, mais aussi lors de fortes variations de la glycémie plasmatique. En situation d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, un nouvel état d'équilibre doit se mettre en place entre le secteur plasmatique et interstitiel d'où un décalage parfois important entre les valeurs de glucose plasmatique et interstitiel. A ce titre, il faut prévenir le patient de ces possibles discordances et lui faire savoir que sa valeur de glycémie capillaire doit rester la valeur de référence sur laquelle se baser pour l'adaptation du traitement.

Dans les divers études utilisant toutes les glycémies capillaires ayant servi à calibrer le système, la corrélation entre l'estimation des concentrations fournies par le système et les glycémies capillaires réalisées en autosurveillance glycémique traditionnelle apparaît correcte chez les diabétiques de type 1. Mais bien que le coefficient de corrélation soit satisfaisant, il existe de grandes variations inter-individuelles, particulièrement pour les valeurs extrêmes de la glycémie, notamment celles proches de l'hypoglycémie, ce qui peut générer de fausses alarmes dans 10% des cas. (133)

Malgré cela, l'accessibilité au secteur interstitiel que confère la mesure par capteur de glucose pourrait s'avérer plus pertinente que la seule mesure capillaire. Les variations de concentrations de glucose interstitiel lors de la prise de glucides ou à l'occasion d'un bolus d'insuline sont en effet différentes selon les tissus explorés : le système nerveux central subirait ainsi moins de fluctuations glycémiques que le muscle ou le tissu adipeux ce qui le protégerait en partie en cas d'hypoglycémie. (134)

2.2.2. La calibration

La calibration constitue la difficulté majeure commune à l'ensemble des systèmes de mesure. Le capteur a pour mission de transformer de manière continue une concentration en glucose en un signal dont l'interprétation peut, en retour, donner une estimation de la concentration en glucose.
En théorie, un seul point de calibration devrait être nécessaire. En pratique, la sensibilité du capteur qui est un corps étranger pour l'organisme, tend à varier avec le temps, ce qui nécessite selon les cas de calibrer le capteur jusqu'à plusieurs fois par jour. La qualité de calibration dépend de la précision de la méthode de référence, or il s'agit le plus souvent d'une mesure capillaire sujette à un coefficient de variation et non d'une glycémie plasmatique de laboratoire.

La stabilité du capteur après son insertion doit être obtenue dans un délai rapide afin de commencer l'enregistrement dès que possible. Cette stabilité et cette spécificité de mesure du glucose doivent être maintenues dans le temps pour une exactitude des résultats sur toute la durée de vie du capteur et donc de l'enregistrement continu des concentrations de glucose, notamment à l'occasion des variations de concentrations de glucose (128). Koschinsky et al. (135) ont mis en garde les cliniciens sur les risques de mauvaise interprétation des données du capteur, en insistant par ailleurs sur le rôle crucial que représente la calibration initiale du système sur le choix d'un seuil d'alerte de baisse du glucose, et secondairement sur l'orientation des décisions thérapeutiques correctrices.
En outre, la calibration répétée nécessitant des glycémies capillaires témoin est un frein au confort du patient qui doit, malgré l'amélioration de la technique, continuer à se piquer le bout des doigts.

	Durée d'enregistrement	Nombre de calibrations (glycémie capillaire)	Fréquence de mesure du glucose
iPro2 - PRT®	6 jours	2 x / jour (lecture à la 2e heure)	5 minutes
Navigator®	5 jours	5 x (1, 2 -début lecture-, 12, 24, 72 h)	Toutes les minutes
Seven+®	7 jours (10 jours)	À 2 heures puis toutes les 12 h	5 minutes
Glucoday®	2 jours (x2)	1x /48 h	3 minutes

Figure 59 : Spécificités techniques de certains systèmes de mesure du glucose en continu (136)

2.2.3. La précision de mesure des capteurs dans les zones métaboliques utiles

Il serait logique d'appliquer aux capteurs de glucose la même exigence de contrôle de qualité que celle que l'on demande aux lecteurs de glycémie. Actuellement, il n'en est rien car les capteurs de glucose appartiennent aux dispositifs médicaux implantables alors que les lecteurs de glycémies doivent répondre aux exigences du diagnostic in vitro, plus strictes en matière d'exactitude et de précision. (137)

Des critères de fiabilité ont été proposés par les firmes commercialisant les capteurs de glucose. Ceux-ci ne constituent, le plus souvent, qu'une validation interne de la qualité de l'enregistrement. (138) Globalement, la précision des capteurs de glucose quels qu'ils soient, est inférieure à celle des lecteurs de glycémie.

Type de capteur	*Références*	*Corrélation glucose interstitiel – glycémie capillaire*	*EMA (p. 100)*	*Grille d'erreur (p. 100 zones A et B)*	*Biais par rapport à une méthode de référence (en p. 100 ou mg/dl)*
CGMS®	[16, 25, 42, 43]	0,76 - 0,91	14,6 - 18	96,2 - 100	0 à 12 mg/dl
Glucoday®	[39]	0,90	DA	97	– 2 à 11,2 p. 100
GlucOnline®	Données non publiées	DA	DA	99,4	DA
SCGM1 System	[30, 31]	DA	14,8	99,5	– 5,8 p. 100
GlucoWatch®	[19, 20, 55]	0,85 - 0,90	14,5 - 19	96 - 96,8	– 6 mg/dl
DexCom®	[21]	0,88	16	96	DA
LTSS®	[51]	0,83 - 0,93	DA	96,5	DA

DA : données absentes ; EMA : écart moyen absolu.

Figure 60 : Critères d'exactitude et de précision de certains capteurs de glucose (137)

Tous les capteurs ont le même objectif : donner des tendances de variation du glucose interstitiel les plus proches des valeurs de la glycémie plasmatique. Cependant, ils diffèrent les uns des autres par certaines caractéristiques technologiques ou analytiques.
Une étude a comparé, en 2008, 4 modèles (Ipro2®, Navigator®, Seven+® et Glucoday®) suggérant une précision plus importante du système Freestyle Navigator®, comparativement aux autres systèmes, notamment dans les valeurs basses proches de l'hypoglycémie. (138) Toujours est-il que la fiabilité des systèmes de mesure du glucose en continu reste à démontrer.

2.2.4. Le coût des appareils

En 2016, en France, la mesure du glucose en continu n'est pas prise en charge par l'Assurance Maladie. Le coût mensuel des consommables (hors système), lors d'une utilisation continue se situe autour de 300 euros HT ce qui, sans remboursement, entraîne une inégalité de l'accès aux soins. Un bon rapport coût-efficacité de la mesure du glucose en continu est essentiel, en particulier pour l'obtention d'un remboursement de l'outil. Il a été estimé dans deux travaux (139) (140), analysant 2 critères d'évaluation permettant de mesurer ce rapport :

- les QALYs (quality-adjusted life year)
- l'ICER (incrémental cost-effectiveness ratio)

Les deux travaux retrouvaient un gain de QALYs et des ICERs comparables et acceptables.

La France semble en retard sur la reconnaissance de ce nouvel outil car les systèmes de soins de certains pays ont déjà décidé de prendre en charge la mesure du glucose en continu depuis plusieurs années : la Suède en 2009, les Pays-Bas et la Slovénie en 2010, Israël et la Suisse en 2011. En France, le dossier pour accéder au remboursement avance avec la multiplication des données de la littérature et une précision des indications.

Une récente enquête nationale, l'étude ID-Magic (Intérêt en diabétologie de la mesure ambulatoire du glucose interstitiel en continu) a évalué la pratique quotidienne des médecins spécialistes du diabète en France pour l'utilisation des capteurs de glucose en ambulatoire. Si la quasi-totalité des spécialistes français jugent que la mesure en continu du glucose est une technique utile, seule la moitié d'entre eux y a accès.

L'objectif de cette étude est la reconnaissance et la prise en charge des capteurs par les autorités de tutelle. En effet, l'enregistrement par la CEPP et la HAS le 7 mars 2007 à la suite du succès de l'étude *Guardcontrol* sans aboutissement final du remboursement du système Guardian® RT démontre bien la difficulté à faire reconnaître de nouveaux actes dans la stratégie de prise en charge du diabète. (141)

La mesure du glucose en continu est un outil rentable à long terme comme nous l'avons montré précédemment, cependant il demeure des incertitudes concernant la pérennité du gain métabolique après plusieurs années d'utilisation de l'outil. Les études capteur-EVADIAC à 1 an et l'extension de l'étude STAR3 à 18 mois (142) sont néanmoins rassurantes à ce titre en démontrant clairement une amélioration de l'équilibre métabolique des patients, ce qui devrait encourager sa reconnaissance et sa prise en charge par les autorités de tutelle.

3. Les techniques d'avenir : vers une meilleure prise en charge du diabète de type 1

3.1. L'avancée technologique du FreeStyle Libre® de Abbott



Figure 61 : Le Freestyle Libre® : système flash d'autosurveillance du glucose (143)

Le Freestyle Libre® des laboratoires Abbott est le premier dispositif de mesure du glucose en continu qui se définit comme un système flash d'autosurveillance du glucose. Comme les autres systèmes de mesure du glucose en continu, ce dispositif ne nécessite pas de prélèvement capillaire au bout des doigts et ne requiert ni bandelette, ni lancette.

Ce lecteur est associé à un capteur qui est placé sur la partie supérieure de l'arrière du bras et mesure automatiquement le taux de glucose dans le liquide interstitiel. Ce taux est enregistré en permanence, de jour comme de nuit. Lors de la mise en place du capteur, un fin filament souple est inséré sur 5 millimètres juste en dessous de la peau.
Une heure après l'activation du capteur, la première mesure est disponible.
Aucune calibration n'est requise : le FreeStyle Libre® ne nécessite pas de test glycémique au bout des doigts pour être étalonné. L'absence de calibration est vraiment une nouveauté car tous les systèmes précédents de mesure du glucose en continu en nécessitaient au moins une par jour (Glucoday®).

Par un simple scan rapide et indolore du capteur par le lecteur, on obtient une mesure de glycémie. Ce moyen de contrôle s'avère donc beaucoup plus rapide et discret que l'autosurveillance glycémique classique, mais aussi permet une multiplication des autocontrôles quotidiens. Le lecteur est en mesure de révéler les résultats glycémiques à partir

du moment où il est à une distance de 1 à 4 centimètres du capteur : on peut même scanner à travers ses vêtements.

De plus, habituellement, par une auto-surveillance glycémique réalisée quatre fois par jour comme le préconise la HAS, on obtient quatre données isolées alors qu'ici, grâce à un scan rapide toutes les 8 heures, on obtient un panorama complet de l'évolution de la glycémie. A chaque scan, le patient voit à la fois son résultat glycémique, une flèche de tendance glycémique qui donne à la fois le sens de variation de la glycémie et l'intensité de cette variation et l'historique des résultats glycémiques au cours des huit dernières heures.
Le capteur présente aussi une nouveauté : il a une durée d'utilisation de 14 jours contre 7 jours pour le Seven Plus (Dexcom®) ou le Dexsensor G4 (Animas Vibe®) qui possédaient jusqu'à présent la durée d'utilisation la plus longue.
En outre, alors que les précédents systèmes de mesure du glucose en continu nécessitaient une dépense en consommables de 300 euros HT par mois, celui-ci ne coûte que 60 euros pour 14 jours soit 120 euros environ par mois.

Différentes études ont comparé le Freestyle libre® aux lecteurs glycémiques en général pour essayer de démontrer l'intérêt de son remboursement dans la prise en charge des patients diabétiques de type 1. L'étude Bailey et al. de 2015 (144) a montré que les mesures de glucose interstitiel obtenues par le Freestyle Libre® sont tout à fait comparables à celles obtenues par des prélèvements capillaires au bout des doigts et que leur précision demeure stable pendant les 14 jours de port et n'est pas affectée par les spécificités individuelles des patients.

L'étude IMPACT (145) a évalué l'intérêt clinique du Freestyle Libre® chez les patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensive. Le temps passé en hypoglycémie était inférieur dans le groupe Freestyle Libre® par rapport au groupe « contrôle » (environ – 1,24 heures/jour à 6 mois). Cependant, il n'y avait pas de différence en terme de réduction moyenne d'HbA1c entre ces 2 groupes.

La Commission de la HAS s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) pour le Freestyle Libre® par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.
Le service attendu a été considéré comme suffisant, en raison de :

- l'intérêt diagnostique du système FREESTYLE LIBRE
- l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1 ou de type 2 (146)

Aucune proposition de remboursement du Freestyle Libre® n'a pour l'instant eu lieu mais les patients qui ont pu expérimenter ce système espèrent que les études sauront convaincre l'Assurance maladie.

3.2. Boucle fermée : une réalité de plus en plus palpable

Les progrès technologiques récents en matière de pompe à insuline externe et de capteurs de glucose permettent d'envisager la réalisation d'un pancréas artificiel automatisé permettant une délivrance d'insuline sous-cutanée ajustée à la mesure continue du glucose. En effet, depuis les années 1970, les pompes externes se sont miniaturisées et infusent maintenant des analogues de l'insuline de durée d'action brève. En parallèle, les capteurs de glucose sont de plus en plus sûrs et précis.

Le projet de « pancréas artificiel » ou plus exactement de « cellule béta artificielle » vise à permettre une administration d'insuline automatisée contrôlée par la glycémie et ainsi une solution de suppléance insulinique idéale. Il s'agit en fait d'une alternative électromécanique à la thérapie cellulaire du diabète par la transplantation d'îlots de Langerhans.

D'un point de vue technologique, trois éléments clés ont été identifiés depuis longtemps comme nécessaires à une insulinothérapie en boucle fermée :
- un dispositif de perfusion d'insuline
- un système de mesure en continu du glucose
- un module de contrôle capable de commander la quantité nécessaire et suffisante d'insuline à perfuser à chaque instant pour établir et maintenir la glycémie dans la zone de sécurité

Le tout doit être utilisable en ambulatoire et donc compatible avec une activité sociale habituelle et de façon durable.

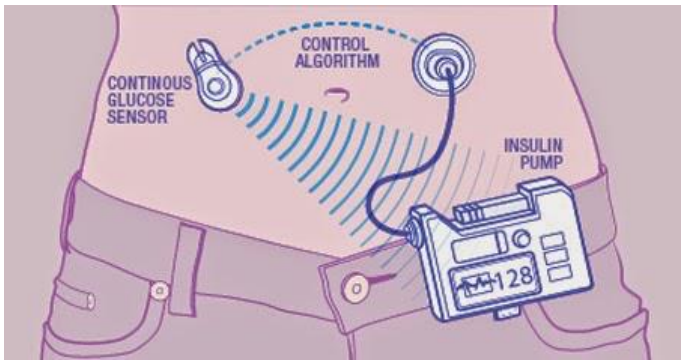


Figure 62 : Présentation du « système en boucle fermée » chez le diabétique de type 1 (147)

La faisabilité d'une insulinothérapie par « boucle fermée » s'est concrétisée sur de courtes durées en utilisant 2 types d'approches :

- une perfusion sous-cutanée d'insuline couplée à une mesure continue sous-cutanée de glucose interstitiel
- une perfusion intra-péritonéale d'insuline couplée à une mesure continue intra-veineuse du glucose.

Les pompes externes ont beaucoup progressé ces dernières années et allient une bonne fiabilité mécanique et électronique, une maniabilité aisée, une capacité de stockage de l'insuline suffisante et des cathéters de perfusion bien tolérés. Leur capacité à être commandées sur un mode sans fil et à distance les rend accessibles à un module de contrôle intervenant sur le même mode. De plus, la comparaison rétrospective des résultats métaboliques des patients du groupe intensifié du DCCT a révélé une supériorité de l'insulinothérapie continue par pompe sur les multi-injections (148). Les pompes actuelles prises en charge par l'Assurance maladie pour le traitement du diabète constituent donc une base solide pour leur intégration dans un modèle fonctionnant en boucle fermée.

Cependant, un manque de réactivité et de prévisibilité de la voie sous-cutanée est à craindre : les ajustements fins et continus de la perfusion d'insuline déterminés par la glycémie risquent de ne pas être suivis de modifications attendues de l'action de l'insuline malgré l'utilisation d'analogue rapide.

Pour dépasser ces problèmes, la voie intraveineuse et la voie intrapéritonéale d'administration de l'insuline ont été considérées comme des moyens plus physiologiques de perfusion. (149) La voie intraveineuse a été rapidement abandonnée au profit de la voie intrapéritonéale qui

présentait moins de risques en terme de tolérance et de thrombose.

Pour l'heure, les pompes utilisant la voie péritonéale apparaissent comme les meilleurs candidats pour constituer le système administrant l'insuline de la cellule béta artificielle car elles permettent un contrôle glycémique plus stable que la perfusion ou les injections sous-cutanées. (150)

La restauration d'une délivrance d'insuline contrôlée par la glycémie implique qu'un dispositif sensible au glucose et délivrant un signal étalonné sur la glycémie soit disponible pour régler la perfusion d'insuline en permanence. (151) **La mesure continue du glucose** a connu un développement considérable ces dernières années avec la mise à disposition de capteurs de glucose de plus en plus performants.

Parmi les options disponibles, ce sont les capteurs de glucose enzymatiques à type d'aiguilles implantables dans le tissu sous-cutané qui ont connu un véritable essor. Cependant, ces outils possèdent quelques limites quant au délai entre glycémie plasmatique et glucose interstitiel lors de variations importantes, aux réactions de l'organisme face à un corps étranger implanté, et bien sûr à l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie.

Malgré leurs imperfections, les capteurs ont néanmoins permis une amélioration de l'HbA1c et du temps passé en hypoglycémie. (152)
La transmission directe de la mesure de glucose à la pompe à insuline, qui joue alors le rôle de moniteur, facilite les conditions de couplage mesure de glucose/perfusion d'insuline tout en améliorant le contrôle glycémique. (152) En outre, l'arrêt automatisé de la perfusion d'insuline lors du franchissement d'un seul d'hypoglycémie préalablement défini a été récemment testé avec succès. (153) Il s'agit là d'un premier pas vers une insulinothérapie en boucle fermée.
En dehors de ce cas particulier, l'exploitation des données de la mesure du glucose en continu demeure soumise à la décision du patient ce qui rend donc les résultats plus aléatoires car dépendants de la motivation du patient. L'affranchissement vis-à-vis de ces facteurs limitants est l'objectif de l'insulinothérapie en « boucle fermée ».

C'est dans ce but d'affranchissement que **les algorithmes de contrôle** ont été développés. Deux modèles principaux ont été utilisés : le Physiologic Insulin Delivery System (PID) et le

Model Predictiv Control (MPC).

Le PID de Minimed Medtronic a été le premier mis en place. Il comprend trois composantes. L'insuline de base est déterminée par la composante *intégrale* permettant une infusion d'insuline calculée en fonction de la glycémie mesurée et de la glycémie cible.

En période prandiale, il se rajoute la composante *dérivée* permettant une rapide augmentation de l'administration d'insuline. Ceci est accompagné par la troisième composante *proportionnelle* permettant de réguler l'insulinosécrétion une fois la cible glycémique atteinte.

Cependant ce système entraîne des hyperglycémies post-prandiales précoces, des hypoglycémies secondaires, l'insuline tardant à être délivrée lors de la montée glycémique post-prandiale et étant délivrée en excès lorsque s'amorce la baisse glycémique. (154) La pratique de bolus manuels avant les repas à l'origine d'une « boucle semi-fermée » est alors la seule solution pour synchroniser la montée glycémique et l'action de l'insuline. (155)

A partir de ce constat, le système MPC basé sur un modèle prédictif a permis d'entrevoir la faisabilité d'une « boucle fermée ». Ce système utilise la différence entre la mesure du glucose à un instant donné et sa valeur cible, cette différence étant due à l'apparition ou à la disparition du glucose. Le système calcule une première valeur optimale de délivrance de l'insuline. L'opération est ensuite répétée après un intervalle de temps.

Les premières expériences de « boucle fermée » réalisées avec ce système ont consisté en la mesure IV de la glycémie associée à une infusion SC d'insuline lispro lors de périodes de jeûne. Par la suite, d'autres expériences ont voulu se rapprocher de la mesure SC du glucose en infligeant un délai de 30 minutes à la mesure obtenue en IV par le capteur. Ceci a permis de mimer une mesure SC de la glycémie associée à une infusion SC d'insuline.
Dans ces deux expériences, le système MPC a permis de normaliser la glycémie lors de périodes de jeûne en évitant des hypoglycémies. (156)

Nombre de cas	Durée (heures)	Nombre de repas	Algorithme	Contrôle glycémique (mmol/l)			
				<4,4	4,4-6,6	6,6-13,3	>13,3
2	48	6	proportionnel + dérivé	6,4 p. 100	42,1 p. 100	49,6 p. 100	1,9 p. 100
1	24	3	proportionnel + dérivé + bolus empirique	0,0 p. 100	35,4 p. 100	64,6 p. 100	0,0 p. 100
4	48	6	proportionnel + intégral + dérivé + adaptation aux repas	5,2 p. 100	22,5 p. 100	61,6 p. 100	10,7 p. 100

Figure 63 : Expériences d'insulinothérapie en boucle fermée ou semi-fermée utilisant un détecteur de glucose intraveineux et une perfusion intrapéritonéale d'insuline (157)

Nombre de cas	Durée (heures)	Nombre de repas	Type de sensor	Algorithme	Contrôle glycémique
11	26,5	3	Simulation	contrôle prédictif	84 p. 100 entre 3,5 & 9,5 mmol/l
12	32	4	Microdialyse	empirique	56 p. 100 entre 5,0 & 8,3 mmol/l
8	24	3	Microdialyse	contrôle prédictif	7,8 ± 0,7 mmol/l

Figure 64 : Expériences d'insulinothérapie en boucle semi-fermée utilisant une mesure du glucose interstitiel sous-cutané et une perfusion sous cutanée d'insuline lispro (158)

Jusqu'à présent, l'insulinothérapie en « boucle fermée » semblait réalisable mais son faible degré de sécurité limitait son utilisation au milieu hospitalier à titre expérimental. En effet, certains critères devaient être remplis pour passer du centre hospitalier d'investigation à la vie extérieure (159) :

En premier lieu, la « boucle fermée » devait entrer dans la vie quotidienne des malades la nuit car les algorithmes sont assez efficaces dans la prévention des hypoglycémies pendant cette période. L'extension à la journée devait suivre ensuite en « boucle semi-fermée » avec une couverture manuelle des besoins insuliniques prandiaux et de l'exercice physique. Puis, lorsque les algorithmes appréhenderaient mieux les variations glycémiques rapides, la couverture pourrait devenir automatique avec « annonce préalable ». Il faudrait alors individualiser les paramètres : le système serait initié en mode hybride (« semi-fermé ») pendant quelques jours, le temps de s'ajuster à son porteur.

La vigilance du patient resterait tout de même de vigueur pour les ajustements et les possibles défaillances du système. (160)

Néanmoins, les scientifiques se rapprochent de plus en plus de la « boucle fermée ». Ainsi

lors de l'ATTD de février 2017 qui s'est déroulée à Paris, un prototype de pancréas artificiel bionique délivrant de l'insuline et du glucagon a été présenté.



Figure 65 : Le pancréas artificiel bionique (161)

Parallèlement, le projet français Diabeloop proposant un pancréas artificiel avec un encadrement humain est en cours. Ce système permet un affichage des résultats et des tendances donnés par l'algorithme de pilotage de la pompe. Ces données sont alors lisibles par les patients mais aussi envoyées aux médecins qui peuvent ainsi effectuer un suivi de leur patient à distance.

Pour l'instant, les résultats dévoilés à l'ATTD pour la première série d'essais cliniques s'avèrent être assez encourageants surtout lors de repas riches ou d'activités physiques.



Figure 66 : Le projet Diabeloop (162)

Conclusion

Comme nous l'avons montré dans les parties précédentes, le diabète de type 1 est une maladie chronique qui ne peut, pour l'instant, pas être guérie. Le patient est soigné par des injections d'insulines basale et rapide, qui, malgré leur perfectionnement indéniable depuis la découverte de l'insuline, n'empêchent pas la survenue plus ou moins régulière d'hypoglycémies. Pour les éviter, il faut apprendre au patient, à travers l'insulinothérapie fonctionnelle, des méthodes pour adapter au mieux ses doses d'insuline en fonction de ses apports nutritionnels et de son activité physique selon s'il est sous pompe ou en multi-injections.
Toutes ces techniques ont pour but de stabiliser son hémoglobine glyquée et donc de retarder l'apparition des complications micro et macrovasculaires en lien avec l'hyperglycémie. En effet, le lien entre une hémoglobine glyquée augmentée et la survenue ou l'aggravation des complications de microangiopathies a été démontré lors de l'étude DCCT.

Ainsi, les conclusions de cette étude ont rendu l'autosurveillance glycémique indispensable pour maintenir l'hémoglobine glyquée proche de l'objectif fixé. De plus, on ne peut envisager une autosurveillance glycémique sans éducation thérapeutique qui permettra de répondre aux doutes du patient et l'aidera à se perfectionner dans ses compétences d'autodiagnostic.
Cependant, l'autosurveillance glycémique doit faire face à de nombreuses limites techniques comme humaines qui remettent en cause sa souveraineté. Ce constat est renforcé par le développement de la mesure du glucose en continu : l'autocontrôle glycémique même mené intensivement avec plusieurs contrôles glycémiques capillaires journaliers ne donne que des informations ponctuelles et transversales correspondant au moment de sa réalisation. Il ne reflète que partiellement l'ampleur du phénomène de variabilité glycémique, ses caractéristiques de survenue et son évolution contrairement à la mesure en continu du glucose.

En outre, il a été démontré que l'utilisation de la mesure en continu du glucose permet une amélioration de l'hémoglobine glyquée sans augmentation - voire même réduction - des hypoglycémies. Différentes techniques ont ainsi été envisagées jusqu'à la méthode électrochimique qui a montré sa supériorité. Par la suite, l'avènement des pompes/récepteurs s'est avérée être une réelle rupture technologique permettant d'entrevoir à plus ou moins long terme une « boucle fermée » potentielle. Cependant, si la mesure en continu du glucose interstitiel est un gage d'amélioration de l'équilibre glycémique et de la qualité de vie des

patients, certains problèmes persistent : la calibration nécessaire, la non-corrélation entre glucose interstitiel et glucose plasmatique, le manque de précision et bien sûr le non remboursement de ces appareils par la Sécurité Sociale. Dernièrement, les avancées technologiques ont permis une ébauche de « boucle fermée » hybride qui concrétise le mythe du pancréas artificiel.

Dans une dynamique constante d'amélioration, la recherche s'intéresse aussi à des approches moins technologiques. C'est le cas de la greffe d'ilots pancréatiques qui peine à se concrétiser, mais aussi de la découverte récente de l'intérêt de l'Artémisine dans le diabète de type 1. En effet, ce médicament anti-malarique a montré son action sur la transdifférenciation des cellules pancréatiques alpha en béta, l'augmentation de la quantité de cellules béta in vitro et de l'expression d'insuline par la cellule alpha (cf. figure ci-dessous).
Il ne reste maintenant qu'à effectuer des essais chez l'Homme pour déterminer son efficacité in vivo.

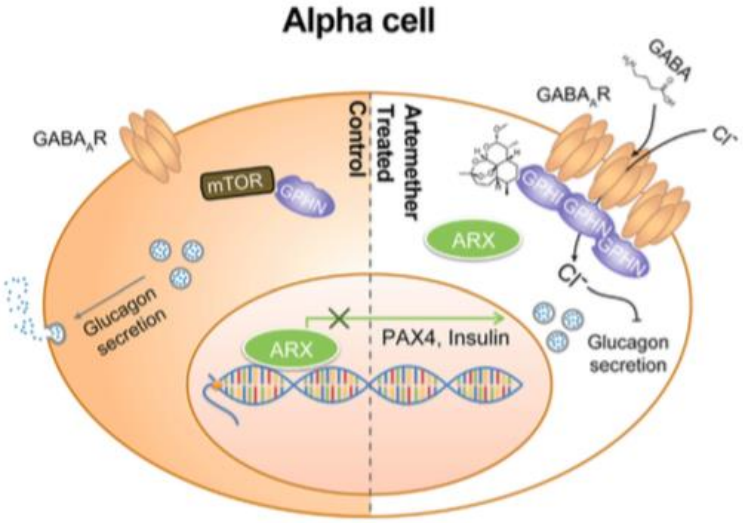


Figure 67 : La cellule α pancréatique avant et après traitement par l'Artémisinine (163) : Le GABA est normalement co-sécrété avec l'insuline par les cellules β et la suppression de la sécrétion de glucagon est une des fonctions physiologiques de la signalisation GABA dans les cellules α.

Bibliographie :

(1) Burgalat B., Diabétiquement vôtre, oct 2015, Calmann-Lévy, p25-27

(2) http://www.who.int/diabetes/fr/

(3) http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/

(4) http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/

(5) http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2011/032.asp

(6) http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/fr/index1.html

(7) http://www.theictm.org/big-diabetes-lie/

(8) http://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-causes-du-diabete/

(9) http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Generalites-et-chiffres-cles/Le-diabete-Generalites

(10) http://www.sciencesetavenir.fr/sante/diabete/20140213.OBS6310/le-diabete-de-type-1-definition-symptomes-traitement.html

(11) données recueillies dans : http://inpes.santepubliquefrance.fr/etudes/pdf/rapport-entred.pdf

(12) Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle, thèse scientifique de Nathalie Auberval, sept 2010

(13) Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent - physiopathologie et clinique, Section Diabète CHU Sainte-Justine, mai 2015

(14) http://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-causes-du-diabete/

(15) https://allforscience.wordpress.com

(16) http://medecine-sante.org/2014/05/23/le-diabete-de-type-1-de-lenfant-augmente-2/

(17) P. Taboulet, Correlation between urine ketones and capillary blood ketones in hyperglycaemic patients, Diabetes & Metabolism, avril 2007, vol 33, n°2, p135-139

(18) C. Atlan-Gepner, B.Vialettes, Quand et pourquoi rechercher les anticorps anti-GAD chez un diabétique non-insulinodépendant ?, Diabetes & Metabolism, juin 1999, vol 25, n°2, p177

(19) http://sciences-physiques.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/INULINEF.htm

(20) http://biogeolfxm.free.fr/juvenat/TS_BELIN_SPECIALIT_EXERCICES_CORRIGES_THEME_3.htm

(21) https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline

(22) D. Raccah, Conférence sur la Toujeo®, le 2/02/2016

(23) Cryer PE. Hypoglycemia in diabètes. Diabetes Care, 2003, 52, p2083-2089

(24) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 6, p218-219

(25) Campaigne BN, Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Glucose and insuline responses in relation to insuline dose and caloric intake 12 h after acute physical exercise in men with IDDM, Diabetes Care, 1987, 10, p 716-721

(26) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 6, p218-227

(27) http://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/medicaments-et-insuline/tout-sur-linjection

(28) http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/1_1les_sites_d_injections.html

(29) http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/2_aiguilles.html

(30) S. Faure, Insulines, Actualités pharmaceutiques 2012

(31) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group : Implementation of treatment protocols in the DCCT, Diabetes Care, 1995, 18, p361-376

(32) De Vries JH, Snoek FJ, Kostense PJ and al. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control, Diabetes Care, 2002, 25, p 2074-2080

(33) Hoogma R, Hammond P, Gomis R and al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion and NPH-based multiple daily insulin injections on glycaemic control and quality of life : results of the 5 nations trial, Diabetes Med, 2006, 23, p 141-147

(34) Hirsch I, Bode B, Garg S et al. Insulin aspart CSII/MDI Comparison Study Group, Diabetes Care, 2005, 28, p 533-538

(35) Bode BW, Steed RD, Davidson PC, Reduction in sévère hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes, Diabetes Care, 1996, 19, p 324-327

(36) https://www.accu-chek.be/be/fr_BE/basiskennis/insulinepomptherapie.html

(37) https://www.evadiac.org/fr/la-pompe-implantee/benefices-risques/

(38) http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap03_Traitement_diab_type_1.pdf

(39) H. Hanaire-Broutin, Insulinothérapie et autosurveillance glycémique : schéma thérapeutique et recommandations, Diabetes Metab 2003, vol 29, p2S21-2S25

(40) http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/enseignement_therapeutique_pour_maladies_chroniques/documents/bouche.pdf

(41) L. Dufaitre, L'insulinothérapie fonctionnelle, Diabète & Obésité, juin 2011, vol 6, n°50, p216-220

(42) http://www.diabete-abd.be/une-alimentation-saine/linsulinotherapie-fonctionnelle.aspx

(43) A. Mohn, C. Kavan, E. Bourcelot, C. Zimmermann, A. Penfornis, Insulinothérapie fonctionnelle, Médecine des maladies métaboliques, déc 2012, vol 6, n°6, p469-476

(44) http://www.chus.qc.ca/fileadmin/doc_chus/Patients_visiteurs/Documents_aux_patients/Diabete/CHUS_CJDE_Diabete_Chap_4_FR.pdf

(45) Kitabchi, Abbas E.- Management of hyperglycémic crises in patients with diabetes. Diabetes Care, 2001, vol 24, p131-153

(46) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/focus_diabete_bat_ok.pdf

(47) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 21, p587

(48) http://www.ophtalmo-perpignan.fr/diabete-perpignan.html

(49) http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index6.html

(50) http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233c/site/html/3.htm

(51) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 22, p606

(52) H. Hanaire, Diabète de type 1 : les leçons du DCCT et d'EDIC, MCED, jan-fev 2015, vol 74

(53) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 23, p643

(54) http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233c/site/html/cours.pdf

(55) D. Raccah, T.C. Coste, A. Gerbi, P. Vague, Les supplémentations nutritionnelles en acides gras polyinsaturés dans le traitement de la neuropathie diabétique périphérique, Cahiers de Nutrition et de Diététique, jan 2004, vol 39, n°3, p349

(56) http://www.123bio.net/revues/jleoni/2chap1.html

(57) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 32, p773

(58) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 28, p708
(59) http://apisoap-demo.vidal.fr/data/reco/vidal/com/vidal/data/reco/rc1472.html
(60) Fosse S., Jacqueminet SA, Duplan H et al., Incidence et caractéristiques des amputations de membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine, 2003, Bull Epidemiol Hebdo, 2006, vol 10, p71-73
(61) International working group on the diabetic foot, International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and prévention of the diabetic foot. Noordwijkerhout, 2007
(62) http://iwgdf.org/wp-content/uploads/2013/01/Reco-1-UPD-PEC-prévention.pdf
(63) http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/DIU-IOA/2014-DIU-IOA-BESSE.pdf
(64) http://www.a1cbloodtest.net/a1c-complications.php
(65) H. Hanaire, Diabète de type 1 : les leçons du DCCT et d'EDIC, MCED, jan-fev 2015, vol 74
(66) A. Grimaldi, G. Slama, N. Turbina-Rufi et al. L'hypoglycémie du patient diabétique, Diabetes & Metabolism, février 1997, vol 23, n°1, p100
(67) DCCT Research Group, New England Journal of Medecine, 1993, 329, p977-986
(68) Diabétologie, Louis Monnier, 2ème édition, Elsevier Masson, mars 2014, p56-69
(69) http://www.sosinf.org/wp-content/uploads/2009/12/gluco.jpg
(70) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse_glycemie_2007.pdf
(71) http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/sfd_paramed_surveillance_mars2012.pdf
(72) A. Grimaldi, L'éducation thérapeutique du patient diabétique, ou apprendre à gérer l'incertitude, Médecine des maladies métaboliques, déc 2011, Vol 5 N°6
(73) http://grandprof.org/mod/lesson/view.php?id=119&lang=fr
(74) http://www.bioltrop.fr/spip.php?page=imprimer&id_article=138
(75) L. Dufaitre-Pastouraux, P. Vague, V Lassmann-Vague, History, accuracy and précision of SMBG devices Diabetes Metab, 2003, vol 29, p2S7-2S14
(76) Clarke W., Cox D. & Gonder-Frederick L., Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose, Diabetes Care, 1987, 10(5) p622-628
(77) Thèse de H. Jourdan, Amélioration du contrôle qualité des lecteurs de glycémie capillaire au CHU de Nantes, 2013, Faculté de pharmacie de Nantes, p24

(78) Thèse de H. Jourdan, Amélioration du contrôle qualité des lecteurs de glycémie capillaire au CHU de Nantes, 2013, Faculté de pharmacie de Nantes, p22

(79) L. Dufaitre-Pastouraux, P. Vague, V Lassmann-Vague, History, accuracy and précision of SMBG devices Diabetes Metab, 2003, vol 29, p2S7-2S14

(80) http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diabete/Systemes-de-surveillance-de-l-equilibre-glycemique/(offset)/2

(81) http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=54976

(82) http://www.vivreavecundiabete.com/blog/les-sites-alternatifs/

(83) L. Dufaitre-Patouraux, K. Djemli, P.Vague, How and when to use alternative site in self-monitoring of blood glucose, Diabetes & Metabolism 2004, 30, p471-477

(84) Bloomgarden ZT, et al., Randomized, controlled trial of diabetic patient éducation : improved knowledge without improved metabolic status, Diabetes Care, Mai-Juin 1987, p263-272

(85) Korhonen T, et al., A controlled trial on the effects of patients éducation in the treatment of insulin-dependent diabètes, Diabetes Care, Mai-Juin 1983, p 256-261

(86) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 13, p503-504

(87) I. Debaty, M. Baudrant, P-Y. Benhamou, S. Halimi, Evaluation de la qualité de vie en éducation thérapeutique du patient diabétique : intérêt et limites des échelles standardisées, Médecine des maladies métaboliques, mai 2008, Vol 2, n°3, p291-293

(88) http://www.rencontres-esante.fr/sites/default/files/webform/Présentation%20Gluciweb_0.pdf

(89) http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010

(90) http://inpes.santepubliquefrance.fr/etudes/pdf/rapport-entred.pdf

(91) M-O. Houziaux, Education du patient et ordinateur, 1995, p21

(92) S. Franc, D. Dardari, B. Boucherie, A. Daoudi, G. Charpentier, La télémédecine appliquée au diabète, Médecine des maladies métaboliques, Mai 2010, Vol4, n°3, p274-286

(93) http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1302.pdf

(94) http://www.ars.poitou-charentes.sante.fr/fileadmin/POITOU-CHARENTES/Votre_Sante/Maladies_chroniques/201208_ETP_EnfantsMaladiesChroniques.pdf

(95) Hennadil SH, Rennert JL, Wenzel BJ et al., Comparison of glucose concentration in

interstitial fluid and capillary and veinous blood during rapid changes in blood glucose levels, Diabetes Technology & Therapeutics, 2001, vol 3, p357-365

(96) http://www.cht.nc/doc/JMC%20sur%20internet/Cook/Pompe%20à%20insuline%20et%20holters%20glycémiques.pdf

(97) KulkuE, Tamada JA, Reach G et al., Physio-logical différences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. Diabetes Care 2003, vol 26, p2405-2409

(98) Heinemann L., Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique : underlying fundamental aspects, Diabetes Technol Ther, 2003, vol 5, p545-561

(99) Böhme P. et Guerci B., Précision et contrôle de qualité des capteurs de glucose, Traité de diabétologie, vol 2, p177-186

(100) Rebrin K., Steil GM., Van Antwerp WP., Mastrototaro JJ., Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent od insulin : implications for continuous monitoring, Physiol 1999, 277, E561-571

(101) Guerci B., Le glucose dans le liquide interstitiel, Diabète & Obésité, mars 2012, vol 7, n°57, p 81-88

(102) http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol14/n1/pdf/43-48.pdf

(103) http://www.mendosa.com/bechet.pdf

(104) http://www.diabetesdaily.com/voices/2012/07/my-lovehate-relationship-with-the-cgm-continuous-glucose-monitor/

(105) Pompes à insuline et capteurs de glucose interstitiel, cahier des dispositifs médicaux, Le Moniteur hospitalier n°243, février 2012

(106) http://www.medtronic.co.jp/about-medtronics/news-release/2009/2009-13/index.htm

(107) https://www.medtronic-diabete.com/systeme-minimed/mesure-glucose-continu/capteur-glucose-enlite

(108) https://diatribe.org/drugdevice-name/freestyle-navigator

(109) http://www.mced.fr/archives/mced/50/la-mesure-continue-du-glucose-du-nouveau-dans-la-surveillance-et-le-traitement-du-diabete.html

(110) https://www.dexcom.com/dexcom-g4-platinum-share

(111) http://www.prnewswire.com/news-releases/roche-diabetes-care-et-senseonics-annoncent-un-accord-de-distribution-pour-le-systeme-de-mgc-eversense-presentant-le-premier-capteur-de-glucose-a-long-terme-implantable-580828611.html

(112) https://www.dexcom.com/fr-CH

(113) https://www.accu-chek-congresses.com/easd/

(114) https://www.animas.com/diabetes-insulin-pump-and-blood-glucose-meter/animas-vibe-insulin-pump

(115) https://www.medtronic-diabetes.be/sites/belgium/medtronic-diabetes.be/files/uc200905129fb_b2c_16.pdf

(116) http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_lille/posters_lille/47posterlille.pdf

(117) B. Guerci, Enregistrement de la glycémie en continu : quelles retombées ?, Ann. Endocrinol., 2004, vol 65, suppl. 1, p1559-1566

(118) http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_lille/conferences_lille/1oralelille.pdf

(119) Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M et al., A pilot study of the continuous glucose monitoring system : clinical décisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects, Diabetes Care, 2001, n°24, p 2030-2034

(120) Sola-Gazagnes A., La mesure du glucose en continu dans la « vraie vie », Diabète et obésité, mars 2012, vol 7, n°57, p 89-94

(121) http://ceritd.fr/activites/recherche-clinique/technologie-davenir/capteur-elvadiac/

(122) Benhamou PY, et al., Société Francophone du Diabète; Société Française d'Endocrinologie; EVAluation dans le Diabète des Implants ACtifs Group. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. Diabetes & Metab, 2012, vol 38 Suppl 4, S67-83

(123) Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012, vol 55, p3155-3162

(124) Juvenile diabetes research Foundation continuous glucose monitoring study group, Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes, Diabetes Care, 2009, vol 32, p 1947-1953

(125) Bergenstal RM, Klono DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH,Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. New England Journal of Med, 2013, n°369, p224-232

(126) Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW et al. Sensor-augmented insulin pump the- rapy: results of the first randomized treat-to-target study, Diabetes Technology & Therapeutics 2008 vol 10, p 377-383

(127) Aussedat B., Dupire-Angel M., Gifford R. et al. Interstitial glucose concentration and glycemia : implication for continuous subcutaneous glucose monitoring, Physiological Endocrinol Metab, 2000, 278, E716-728

(128) Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D, Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers, Diabetes Technol Ther, 2002, n°4, p 607-613

(129) Steil GM., Rebrin K., Hariri F. et al., Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia, Diabetologia, 2005, vol 48, p 1833-1840

(130) Heise T, Koschinsky T, Heinemann L, Lodwig V, Glucose Monitoring Study Group. Hypoglycemia warning signal and glucose sensors: requirements and concepts, Diabetes Technol Ther, 2003, vol 5, p563-571

(131) von Dolein A, Adamson U, Lins PE. Nocturnal differences in subcutaneous tissue glucose between forearm and abdominal sites during continuous glucose monitoring in normal subjects, Diabetes & Metabolism, 2005, vol 31, p347-352

(132) Zisser H, Shwartz S, Ratner R, et al., Accuracy of a seven-day continuous glucose sensor compared to YSI blood glucose values, Diabetes, 2007, vol 56(Suppl.1), A119

(133) Nielsen JK, Djurhuus CB, Gravholt CH et al., Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex, Diabetes, 2005, n°54, p 1635-1639

(134) Koschinsky T., Heinemann L., Sensors for glucose monitoring : technical and clinical aspects, Diabetes & Metabolism, 2001, vol 17, p 113-123

(135) Guerci B., Le glucose dans le liquide interstitiel, quelle pertinence physiologique pour la mesure de la glycémie ?, Diabète et Obésité, mars 2012, vol 7, n°57, p 81-88

(136) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 5, p177-186

(137) Reach G., Letters to the editor, Re : Diabetes technology and therapeutics, 2000, vol 2, p 49-56

(138) Kovatchev B., Anderson S., Heinemann L., Clarke W., Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors, Diabetes Care, 2008, n°31, p 1160-1164

(139) McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Cost Eff Resour Alloc, 2011, n°9, p13

(140) Huang ES, O'Grady M, Basu A, et al., Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes, Diabetes Care 2010, vol 33, p1269-1274

(141) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al., STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase, Diabetes Care, 2011, vol 34, p 2403-2405

(142) Catargi B, El Mghari G, Sauvanet JP., Mesure en continu de la glycémie : Pourquoi ? Comment ? Pour quelles indications ? Médecine des maladies Métaboliques, 2008, n°2, p 400-409

(143) https://www.freestylediabete.fr/nos-produits/freestyle-libre/

(144) Bailey T., Bode BW., Christiansen MP., Klaff LJ., and al., The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system, 2015, Diabetes Technology & Therapeutics, vol 17, n°11

(145) http://diabete-infos.fr/etude-impact-systeme-freestyle-libre/

(146) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_(5113)_avis.pdf

(147) http://www.actuscimed.com/2014/06/utilisation-domicile-dun-systeme-de.html

(148) Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadri R., Insulin pump therapy : a meta-analysis, Diabetes Care, 2003, n°26, p 1079-1087

(149) Zinman B., The physiologic replacement of insulin : An elusive goal, New England Journal of Medecine, 1989, n°8, p 597-600

(150) Renard E., Schaepelynck-Belicar P., on behalf of the EVADIAC group, Implantable insulin pumps : a position statement about their clinical use, Diabetes & Metabolism, 2007, vol 33, p 158-166

(151) Renard E, Implantable closed loop glucose-sensing and insulin delivery : the future for insulin pump therapy, Curr Opin Pharmacol, 2002, vol 2, p 708-716

(152) Renard E., Place J., Pelletier M-J., Farret A., Insulinothérapie en boucle fermée : vers le pancréas artificiel ambulatoire, Médecine des maladies métaboliques, déc 2012, vol 6, n°6, p 490-494

(153) Choudhary P., Shin J., Wang Y., et al., Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia : reduction in nocturnal hypoglycemia in

those at greatest risk, Diabetes Care, 2011, n°34, p 2023-2025

(154) Steil GM., Rebrin K., Darwin C. et al., Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes, Diabetes, 2006, n°55, p 3344-3350

(155) Weinzimer SA., Steil GM., Swan KL., et al., Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automatised hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using ab artificial pancréas, Diabetes Care, 2008, n°31, p 934-939

(156) Puech-Bret N., Hanaire H., La boucle fermée sous-cutanée : un espoir de traitement du diabète de type 1, Annales d'endocrinologie 68, 2007, p S21-S27

(157) A. Grimaldi – Traité de Diabétologie 2ème édition - Médecine-Sciences Flammarion, 2009, chap 5, p 196-205

(158) Renard E. Closed-loop insulin delivery: is the Holy Grail near? The Lancet, 2010, n°375, p 702-703

(159) Renard E., Mesure du glucose en continu et insulinothérapie en boucle fermée : une alternative à l'autosurveillance glycémique ?, Médecine des maladies métaboliques, sept 2010, vol 4, suppl. 1, p S53-S58

(160) Oberholzer J. et al., Current status of islet cell transplantation, Adv Surg, 2003, n°37, p 253-282

(161) https://www.industrie-techno.com/un-pancreas-bionique-pour-un-controle-automatique-et-continu-du-diabete.31743

(162) http://www.diabeloop.fr/dexcellents-resultats-premiere-serie-dessais-cliniques/

(163) Li J., Casteels T., Kibicek S. et al., Artemisinins target Receptor signaling and impair a cell identity, Cells, 2016, n°168, p1-15

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »