



**HAL**  
open science

## La mesure flash du glucose, nouvel outil d'auto surveillance du diabète, conseils à l'officine

Charlène Marie-Pierre Leblanc

► **To cite this version:**

Charlène Marie-Pierre Leblanc. La mesure flash du glucose, nouvel outil d'auto surveillance du diabète, conseils à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02301885

**HAL Id: dumas-02301885**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02301885v1>**

Submitted on 30 Sep 2019

**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.



**UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n°48

Thèse présentée pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Charlène, Marie-Pierre LEBLANC**

Née le 28 décembre 1993 à Villeneuve sur Lot (47)

Le 14 Juin 2019 à Bordeaux

**LA MESURE FLASH DU GLUCOSE,  
NOUVEL OUTIL D'AUTOSURVEILLANCE DU DIABÈTE,  
CONSEILS À L'OFFICINE.**

Sous la direction du Docteur Geneviève LACAPE

Membres du jury

Mme Marine AULOIS-GRIOT	Professeur des Universités	Présidente
Mme Geneviève LACAPE	MCU-PH	Directrice
M. Romain FONTAN	Docteur en pharmacie	Juge

*Je dédie cette thèse à celles et ceux qui partagent mon quotidien et le rendent meilleur, ainsi qu'à celles et ceux qui veillent sur nous chaque jour.*

## Remerciements

A Madame la Professeur Marine Aulois-Griot, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et de m'avoir accompagnée pendant mes études de pharmacie.

A Madame la Docteur Geneviève Lacape, merci de m'avoir accompagnée, guidée et conseillée pour la rédaction de cette thèse, pour votre attention, votre disponibilité et votre bienveillance.

A Monsieur le Docteur Romain Fontan, merci d'avoir accepté d'être membre du jury, merci pour l'aide que tu m'as apportée pendant mon stage et merci pour ton amitié.

A Monsieur Thierry Bareille et son équipe des laboratoires Abbott, merci pour votre disponibilité, les informations et documents que vous m'avez fournis pour la rédaction de cette thèse.

A toute l'équipe de la Pharmacie Demange, merci pour votre confiance, votre soutien, vos encouragements et votre bienveillance. C'est un plaisir de travailler avec vous. Je remercie également les patients avec lesquels j'ai pu échanger, pour leurs réponses et l'attention qu'ils ont portée à mon travail.

A mes parents et à ma sœur, merci pour tout ce que vous m'avez donné et appris, pour votre soutien, vos encouragements, votre patience et votre amour. Merci de m'avoir aidée à grandir, à m'épanouir et à devenir qui je suis. Quelle chance j'ai d'être si bien entourée.

A ma famille de toujours et qui s'agrandit aujourd'hui, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour toutes les joies, les peines, les larmes, les rires, les fêtes, le réconfort, les voyages, les anniversaires, la confiance et la complicité. Je vous l'ai déjà dit, je ne pouvais pas rêver mieux.

A Marin, merci pour ta confiance, ton soutien et tes encouragements indispensables pendant cette longue période de stress, c'est inestimable. Merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour, que notre route soit encore longue et que nos aventures continuent.

A Mélanie, Julie, Pauline, Solenn et Inès, merci d'être des amies aimantes, présentes et bienveillantes. Je suis tellement reconnaissante d'être tombée sur vous...

A mes amis et amies du lycée, de la fac, de médecine, de pharmacie et d'ailleurs, merci pour votre soutien et vos encouragements pendant la rédaction de cette thèse. Merci pour tous les bons moments que l'on a partagés, les fous rires, toutes ces journées à la BU, les repas au RU, pour toutes les soirées, les WEI, les galas, les voyages... Merci pour tous les souvenirs que l'on a créés ensemble et pour tous les moments que l'on partagera encore longtemps. Les études servent aussi à cela, rencontrer les personnes qui feront partie de votre vie et la rendront plus riche.

Aux pharmaciens bienveillants, aux équipes incroyables que j'ai rencontrés durant toutes mes études, qui m'ont beaucoup appris, qui m'ont fait confiance et qui m'ont donné confiance en moi, merci.

Je remercie également les professeurs de l'Université de Bordeaux qui transmettent leur savoir avec passion, ainsi que les membres du personnel de la scolarité de pharmacie pour leur accompagnement dans les démarches administratives et leur aide à la réalisation de nos projets.

# Table des matières

<b>Remerciements.....</b>	<b>3</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>5</b>
<b>Tables des figures, tableaux et illustrations .....</b>	<b>6</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>Chapitre 1 : Physiopathologie du pancréas et diabète.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Fonctionnement physiologique du pancréas et diabète.....</b>	<b>8</b>
a. Physiologie du pancréas endocrine et régulation de la glycémie.....	8
b. Epidémiologie.....	12
c. Diabète .....	14
<b>2. Prévention des complications du diabète par l'ASG.....</b>	<b>25</b>
a. Complications et impact des variations importantes de glycémie .....	25
b. Surveillance et prévention par l'ASG .....	33
c. Pratique de l'ASG et freins à son observance .....	35
<b>Chapitre 2 : Alternative à la glycémie capillaire sur le marché actuel, le dispositif FreeStyle Libre® des laboratoires Abbott.....</b>	<b>38</b>
<b>1. Les laboratoires Abbott et le dispositif FreeStyle Libre®.....</b>	<b>38</b>
a. Présentation du laboratoire et mise sur le marché du FreeStyle Libre ®.....	38
b. Mesure du glucose en continu et mesure flash du glucose .....	39
<b>2. Utilisation du dispositif par les patients.....</b>	<b>40</b>
a. Pose et retrait du capteur .....	40
b. Prise de mesure et usage quotidien.....	45
c. Manipulation du logiciel .....	48
d. Gestion des déchets .....	53
<b>3. Fonctionnement du dispositif.....</b>	<b>55</b>
a. Taux de glucose interstitiel.....	55
b. Equivalence des mesures .....	57
<b>4. Avantages, inconvénients et améliorations du dispositif.....</b>	<b>59</b>
a. Avantages .....	59
b. Inconvénients .....	61
c. Les améliorations futures du FreeStyle Libre® .....	62
<b>Chapitre 3 : L'utilisation des capteurs à l'officine, accompagnement et conseils aux patients.....</b>	<b>63</b>
<b>1. Retour sur expérience personnelle à l'officine.....</b>	<b>63</b>
a. Etudes récentes et questions posées aux patients à l'officine .....	63
b. Réponses obtenues .....	65
c. Discussions avec les patients.....	67
<b>2. Accompagnement des patients diabétiques et utilisateurs du capteur FreeStyle Libre® par les pharmaciens d'officine.....</b>	<b>69</b>
a. Commandes, prescription, délivrance et remboursement par la sécurité sociale	69
b. Fonctionnement du capteur .....	70
c. Accompagner les patients .....	72
<b>Conclusion.....</b>	<b>81</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>83</b>
<b>Serment de Galien.....</b>	<b>88</b>

## Tables des figures, tableaux et illustrations

Illustration 1 : Anatomie du pancréas dans le système digestif.	Page 8
Illustration 2 : Variations de la prévalence du diabète traité par rapport à la prévalence nationale, par département, France entière, en 2016.	Page 13
Illustration 3 : Kit Freestyle Libre® Abbott.	Page 39
Illustration 4 : Lecteur et capteurs Freestyle Libre® Abbott.	Page 39
Illustration 5 : Pose du capteur Freestyle - désinfection de la peau, ouverture du matériel.	Page 41
Illustration 6 : Pose du capteur Freestyle - assemblage capteur et applicateur.	Page 42
Illustration 7 : Pose du capteur Freestyle.	Page 43
Illustration 8 : Pose du capteur Freestyle - démarrage du capteur.	Page 44
Illustration 9 : Lecture du taux de glucose.	Page 45
Illustration 10 : Lecture du capteur - Taux de glucose hors cible.	Page 46
Illustration 11 : Glycémie et cétonémie via le lecteur Freestyle Libre.	Page 47
Illustration 12 : Consultation de l'historique 1.	Page 48
Illustration 13 : Consultation de l'historique 2.	Page 48
Illustration 14 : Consultation de l'historique 3.	Page 49
Illustration 15 : Paramétrage et calcul des unités d'insuline.	Page 50
Illustration 16 : Détail du calcul de la dose d'insuline.	Page 50
Illustration 17 : Estimation de la quantité d'insuline résiduelle.	Page 51
Illustration 18 : Différents milieux étudiés pour l'ASG.	Page 55
Illustration 19 : Echanges du glucose entre les secteurs plasmatique et interstitiel.	Page 56
Illustration 20 : Illustration du décalage entre les valeurs de glycémie plasmatique et de concentration de glucose dans le compartiment interstitiel.	Page 58
Figure 1 : Evolution de l'incidence des hospitalisations pour complications liées au diabète entre 2010 et 2016.	Page 14
Figure 2 : Recommandations de la HAS concernant l'ASG chez les patients diabétiques de type 2 (2011).	Page 23
Figure 3 : Modèle curviligne de l'insuline résiduelle.	Page 24
Figure 4 : Schéma de la réaction d'oxydo-réduction du glucose par la glucose oxydase.	Page 34
Figure 5 : Modèle curviligne de l'insuline résiduelle.	Page 53
Figure 6 : Schéma de la réaction d'oxydo-réduction du glucose par la glucose -oxydase.	Page 56
Tableau 1 : Les insulines.	Page 22
Tableau 2 : Réponses obtenues auprès des patients à l'officine.	Page 65



## Introduction

Touchant 422 millions de personnes dans le monde en 2014 (1) et plus 3,3 millions de personnes en France en 2016 (2), le diabète est un problème majeur de santé publique. L'hyperglycémie causée par cette pathologie chronique et incurable entraîne, lorsqu'elle n'est pas traitée correctement, de graves complications comme des comas, des accidents cardio-vasculaires, des amputations, la cécité, et, par conséquent, de nombreuses hospitalisations. Les traitements que nous avons aujourd'hui à disposition, les insulines, les antidiabétiques oraux ou autres, permettent de diminuer et stabiliser la glycémie.

Pour les patients sous insulinothérapie, la prévention des complications et la gestion de la maladie passent par une surveillance quotidienne de la glycémie que le patient effectue lui-même, on parle d'autosurveillance. Elle se réalise par prélèvement d'une petite goutte de sang au bout des doigts que l'on dépose sur une bandelette préalablement insérée dans un lecteur de glycémie. Cette action est répétée trois à quatre fois par jour par le patient diabétique.

L'autosurveillance du diabète a connu une révolution avec l'arrivée de nouvelles technologies mesurant, via des capteurs sous-cutanés, la concentration de glucose interstitiel, dispensant, de ce fait, le patient des multiples prélèvements. Ainsi, en 2014, le dispositif FreeStyle Libre® des laboratoires Abbott est arrivé sur le marché. Il est actuellement le seul appareil d'autosurveillance par mesure flash du taux de glucose interstitiel remboursé par la sécurité sociale.

Dans cette rédaction nous traiterons du diabète et de ses complications majeures à court et long terme. Nous détaillerons l'intérêt fondamental de l'autosurveillance glycémique dans la prévention des complications de la maladie mais nous expliquerons aussi qu'elles sont les limites de son observance.

Nous aborderons ensuite le sujet du dispositif FreeStyle Libre®, de son fonctionnement, de son utilisation, de ses avantages et de ses inconvénients.

Enfin, en nous appuyant sur notre expérience professionnelle et personnelle à l'officine, suite à de multiples échanges avec des patients sous capteur, nous essaierons de rédiger un guide à destination des pharmaciens d'officine. Ce guide aura pour objectif de permettre aux pharmaciens d'accompagner et de conseiller, le mieux possible, les patients utilisateurs de capteurs, dans leur exercice officinal.

# Chapitre 1 : Physiopathologie du pancréas et diabète.

## 1. Fonctionnement physiologique du pancréas et diabète

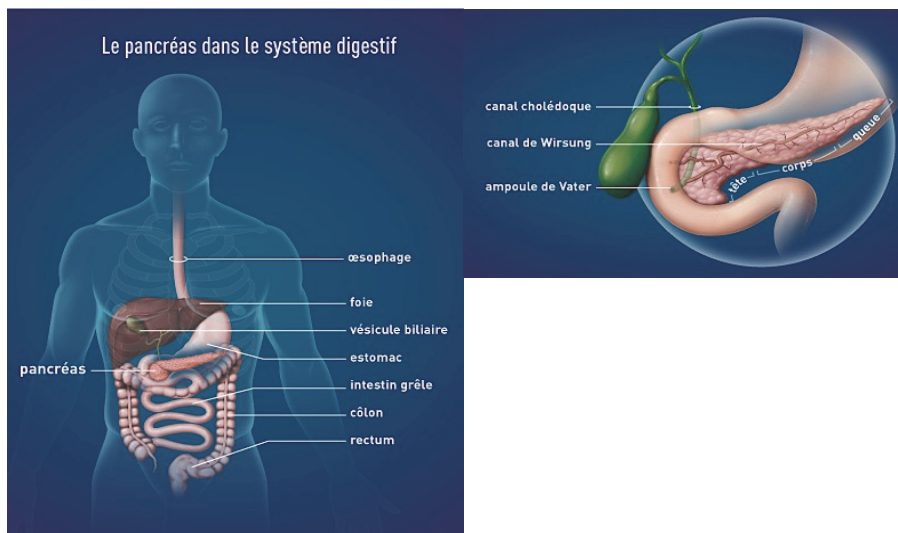
D'après (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (2), (1), (10), (11), (12), (13).

### a. *Physiologie du pancréas endocrine et régulation de la glycémie*

Le pancréas est un organe, de forme allongée, constitué d'une tête et d'une queue, et situé derrière l'estomac. Il s'agit d'une glande mixte, ainsi, on distingue le pancréas exocrine composé de cellules alvéolaires disposées en acini, entre lesquels on retrouve les îlots de Langerhans, constituant le pancréas endocrine.

On distingue quatre grands types de cellules pancréatiques :

- les cellules  $\alpha$  qui sécrètent le glucagon,
- les cellules  $\beta$  qui sécrètent l'insuline,
- les cellules  $\delta$  qui sécrètent la somatostatine,
- les cellules F qui sécrètent le polypeptide PP.



*Illustration 1 : Anatomie du pancréas dans le système digestif. D'après (3).*

Le pancréas exocrine joue un rôle dans la digestion et le pancréas endocrine joue notamment un rôle dans le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et le maintien de la glycémie. Nous nous intéressons ici au pancréas endocrine.

- L'insuline :

L'insuline est une hormone protéique, synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, composée de deux chaînes peptiques, la chaîne A composée de 21 acides aminés et la chaîne B composées de 30 acides aminés, toutes deux reliées par deux ponts disulfures. Elle existe sous forme active simple et sous forme inactive de polymère. Elle circule dans le sang sous forme libre et à demi-vie très courte d'environ 6 minutes, elle est catabolisée dans le foie.

L'insuline est uniquement sécrétée par le pancréas et possède notamment trois tissus cibles importants : le foie, les muscles et le tissu adipeux. Cette hormone a de nombreux effets, dits pléiotropes, sur le métabolisme la croissance et la synthèse d'ADN et beaucoup d'autres (la prise alimentaire par exemple). Ces trois actions principales sont hypoglycémiantes, lipogéniques et anabolisantes.

Lors d'un apport nutritionnel, la libération d'insuline au niveau du pancréas entraîne la production de sérotonine, celle-ci agit sur l'hypothalamus et déclenche l'inhibition du neurone à neuropeptide Y ce qui conduit à la diminution de la prise alimentaire.

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiantes de l'organisme, son rôle est donc de diminuer la glycémie en augmentant la consommation du glucose par les tissus ou son stockage. L'action hypoglycémiantes de l'insuline va se faire principalement au niveau hépatique mais aussi musculaire et neuronal. Sur le plan hépatique, l'insuline va entraîner le stockage du glucose sous forme de glycogène et inhiber la néoglucogénèse. Au niveau musculaire, la présence de l'insuline entraîne l'augmentation du nombre de transporteurs musculaires du glucose GLUT4 et permet l'entrée du glucose dans les cellules musculaires soit pour le stocker et synthétiser du glycogène soit pour faire une glycolyse.

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline exerce son action lipogénique, elle active la lipoprotéine lipase qui se trouve à la surface des adipocytes, cette enzyme permet d'hydrolyser les acides gras des triglycérides transportés par les VLDL pour les faire entrer dans les adipocytes et les stocker. Elle inhibe également la lipolyse.

L'action anabolisante de l'insuline se manifeste par l'augmentation de la synthèse protéique et l'augmentation du transport des protéines dans les muscles notamment dans les premières heures qui suivent un repas (elle permet surtout l'entrée des acides aminés). En cas d'absence d'insuline, les protéines sont utilisées comme source d'énergie et on observe une fonte musculaire rapide.

Le récepteur à l'insuline est un récepteur tyrosine-kinase sous forme dimérisée, avec deux chaînes transmembranaires et deux chaînes extracellulaires qui forment le site de liaison de l'hormone. La liaison de l'insuline à son récepteur a de très nombreuses conséquences: l'activation du transporteur du glucose au niveau du muscle, la lipogenèse au niveau du foie et du tissu adipeux (à forte dose), la glycogénèse dans le muscle et le foie, la synthèse protéique, l'expression de gènes, le blocage de l'apoptose, la synthèse d'ADN.

La régulation de la production d'insuline par le pancréas se fait par la glycémie, les incrétines, la somatostatine.

Après l'apport de glucides dans l'intestin suite à la prise alimentaire, on observe une augmentation de la glycémie qui va entraîner l'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Lorsque l'insuline a permis de stocker le glucose et diminuer la glycémie, un rétrocontrôle s'effectue et diminue la libération d'insuline.

Lors de la digestion, l'intestin envoie différents signaux hormonaux afin de préparer l'arrivée du glucose dans le sang. Les hormones synthétisées sont les incrétines, elles comprennent : le GLP-1 (Glucagon Like Peptide) sécrété par l'iléon, le GIP (Glucose-dépendant Insulinotopic Peptide) par le jéjunum et la CCK (Cholécystokinine) par le duodénum. Les incrétines agissent en synergie avec l'insuline dans la régulation de la glycémie, seules elles n'ont que peu d'effets.

Il existe une autre régulation de l'insuline par la digestion, il s'agit du phénomène de « repas anticipé ». Lorsque l'on a faim, que l'on s'apprête à manger, notre système nerveux autonome envoie des signaux via la voie de l'acétylcholine pour engager la sécrétion d'insuline avant même que l'on ait commencé à manger. L'acétylcholine va activer en amont les cellules  $\beta$  et anticiper la libération d'insuline.

La somatostatine est une hormone inhibitrice paracrine synthétisée par le pancréas, elle se compose de 14 acides aminés. Elle a un rôle de freinage, son action inhibitrice s'exerce sur l'insuline et sur le glucagon. Elle a pour but

d'équilibrer le système insuline/glucagon et de trouver l'équilibre afin de ne pas alterner sans cesse les phases d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Elle prévient l'emballement du système.

- Le glucagon :

Le glucagon est un petit peptide de 29 acides aminés synthétisé et sécrété par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans, il circule librement dans le sang et sa demi-vie est également très courte (environ 10 minutes).

Il s'agit d'une hormone hyperglycémiant, son rôle est de maintenir ou d'augmenter la glycémie afin de fournir l'énergie nécessaire aux tissus.

Sur le plan hépatique, la glucagon entraîne la glucogénèse à partir du glycogène et la néoglucogénèse à partir d'acides aminés et de lipides.

Au niveau des adipocytes, il inhibe la synthèse et le stockage des acides gras et favorise la dégradation des triglycérides. Ainsi, les acides gras sont libérés dans le sang et peuvent rejoindre le foie où ils permettront la synthèse de glucose et de corps cétoniques.

On connaît d'autres hormones possédant une action hyperglycémiant, comme l'adrénaline ou le cortisol. L'adrénaline a une activité sur le glucagon, elle entre en action en troisième position lorsque la glycémie chute beaucoup pour augmenter la libération de glucagon. Cela explique l'élévation de la fréquence cardiaque lorsqu'un sujet est en hypoglycémie. Le cortisol a une action hyperglycémique à long terme, il est produit le matin pour augmenter la glycémie au réveil pour l'activité physique qui suit.

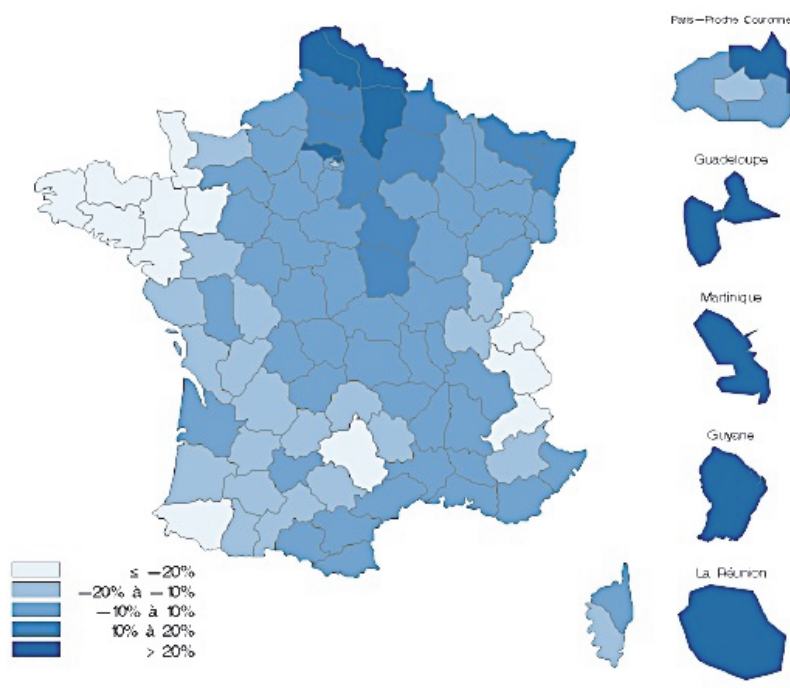
## *b. Epidémiologie*

En 2014, on comptait 422 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit 8,5% de la population adulte contre 108 millions de personnes en 1980. En 2012, on a estimé que 1,5 million de décès dans le monde étaient directement liés au diabète et 2,2 millions de décès supplémentaires ont été causés par l'hyperglycémie. On estime que près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. Ces résultats reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés au diabète tels que le surpoids et l'obésité. L'OMS prévoit qu'en 2035, on compte 600 millions de diabétique, soit la 7<sup>ème</sup> cause de mortalité dans le monde. Ce problème majeur de santé publique est la cible du plan d'action mondial de l'OMS 2013-2020.

Des disparités sont visibles entre les pays, la prévalence du diabète, cette dernière décennie, a augmenté beaucoup plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il n'existe pas aujourd'hui d'estimations mondiales distinguant la prévalence du diabète de type 1 et celle du diabète de type 2. Dans la majorité des cas, le diabète de type 2 est en cause. Autrefois observé uniquement chez l'adulte, il touche désormais les enfants.

En 2016, la France comptait plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète, soit une prévalence de 5%. Cette prévalence ne cesse d'augmenter en particulier le nombre de cas de diabète de type 2, qui représente plus de 90% des cas de diabète en France. Les hommes sont davantage touchés que les femmes avec 1,8 million d'hommes versus 1,5 million de femmes. La fréquence du diabète augmente avec l'âge ; ainsi, un homme sur cinq, âgé de 70 à 85 ans, et une femme sur sept, âgée de 75 à 85 ans, sont traités pour un diabète.

La prévalence du diabète traité connaît des disparités régionales, ainsi, la prévalence dans les départements d'Outre-mer est deux fois plus élevée que la moyenne nationale, et en métropole, elle est plus élevée dans les régions du Nord, Nord-Est et en Île de France.



*Illustration 2 : Variations de la prévalence du diabète traité par rapport à la prévalence nationale, par département, France entière, en 2016. D'après (10).*

D'après l'étude Entred 2007, l'excès de mortalité, toutes causes confondues, chez les hommes (+34%) et les femmes (+51%) diabétiques est plus élevé, par rapport à la population générale.

Entre 2002 et 2011, une étude réalisée avec 8427 personnes, a estimé la surmortalité des personnes diabétiques sur une période de 10 ans. Sur les 10 ans de l'étude, 35% des patients sont décédés, à l'âge médian de 77 ans pour les hommes et 82 ans pour les femmes. Les principales causes de décès étaient des maladies cardiovasculaires (30%) et des cancers (26%), notamment de la vessie ou leucémie chez les hommes et cancer de l'utérus chez les femmes. Les hommes et les femmes diabétiques ont un excès de mortalité significativement élevé par rapport à la population générale pour les maladies cardiovasculaires et rénales ainsi que pour certaines localisations de cancers tels que le pancréas, le foie et le colon-rectum.

Le diabète et ses complications sont à l'origine de nombreuses hospitalisations. En 2016, en France, parmi les personnes traitées pour un diabète, plus de 8 100 personnes ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde transmurale, plus de 19 800 personnes pour un AVC, plus de 26 700 personnes pour une plaie au pied,

plus de 8 400 personnes pour une amputation du membre inférieur, et plus de 4 400 personnes pour une mise sous dialyse ou un greffe rénale. Entre 2010 et 2016, on note des taux d'incidence des complications du diabète stables, excepté pour les AVC et les plaies du pied dont la fréquence augmente.

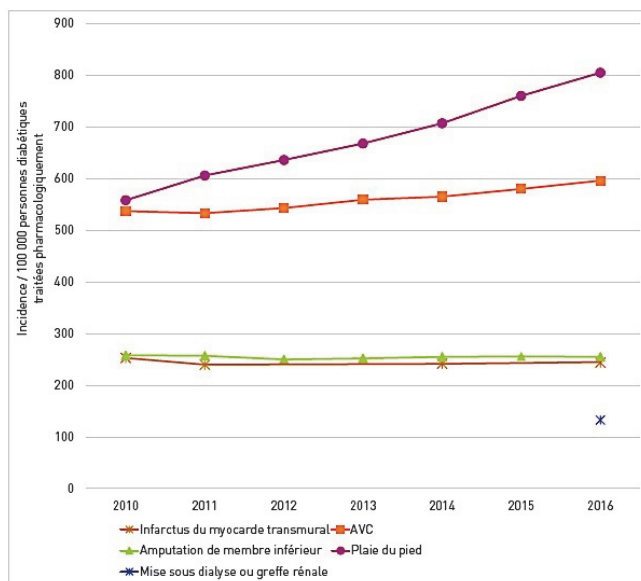


Figure 1 : Evolution de l'incidence des hospitalisations pour complications liées au diabète entre 2010 et 2016. D'après (10).

### c. Diabète

Lorsque l'on parle de diabète sucré, on parle en réalité d'un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique qui résulte, soit d'un défaut de sécrétion d'insuline, soit d'un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance), soit des deux anomalies associées.

Le diabète est une maladie hétérogène, multifactorielle dans laquelle peuvent intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Le diagnostic d'un diabète doit donc prendre en compte l'âge de l'individu, son poids, la répartition des graisses et le périmètre abdominal, la cétonurie, l'existence d'une hérédité familiale du diabète, l'existence d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes, l'hypertension artérielle, l'hyperlipémie dont une hypertriglycémie, l'existence d'antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un enfant de plus de quatre kilogrammes (macrosomie), la prise de médicaments potentiellement diabéto-gènes tels que les corticoïdes.

On compte quatre types de diabètes, le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres types de diabètes.



- Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 est caractérisé par une **destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans** conduisant à une **insulinopénie**. L'hyperglycémie se révèle lorsque 90% des cellules  $\beta$  sont détruites. Il peut être auto-immun (1a) ou idiopathique (1b).

Le diabète de type I auto-immun est une forme qui représente 3 à 10% des diabétiques, il implique des facteurs pré-génétiques disposants auxquels sont associés des facteurs déclenchant et le développement d'un processus auto-immun. Les prédispositions génétiques concernent une dizaine de gènes dont le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau du système HLA de classe II, il contribue pour environ 85% au risque familial de développer un diabète. Les facteurs environnementaux impliqués dans l'initiation de la réaction auto-immune sont certains virus comme le CMV, le virus de la rubéole, des oreillons, l'alimentation comme l'introduction précoce du lait de vache ou la présence de nitrites dans l'eau, etc. La présence de ces facteurs environnementaux certainement impliqués a pu être mise en évidence par le fait que 50% des jumeaux homozygotes ne sont pas concordants pour le diabète de type 1. Le processus auto-immun débute 5 à 10 ans voire plus avant le début du diabète. La destruction des cellules est essentiellement due à une infiltration de lymphocytes T helper CD4 et T cytotoxiques CD8 dans les îlots de Langerhans. Des anticorps dirigés contre des antigènes hépatiques sont alors produits tels que les Ac anti-îlots, les Ac anti-insuline chez l'enfant, les Ac anti-GAD (glutamate acide décarboxylase), les Ac anti-IA2 (dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules  $\beta$ ).

La destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans entraîne une insuffisance en insuline ce qui conduit à une lipolyse et une cétogenèse accrues pour fournir l'énergie nécessaire au métabolisme cellulaire.

Les conséquences cliniques de la carence en insuline sont multiples :

- le glucose ne peut plus pénétrer les cellules consommatrices et la glycémie augmente rapidement à 3-4 g/L,
- le glucose circulant dans le sang a un pouvoir osmotique entraînant une polyurie,

- la déshydratation, conséquence de la polyurie, conduit à l'augmentation de la soif afin de compenser les pertes, donc à une polydipsie,
- le seuil de réabsorption rénal du glucose est dépassé ( $< 10$  mmol/L) provoquant une glycosurie,
- le défaut d'apport de glucose intracellulaire, ce qui se traduit par une polyphagie,
- la carence relative en glucose entraîne lipolyse et amaigrissement, et la formation des corps cétoniques qui elle entraîne une cétonémie et une cétonurie,
- les acides cétoniques totalement ionisés au pH plasmatique entraînent une acidose.

Ainsi, le début d'une forme typique de diabète de type 1 est très brutal, associé à un syndrome cardinal composé de polyurie et polydipsie, polyphagie, amaigrissement rapide et massif, et une cétonurie franche associée à une glycosurie.

Le diabète de type 1 touche généralement le sujet jeune, avant 20 ans avec un pic à 12 ans et mince. Il peut également être retrouvé chez des patients adultes plus âgés (à 40 ans par exemple), on parle alors de LADA (Latent Automimmune Diabetes in Adults). Dans cette forme adulte du diabète de type 1, la phase de pré-diabète est très longue et la maladie déclenchée tard. Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres maladies auto-immunes.

- Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une pathologie hétérogène due à une anomalie métabolique fondamentale, **l'insulinorésistance**. Elle évolue en deux temps, d'abord elle commence par une résistance à l'action de l'insuline prédominante au début de la maladie puis elle évolue vers un déficit insulino-sécrétoire avec résistance à l'action de l'insuline.

L'insulinorésistance est essentiellement musculaire, elle est secondaire à un excès de graisse au niveau des muscles et des tissus adipeux, donc favorisée par l'obésité à répartition abdominale et la sédentarité. L'organisme va alors compenser le manque d'action de l'insuline en augmentant sa sécrétion. Cette phase peut durer plus de 10 ans, elle est asymptomatique et la tolérance au glucose reste normale.

Suit une seconde phase d'insulinodéficience relative puis absolue, due à un dysfonctionnement de la fonction pancréatique et de sa dégradation progressive.

Cela entraîne une insulinopénie, concomitante à une diminution de la tolérance au glucose. On passe donc à un état pré-diabétique avec diminution de la sécrétion d'insuline et augmentation de la glycémie à jeun.

La défaillance du contrôle de la glycémie serait génétiquement programmée et secondairement aggravée par le mode de vie.

Dans la majorité des cas, la maladie est asymptomatique, le diagnostic est retardé, souvent fortuit, et dans 20% des cas accompagné d'une complication du diabète. Ainsi, les recommandations sont de dépister toute personne présentant un ou plusieurs des critères suivants :

- surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>),
- marqueurs des syndromes métaboliques : répartition androïde des graisses, troubles de la glycorégulation, dyslipidémie,
- sédentarité,
- antécédents familiaux de premier degré,
- antécédent de diabète gestationnel ou d'enfant présentant une macrosomie (poids de naissance supérieur à quatre kilogrammes),
- syndrome des ovaires polykystiques,
- origines non caucasiennes.

En l'absence de ces critères, à partir de 45 ans, un dépistage doit être systématique tous les 3 ans.

- Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel se définit comme une **intolérance au glucose de sévérité variable apparue ou diagnostiquée pendant la grossesse**. Le dépistage est capital car il existe une relation entre l'hyperglycémie maternelle et la morbidité fœto-maternelle avec un risque important de macrosomie, de complications post-natales de type hypoglycémie, hypocalcémie, polyglobulie. De plus, les femmes ayant un diabète gestationnel sont à risque de développer un diabète de type 2 dans les années qui suivent.

Physiologiquement, la grossesse est une situation d'accélération métabolique avec deux périodes successives :

- Une première phase, anabolique, durant laquelle la croissance du fœtus est faible et la mère constitue des réserves énergétiques en glucides et en lipides. Le métabolisme s'adapte, l'insulinémie augmente et l'insulinosensibilité aussi,

l'organisme maternel devient très sensible à l'action de l'insuline. Ainsi, durant cette phase, la femme enceinte a une tendance à l'hypoglycémie en particulier la nuit et au réveil.

- Une seconde phase, catabolique, durant laquelle la croissance foétale est très importante et prélève l'énergie stockée au début de la grossesse. On observe à ce moment un phénomène d'insulinorésistance de l'organisme maternel par rapport à ses propres tissus. La mère épargne son glucose afin de le réserver pour son fœtus. Par conséquent, il y a une diminution de la tolérance au glucose et une tendance à l'hyperglycémie.

La résistance au glucose se met en place progressivement au cours de la grossesse et est réversible après l'accouchement.

Si la fonction pancréatique de la mère est normale, l'organisme diminue l'hyperglycémie par un hyperinsulinisme réactionnel ce qui permet de maintenir la glycémie dans la fourchette de la normalité. En revanche, si la fonction pancréatique est altérée, la sécrétion d'insuline sera insuffisante et induira un diabète gestationnel.

Le diabète gestationnel est donc une situation d'insulinorésistance non compensée par un hyperinsulinisme réactionnel.

Le dépistage se fait chez les femmes « à risque » présentant un ou plusieurs des facteurs de risque tels que le surpoids, l'obésité, les antécédents personnels (au premier degré) de diabète de type 2, l'âge supérieur à 35 ans, le contexte de macrosomie lors d'une précédente grossesse.

Dans la majorité des cas, le diabète gestationnel est réversible après l'accouchement, un nouveau dépistage sera fait 6 à 12 semaines après l'accouchement, si celui-ci est négatif, on renouvellera les analyses tous les 3 ans.

- Les autres types de diabètes :

Il existe de nombreux autres types de diabète que nous ne développerons pas ici. Nous pouvons cependant les citer. Certains diabètes sont dus à des défauts génétiques de la fonction des cellules  $\beta$  tels que le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ou le diabète mitochondrial ; d'autres sont dus à un défaut de l'action de l'insuline. D'autres encore sont appelés diabètes pancréatiques et peuvent être observés dans le cas de pancréatites chroniques, d'une pancréatectomie, d'un cancer du pancréas, d'une hémochromatose ou encore

d'une mucoviscidose. Certains diabètes sont une conséquence d'endocrinopathies telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le glucagonome, les phéochromocytomes, les somatostatines, etc. Enfin, il existe des diabètes iatrogènes pouvant être induits notamment par les corticoïdes, les sympathicomimétiques, les diurétiques hypokaliémisants (thiazidiques), les progestatifs de synthèse ou encore les anti-protéases utilisés dans le traitement du VIH.

- Diagnostic biologique et surveillance :

La **glycémie** est le taux de glucose retrouvé dans le sang. Cette mesure, lorsqu'elle est faite à jeun, permet à elle seule de poser le diagnostic du diabète. Chez un individu sain, la glycémie à jeun se situe entre 0,70 et 1,00 g/L ou 3,90 et 5,50 mmol/L et la glycémie post-prandiale est inférieure à 1,40 g/L ou 7,80 mmol/L.

La **glycosurie** est le taux de glucose retrouvé dans les urines. Chez un individu sain, elle est nulle car le seuil de réabsorption rénale du glucose est de 10 mmol/L, lorsque l'on est en hyperglycémie (>10mmol/L), le seuil est dépassé et on retrouve alors du glucose dans les urines. La glycosurie n'a aucune utilité dans le diagnostic du diabète.

Le **diagnostic du diabète** peut être posé de différentes manières, cependant, la méthode de référence est la mesure de la glycémie à jeun, vérifiée à deux reprises, au laboratoire sur ponction veineuse. Une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L soit entre 1 et 1,25 g/L signe un état de pré-diabète, en revanche si elle est supérieure à 7 mmol/L ou 1,26 g/L on est déjà au stade de diabète.

Dans certains cas, le diagnostic peut tout aussi bien être posé lorsqu'un sujet présente les signes cardinaux de la maladie et que l'on mesure une glycémie supérieure à 2g/L ou 11 mmol/L à tout moment de la journée.

Le diagnostic du diabète gestationnel est plus particulier. En effet, dans un premier temps, en début de grossesse, une glycémie à jeun est effectuée afin de déceler un diabète de type 2 d'ores et déjà présent chez la mère. Ensuite, un dépistage sélectif sera effectué chez les patientes présentant des facteurs de risque

(surpoids, l'obésité, antécédents personnels de diabète de type 2, âge supérieur à 35 ans, contexte de macrosomie lors d'une précédente grossesse) entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Le dépistage se fait par un prélèvement veineux à jeun et suite à une hyperglycémie provoquée par voie orale : la patiente boit une solution contenant 75g de glucose et on mesure sa glycémie 1h et 2h après l'ingestion. On parle de diabète gestationnel si un ou plusieurs des critères suivants sont retrouvés :

- une glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92 g/L,
- une glycémie à 1h supérieure ou égale à 1,8 g/L,
- une glycémie à 2h supérieure ou égale à 1,53 g/L.

La **surveillance de l'équilibre glycémique** du patient diabétique se fait essentiellement par le contrôle du paramètre de **l'hémoglobine glyquée HbA1c**. Il s'agit de molécules de glucose se fixant, par phénomène passif de glycation, sur les protéines. L'intensité de la glycation dépend de la glycémie et de la durée de vie de la protéine. La concentration de la protéine ayant subi la glycation reflète l'équilibre glycémique et constitue une forme de « mémoire glycémique ».

Ainsi, la protéine la plus utilisée est l'hémoglobine A1c, HbA1c, car elle est la plus abondante, a une faible variabilité inter-individuelle et une longue durée de vie de 120 jours (cela correspond à la durée de vie d'un érythrocyte). L'analyse de l'HbA1c permet d'avoir un reflet de la glycémie sur les 3 derniers mois. Chez un individu sain, elle se situe aux alentours de 5,5%, chez un patient diabétique, elle dépasse les 6,5%. L'objectif donné aux patients diabétiques, en général, est une HbA1c inférieure à 7% (les recommandations dépendent du profil du patient).

Cette technique est très couteuse et est réservée, en France, selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé), à la surveillance de la maladie (aux Etats-Unis, elle est utilisée dans le diagnostic du diabète).

- Traitements médicamenteux du diabète :

Le diabète de type 1 est traité par les insulines et analogues de l'insuline qui sont des médicaments injectables, conditionnés en stylos pré-remplis, cartouches ou flacons. Les injections d'insuline servent à reproduire et à se rapprocher au mieux de la sécrétion physiologique par le pancréas. Les insulines et analogues rapides servent à couvrir les besoins prandiaux, ils sont injectés avant un repas. Les

insulines et analogues lents servent, eux, à couvrir les besoins basaux en insuline. Le schéma suivi traditionnellement pour une insulinothérapie est le schéma Gold standard dit basal-bolus, il consiste en une (ou deux) injections d'insuline à longue durée d'action et à trois injections d'insuline d'action rapide avant les principaux repas. Les différents types d'insuline sont classés en fonction de leur rapidité et leur durée d'action.

Les insulines rapides ont un début d'action à 35 – 60 minutes et une durée d'action de 5 à 8h, on note un pic entre 2 et 4 heures après l'injection. C'est le cas de l'Actrapid® ou de l'Umuline® rapide par exemple.

Les analogues rapides de l'insuline ont un début d'action à 15 – 35 minutes et une durée d'action de 3 à 5 heures. On observe un pic entre 1 et 3 heures après l'injection. Parmi ces analogues, on distingue : l'insuline aspartate, comme la Fiasp® ou la Novorapid®, l'insuline glulisine comme l'Apidra® et l'insuline lispro comme l'Humalog®.

Les insulines d'action intermédiaires ont, comme leur nom l'indique, une durée d'action intermédiaire, ce sont des insulines isophanes ou NPH (Neutre Protamine Hagedorn). Leur début d'action est entre 2 et 4 heures après l'injection avec un pic entre 4 et 12h et une durée d'action de 12 à 24h. Dans cette catégorie, on peut citer l'Insulatard® et l'Umuline NPH®.

Les analogues lents de l'insuline sont de différents types : l'insuline glargine, l'insuline détémir et l'insuline dégludec.

L'insuline glargine a un début d'action 2 à 4 heures après l'injection, une durée d'action de 24 heures et nécessite une seule administration par jour. On peut citer l'Abasaglar®, la Lantus® ou la Toujeo®. L'insuline détémir (Levemir®) a une durée d'action qui varie selon la dose administrée, elle couvre entre 12 et 24h donc elle peut être eadministré une ou deux fois par jour. L'insuline dégludec (Tresiba®) s'administre une seule fois par jour comme la glargine.

Les insulines prémélangées résultent d'un mélange en proportions variées d'insuline (ou analogue) rapide et d'insuline isophane. Dans la dénomination du médicament on ne cite que l'insuline ou l'analogue rapide. La Mixtard® et l'Umuline profil® contiennent de l'insuline rapide, la Novomix® contient de l'insuline aspartate, l'Humalog mix® contient de la lispro.

Insulines	Délai d'action	Durée d'action	Pic
Insulines rapides Actrapid® / Umuline®	35 – 60 min	5 – 8 h	2 – 4 h
Analogues rapides Aspartate : Fiasp® / Novorapid® Glulisine : Apidra® Lispro : Humalog®	15 – 35 min	3 – 5 h	1 - 3 h
Analogues intermédiaires Insulatard® / Umuline NPH®	2 – 4 h	12 – 24 h	4 – 12 h
Analogues lents Glargine : Abasaglar® / Lantus® / Toujeo® Détémir : Levemir® Dégludec : Trésiba®	2 à 4 h	12 – 24 h	

Tableau 1 : Les insulines. D'après (11).

Le diabète de type 2 est traité en première intention par les antidiabétiques oraux ou injectables, il en existe différentes familles.

Par voie orale, nous avons : la metformine, les sulfamides hypoglycémiantes, les glinides, les inhibiteurs de l'alphaglucosidase, les gliptines. En injectable, on retrouve les incrétinomimétiques,

La metformine (biguanide) agit en améliorant l'utilisation cellulaire du glucose et en inhibant la néoglucogenèse. Le glibenclamide, le gliclazide, le glimépiride et le glipizide, des sulfamides hypoglycémiantes, induisent eux une insulinosécrétion. Les glinides comme le répaglinide sont des insulinosécréteurs non sulfamidés, ils induisent aussi une insulinosécrétion. L'acarbose est un inhibiteur des alphaglucosidases, il agit en diminuant la dégradation intestinale des glucides complexes pour diminuer leur absorption. Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP4 (dipeptidylpeptidase 4), à savoir : la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine, augmentent le taux des incrétones qui stimulent la sécrétion d'insuline et diminuent la sécrétion de glucagon.



Les incrétinomimétiques (liraglutide, dulaglutide, exénatide) ou analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1) augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques de manière glucose-dépendante, ralentissent la vidange gastrique et diminuent la sécrétion de glucagon.

Dans la stratégie thérapeutique mise en place pour un diabète de type 2, les insulines n'arrivent qu'en dernière intention.

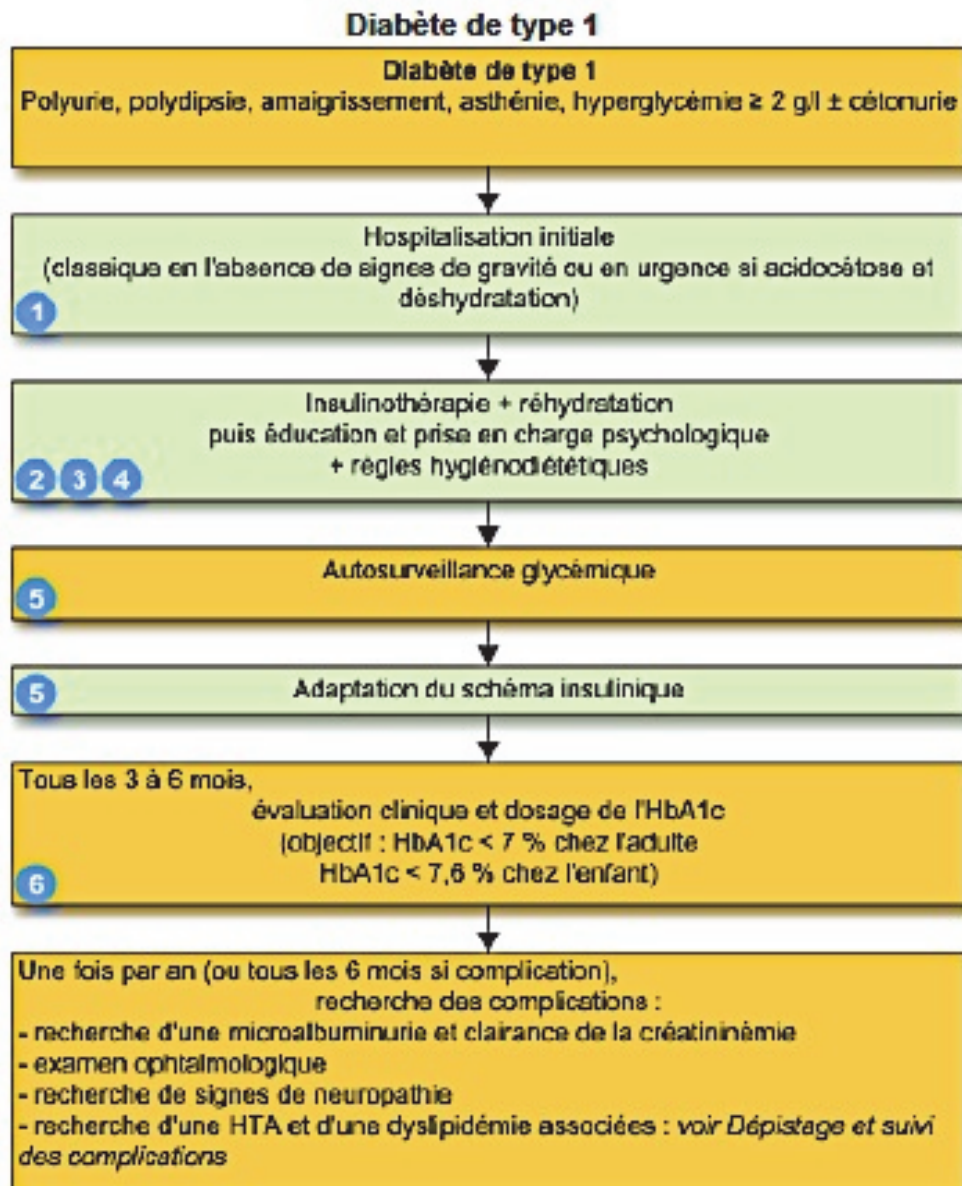


Figure 2 : Résumé des étapes de prise en charge d'un patient diabétique de type 1. D'après (11).

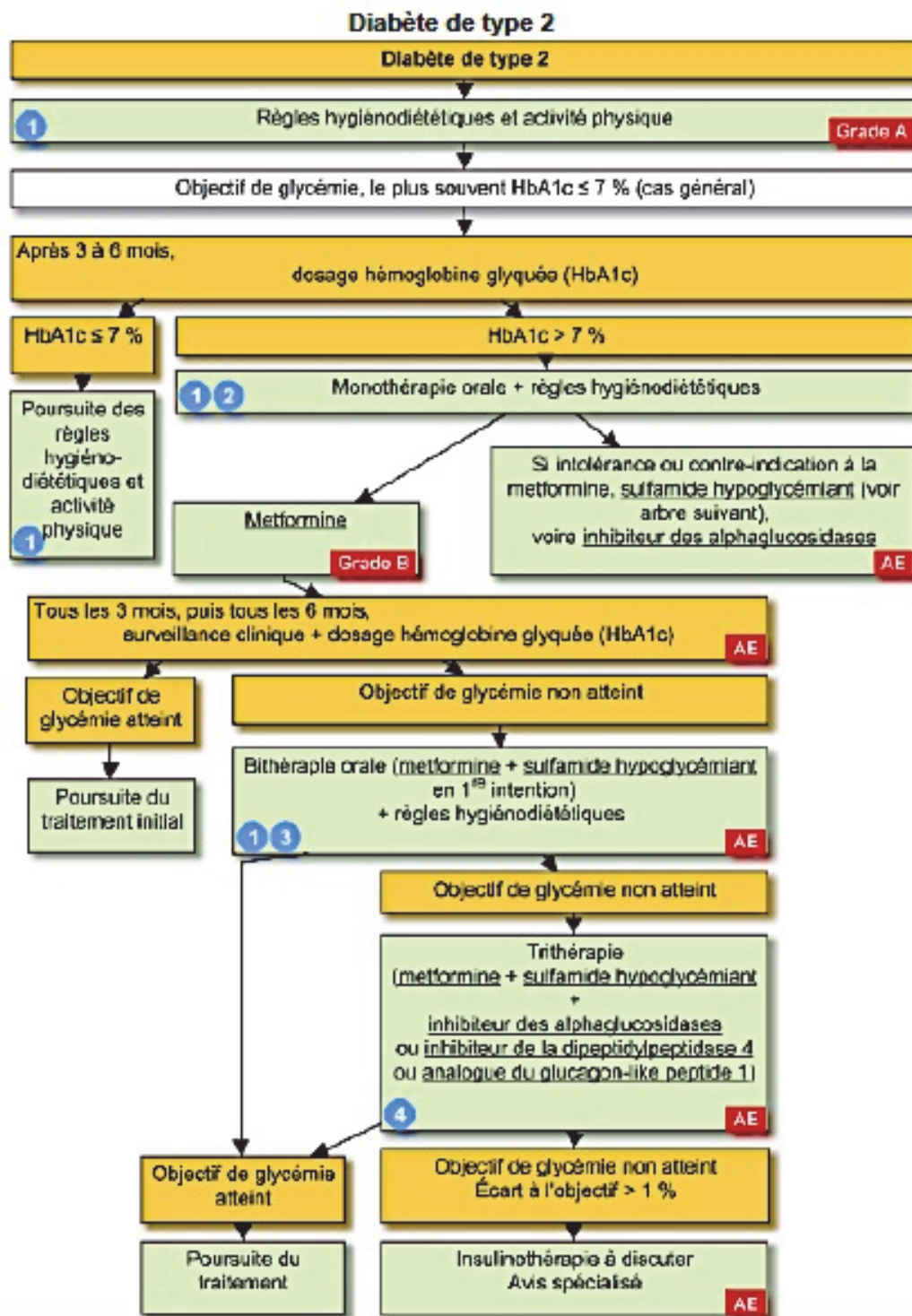


Figure 3 : Résumé de la prise en charge d'un patient diabétique de type 2. D'après (12)

## 2. Prévention des complications du diabète par l'ASG

D'après (7), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23).

### *a. Complications et impact des variations importantes de glycémie*

- Complications aiguës du diabète, les comas :

Parmi les complications aiguës du diabète, on retrouve notamment les **comas** qui correspondent à une souffrance du système nerveux central. On compte quatre types de comas plus ou moins fréquents avec des pronostics plus ou moins défavorables. Par ordre de fréquence nous avons : le plus fréquent, le coma hypoglycémique puis les comas hyperglycémiques tels que les comas acidocétosiques, hyperosmolaires et les comas par acidose lactique.

Il s'agit de situations d'urgence dans lesquelles il faut rapidement identifier le type de coma pour adapter au mieux la thérapeutique.

Le **coma hypoglycémique** est la conséquence d'un déséquilibre entre les apports alimentaires et le traitement hypoglycémiant. L'hypoglycémie entraîne l'augmentation du débit vasculaire cérébral afin d'apporter la quantité suffisante d'oxygène et de glucose au cerveau. Cela déclenche une réaction adrénurgique de compensation se manifestant par des sueurs, une pâleur et des angoisses. Ces trois signes sont annonciateurs du coma hypoglycémique.

Lorsque les réserves de sucre sont épuisées, le coma s'installe progressivement. Si le patient n'est pas pris en charge et que l'hypoglycémie perdure, les séquelles engendrées au niveau cérébral seront irréversibles.

Ce type de coma apparaît le plus souvent chez le diabétique de type 1 lorsque la dose d'insuline injectée et les apports glucidiques alimentaires ne correspondent pas à l'activité physique ou à la consommation d'alcool. Cependant, le patient diabétique de type 2, polymédiqué et traité par sulfamides hypoglycémiantes à longue durée d'action peut également tomber dans ce type de coma. Les diabétiques de type 2 ont souvent des traitements pour l'hypertension et les dyslipidémies, ces associations médicamenteuses sont à l'origine du coma

hypoglycémique. Parmi les médicaments et substances qui potentialisent l'effet des sulfamides hypoglycémifiants, on retrouve les salicylés, les AVK (anti-vitamine K), les autres sulfamides ou encore l'alcool.

Les signes d'alerte sont fonction du degré de l'hypoglycémie, plus elle est prononcée, plus les troubles vont être délétères.

Les premiers signes sont des troubles visuels, de l'humeur et du langage nécessitant un auto-sucrage et une éducation de l'entourage du patient.

Si la glycémie est inférieure à 3 mmol/L soit environ 0,5 g/L, on observe des signes adrénergiques : sueur, pâleur, palpitation et angoisse.

Si la glycémie est inférieure à 2 mmol/L soit environ 0,35 g/L, on observera des troubles de la conscience, des convulsions, un coma brutal et agité.

Concernant les signes biologiques associés au coma hypoglycémique, on va retrouver une hypoglycémie qui peut être déterminée par prélèvement capillaire, le pH et les bicarbonates sont normaux, pas de trouble de l'équilibre acido-basique, absence de glycosurie et de cétonurie.

Le **coma acidocétosique** est un coma hyperglycémique compliquant le plus souvent un diabète de type 1. On retrouve une acidose métabolique et la présence de corps cétoniques dans le sang et les urines.

L'hyperglycémie entraîne une hyperosmolarité extracellulaire ayant pour conséquence une déshydratation intracellulaire et une hypovolémie. L'hypovolémie va provoquer l'augmentation du débit de filtration glomérulaire à laquelle s'ajoute le dépassement du seuil de réabsorption rénal du glucose. Cela se traduit par une glycosurie associée à une diurèse osmotique d'où une polyurie qui, elle, va entraîner une perte hydrique, donc une hypovolémie et une déshydratation extracellulaire. La déshydratation extracellulaire entraîne à son tour une augmentation de l'hématocrite et des protéides totaux. La conséquence est une diminution du débit de filtration glomérulaire se traduisant par une insuffisance rénale fonctionnelle qui majore l'hyperglycémie.

La carence intracellulaire en glucose nécessite de trouver d'autres sources d'énergie, l'organisme met en place un catabolisme des lipides et des protéines musculaires.

Elle augmente le catabolisme lipidique à l'origine de l'acidocétose avec cétonémie et cétonurie. L'accumulation des corps cétoniques (acides forts) entraîne : des troubles digestifs tels que diarrhées, vomissements majorant la déshydratation et l'acidose métabolique. L'acidose métabolique est d'abord partiellement compensée par une hyperventilation et la diminution de la pression artérielle en CO<sub>2</sub>. L'hypercatabolisme des protéines musculaires conduit à une augmentation de l'urée et de la créatinine qui s'accumule à cause de l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Le coma acidocétosique peut être provoqué lors :

- d'une carence en insuline dans le cas d'un arrêt de traitement (par exemple lorsque le patient vomit, donc considère qu'il n'a pas mangé et ne s'injecte pas d'insuline), d'une erreur de posologie, d'une obstruction de la pompe à insuline ;
- d'une augmentation des besoins en insuline dans le cas d'une période d'infection, de maladie sous-jacente, de stress, d'un traumatisme, d'une chirurgie, d'une grossesse, d'un traitement par corticothérapie.

A propos des signes cliniques, au début, on observe une accentuation des signes du diabète avec le syndrome cardinal : polyurie, polydipsie, polyphagie, asthénie.

En l'absence de traitement, le coma s'installe progressivement en plusieurs heures voire plusieurs jours avec une phase de pré-coma durant laquelle on notera une asthénie, des vomissements et douleurs abdominales, un amaigrissement, une haleine cétosique, des signes de la déshydratation :

- extracellulaire avec une peau sèche, fripée avec des plis cutanés, la diminution de la tension artérielle, l'accélération du pouls ;
- et intracellulaire avec une sécheresse des muqueuses donc de la bouche avec une sensation de soif.

Suit la phase de coma, calme, profond avec une dyspnée d'acidose de Küssmaul (respiration bruyante en quatre temps).

Les signes biologiques associés comprennent une hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L, une glycosurie et une cétonurie importantes ainsi qu'une perturbation de l'équilibre acido-basique avec une acidose métabolique par augmentation des acides cétoniques.

Le **coma hyperosmolaire** est également hyperglycémique, il est moins fréquent mais plus grave que le coma acidocétosique.

On observe une hyperglycémie très importante, supérieure à 6 g/L, une déshydratation massive, une hyperosmolarité plasmatique (supérieure à 350 mOsm/L) et l'absence de cétose. Ce coma touche surtout les sujets âgés, atteints d'un diabète de type 2, déshydratés et polymédiqués.

Le scénario sera le même que lors d'un coma acidocétosique, la différence est que le sujet âgé a une sensation de soif très diminuée, donc il ne va pas boire pour compenser un minimum les pertes hydriques dues à la polyurie. Ainsi, cela va aggraver l'insuffisance rénale fonctionnelle, accentuer l'hyperglycémie et induire une hyperosmolarité. A la différence du coma acidocétosique, les diabétiques de type 2 présentent un taux résiduel d'insuline qui ne permet pas de compenser l'hyperglycémie mais qui va inhiber la lipolyse d'où l'absence de cétose.

On observe donc un patient dans un coma conscient au début puis profond, une déshydratation globale : extracellulaire avec la peau sèche et fripée, la diminution de la tension artérielle et l'accélération du pouls, et intracellulaire avec une sécheresse de la bouche et une sensation de soif moins prononcée. On n'observe pas de polypnée, ni d'odeur cétosique. La fièvre et les troubles digestifs associés vont favoriser cet état.

Les signes biologiques retrouvés comptent un hyperosmolarité plasmatique toujours supérieure à 350 mOsm/L, une hyperglycémie supérieure à 6 g/L, une glycosurie très importante, urémie et créatininémie augmentées, pH et bicarbonates normaux. L'augmentation de l'hématocrite, des protides totaux et du sodium qui signe la déshydratation.

Enfin, coma le plus rare avec le pronostic le plus défavorable : le **coma avec acidose lactique**. Il apparaît chez les sujets âgés de plus de 70 ans à prédominance féminine généralement traités par des antidiabétiques oraux type biguanides (inhibent la néoglucogenèse). Toujours très grave, ce coma est caractérisé par un état métabolique d'acidose par accumulation d'acide lactique.

L'hyperproduction d'acide lactique est une réponse à l'hypoxie cellulaire due à l'insuffisance cardiaque ou respiratoire. Normalement l'acide lactique passe au

niveau de la circulation, entre dans la voie de la néoglucogenèse au niveau hépatique où il est converti en pyruvate puis en glucose.

Le problème se pose lorsque cette hyperproduction d'acide lactique est associée à un blocage de la néoglucogenèse, par insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique ou traitement par biguanides, ou à un défaut d'élimination par insuffisance rénale, ou à une association des deux. Cela conduit à une accumulation d'acide lactique à l'origine d'une acidose métabolique.

Lors de ce type de coma on observe un début brutal, agité et d'aggravation rapide, une polypnée pour compenser l'acidose métabolique et des douleurs musculaires, des crampes dues à l'accumulation d'acide lactique.

Les signes biologiques retrouvés sont une hyperglycémie modérée, une lactatémie supérieure à 7 mmol/L (soit sept fois la normale), un pH et des bicarbonates diminués.

- Complications chroniques du diabète :

Les complications chroniques du diabète apparaissent après quelques années et dépendent de la gestion de l'équilibre glycémique du patient. En effet, l'hyperglycémie, en plus des risques aigus de coma, est responsable de complications au niveau de la paroi des vaisseaux. On peut diviser les complications en deux grandes catégories : les macroangiopathies et les microangiopathies.

Les complications de la **microangiopathie** concernent les diabétiques de type 1 et 2. L'altération des petits vaisseaux est une complication caractéristique du diabète et de l'hyperglycémie chronique. Parmi les microangiopathies, on compte la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie.

La **rétinopathie** est une atteinte des vaisseaux capillaires rétiniens. Il s'agit, en général, de la première complication chronique à apparaître. Elle est retrouvée dans 50% des cas après 15 ans d'évolution et plus de 75% des cas après 20 ans. En France, le diabète est la première cause de cécité, avec 6000 personnes devenant aveugles chaque année.

La rétinopathie se développe à bas bruit. Initialement, des lésions mineures, sans conséquences fonctionnelles et sans symptôme apparent, peuvent être repérées au fond d'œil. Elles évoluent ensuite par la mise en place d'une zone d'ischémie et d'exsudats étendus. La baisse de l'acuité visuelle témoigne de lésions avancées (atteinte de la macula) et la prolifération de capillaires rétiniens en réponse à l'ischémie entraîne des conséquences plus graves pouvant mener à la cécité. L'hypertension artérielle est un facteur aggravant de la rétinopathie diabétique. Ainsi, en plus de s'efforcer de maintenir un équilibre glycémique le meilleur possible, une surveillance annuelle par un fond d'œil doit être systématique afin de dépister cette complication le plus tôt possible.

La **néphropathie** est une microangiopathie touchant le glomérule rénal, on parle de glomérulosclérose diabétique. Il s'agit de la lésion rénale la plus spécifique du diabète, elle affecte les propriétés de filtrage des glomérules rénaux.

Elle touche 30 % des diabétiques de type 1 après 35 ans de diabète. En France, la prévalence des diabétiques parmi les personnes hémodialysées est évaluée à au moins 20%.

Elle se caractérise par une protéinurie, une hypertension artérielle, un déclin rapide de la filtration glomérulaire et une augmentation de la créatininémie.

Elle peut être dépistée par le dosage de la microalbuminurie : lorsque la microalbuminurie est entre 3 et 30 mg d'albumine/mmol de créatinine (ou 30 à 300 mg d'albumine/24h) sans être détectable par bandelette urinaire, une réversibilité est possible par contrôle de la glycémie, le contrôle de la tension artérielle et la limitation des apports protéiques alimentaires. En revanche, si elle est détectable par bandelette urinaire, des lésions irréversibles sont déjà présentes. Seul le contrôle parfait de la tension artérielle peut ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale, dont les derniers stades nécessitent dialyse et greffe rénale.

Les **neuropathies** peuvent être isolées ou associées à la rétinopathie et glomérulopathie (on parle de triopathie « œil-pied-rein»). Elle touche les nerfs périphériques et les nerfs du système nerveux autonome. L'hyperglycémie est, une fois de plus, le facteur causal auquel peuvent s'ajouter d'autres facteurs susceptibles d'aggraver tels que l'âge, l'alcoolisme, la grande taille, etc. Ces microangiopathies sont dues à la glucotoxicité sur les *vasa nervorum*. La



neuropathie diabétique se présente chez la plupart des diabétiques de type 1 après 20 ans d'évolution.

Concernant les atteintes périphériques, 80 à 85% des neuropathies diabétiques sont appelées polyneuropathies. Elles se localisent aux extrémités distales « en chaussette », « en gant » ou plus rarement au niveau thoraco-abdominal. Ces neuropathies sensitives se manifestent par des douleurs exacerbées la nuit, avec des sensations (continues ou fulgurantes) d'écrasement ou de brûlures, des paresthésies et dysesthésies (fourmillement, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud).

La conséquence fréquente de la neuropathie sensitive est le « pied diabétique ». En effet, la neuropathie entraîne une hypoesthésie, ainsi, le patient ne ressentira plus la douleur, signe d'alerte très important qui assure une protection contre les ampoules, les brûlures, les durillons, les ongles mal taillés etc. Les troubles trophiques, résultant de la perte de sensibilité aux extrémités, associées à l'absence de perception des traumatismes exposent à de graves complications comme la déformation de l'architecture osseuse du pied et mal perforant avec des complications infectieuses profondes. Le pied insensible devient une porte d'entrée aux plaies chroniques et le risque est d'autant aggravé par la présence d'une artérite des membres inférieurs.

De plus, la neuropathie entraîne une hyperkératose responsable du « mal perforant plantaire ». L'hyperkératose forme des durillons sous les points d'appui plantaires qui vont former des petites pierres dures, blessant le tissu sous-cutané et provoquant la formation de petites poches hydriques. Le liquide, sous tension lors des appuis, dissèque les tissus et forme une chambre de décollement. L'ensemble sèche, se fendille et ouvre la porte à la surinfection, formant un abcès sous-cutané. L'abcès peut toucher l'os, les parties molles ou s'ouvrir à la peau, d'où le terme de mal perforant.

Ces plaies chroniques nécessitent des soins infirmiers quotidiens, sur une très longue période, la décharge du pied pour éviter les appuis, la mise sous antibiothérapie si nécessaire. Associé à l'artériopathie des membres inférieurs, le mal perforant pris en charge trop tardivement peut aboutir à l'amputation d'une partie du pied.

L'atteinte du système nerveux autonome a des conséquences sur le tissu nerveux viscéral et se manifeste par des hypotensions orthostatiques, une tachycardie permanente, une rétention chronique d'urine, des troubles du transit (diarrhées),

des troubles sexuels, une diminution de la perception des signes de l'hypoglycémie. L'amélioration de l'équilibre glycémique reste le principal traitement de ces manifestations.

La **macroangiopathie** diabétique entraîne des complications cardio-vasculaires, elle touche les vaisseaux de moyen et gros calibre allant de l'aorte aux petites artères distales.

**L'athérosclérose** (notamment l'ischémie coronarienne) est devenue la principale cause de décès des diabétiques, avant les comas et les complications infectieuses. Les complications de la microangiopathie sont dues uniquement à l'hyperglycémie mais ce n'est pas le cas pour les complications de la macroangiopathie, l'hyperglycémie intervient en potentialisant les autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme. Le risque de macroangiopathie augmente, cependant, avec le degré d'hyperglycémie chronique. Ainsi, on note une augmentation d'environ 12% du risque d'infarctus du myocarde pour chaque point supplémentaire d'HbA1c. De plus, le risque d'AVC est 1,6 fois plus élevé pour un diabétique que pour un individu sain.

Une conséquence importante de l'athérosclérose diabétique est l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Le patient diabétique a un risque dix fois plus élevé que le reste de la population de développer une AOMI. Il s'agit d'une affection généralement douloureuse, se manifestant par une claudication intermittente. Toutefois, chez le diabétique, elle est souvent associée à la neuropathie qui la rend fréquemment indolore et retarde beaucoup le diagnostic. Le dernier stade de cette pathologie comprend une détérioration de l'état de la jambe avec des ulcérations et une gangrène nécessitant l'amputation.

Les complications chroniques du diabète sont donc causées par l'hyperglycémie chronique et la prévalence de ces complications augmente avec la présence de facteurs de risque cardiovasculaires.

La prévention passe par le maintien correct de l'équilibre glycémique, de manière quotidienne avec l'autosurveillance glycémique (ASG) et la surveillance du respect des objectifs d'HbA1c réalisée tous les 3 mois.

Le dépistage des complications doit être systématiquement réalisé une fois par an au minimum, avec une surveillance de la fonction rénale (microalbuminurie, créatininémie, calcul de la clairance rénale), la recherche de facteurs de risque cardiovasculaires (bilan lipidique, ECG et contrôle de la tension artérielle) et la réalisation d'un fond d'œil chez un ophtalmologue.

### *b. Surveillance et prévention par l'ASG*

L'autosurveillance glycémique (ASG) est le principe selon lequel le patient diabétique contrôle lui-même sa glycémie, à son domicile. Elle est réalisée à l'aide d'un dispositif comprenant un lecteur de glycémie avec des bandelettes et des lancettes, si on mesure la glycémie capillaire, ou des capteurs sous-cutanés, si on mesure la concentration de glucose interstitiel (on parle alors plus précisément d'autosurveillance du diabète ou autocontrôle du glucose interstitiel).

Traditionnellement, on utilise des lancettes et bandelettes : le patient se pique le bout du doigt avec la lancette et extrait une petite goutte de sang qu'il va déposer sur une bandelette préalablement insérée dans le lecteur. La goutte de sang va remonter par capillarité dans la bandelette et quelques secondes plus tard, le lecteur affiche la glycémie (en général en g/L). Dernièrement, ont été mis sur le marché, les capteurs FreeStyle Libre® qui s'implantent en sous-cutané et sont lus en scannant par le lecteur qui affiche le taux de glucose équivalent à la glycémie.

L'intérêt de l'ASG est double, il permet d'une part de détecter rapidement une hypo ou une hyperglycémie, et d'autre part, d'améliorer l'équilibre glycémique et l'observance des traitements lorsqu'elle est intégrée dans une démarche thérapeutique. Le maintien de l'équilibre glycémique est primordial dans la prise en charge d'un patient diabétique car c'est un paramètre qui, lorsqu'il est maîtrisé, peut éviter et retarder les complications de la maladie.

Il est important que l'ASG soit systématique et pluriquotidienne chez un diabétique de type 1 et seulement limitée à certains patients, selon la situation clinique, diabétiques de type 2. Elle s'inscrit toujours dans une démarche d'éducation du patient. Elle ne doit jamais être effectuée passivement, n'entraînant pas de mesures thérapeutiques immédiates car elle est alors source d'angoisse et de

stress pour le patient, qui, dans ce cas, ne peut pas intervenir pour changer la situation.

L'ASG dépend, plus que du type de diabète, du traitement que suit le patient. En effet, si le patient est sous insulinothérapie intensive, il est nécessaire de réaliser au minimum quatre ASG par jour : avant chaque repas et avant de se coucher ; soit avant chaque injection d'insuline. Le patient suit une éducation, auprès de personnel formé qui va lui expliquer toutes les bonnes pratiques d'ASG, en passant par l'hygiène et la gestion des déchets. Il va aussi apprendre à interpréter les résultats et agir en conséquence.

Ainsi, tous les patients diabétiques de type 1, obligatoirement traités par insulinothérapie, doivent effectuer ce schéma d'ASG, tout comme certains patients diabétiques de type 2 qui peuvent également être traités par insulinothérapie intensifiée.

La pratique ASG varie en fonction du type de diabète et les objectifs attendus ne sont pas les mêmes en fonction des situations cliniques.

<b>Indications dans le diabète de type 2</b>	<b>Rythme d'ASG suggéré (dans les cas où cette surveillance est indiquée)</b>
<b>Insulinothérapie en cours</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Au moins 4 par jour si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour</li><li>■ 2 à 4 par jour si elle n'en comprend qu'une</li></ul> Objectifs glycémiques : <ul style="list-style-type: none"><li>• avant les repas, 70 à 120 mg/dL ;</li><li>• en post-prandial (2 heures après le repas) : &lt; 180 mg/dL.</li></ul>
<b>Insulinothérapie prévue à court ou moyen terme</b>	■ 2 à 4 par jour
<b>Traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique</b>	■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum comme outil d'éducation du patient, pour démontrer l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement médicamenteux.
<b>Traitement par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques)</b>	■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum ASG à réaliser au moins deux jours par semaine, à des moments différents de la journée, pour affirmer une hypoglycémie et adapter si besoin la posologie des médicaments.

Figure 4 : Recommandations de la HAS concernant l'ASG chez les patients diabétiques de type 2 (2011). D'après (23).

### *c. Pratique de l'ASG et freins à son observance*

Peu d'études ont été réalisées en France concernant la pratique de l'ASG chez les patients diabétiques. La dernière en date a été réalisée en 2014 par B. Guerci et al, et avant elle, l'étude Entred 2001-2002. A presque 10 ans d'écart, les deux études démontrent que l'ASG n'est, en général, toujours pas une pratique réalisée conformément aux recommandations.

L'enquête nationale de 2014, publiée en 2017 dans le journal Santé Publique et réalisée auprès de 449 patients diabétiques, a mis en évidence que parmi les 85 patients diabétiques de type 1 sous insulinothérapie, seuls 29,8% des patients pratiquent l'ASG telle qu'elle leur a été recommandée. Et parmi les 121 patients diabétiques de type 2, également sous insuline à plusieurs injections par jour, seuls 36,4% suivent l'ASG chaque jour de la semaine telle qu'elle a été prescrite. On note, dans cette étude, que l'observance de l'ASG s'améliore avec la diminution de nombre d'ASG à réaliser chaque jour ou chaque semaine.

Concernant la qualité de la mesure, les patients se montraient plutôt observants sur le lavage des mains avant chaque prélèvement, l'utilisation d'une nouvelle lancette à chaque nouvelle ASG et l'attention portée à la taille de la goutte de sang. En revanche, ils portaient beaucoup moins d'attention à la vérification de la date de péremption des bandelettes.

L'autonomie et la connaissance des patients ont également été évaluées. Dans 88,4 à 93,2% des cas selon les groupes, le patient déclarait réaliser seul son ASG, dans le reste des cas, il était assisté d'un proche ou d'une infirmière. On n'observe quasiment aucune différence entre les patients qui ont tous reçus une formation et une explication sur la manière de réaliser l'ASG. En revanche, les objectifs glycémiques à jeun et d'HbA1c étaient loin d'être connus par tous : 68,6 à 81% des patients connaissent leurs objectifs de glycémie à jeun et 70,4% des patients diabétiques de type 1 contre 44,9 à 49,7% des diabétiques de type 2 sous insuline connaissent leurs objectifs d'HbA1c.

Concernant la satisfaction, les difficultés et l'impact sur la vie quotidienne, en général les patients de l'étude étaient satisfaits de leur lecteur. Entre 2,5 et 11,9% des patients éprouvaient des difficultés, techniques la plupart du temps, avec

l'utilisation du lecteur et l'obtention de résultats discordants. Peu de patients disaient appréhender la piqûre nécessaire pour la glycémie. On relève cependant un résultat de 15% des patients dans le groupe des diabétiques de type 2 sous glinides ou sulfamides et 16% dans le groupe des diabétiques de type 2 sous insuline basal-bolus. Quant à l'impact sur la vie quotidienne, il a été jugé important par 20% des patients diabétiques de type 1 même si en moyenne sur l'ensemble des patients ayant répondu à l'étude il atteint seulement 10%. Entre 85,7 et 98,8% des patients réalisaient l'acte d'autosurveillance sans gêne devant leur famille mais ce pourcentage chute quand il s'agit de le réaliser devant les amis (41,9 à 56,3%) et encore plus devant les collègues de travail (16,9 à 24,4%).

Les freins à l'observance de l'autosurveillance glycémique sont multiples et s'ajoutent les uns aux autres. Le poids de se piquer le bout des doigts au minimum 3 à 4 fois par jour, sans compter les multiples injections d'insuline, chaque jour de sa vie est très lourd à porter. Les chiffres des études le montrent, puisque plus le nombre d'ASG à réaliser par jour ou par semaine diminue, plus les patients respectent les recommandations. Entrent également en compte les croyances personnelles et les ressentis émotionnels des patients, leviers motivationnels très complexes, qui même chez des patients parfaitement éduqués, entraînent un manque de motivation et de confiance en soi.

L'accumulation des contraintes liées à l'ASG (douleur, perte de sensibilité, répétition de l'action, attention constante nécessaire, interprétation des résultats, attention portée à la nourriture et aux boissons, etc) entraîne une lassitude palpable chez les patients, en particulier pour les diabétiques de type 1 généralement diagnostiqués jeunes, devant se contrôler quatre à cinq fois par jour quoiqu'ils fassent et où qu'ils soient.

L'exposition en tant que personne malade devant les amis ou les collègues de travail est également un poids considérable, tant pour ceux qui choisissent de l'assumer, que pour ceux qui préfèrent le cacher et s'isoler pour se contrôler et s'injecter l'insuline.

Ainsi, l'innovation apportée par la mesure flash du glucose interstitiel est une alternative révolutionnaire pour les patients dont le quotidien est rythmé par la surveillance de leur diabète.

## **Chapitre 2 : Alternative à la glycémie capillaire sur le marché actuel, le dispositif FreeStyle Libre® des laboratoires Abbott.**

### 1. Les laboratoires Abbott et le dispositif FreeStyle Libre®

D'après (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31).

#### *a. Présentation du laboratoire et mise sur le marché du FreeStyle Libre ®*

Les laboratoires Abbott ont vu le jour en 1888, dans l'arrière boutique de la pharmacie du Dr Wallace C. Abbott, à Chicago, où le médecin entreprit la production de granules médicinaux « alcaloïdes » à partir de plantes. Il créa, en 1894, l'entreprise *Abbott Alkaloidal Compagny*, il s'agit alors de la première maison d'édition médicale et d'un laboratoire fabricant de médicaments. L'évolution de la compagnie est rapide, dès 1907, elle s'étend au delà des frontières américaines avec l'ouverture d'un bureau à Londres. Dans les années 1920, le laboratoire s'investit dans la recherche et la production d'une longue série d'anesthésiques qui se soldera en 1935 par l'introduction du Pentothal, l'anesthésique principalement utilisé dans le monde à cette période. En 1964, le laboratoire, par l'acquisition de *M&R Dietetics*, devient leader sur le marché de la nutrition. Par la suite Abbott se développera dans le domaine de l'analyse, du diagnostic et de l'immunologie, nous pouvons notamment citer en 2002 l'approbation par la FDA de l'Humira®, premier anticorps monoclonal humain. En 2006, la firme lance le stent à libération de principe actif Xience V® ; en 2013, elle crée, à partir de son ancienne activité pharmaceutique brevetée, le laboratoire AbbVie. Aujourd'hui, Abbott est présidé par Miles D. White (depuis 1999), compte 99 000 employés à travers plus de 150 pays dans le monde.

Quant au dispositif Freestyle Libre®, technologie Flash d'autosurveillance du glucose en continu, qui nous intéresse ici, il sera lancé en 2014.





*Illustration 3 : Kit Freestyle Libre® Abbott.*

Le kit complet du Freestyle Libre® comprend deux kits : un kit de lecture et un kit de mesure. Le kit de lecture comprend un lecteur Freestyle libre pouvant scanner le capteur par une liaison sans fil, un câble USB, un adaptateur électrique, un guide démarrage rapide, un manuel d'utilisation. Le kit de mesure contient un capteur rond de petite taille (35mm x 5mm) destiné à être appliqué en sous-cutané et scanné par le lecteur, un applicateur de capteur, une lingette imprégnée d'alcool et la notice du produit.



*Illustration 4 : Lecteur et capteurs Freestyle Libre® Abbott*

Il faut préciser que le lecteur FreeStyle Libre® fonctionne également avec les électrodes (des bandelettes) de dosage de glycémique et de cétonémie Freestyle Optium®, cela permet au patient d'utiliser les différentes méthodes de suivi avec un seul et même appareil.

### *b. Mesure du glucose en continu et mesure flash du glucose*

Actuellement, il existe deux types de systèmes mesurant le glucose interstitiel : les CGM (Continuous Glucose Monitoring) et les FGM (Flash Glucose Monitoring).

Avec un système **CGM**, le patient a un capteur implanté en sous-cutané qui mesure de manière continue le taux de glucose interstitiel, les données sont

recueillies par un émetteur qui les envoie à un récepteur (lecteur/Smartphone/pompe à insuline). La transmission des informations se fait en continu. Nous pouvons citer par exemple : le Dexcom G4®, le FreeStyle Navigator®, le Guardian Connect® qui ont comme récepteur un lecteur ou une application Smartphone. Les dispositifs Animas® ou MiniMed® sont eux reliés à une pompe à insuline. Ces dispositifs nécessitent une calibration manuelle réalisée par le patient.

Un système **FGM** comme le FreeStyle Libre® présente lui aussi un capteur qui mesure en continu, un émetteur et un récepteur. Les trois différences majeures que l'on va retrouver avec le dispositif FreeStyle Libre® sont les suivantes :

- le capteur et l'émetteur sont groupés en un seul élément que l'on appelle également capteur ;
- la calibration du système est faite de manière industrielle lors de la fabrication, aucune intervention du patient n'est nécessaire : le dispositif est prêt à l'emploi ;
- la transmission entre l'émetteur et le récepteur est dite « flash », elle ne se fait pas en continu comme dans le cas des CGM mais il faut scanner le capteur pour recueillir les données mesurées en continu.

## 2. Utilisation du dispositif par les patients

D'après (29), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38).

### *a. Pose et retrait du capteur*

On trouve sur internet de très nombreuses vidéos explicatives et tutoriels réalisés par le laboratoire Abbott ou par des patients diabétiques eux-mêmes.

Nous proposons ici d'illustrer les étapes de la pose du capteur grâce à des images issues de la vidéo disponible sur le site du laboratoire Abbott.



En haut et à l'arrière de votre bras, passez la lingette désinfectante sur le site où vous voulez poser votre capteur.



Ouvrez ensuite la boîte contenant le capteur en retirant l'opercule de protection.



Enlever l'applicateur de son capuchon en le dévissant.

*Illustration 5 : Pose du capteur Freestyle - désinfection de la peau, ouverture du matériel (32)*

Le capteur est fait pour être appliqué au niveau du bras, dans une zone peu sollicitée lors des activités quotidiennes. Il est préférable de choisir une zone plane sans flexion ni plissement, l'arrière du bras est la zone indiquée. Il vaut mieux changer d'endroit tous les 14 jours pour éviter les irritations. De plus, il faut éviter de poser le capteur sur un grain de beauté, une verrue, une cicatrice, une vergeture, une grosseur ou un tatouage. Il est également important que le capteur soit au minimum à 2,5 cm de distance du site d'injection de l'insuline. Pour les patients avec une forte pilosité, il est recommandé d'épiler la zone avant l'application, les poils ne permettant pas une bonne adhésion du capteur à la peau.

Pour préparer sa peau, le patient doit la désinfecter avec la lingette imbibée d'alcool fournie dans le kit et laisser sécher à l'air libre sans souffler dessus avant d'appliquer le capteur. Cependant, il se peut que pour les patients ayant la peau grasse ou humide, cela ne suffise pas. Pour les peaux à tendance grasse, il est recommandé de laver la zone à l'eau et au savon puis de la sécher avant la désinfection, il ne faut pas appliquer de crème hydratante, lotion ou autre cosmétique. Pour les patients qui ont une tendance à avoir la peau humide, il faut bien sécher la peau puis passer la lingette imbibée d'alcool et laisser sécher sans souffler dessus.



Pour fixer le capteur sur l'applicateur, venez positionner l'applicateur au-dessus du capteur.



Alignez les deux marques sombres.



Enfoncez fermement l'applicateur jusqu'à rencontrer une butée.  
Retirer alors l'applicateur.

*Illustration 6 : Pose du capteur Freestyle - assemblage capteur et applicateur (32)*

Si l'emballage du capteur ou de l'applicateur est endommagé, il ne doit pas être utilisé, même chose si la date de péremption est dépassée.



Venez vous positionner au niveau de la zone que vous avez précédemment désinfectée.



Appuyez fermement sur l'applicateur pour insérer le capteur dans votre bras. L'applicateur contient une aiguille guide qui va permettre l'implantation du cathéter en sous-cutané.



Retirer délicatement l'applicateur et vérifiez que le capteur a bien adhéré à votre peau en passant doucement votre doigt sur l'adhésif.

*Illustration 7 : Pose du capteur Freestyle (32)*



Allumez le lecteur, appuyez sur « démarrer le nouveau capteur ». Scannez le capteur, il émet un « bip ».

Le capteur sera effectif 60 minutes plus tard pour la première lecture.

*Illustration 8 : Pose du capteur Freestyle - démarrage du capteur (32)*

Au bout de 14 jours d'utilisation, le lecteur indique que le capteur est obsolète et qu'il faut le changer.

Pour retirer le capteur, il faut commencer par tirer sur le bord de l'adhésif et détacher le capteur lentement mais en un seul mouvement. Il est possible et même conseillé d'utiliser de l'huile pour bébé appliquée sur un coton pour favoriser le décollement. Le capteur usagé ne peut être mélangé avec les déchets DASRI. Il est recommandé de le mettre dans la boîte contenant le nouveau capteur et de se renseigner sur les réglementations locales en vigueur concernant l'élimination des

déchets électroniques, piles, objets pointus et matériaux potentiellement exposés aux fluides corporels.

Il est possible de présenter des résidus d'adhésif sur la peau que l'on peut enlever avec de l'eau chaude savonneuse ou un dissolvant, une solution alcoolique indiquée dans le décolllement des adhésifs.

Le capteur suivant sera appliqué sur un site différent de celui du retrait.

### *b. Prise de mesure et usage quotidien*

Le capteur a une plage de résultats du taux de glucose entre 40 et 500 mg/mL et le lecteur a une plage de dosage de la glycémie entre 20 et 500 mg/dL et une plage de dosage de la cétonémie entre 0,0 et 8,0 mmol/L.

Pour lire son taux de glucose, le patient doit effectuer une manipulation beaucoup plus simple qu'avec des lancettes et bandelettes. On commence par allumer le lecteur en appuyant sur le bouton d'accueil, puis on touche sur l'écran « vérifier le glucose », on approche ensuite le lecteur à moins de 4 cm du capteur. Le lecteur émet alors un « bip » (si les sons sont activés) lorsque le scan est bien effectif. Les vêtements ne représentent pas un obstacle à la lecture du capteur.

Le patient peut ensuite consulter son taux de glucose qui s'affiche comme sur l'illustration suivante.



*Illustration 9 : Lecture du taux de glucose (34).*

Lors de la lecture du capteur, le lecteur affiche différentes informations : le taux actuel de glucose, la flèche de tendance du glucose et un historique des 8 dernières heures. En effet, le capteur mesure toutes les minutes et relève les mesures toutes les 15 minutes, et enregistre ces informations pendant 8 heures. La

bande bleue retrouvée sur le graphique de l'historique représente la plage cible de taux de glucose.

L'orientation des flèches de tendance permet de savoir si le glucose est en train de varier brutalement ou pas. Lorsque le taux de glucose se modifie lentement, on verra apparaître la flèche →. Si des variations significatives (1 à 2 mg/dL par minutes) du taux de glucose sont en cours, on verra les symboles : ↗ en cas d'augmentation ou ↘ en cas de diminution. Pour des variations rapides et plus brutales (> 2 mg/dL par minute), on observera les flèches ↑ ou ↓.

D'autres messages ou signaux peuvent apparaître lors de la lecture, notamment les symboles HI si le taux de glucose est supérieur ou égal à 500 mg/dL ou LO si le taux est inférieur ou égal à 40 mg/dL. Dans ce cas, il est conseillé de contrôler de nouveau et de contacter son médecin si on obtient le même résultat.

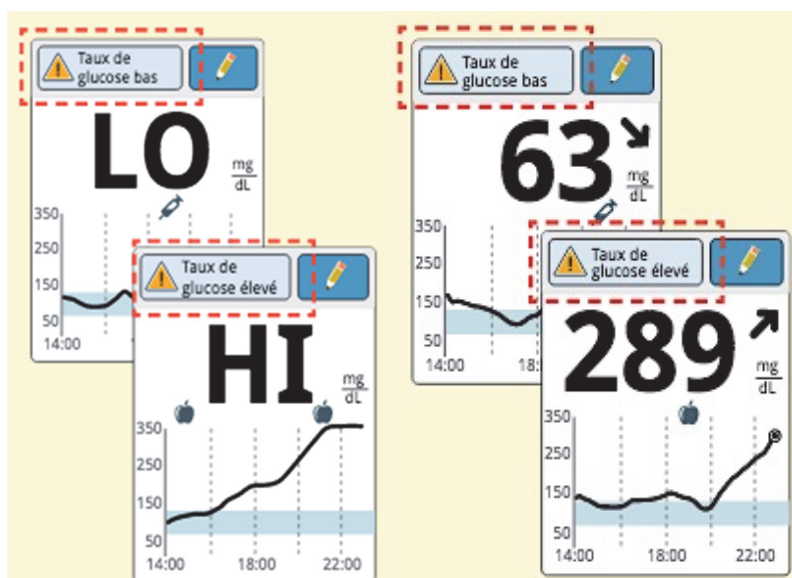


Illustration 10 : Lecture du capteur - Taux de glucose hors cible (34)

Le lecteur affiche en toute lettre des messages tels que « taux de glucose bas » ou « taux de glucose élevé » à partir du moment où le taux est supérieur à 240 mg/dL ou inférieur à 70 mg/dL ou s'il est anticipé que le taux sera dans ces tranches-là dans les 15 minutes à venir. En touchant le message, le patient peut obtenir plus d'informations et programmer un rappel pour vérifier son glucose un peu plus tard.

L'utilisateur peut aussi entrer un commentaire lors de sa prise de mesure comme une prise de nourriture, de médicaments, une injection d'insuline, etc. Ces remarques seront enregistrées et apparaîtront dans le carnet d'autosurveillance.

La mesure de la glycémie et celle de la cétonémie peuvent également être réalisées avec le lecteur Freestyle Libre via les bandelettes (électrodes) Freestyle. Il est conseillé de mesurer sa glycémie lorsque le taux de glucose ne correspond



pas à l'état dans lequel se trouve le patient ou lorsque le taux de glucose est faible. La mesure de la cétonémie est conseillée lorsque le patient est malade, lorsque le taux de glucose est supérieur à 240 mg/dL et quand le patient sent qu'il a besoin de le contrôler. Ces mesures sont également enregistrées dans le carnet d'autosurveillance et peuvent aussi être commentées par le patient ; elles sont représentées par une goutte de sang sur l'historique des mesures. Lors de l'affichage des résultats, les mêmes indicateurs (HI ou LO) et messages (taux de glucose bas ou élevé), que pour la lecture du capteur, peuvent apparaître.



*Illustration 11 : Glycémie et cétonémie via le lecteur Freestyle Libre (34)*

Durant le port du capteur au quotidien, même si ce système permet de vivre plutôt librement, il y a des précautions à prendre lors des activités quotidiennes, telles que :

- éviter, faire attention aux cadres de portes et aux sangles (ceintures de sécurité, sac à main...) qui peuvent entraîner le décolllement du capteur ;
- concernant le capteur et l'adhésif du capteur, ne pas tirer sur le capteur ni sur l'adhésif même s'il commence à se décoller ;
- lors de l'habillement, procéder avec prudence pour ne pas heurter ou tirer sur le capteur ; de même, éviter les vêtements trop serrés au niveau des manches ;
- le capteur peut passer sous l'eau, cependant, il ne faut pas l'immerger à plus d'un mètre de profondeur ni pendant plus de 30 minutes ;
- lors de la pratique de sport, si elle est intense, le mieux est d'appliquer un film protecteur sur la peau avant la pose du capteur (cela évite le contact de l'adhésif à la peau humide qui provoquerait son décolllement).

### c. Manipulation du logiciel

Le logiciel Freestyle Libre permet de réaliser de nombreuses manipulations, directement sur le lecteur, via une application ou sur un ordinateur en branchant le lecteur sur un port USB.

- Consulter son historique :

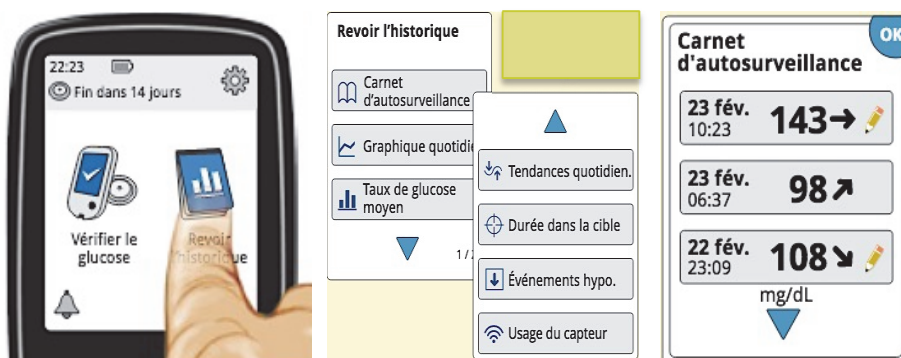


Illustration 12 : Consultation de l'historique 1 (34)

Le patient allume son lecteur en appuyant sur le bouton d'accueil, et touche ensuite l'icône « revoir historique ». Différentes options sont alors possibles :

- consulter son carnet d'autosurveillance : il contient toutes les saisies qui ont été réalisées en scannant le capteur ou en dosant la glycémie ou cétonémie. Les remarques ajoutées par le patient sont également visibles. Il est possible de modifier ou ajouter des remarques.

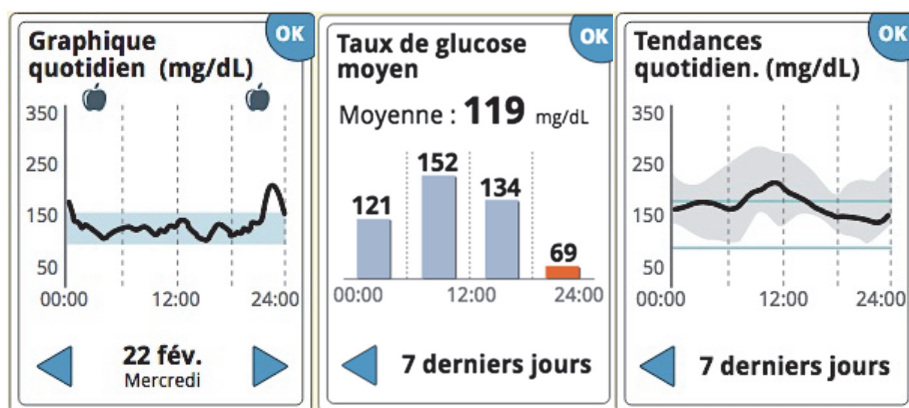


Illustration 13 : Consultation de l'historique 2 (34)

- visualiser son graphique quotidien : ce graphique permet de visualiser les résultats quotidiens de taux de glucose. Les commentaires et symboles ajoutés par le patient sont visibles, moment des repas, activité physique, injection d'insuline rapide etc. Le graphique n'affiche les résultats que jusqu'à 350 mg/mL, tous les taux de glucose supérieurs sont affichés à 350 mg/mL.

- voir son taux moyen de glucose : sous forme de diagramme en bâtons, le patient peut visualiser son taux moyen sur des périodes de 6 heures. Un code couleur est en place, les résultats dans la cible sont en bleu, ceux en dehors de la cible sont en rouge.

- les tendances quotidiennes : également sous forme de graphique. Cette option permet de visualiser la tendance et la variabilité des concentrations mesurées. On peut y voir une ligne noire épaisse indiquant la médiane et un ombre grise correspondant à une plage des résultats du capteur. Cette option nécessite au moins 5 jours de données de taux de glucose.

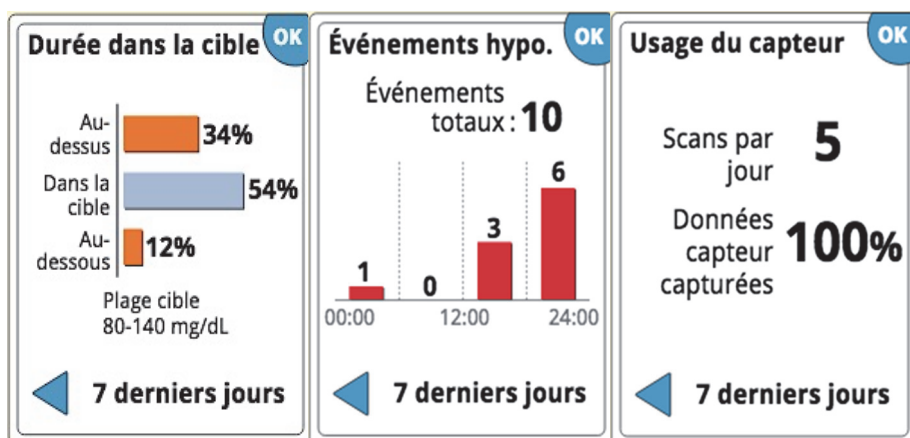


Illustration 14 : Consultation de l'historique 3 (34)

- les durées pendant lesquelles le patient avait ses taux dans la zone cible ou pas : sous forme de diagramme en bâtons indiquant en pourcentage le temps pendant lequel les résultats de taux étaient au-dessus, en-dessous ou dans la zone cible.

- les événements d'hypoglycémie : sous forme d'histogramme, on peut visualiser le nombre d'épisodes d'hypoglycémie (lorsque le capteur mesure un taux de glucose inférieur à 70 mg/mL pendant plus de 15 minutes consécutives) au cours des quatre périodes de 6 heures de la journée.

- le nombre de fois qu'il a utilisé son capteur : cette option permet d'informer le patient sur la fréquence à laquelle il se contrôle chaque jour.

- Paramétrer des rappels :

A partir de l'écran d'accueil, en touchant le symbole de la clochette, il est possible pour le patient de paramétrer des rappels pour s'aider à se rappeler de vérifier son taux de glucose ou d'injecter son insuline.

- Calculateur d'insuline à action rapide :

Ce calculateur est une fonction facultative, bloquée par un code d'accès, réservée aux professionnels de santé qui peuvent paramétrer le calculateur pour les patients. Le calculateur ne peut être utilisé que suite à une mesure de glycémie capillaire au bout du doigt. Il suggère le nombre d'unités d'insuline à action rapide que le patient doit s'injecter, il prend en compte plusieurs paramètres comme la date, l'heure, les quantités de nourriture ingérées, les maladies, l'exercice physique qui doivent être bien enregistrés sous peine de proposer des doses d'insuline inadaptées et dangereuses pour le patient.

Le paramétrage peut être programmé en « facile » : le patient indique quel repas il s'apprête à consommer (petit déjeuner, déjeuner, dîner, pas de repas) ou programmé en « avancé » : dans ce cas, le patient calcule les glucides en grammes ou en portions.



Illustration 15 : Paramétrage et calcul des unités d'insuline (34)

Après la mesure et le renseignement de la quantité de glucides, le calculateur propose une dose d'insuline que l'utilisateur peut ajuster s'il le souhaite. En touchant le symbole « i », on obtient le détail du calcul de la dose.

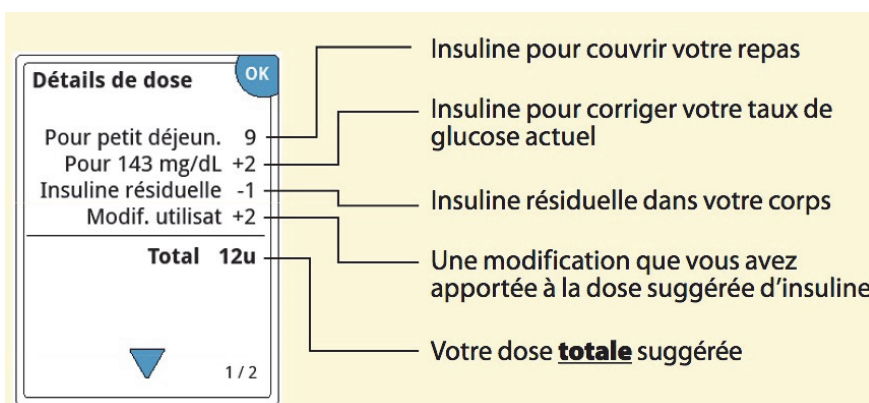


Illustration 16 :  
Détail du calcul de la dose d'insuline (34)

L'utilisateur valide et enregistre la dose qu'il s'injecte. En complément de l'enregistrement des doses injectées, une option indiquant la quantité d'insuline résiduelle dans l'organisme peut également être activée.

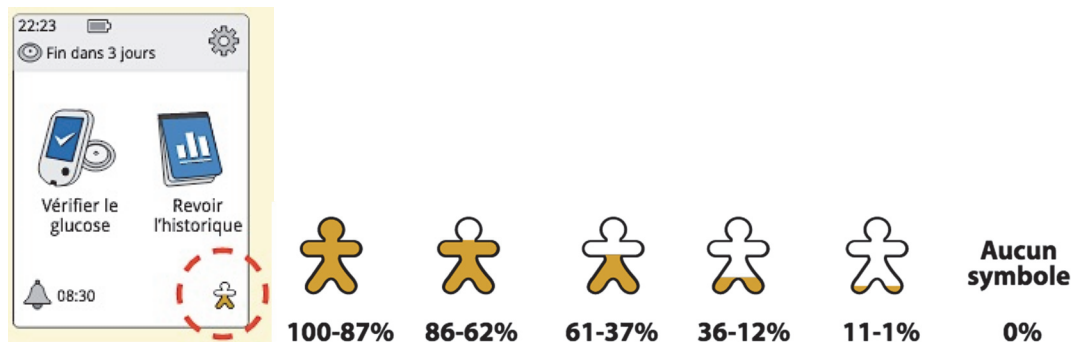


Illustration 17 : Estimation de la quantité d'insuline résiduelle (34)

- Réglages divers du lecteur :

Sur l'écran d'accueil, le symbole en forme de roue dentée permet d'accéder aux paramètres. Le patient peut ainsi modifier les sons, les plages cibles, les tests effectués à l'aide de la solution de contrôle, la date et l'heure, la langue, l'état du système, les paramètres du calculateur, les options professionnelles accessibles uniquement par les professionnels de santé.

- Les options professionnelles :

Elles sont protégées par un code d'accès. A partir de ces options, deux paramétrages peuvent être réalisés : les incréments de doses d'insuline utilisés par calculateur des doses d'insuline et le calculateur de dose.

L'incrément de dose est paramétré à l'unité ou à la demi-unité ; s'il est paramétré à l'unité, le calculateur arrondi à l'unité supérieure.

Le calculateur des doses d'insuline se base sur la formule présentée dans l'illustration suivante.



Pour paramétrer le calculateur de dose, il faut absolument que l'heure soit correctement enregistrée sur le lecteur ; au risque de calculer des doses incorrectes si ce n'est pas le cas. De même, toute dose d'insuline injectée par le patient doit être précisément renseignée afin que les calculs soient justes.

Si on choisit de paramétrer en « mode facile » le calculateur d'insuline, il faut être en mesure de renseigner les doses d'insuline rapide à injecter au moment des différents repas, la plage cible du taux de glucose et le facteur de correction de son patient.

La *cible glycémique corrigée* est la plage cible des valeurs de glycémie souhaitées avant les repas, elle peut aussi être une valeur fixe et unique.

Le *facteur de correction* permet d'ajouter ou pas de l'insuline rapide pour corriger la glycémie lorsqu'elle est en dehors de la plage cible. En exemple, si 1 unité d'insuline diminue la glycémie de 40 mg/dL, alors le facteur de correction est de 40. Il n'est pas obligatoire de paramétrer un facteur de correction ; dans ce cas, le calculateur n'inclut que les doses des repas et l'insuline résiduelle n'est pas suivie ni calculée.

Le logiciel calcule l'estimation de l'insuline résiduelle en se basant sur une durée d'action de 4 heures à partir du moment de la dernière dose injectée. Les doses injectées et le facteur de correction sont pris en compte dans le suivi de l'insuline résiduelle. Ainsi, en fonction du temps écoulé entre deux doses d'insuline, le calculateur intègre ou non le facteur de correction et inclut l'insuline résiduelle dans son calcul.

Si le calcul de la dose d'insuline intervient entre 0 et 2 heures après la précédente injection, seule la dose de repas sera comprise dans la suggestion de dose, on ne soustrait pas la quantité d'insuline résiduelle et on n'ajoute pas de facteur de correction, même si la glycémie est en dehors de la zone cible. On considère que la dernière injection d'insuline n'est pas encore arrivée à son pic d'action donc il y a un risque d'accumulation d'insuline qui provoquerait une hypoglycémie par la suite. En revanche, si le calcul se fait entre 2 et 4 heures après la dernière injection, l'insuline résiduelle sera soustraite de la dose suggérée.

Pour paramétrer le calculateur en « mode avancé », on choisit de quantifier la quantité de glucides en portions ou en grammes. Que l'on choisisse l'un ou l'autre, il faut être en mesure de donner un *ratio insuline/glucides* : 1 unité d'insuline à action rapide pour X grammes ou Y portions de glucides ; pour les portions, il faut définir la quantité de glucides comprise dans une portion. Pour les deux options, il est possible de paramétrer un ratio différent en fonction du moment de la journée.

Comme pour le « mode facile », on paramètrera la *cible glycémique corrigée* et le *facteur de correction* ; ce dernier peut aussi varier en fonction de la tranche horaire de la journée.

A la différence du « mode facile », on peut, ici, choisir la *durée de l'insuline rapide* (de 3 à 8 heures) qui permettra l'estimation de l'insuline résiduelle. Si on souhaite faire une injection moins de 2 heures après la dernière insuline rapide, le calculateur ne soustraira pas l'insuline résiduelle, car, comme pour le « mode facile », une correction supplémentaire risquerait d'amener à une accumulation d'insuline. Au-delà de 2 heures d'intervalle, le calculateur prendra en compte l'insuline résiduelle.

Le calculateur d'insuline estime la quantité d'insuline résiduelle selon un modèle curviligne (cf. figure ci-après).

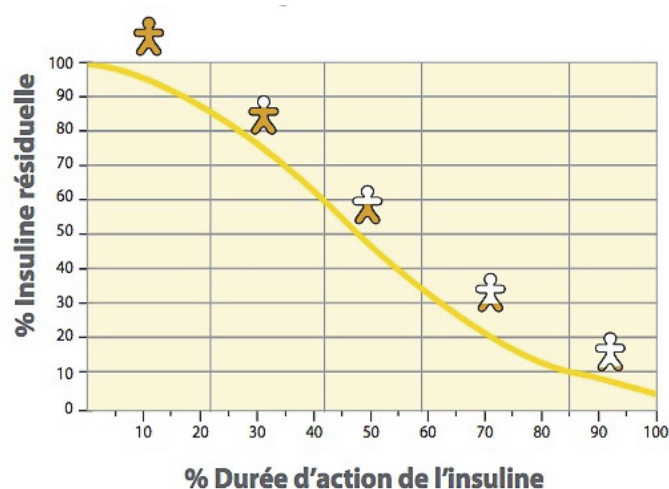


Figure 5 : Modèle curviligne de l'insuline résiduelle, d'après (10).

#### d. Gestion des déchets

Actuellement, sur le manuel d'utilisation édité par Abbott, nous pouvons lire concernant l'élimination des équipements : « Ce produit doit être éliminé conformément à toutes les réglementations locales en vigueur liées à l'élimination des équipements électroniques, des piles, des objets pointus et des matériaux potentiellement exposés aux fluides corporels. Contactez le service clients pour obtenir davantage d'informations sur l'élimination appropriée des composants du système. ». La réalité est que la gestion de l'élimination des déchets n'a pas été une priorité lors de la commercialisation du dispositif Freestyle Libre®, et aujourd'hui alors qu'il est commercialisé et largement utilisé en France et en Europe, de nombreux pays n'ont pas de solutions à apporter, pour le moment, à cette problématique.

En effet, l'applicateur du capteur est constitué d'une aiguille, permettant l'insertion du cathéter en sous-cutané, et de matière plastique ; il s'agit donc d'un dispositif exposé aux liquides biologiques. L'applicateur sera jeté et incinéré avec les déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI) dans les boîtes jaunes prévues à cet effet.

Pour le capteur, en revanche, les choses se compliquent car nous avons à la fois, un cathéter placé en sous-cutané, en contact avec le liquide interstitiel, exposé aux fluides biologiques, qui est un déchet DASRI ; et une partie « capteur-émetteur » électronique correspondant une pile, devant être éliminée par un autre circuit. Il faudrait que les dispositifs soient expédiés dans une usine de traitement qui séparerait la pile et le cathéter afin de les envoyer chacun dans le circuit de destruction approprié. Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande la mise en place d'un circuit d'élimination parallèle appelé « DASRI complexes ».

Ainsi, en attendant de trouver une solution, il est recommandé aux patients de ne pas jeter leurs capteurs usagés avec les déchets ménagers, ni avec les DASRI, mais de les conserver dans une boîte jusqu'à ce que l'on soit en capacité de gérer leur destruction. L'idée serait, soit de mettre à disposition des patients des enveloppes épaisses et pré-timbrées permettant l'envoi directement à l'usine de traitement, soit de créer un circuit d'élimination via les officines dans lesquelles les patients rapporteraient leurs capteurs dans un conditionnement fourni par le laboratoire. Les laboratoires Abbott se sont engagés à trouver une solution, une étude pilote est actuellement en cours dans le nord de la France, où différents tests sont effectués.

Actuellement, aucune société n'est capable de séparer les piles du reste et aucun pays ne s'est occupé de cette problématique. La France est précurseur dans ce domaine.



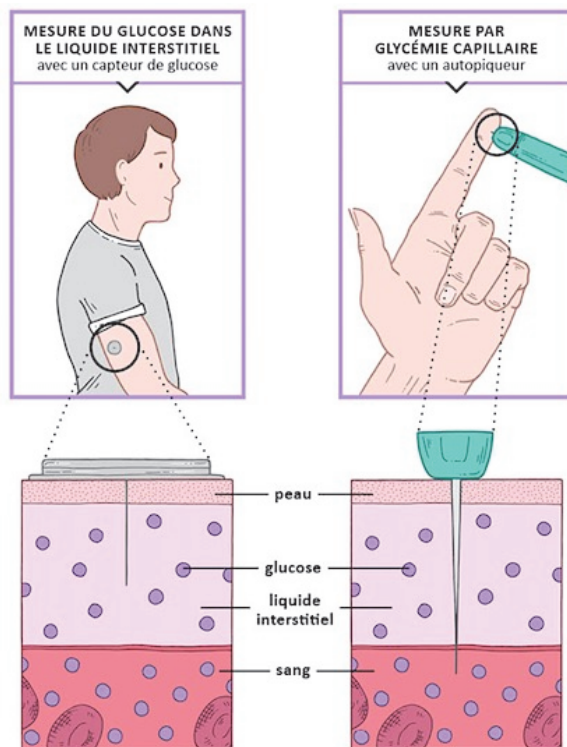
### 3. Fonctionnement du dispositif

D'après (39), (40), (41), (42), (43), (44).

#### a. *Taux de glucose interstitiel*

Jusqu'à présent, les patients diabétiques utilisaient la glycémie capillaire pour effectuer leur ASG. Le protocole consiste à se piquer le bout du doigt avec un stylo autopiqueur ou une lancette, faire une pression sur le bout du doigt pour faire sortir une petite goutte de sang que l'on dépose ensuite au bout d'une bandelette branchée sur un lecteur de glycémie. La goutte de sang s'étale alors sur la bandelette par capillarité et le lecteur affiche la glycémie capillaire. Le milieu de prélèvement est donc veineux.

Ce qui change complètement avec le capteur est justement que le milieu de prélèvement n'est plus veineux mais interstitiel, en sous-cutané.



*Illustration 18 : Différents milieux étudiés pour l'ASG. D'après (40).*

Dans des conditions physiologiques les concentrations de glucose dans le milieu vasculaire et interstitiel sont étroitement liées. Le passage du glucose du milieu vasculaire plasmatique vers le milieu interstitiel se fait par **diffusion passive**. Les concentrations de glucose s'équilibrent selon un gradient de concentration entre le secteur plasmatique et le secteur interstitiel.

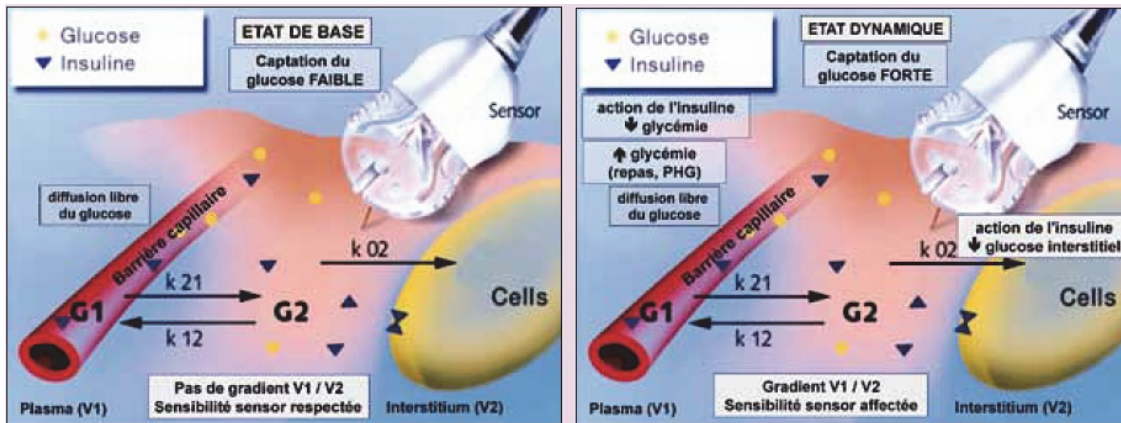


Illustration 19 : Echanges du glucose entre les secteurs plasmatique et interstitiel. D'après (39).

Le capteur FreeStyle Libre® contient une électrode électrochimique enzymatique ampérométrique à l'oxyde d'argent qui utilise la technologie de l'« enzyme connectée », « Wired Enzyme Technology ».

L'électrode est composée d'une matrice polymère, constituée de complexes d'osmium jouant le rôle de molécules médiatrices, réticulée avec la glucose-oxydase (enzyme oxydo-réductase). L'ensemble forme un polymère rédox réticulé tridimensionnel. La glucose-oxydase est stabilisée à l'intérieur de la matrice par des liens électrostatiques entre les complexes d'osmium cationiques et l'enzyme anionique. Cette formation tridimensionnelle permet des échanges facilités d'électrons entre le site actif de l'enzyme et les centres osmium du complexe.

La glucose-oxydase est associée au cofacteur d'oxydo-réduction FAD/FADH<sub>2</sub> (Flavine Adénine Dinucléotide). Le complexe oxydo-réducteur va oxyder les molécules de glucose se trouvant dans le liquide interstitiel en acide gluconique ou gluconolactone et libérer deux électrons.

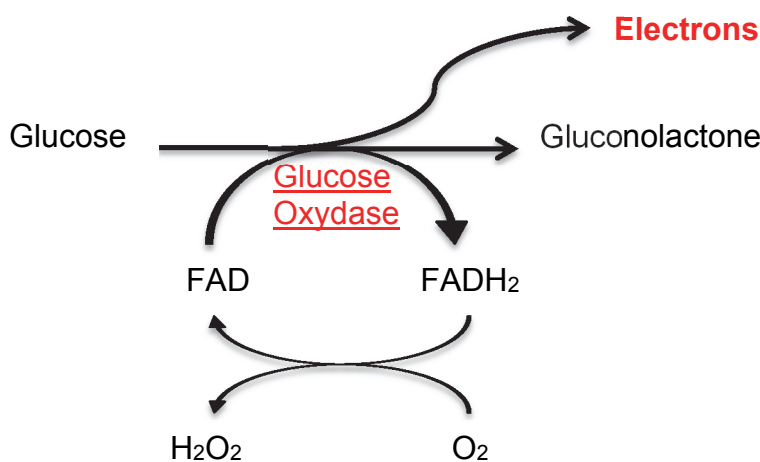


Figure 6 : Schéma de la réaction d'oxydo-réduction du glucose par la glucose oxydase. D'après (41).

Les électrons sont transférés depuis le site actif de l'enzyme jusqu'à la surface de l'électrode via le réseau de molécules médiatrices réticulées (par « electron-hopping »\_va-et-vient des électrons par petits sauts), d'où le terme utilisé d' « enzyme connectée » car les sites actifs enzymatiques sont considérés connectés à la surface de l'électrode.

Une fois les électrons à la surface de l'électrode, cette dernière émet un potentiel électrique qui sera converti en concentration de glucose par le dispositif.

La fabrication du capteur FreeStyle Libre® est optimisée afin de garantir la meilleure stabilité et robustesse. La durée de vie du capteur est limitée par la stabilité de l'enzyme utilisée, c'est l'un des points critiques du procédé de fabrication. Le fait d'incruster l'enzyme dans la matrice polymère réticulée permet justement de créer un environnement optimal pour la stabilité de l'enzyme.

### *b. Equivalence des mesures*

Une étude publiée en 2017 par Bailey et al, réalisée avec 72 patients diabétiques (type 1 et type 2) a évalué la performance du FreeStyle Libre® par rapport à la glycémie capillaire. Cette étude a permis de démontrer la précision clinique, la reproductibilité de la sensibilité et la stabilité des résultats donnés par le capteur FreeStyle Libre®.

Concernant la précision clinique, en utilisant la grille d'erreur du consensus, on trouve 99% des résultats donnés par les capteurs dans les zones A (pas d'effet sur l'action clinique) et B (action clinique modifiée, peu ou pas d'effet sur les résultats cliniques). Le système FreeStyle Libre® est précis dans ces résultats en comparaison à la glycémie capillaire : 86,2% des résultats du FSL dans l'étude appartiennent à la fourchette des valeurs de glycémie capillaire à +/- 15 mg/dL.

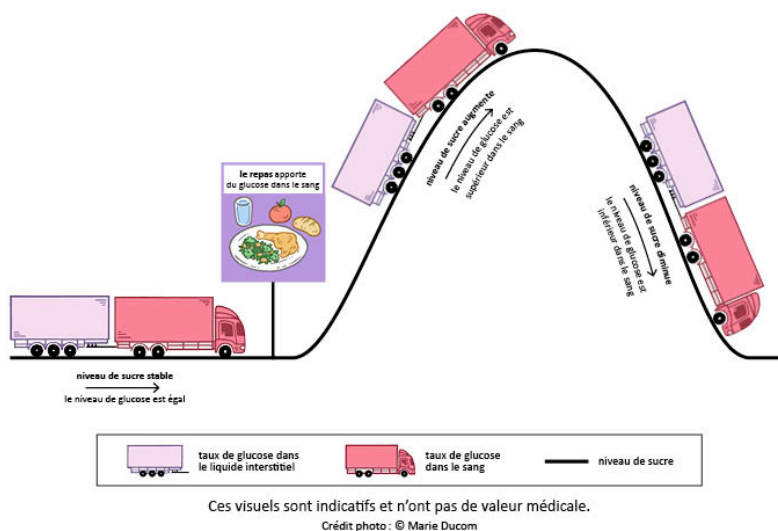
Au niveau analytique, la MARD (moyenne des différences relatives absolues) comparé à la glycémie capillaire est de 11,4% (plus la MARD est faible, moins il y a de différence entre les deux techniques comparées) et il n'existe pas de différence entre le bras droit et le bras gauche.

Les résultats issus des capteurs sont fortement corrélés à ceux obtenus par glycémie capillaire ; le coefficient de corrélation entre les deux variables est de 0,95. La reproductibilité de la sensibilité du capteur et sa stabilité sur les 14 jours de port sont confirmées. De plus, la précision de la mesure n'est pas affectée par

l'IMC, l'âge, le type de diabète, le site clinique, la méthode d'administration de l'insuline, l'HbA1c.

Lorsque la glycémie varie brutalement, par exemple suite à une prise alimentaire ou à une injection d'insuline, le gradient de concentration entre les secteurs capillaire et interstitiel augmente, il faut alors trouver un nouvel état d'équilibre. C'est ce qui explique qu'il y ait un décalage temporel entre le secteur plasmatique et le secteur interstitiel. Selon l'étude réalisée par Bailey et al, le temps de décalage est en moyenne de 4,5 minutes. Dans la pratique quotidienne, on arrondit ce décalage à cinq minutes.

On peut illustrer ce décalage par un camion et sa remorque comme dans l'illustration qui suit. Le camion rouge représente la glycémie plasmatique et la remorque rose clair la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. On voit que lorsque la glycémie augmente ou diminue, le taux de glucose interstitiel est en retard par rapport à la glycémie.



*Illustration 20 : Illustration du décalage entre les valeurs de glycémie plasmatique et de concentration de glucose dans le compartiment interstitiel. D'après (40).*

La reproductibilité des résultats apportés par le capteur est permise grâce à la stabilité du système enzymatique et à la calibration industrielle réalisée lors de la fabrication. Habituellement, les CGM nécessitent de nombreuses calibrations réalisées par le patient avec des bandelettes. L'inconvénient majeur de cette technique est que la calibration est susceptible d'être mal réalisée, ainsi, tous les résultats récupérés par la suite sont erronés et auront des conséquences sur la prise en charge du patient. Udo Hoss et al ont donc réalisés une étude clinique

avec 33 patients diabétiques (de types 1 et 2) dans le but de prouver que la calibration industrielle est possible. Leur étude montre qu'il n'y a pas de différence de réponse du capteur entre un sujet sain et un sujet diabétique, et qu'il n'y a pas de différence non plus concernant la sensibilité moyenne du capteur par rapport à la glycémie capillaire. L'étude montre que la sensibilité du capteur est plus élevée in vivo qu'in vitro, cela reste cependant acceptable pour une calibration industrielle du système étant donné qu'il y a une corrélation, il est possible de prédire les valeurs in vivo avec des données in vitro. C'est cela qui permet aux laboratoires Abbott de calibrer leur capteur une seule fois et de manière industrielle.

#### 4. Avantages, inconvénients et améliorations du dispositif

D'après (43), (45), (46), (47).

##### *a. Avantages*

Le dispositif Freestyle Libre apporte des avantages considérables dans la vie quotidienne des patients diabétiques tant au niveau de la qualité de vie qu'au niveau de la gestion de leur maladie.

Il permet de **contrôler le taux de glucose discrètement**, à travers les vêtements, pourvu que le lecteur soit à moins de quatre centimètres du capteur, il est **compatible avec les activités quotidiennes** telles que la douche et l'activité sportive. Comparé à d'autres systèmes de contrôle flash de la glycémie, le Freestyle combine capteur et émetteur en un seul dispositif toujours en place sur le bras du patient. Ainsi, le patient ne doit emporter avec lui que son lecteur, voire même s'il possède un Smartphone et a installé l'application FreeStyle LibreLink®, il peut **scanner son capteur avec son téléphone**. Plus besoin de se déplacer avec une trousse contenant les lancettes, le stylo auto-piqueur, les bandelettes et le lecteur.

Par rapport à l'ASG par glycémie capillaire avec l'utilisation de lancettes et de bandelettes, en plus de la praticité concernant la gestion du matériel, le patient ne se pique plus le bout du doigt, ce qui est une révolution dans l'autosurveillance glycémique. En effet, les piqûres font partie des inconvénients majeurs de la surveillance du diabète avec la douleur pluriquotidienne et la disparition de la sensibilité au bout des doigts après plusieurs années d'utilisation. Le dispositif permet aux patients de se contrôler sans douleur ce qui favorise grandement

l'observance et augmente le nombre de contrôles quotidiens. Le fait que le patient ait accès à ses taux de glucose, via son historique consultable à n'importe quel moment, lui permet de mieux comprendre sa maladie, de prendre le contrôle et ainsi, d'améliorer son équilibre glycémique.

L'étude IMPACT réalisée avec 235 patients diabétiques de type 1 a montré que le port et l'utilisation du capteur FreeStyle Libre® (comparé à l'ASG par prélèvement capillaire) réduit de 38% le temps passé en hypoglycémie (<70 mg/dL), de 40% le temps passé en hypoglycémies nocturnes et surtout réduit de 50% les hypoglycémies sévères (< à 55 mg/dL). L'étude a aussi montré que les patients se contrôlaient en moyenne 15 fois par jour et que leur HbA1c n'avait pas augmenté.

Concernant l'équilibre glycémique, une étude menée à l'Université d'Edimbourg, avec 25 patients diabétiques de type 1 mis sous capteur FSL pendant une durée de 16 semaines, a montré une diminution des épisodes d'hypoglycémie et également, une diminution de l'HbA1c. En moyenne, l'HbA1c est passée de 8% à 7,5% et le nombre de patients avec une HbA1c <7,5% a doublé au bout de 16 semaines d'étude. Cependant, l'étude REPLACE réalisée avec 224 patients diabétiques de type 2 ayant une glycémie mal contrôlée, n'a pas permis d'observer une amélioration de l'HbA1c après 6 mois d'utilisation du capteur.

L'avantage supplémentaire du FreeStyle® par rapport aux dispositifs de CGM et à l'utilisation d'une pompe, c'est que le patient n'est pas « branché » à un appareil encombrant. Il n'a pas toutes les alarmes qui sonnent dès que la glycémie varie. Il est acteur de ses contrôles et gère ses activités quotidiennes comme il l'entend. Avec le système flash, le patient va chercher l'information lui-même.

Le FreeStyle Libre® comprend aussi un calculateur d'insuline, une aide précieuse lors des calculs d'unités d'insuline rapide à injecter.

Aussi, comparé à d'autres systèmes FGM ou CGM, le FreeStyle Libre® comporte l'énorme avantage de ne pas avoir besoin d'être calibré par le patient avant son utilisation, les capteurs et lecteurs sont calibrés de manière industrielle lors de la fabrication.

## *b. Inconvénients*

En dépit des avantages que le système apporte, certains aspects pourraient être améliorés.

L'utilisation du calculateur d'insuline nécessite forcément une mesure capillaire avec une lancette et une bandelette, cela revient à au moins trois prélèvements capillaires par jour. Le FreeStyle Libre® perd alors tout son intérêt de base qui est, justement, de se passer de ces prélèvements.

Autre inconvénient du système, il n'y a pas de connexion continue qui pourrait permettre l'émission d'une alarme en cas de variations très brutales du taux de glucose afin de prévenir le patient (par exemple pendant son sommeil) pour qu'il se contrôle et agisse en conséquence. De plus, de manière physiologique, il y a un décalage entre la glycémie veineuse et le taux de glucose interstitiel, cela peut amener à des retards de diagnostic d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie. L'implantation du cathéter déclenche une réaction inflammatoire locale qui engendre des variations plus importantes des mesures pendant une journée. Pour le moment, la recommandation est d'insérer le nouveau capteur un jour plus tôt sans l'activer pour que le lendemain, lors du changement de capteur, la réaction inflammatoire soit déjà terminée.

Le système reste un dispositif technique et nécessite que le patient suive une éducation pour pouvoir l'utiliser correctement et interpréter ses résultats. Dans ce sens, le FreeStyle Libre® n'est pas accessible à tous les patients. Également, sur le point de vue de l'usage technologique, l'exploitation du logiciel nécessite que l'utilisateur soit à l'aise avec l'utilisation d'un ordinateur, le téléchargement/téléchargement des données et des mises à jour logicielles etc.

Reste l'inconvénient de la présence, en continu, d'un corps étranger, ce qui peut gêner certains patients au quotidien au point qu'ils cessent de l'utiliser.

Ont également été rapportés des effets indésirables tels que des érythèmes modérés ou des démangeaisons modérées à sévères à cause de la colle utilisée pour l'adhésif qui déclenche chez certaines personnes des réactions cutanées. La douleur au moment de la pose du capteur est aussi un effet indésirable rapporté par les patients.

Nous pouvons aussi reprocher au système qu'il n'existe qu'une seule taille de capteur. Sa taille paraît adaptée pour le bras d'un adulte, mais sur le bras d'un enfant, en fonction de son âge et de sa corpulence, il peut être trop encombrant.

### *c. Les améliorations futures du FreeStyle Libre®*

Au cours du mois de mars 2019, les laboratoires Abbott ont prévu une mise à jour logicielle des lecteurs permettant de palier la variation de mesure induite par la réaction inflammatoire au premier jour d'insertion. En effet, actuellement, la MARD est de 17,1% au premier jour de pose contre 12% en global sur les 14 jours de port. Le conseil donné pour le moment aux patients qui souhaitent éviter ces variations de premier jour est de poser leur nouveau capteur la veille du jour de changement. Ainsi, le jour de l'activation du capteur, la phase inflammatoire sera passée. La mise à jour logicielle devra réguler ce problème d'écart dans le but d'obtenir une MARD de 10,9% le premier jour et de 9,5% en moyenne sur les 14 jours de port du capteur.

Déjà commercialisé en Allemagne sur la même ligne de générique que le FreeStyle Libre®, le FreeStyle Libre® 2 devrait bientôt arriver sur le marché français. Cette deuxième version apporte une amélioration importante au dispositif, Abbott y a ajouté une connexion Bluetooth et l'émission d'une alarme lors de variations brutales des taux de glucose. Comme pour la première version, le capteur va mesurer toutes les minutes, garder les mesures et enregistrer toutes les 15 minutes, avec une capacité de stockage de 8h, seulement, ces données seront déchargées par Bluetooth sur le lecteur. Il ne s'agit pas d'un CGM car les données ne sont visibles par le patient que s'il scanne son capteur. Cependant, le lecteur pourra émettre une alarme lorsque la tendance des mesures indiquera que le patient entre dans une phase d'hypo ou d'hyperglycémie. Cela reste une alarme indiquant une tendance, elle n'a pas de valeur diagnostique.



## Chapitre 3 : L'utilisation des capteurs à l'officine, accompagnement et conseils aux patients.

### 1. Retour sur expérience personnelle à l'officine

D'après (48), (49).

#### *a. Etudes récentes et questions posées aux patients à l'officine*

Deux études récentes portant sur le bien-être psychique et les améliorations du diabète chez les patients sous capteurs FreeStyle Libres® ont attiré notre attention. Une cohorte belge, publiée en 2018, réalisée avec 120 patients diabétiques de type 1 utilisateurs du dispositif FreeStyle Libre® sur une période de 12 mois, a obtenu des résultats concernant le nombre de scans du capteur effectués par jour, l'évolution de leur HbA1c ou encore le nombre d'hypoglycémies. Ils ont mis en évidence un arrêt des mesures de glucose veineux, une augmentation du nombre de contrôles par jour avec l'utilisation du scan. Une amélioration de l'HbA1c était visible au bout de 3 mois d'utilisation corrélée à une augmentation légère du nombre d'hypoglycémies, sans pour autant observer durant ces 12 mois d'étude, aucun événement hypoglycémique grave. La conclusion de l'étude est que l'utilisation du FreeStyle Libre® facilite l'autonomie thérapeutique des patients à condition que le patient ait reçu et reçoive une éducation thérapeutique structurée et approfondie.

Une autre étude publiée en février 2019, réalisée en Arabie Saoudite avec 33 enfants et jeunes adultes (âgés de 14 à 21 ans) a montré que l'utilisation du FreeStyle Libre®, chez ces patients, a permis une amélioration de leur bien-être psychique, une meilleure adhésion au traitement et une meilleure satisfaction à l'égard de leur traitement.

A l'officine, il est apparu intéressant de poser des questions directement aux patients porteurs des capteurs FreeStyle Libre® afin d'obtenir différents points de vue sur le sujet. Nous avons pu échanger avec quatorze patients.

Le questionnaire proposé a permis d'aborder les questions pratiques et quotidiennes de la prescription, la délivrance, l'usage des capteurs et leur utilité selon le point de vue des patients. Il s'agit ici d'une expérience personnelle et

professionnelle, pendant laquelle les patients ont répondu aux questions et en ont posé à leur tour. Tout ceci dans l'objectif de créer une conversation, un échange sincère afin de pouvoir proposer par la suite un guide permettant aux pharmaciens d'accompagner le mieux possible leurs patients au quotidien.

Les questions qui leur ont été posées sont les suivantes :

- Quel âge avez-vous ?
- De quel type de diabète êtes-vous atteint ?
- Etes-vous traité(e) par insuline ? A quelle fréquence ?
- Depuis quand utilisez-vous les capteurs FreeStyle Libre® ?
- Quel médecin a initié le port du capteur ?
- Avez-vous suivi une formation, une éducation concernant les capteurs ?
- Quel médecin vous renouvelle les prescriptions ?

Sur les 7 derniers jours,

- Combien de fois par jour vous scannez-vous ?
- Quel est votre taux moyen de glucose ?
- Combien d'évènements hypoglycémiques se sont produits ?
- Quelle était votre HbA1c avant d'utiliser les capteurs et quelle est-elle aujourd'hui ?
- Que faites-vous de vos capteurs usagés ? Vous a-t-on déjà parlé de la manière dont il faut gérer les déchets des capteurs auparavant ?

## b. Réponses obtenues

Sur les 14 patients avec lesquels nous avons pu échanger, une dizaine a répondu à l'intégralité des questions.

Patient	DT1 ou DT2	âge	nombre scans/j (7 jours)	taux moyen de glucose (7 jours)	nombre d'hypoglycémies (7 jours)	Formation/ éducation?	date mise sous capteur
Monsieur A. J.L.	DT2	43	X	X	X	Non	déc-18
Monsieur B. D.	DT1	66	6	186	6	Oui	oct-17
Madame B. L.	DT1	13	14	180	4	Non	mars-18
Madame B. B.	DT1	85	8	187	5	Oui	juil-17
Monsieur C. R.	DT2	68	11	202	0	Oui	mai-17
Madame D. F.	DT1	39	17	159	10	Non	janv-18
Monsieur L. H.	DT1	45	X	X	X	Oui	juin-17
Monsieur M. J.M.	DT2	58	4	204	8	Oui	nov-18
Monsieur P. P.	DT2	57	X	X	X	Oui	juil-17
Monsieur Q. J.	DT2	80	7	178	2	Oui	août-18
Madame R. V.	DT1	50	6	185	7	Oui	déc-17
Monsieur S. G.	DT1	67	16	113	7	Oui	juil-17
Monsieur S. E.	DT1	33	10	179	4	Oui	janv-18
Madame V. C.	DT1	78	11	188	3	Oui	juil-17
X : Aucune réponse obtenue							
NSP : Ne Sait Pas							
Vs : Versus							

Patient	Prescription initiale	Insuline rapide	insuline lente	HbA1c (%) avant vs après capteurs	Renouvellement prescription	Déchets capteurs
Monsieur A. J.L.	Médecin généraliste	Non	oui	X	X	X
Monsieur B. D.	Endocrinologue	pompe	pompe	8,4 vs 8	Endocrinologue et Lui-même	DASRI / Poubelle
Madame B. L.	Pédiatre	pompe	pompe	7,2	Pédiatre	conservés
Madame B. B.	Endocrinologue	Oui	Oui	7,5	Médecin généraliste	DASRI
Monsieur C. R.	Endocrinologue	Oui	Oui	NSP	Médecin généraliste	DASRI
Madame D. F.	Achat sur internet	Oui	Oui	8,7 vs 7,5	Endocrinologue Médecin généraliste	Poubelle
Monsieur L. H.	Endocrinologue	Oui	Oui	NSP vs 8	Médecin généraliste	Poubelle
Monsieur M. J.M.	Endocrinologue	Oui	Oui	NSP	Médecin généraliste	Poubelle
Monsieur P. P.	Endocrinologue	Oui	Oui	6,3	Médecin généraliste	DASRI
Monsieur Q. J.	Endocrinologue	Oui	Oui	NSP	Endocrinologue	DASRI
Madame R. V.	Endocrinologue	Pompe	Pompe	9 vs 8,6	Endocrinologue Médecin généraliste	DASRI / Déchetterie
Monsieur S. G.	Endocrinologue	Pompe	Pompe	NSP vs 5,7	Endocrinologue	DASRI
Monsieur S. E.	Endocrinologue	Oui	Oui	14 vs 8	Endocrinologue Médecin généraliste	DASRI / Maison
Madame V. C.	Endocrinologue	Oui	Oui	7,4 vs 7,3	Endocrinologue Médecin généraliste	DASRI
X : Aucune réponse obtenue						
NSP : Ne Sait Pas						
Vs : Versus						

Tableau 2 : Réponses obtenues auprès des patients à l'officine.

Concernant la prescription, la formation du patient et la délivrance, on peut dire que, globalement, les procédures sont bien respectées. La mise sous capteurs est bien initiée par un spécialiste en endocrinologie ou en pédiatrie, les renouvellements sont majoritairement effectués par les mêmes médecins et les médecins généralistes. Cependant, on compte des exceptions, les patients qui avaient déjà les capteurs avant l'inscription à la LPPR n'ont majoritairement jamais suivi la formation obligatoire à l'hôpital. Aussi, on a relevé qu'un patient a eu accès aux capteurs sur prescription initiale d'un médecin généraliste et alors qu'il n'est pas traité par insulinothérapie intensifiée.

Les patients ont également des réponses très différentes quant à l'utilisation du capteur, certains continuent de se contrôler uniquement avant les injections d'insuline alors que d'autres patients se scannent plus de 10 fois par jour « pour savoir ». Le prélèvement veineux capillaire n'étant plus un frein, on remarque que les patients n'hésitent pas à se scanner de nombreuses fois dans la journée afin de suivre l'évolution de leur taux de glucose en fonction de leurs activités.

Les patients rapportent que le nombre d'hypoglycémies sévères a bien diminué depuis qu'ils sont sous capteurs. Même s'il arrive plusieurs fois par semaine d'être en dessous de la zone cible, le nombre d'hypoglycémie sévère nécessitant une prise très rapide de sucre a diminué.

A propos de l'HbA1c et l'équilibre du diabète, de nombreux patients ne se souviennent pas de leurs résultats avant d'être sous capteur mais la plupart d'entre eux sont capables de dire si elle s'est améliorée ou si elle est restée stable. Ce que l'on peut tirer de leurs réponses est que pour un patient qui gérait déjà bien son diabète (par exemple avec une hémoglobine glyquée entre 7 et 8%) les capteurs n'ont pas apporté de changements ni d'amélioration importante. En revanche, on peut noter que pour un patient en particulier, l'amélioration est très importante (il est passé de 14 à 8%) tout simplement parce qu'il ne réalisait pas les dextros (contrôles de la glycémie par prélèvement capillaire) et qu'il a commencé à contrôler son diabète avec les capteurs.

Bien que la glycémie et le taux de glucose interstitiel puissent être modifiés lors d'une pathologie aiguë, avec la prise de certains médicaments, lors de certaines activités inhabituelles, le taux moyen de glucose sur 7 jours renseigne globalement

sur l'équilibre et la gestion du diabète au quotidien. L'avantage du capteur FreeStyle Libre® qui mesure toutes les minutes et relève tous les quarts d'heure est que les patients ont enfin une idée précise de leur taux moyen de glucose et non pas seulement une valeur à un instant t. On ne peut cependant pas dire avec certitude que cette nouvelle connaissance permette une amélioration nette de la gestion quotidienne.

Les capteurs usagés finissent pour la plupart dans un container avec les DASRI ou directement dans la poubelle ménagère. Les quelques patients qui les gardent chez eux, sont ceux qui se sont renseignés ou qui ont déduit par eux-mêmes, que ces déchets correspondaient à la fois à des déchets DASRI et électroniques. Tous les patients ont confirmé que la question de la gestion des déchets n'a jamais été abordée lors de la journée de formation.

### *c. Discussions avec les patients*

Lorsqu'on leur pose la question ouverte : « qu'est-ce-que les capteurs vous ont apporté dans la gestion de votre diabète ? », les réponses sont multiples et se retrouvent pratiquement chez tous les patients.

Tout d'abord, être dispensé(e) de se piquer le bout des doigts 3 à 4 fois par jour est un immense soulagement. Mais passé cette amélioration considérable, les patients rapportent que les flèches de tendance leur permettent de beaucoup mieux gérer les variations de glycémie et de prendre plus facilement les décisions de prendre du sucre ou d'injecter de l'insuline. L'historique est également un outil très précieux pour mieux se connaître, revoir comment le corps avait réagi à telle ou telle activité, et comment améliorer la situation la prochaine fois. L'historique des variations des concentrations de glucose durant la nuit a permis à de nombreux patients (et à leurs médecins) de savoir précisément ce qui se déroulait et d'adapter les doses des insulines. C'est notamment le cas avec les patients qui se réveillaient en hyperglycémie : sans connaître les fluctuations nocturnes, la tendance était d'augmenter l'insuline lente du soir pour prévenir les hyperglycémies du réveil. Or, grâce à l'historique, on a pu se rendre compte que l'insuline injectée le soir entraînait une hypoglycémie qui déclenchait par la suite une hyperglycémie réflexe. Ainsi, certains patients ont diminué les unités d'insuline lente injectées le soir.

Nous précisons ici que certains patients n'ont pas pu répondre à certaines questions car ils ne portaient tout simplement pas de capteurs au moment de notre échange, à cause des difficultés d'approvisionnement rencontrées. Egalement, il est arrivé à plusieurs patients de perdre leur capteur avant la fin des 14 jours à cause d'une adhésion insuffisante à la peau.

Dans certains cas, on a signalé que ce qui a permis d'améliorer grandement l'HbA1c est la mise sous pompe à insuline, bien plus que le port du capteur, même s'il permet de mieux vivre les contrôles au quotidien.

On rapporte que seulement quelques patients utilisent le logiciel FreeStyle Libre® pour télécharger leur lecteur et obtenir des rapports détaillés. La plupart des patients préfèrent attendre leur rendez-vous avec leur médecin et ne pas s'en charger personnellement.

Certains patients ont posé de nombreuses questions sur le nouveau capteur FreeStyle Libre® 2, qu'ils attendent avec impatience car, actuellement, le capteur ne signale pas lorsque l'on est en dehors des valeurs cibles. Or, certains patients, lors de leur activité professionnelle notamment, ne ressentent pas les hyperglycémies ni les hypoglycémies (ou alors que lorsqu'ils sont déjà très bas). Dans ces conditions, cela reste difficile pour eux de contrôler les variations.

A plusieurs reprises, la question des discordances de résultats entre la glycémie capillaire et le taux de glucose interstitiel est revenue. Certains patients, même s'ils ont suivi la formation dans le service d'endocrinologie, n'avaient pas totalement assimilé l'information et ne comprenaient pas. On a aussi réalisé que certains patients ne connaissent pas leur dernier résultat d'HbA1c mais ne savent pas non plus quels sont leurs objectifs ni même à quoi cela correspond globalement.

## 2. Accompagnement des patients diabétiques et utilisateurs du capteur FreeStyle Libre® par les pharmaciens d'officine.

D'après (29), (31), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59).

### *a. Commandes, prescription, délivrance et remboursement par la sécurité sociale*

Les capteurs FreeStyle Libre se commandent directement aux laboratoires Abbott. Lors de la première commande, il est nécessaire de se créer un compte Abbott en remplissant un formulaire avec le nombre de produits désirés et ses numéros de compte. Le formulaire et les commandes sont envoyés par mail ([commande@pharmacie.freestylelibre.fr](mailto:commande@pharmacie.freestylelibre.fr)) ou par fax (01.60.37.83.11). On peut également se rendre sur le site internet *freestylediabete.fr* et cliquer sur l'onglet « espace pharmacien ».

Le dispositif FreeStyle Libre® est un dispositif médical de classe IIb, inscrit dans la rubrique « E-système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel » (titre 1, chapitre 1, section 3 sous-section 1, paragraphe 1) de la liste des produits et prestations remboursable (LPPR) prévue à l'article L. 165.1 du code de la sécurité sociale, suite à l'arrêté du 4 mai 2017 (parution au Journal Officiel le 5 mai 2017). Le tarif LPPR et le prix public sont de 48,49 € pour le lecteur (code 1103570) et 40,00€ pour un capteur (code 1102257).

La **prise en charge** par la sécurité sociale est de 60%, ce remboursement ne peut être appliqué que lors de la délivrance du dispositif dans une officine sur présentation d'une prescription médicale. Le Freestyle Libre® ne peut être pris en charge par la sécurité sociale lorsqu'il est acheté sur internet par les patients.

De plus, le Freestyle Libre® n'est pris en charge que pour les patients atteints d'un diabète de type 1 ou 2 (adultes en enfants de plus de 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (soit par une pompe externe, soit nécessitant plus de 3 injections d'insuline par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne (au moins 3 fois par jour).

La **prescription initiale** et l'initiation de l'utilisation du dispositif sont réservées aux diabétologues et aux pédiatres expérimentés en diabétologie, pour une période de

1 à 3 mois à l'issue de laquelle le médecin évaluera les patients capables d'utiliser correctement le dispositif. Le renouvellement de prescription peut être fait par tout médecin. Avant toute utilisation, il est indispensable et obligatoire que le patient reçoive une éducation spécifique lui permettant d'acquérir les compétences nécessaires à la maîtrise du capteur et à l'interprétation et l'utilisation des informations qu'il lui fournit. Cette formation est assurée par une structure impliquée dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par l'ARS, prenant en charge les patients diabétiques.

Concernant les modalités de prise en charge par la sécurité sociale, comme le Freestyle Libre intègre un lecteur de glycémie capillaire, sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire. Le port d'un capteur est de 14 jours, ainsi, chaque patient a droit à un nombre total de 26 capteurs par an, ainsi que 100 bandelettes et 100 lancettes pour le cas où des situations cliniques nécessiteraient de réaliser une mesure de glycémie capillaire. Le lecteur est garanti 4 ans et le capteur est garanti 14 jours, en cas de panne durant cette période, le laboratoire s'engage à renvoyer un nouvel appareil sous 3 jours ouvrés.

### *b. Fonctionnement du capteur*

Contrairement aux autres dispositifs disponibles sur le marché, le dispositif FreeStyle Libre® ne mesure pas la glycémie (au niveau veineux capillaire) mais le taux de glucose interstitiel (en sous-cutané) via un cathéter souple. Le glucose présent dans le sang passe dans le liquide interstitiel par diffusion passive en suivant un gradient de concentration. Ainsi, il existe un décalage de quelques minutes entre la mesure de la glycémie et la mesure du taux de glucose interstitiel. On considère que le décalage est de 5 minutes en moyenne.

Un facteur de correction entre la glycémie capillaire et la concentration de glucose interstitielle de 0,95 est appliqué lors de la mesure, il a été calculé en comparant les valeurs obtenues par mesure des concentrations capillaires et interstitielles du glucose. C'est l'application de ce facteur de correction et la stabilité du système enzymatique utilisé (*cf. Chapitre 2, partie 3*) qui permettent la calibration industrielle du dispositif et en font, à ce jour, le seul capteur prêt à l'emploi (les autres systèmes nécessitent une calibration réalisée par le patient).

Le capteur mesure le taux de glucose toutes les minutes, relève une donnée toutes les 15 minutes et stocke jusqu'à 8 heures d'information. Le patient doit scanner son



capteur avec le lecteur pour voir les données s'afficher. S'il ne le fait pas au moins une fois toutes les 8 heures, il perd les données les plus anciennes.

Le dispositif peut également s'utiliser avec des bandelettes et des lancettes, les résultats s'intégreront dans l'historique des mesures.

Le capteur a une plage de résultats du taux de glucose entre 40 et 500 mg/mL, le lecteur a une plage de dosage de la glycémie entre 20 et 500 mg/dL et une plage de dosage de la cétonémie de 0,0 à 8,0 mmol/L. Autrement dit, si le taux de glucose du patient dépasse 500 mg/dL ou s'il descend en dessous de 40 mg/dL, le capteur ne le détectera pas, il affichera le résultat maximal ou minimal.

Les unités utilisées par le dispositif sont les mg/dL, en France, on a plus l'habitude de manipuler les g/L. Bien que la conversion ne soit pas difficile à faire, il est très important de l'avoir en tête pour ne pas commettre d'erreur d'injections d'insuline etc. Ainsi, lorsque le lecteur affiche 120 mg/dL, il faut comprendre 1,20 g/L.

Lorsqu'un patient pose son premier capteur et allume son lecteur en appuyant sur le bouton d'accueil, puis il touche l'icône « démarrer le nouveau capteur » et scanne son capteur en approchant le lecteur à moins de 4 centimètres. Le nouveau capteur sera utilisable 60 minutes plus tard. Une fois le capteur activé, il suffit d'allumer son lecteur par le bouton d'accueil et de toucher l'icône « vérifier le glucose ». Le patient peut accéder à différentes informations en touchant l'icône « revoir historique », il peut revoir ses dernières mesures, consulter son historique avec une représentation graphique, son usage du capteur, son taux moyen de glucose etc. L'appareil réalise la mesure du glucose en mg/dL, lorsque le taux s'affiche à l'écran, il est souvent accompagné d'une flèche indiquant la tendance, c'est-à-dire dans quel sens le taux est en train d'évoluer, l'orientation de la flèche renseigne aussi la rapidité avec laquelle le taux de glucose est en train de changer :

- une flèche verticale indique un changement rapide, soit supérieur à 2 mg/dL/min,
- une flèche inclinée indique un changement un peu moins rapide, soit supérieur à 1 mg/dL/min,
- et une flèche horizontale indique un changement lent, soit inférieur à 1 mg/dL/min.

Il est également possible de scanner le capteur avec un Smartphone via l'application LibreLink®. Le patient peut également utiliser les deux systèmes en

même temps. Pour cela, il doit démarrer le nouveau capteur avec le lecteur FreeStyle Libre et scanner ensuite son capteur avec l'application.

### *c. Accompagner les patients*

- Pose du capteur :

Le capteur se pose en haut et en arrière du bras. Cela implique qu'il est posé sur une surface plane et sans pli, possiblement la moins soumise aux chocs et aux mouvements. Il est important de ne pas poser le capteur sur un bouton, une verrue, un tatouage, etc. Il doit se trouver à 2,5 centimètres minimum d'un site d'injection d'insuline.

Le capteur est toujours livré dans une boîte avec une lingette désinfectante, un applicateur et une notice. Les étapes de pose du capteur sont les suivantes :

- le patient se désinfecte la zone à l'aide de la lingette (et laisse sécher sa peau à l'air libre) ;
- il ouvre le capteur et l'applicateur, puis fixe l'applicateur sur le capteur ;
- il vient ensuite poser l'ensemble capteur-applicateur sur la zone du bras préalablement nettoyée et appuie ensuite fermement sur l'applicateur ;
- l'aiguille guide contenue dans l'applicateur, va permettre l'insertion sous-cutanée du cathéter souple du capteur : ce dernier est posé ;

Le patient n'a plus qu'à retirer l'applicateur et à passer doucement son doigt sur l'adhésif du capteur pour vérifier qu'il est bien collé à la peau.

Le premier jour d'activation, l'insertion d'un corps étranger en sous cutané crée une réaction inflammatoire qui entraîne une diminution de la précision de mesure du taux de glucose. Ainsi, le conseil à donner au patient pour éviter ce désagrément est de poser le capteur un jour avant son activation afin que l'inflammation se soit résorbée. Avant l'été 2019, Abbott propose une mise à jour du lecteur et de l'application afin de corriger cette variation de mesure du premier jour d'utilisation.

- Maintien du capteur :

Le maintien du capteur passe par une bonne maîtrise de la pose. Cependant, en fonction du type de peau, il est possible de rencontrer des difficultés et certains patients rapportent des décollements ou des pertes du capteur au moment de la douche ou d'une autre activité quotidienne. Pour commencer, le capteur ne doit

pas être posé trop près de l'épaule au risque de le soumettre à des mouvements trop importants et de gêner au quotidien.

Il est recommandé de poser le capteur sur une peau glabre. Si le capteur n'adhère pas à cause de la présence de poils, il est indiqué **d'épiler la zone** concernée. Si l'adhérence du capteur ne se fait pas à cause d'une peau à tendance grasse, il est recommandé de laver la zone à l'eau et au savon et de laisser sécher à l'air libre sans souffler et de **n'appliquer aucune crème ou lotion** sur la peau avant de poser le capteur.

Pour favoriser l'adhésion du capteur il est possible d'utiliser des **colles** spécifiques sous forme de lingettes ou de sprays que l'on applique avant de poser le capteur. On peut citer par exemple les dispositifs médicaux SkinTac® ou Tensospray®.

Si le patient des soucis d'arrachement de capteurs, on peut tout simplement recouvrir d'un **brassard** ou d'une **bande cohésive**. Il est possible de se procurer des brassards waterproof sur internet. Aussi, certains patients implantent leur capteur, non pas dans le bras mais sur le haut de la fesse, le bas du dos, ou encore dans la cuisse. Ces endroits n'ont pas été testés par les laboratoires Abbott® cependant ils peuvent être plus exploités par les patients qui expérimentent des désagréments avec l'implantation au niveau du bras.

- Exposition à l'eau :

Les capteurs FreeStyle Libre® sont conçus pour résister à une immersion d'un mètre pendant 30 minutes. Ils résistent donc, normalement, à un bain, une douche, une baignade etc. Toutefois, on peut protéger son capteur en le recouvrant d'un **film en polyuréthane** semi-perméable comme le Tegaderm®, l'Opsite®, le Mepitel® ou encore le Secuderm® résistant à l'immersion.

- Prévenir et traiter les allergies cutanées :

La colle présente dans l'adhésif du capteur entraîne des réactions allergiques de contact. Il est recommandé de **changer de site d'application** tous les 14 jours afin d'éviter l'apparition des lésions. Le conseil au patient va évidemment dépendre de la réaction en elle-même. Si la réaction est modérée, il faut d'abord savoir si la peau réagit à l'application de la lingette désinfectante ou à l'adhésif du capteur. Dans le cas où le désinfectant n'est plus toléré, on peut tout simplement laver la peau à l'eau et au savon, laisser sécher sans souffler et poser ensuite le capteur sur la peau propre et sèche. Dans le cas où l'adhésif va entraîner la réaction, on

peut isoler la peau en appliquant des **films de protection** comme le Cavilon® en spray. Certaines personnes utilisent aussi la teinture de Benjoin ou la teinture balsamique. Bien que considérées « plus naturelles » et possédant des propriétés cicatrisantes et antibactériennes, elles sont aussi composées majoritairement d'alcool, composant irritant.

Dans le cas de lésions plus importantes, il reste plus simple d'isoler complètement la peau du capteur en apposant un **pansement hydrocolloïde** fin qui va protéger et faire cicatriser la peau, tout en prévenant le risque de contamination.

Dans certains cas, cependant, les patients présentent des allergies de contact à des substances contenues dans les adhésifs des capteurs FreeStyle Libre®. Une étude récente réalisée par une équipe de dermatologues (Martin Mowitz et al.) et publiée en 2019, a permis d'identifier les composés allergisants à l'origine des réactions. L'isobornyl acrylate (IBOA) était déjà connu pour provoquer ses réactions allergiques et cette étude a permis de mettre en évidence un deuxième composé, le N,N-diméthylacrylamide. Dans leur étude, sept patients ont été testés par patch et six d'entre-deux étaient allergiques aux deux substances. La conséquence de ces allergies certains patients ont dû arrêter d'utiliser le FreeStyle Libre® et sont revenus à des appareils de mesure de glycémie capillaire ou utilisent un autre dispositif de mesure du glucose interstitiel. D'autres patients continuent de porter le FreeStyle Libre® et sont traités en parallèle par application de dermocorticoïdes, ils utilisent aussi des pansements hydrocolloïdes ou des films de protection.

- Mesure du taux de glucose interstitiel et fonctionnalités de base du lecteur FreeStyle Libre® :

Lorsque le patient scanne son capteur, il visualise son taux de glucose actuel et décharge les données stockées dans le capteur depuis le dernier scan. Le taux de glucose mesuré en mg/dL s'accompagne d'une **flèche indiquant la tendance** actuelle de l'évolution du taux de glucose. Cette flèche a un intérêt tout particulier ; si le patient se contrôle un peu bas mais que la flèche de tendance indique que le taux de glucose est en train d'augmenter, il sait qu'il peut attendre un peu et se contrôler de nouveau 10 minutes après avant de prendre du sucre.

Il est certain que ce type de réaction dépend du ressenti du patient et de son niveau de connaissance de son corps et de sa maladie.

Il est possible qu'il y ait des **discordances** importantes entre le taux de glucose interstitiel et la glycémie. En général, cela se produit lors de variations importantes et rapides de la glycémie. En effet, le décalage physiologique qu'il existe entre le compartiment interstitiel et le compartiment sanguin du au phénomène de diffusion passive du glucose peut être dépassé lors de **variations importantes de la glycémie**. Par exemple, juste après une injection d'insuline, un repas, une activité physique. Dans le cas où l'état du patient ne correspond pas à la mesure donnée par le capteur, il est vivement recommandé de vérifier sa glycémie par prélèvement capillaire. Il faut également mettre en garde le patient qu'un état de **déshydratation sévère** va entraîner des discordances entre les mesures, d'où l'importance de s'hydrater correctement.

Le patient peut, à chaque scan, entrer des **commentaires** qui apparaissent ensuite dans l'historique et permettent par la suite de comprendre certaines fluctuations de ses taux du glucose. Il peut par exemple renseigner le repas qu'il va consommer, l'activité physique qu'il va faire ou encore l'injection d'insuline qui va suivre.

En cliquant sur l'onglet « **Revoir historique** », le patient a accès à un menu déroulant dans lequel il peut consulter ses dernières mesures, visualiser son historique sous forme de graphique, consulter l'usage de son capteur (c'est-à-dire le nombre de scan qu'il effectue), son taux moyen de glucose, le temps passé dans la zone dans la zone cible, le nombre d'évènements hypoglycémiques, etc.

La consultation de cet historique permet à de nombreux patients de mieux comprendre leur diabète, notamment de savoir enfin ce qu'il se passe durant la nuit. Le médecin visualise également les variations de taux de glucose et adapte si nécessaire le traitement par insuline. Les rapports obtenus sur le lecteur sont simplifiés, pour obtenir des rapports plus détaillés, le patient décharge ses données sur un ordinateur dans le logiciel FreeStyle®.

Une option permet également de paramétrer des **rappels** : le lecteur émettra un son pour rappeler au patient de contrôler son taux de glucose aux heures qu'il souhaite.

- Utiliser les bandelettes :

Le lecteur FreeStyle Libre ® permet de mesurer le taux de glucose interstitiel via le capteur mais aussi de mesurer la glycémie et la cétonémie avec les bandelettes adaptées (**FreeStyle Optium®** et **FreeStyle Optium  $\beta$ -Ketone®**). Toutes les

mesures sont enregistrées dans l'historique, symbolisées par une petite goutte de sang et le patient peut entrer ses commentaires afin de mieux se repérer.

- Prise en charge et conseils au patient en hypoglycémie :

On parle ici de patients ayant une mesure de glycémie inférieure à 0,7 g/L (soit 70 mg/dL), deux possibilités, le patient est conscient ou le patient est inconscient. Il est indispensable que les patients soient capables de reconnaître les symptômes de l'hypoglycémie et d'avoir le réflexe de contrôler sa glycémie ou son taux de glucose interstitiel (en fonction du matériel qu'il possède). Il est important de ne pas trop « re-sucrer » afin d'éviter un bond hyperglycémique ensuite.

Pour un patient conscient, ayant une **glycémie entre 0,5 et 0,7 g/L** :

Il est nécessaire d'ingérer **15g de glucides** ce qui équivaut par exemple à 175 ml de boisson aux fruits ou gazeuse ou encore à 15ml de miel, de sirop d'érable, ou de sucre dilué dans de l'eau. (NB : 15ml correspondent à une cuillère à soupe)

Pour un patient conscient ayant une **glycémie inférieure à 0,5 g/L** :

On va lui conseiller d'ingérer **20g de glucides** c'est-à-dire 250ml de boisson aux fruits ou gazeuse ou 20ml de miel, sirop d'érable ou sucre.

**Suite au « re-sucrage »**, le patient attend 15 minutes avant de se contrôler de nouveau :

- si 15 minutes plus tard il est toujours en-dessous de 0,7 g/L, il reprend 15g de glucides ;
- si 15 minutes plus tard il est au-dessus de 0,7 g/L, il peut prendre le repas habituel suivant ou alors une collation (de 15g de glucides) si le délai avec le prochain repas est supérieur à une heure.

Pour un **patient inconscient**, c'est une personne extérieure qui va effectuer le « re-sucrage » en injectant du glucagon par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'entourage du patient diabétique doit avoir suivi une formation afin de connaître les étapes à suivre dans ce type situation. Les étapes sont les suivantes :

- coucher la personne inconsciente sur le côté, éviter de lui donner à boire ou à manger,
- mesurer sa glycémie le plus rapidement possible,
- si la personne porte une pompe à insuline, il faut la désactiver,

- il faut ensuite injecter 1mg de glucagon pour un adulte et attendre 15 minutes que le médicament fasse effet.

Si le patient reprend conscience, on peut lui donner 15g de glucides puis une portion de glucides avec une source de protéines. En revanche, si la personne reste inconsciente, une prise en charge médicale est nécessaire.

- Conseils au patient en hyperglycémie :

Un patient en hyperglycémie présente une glycémie supérieure à 1,26 g/L à jeun ou avant un repas ou supérieure à 1,8g/L deux heures après un repas.

L'hygiène alimentaire, l'activité physique, l'état psychologique et la prise de certains médicaments sont les principales causes de l'hyperglycémie. En général, elle peut être corrigée en contrôlant régulièrement la concentration de glucose (dans le sang ou en interstitiel), en adaptant et en équilibrant les apports alimentaires et l'activité physique et en ajustant les médicaments antidiabétiques oraux et les doses d'insulines.

Dans le cas où un patient présente des symptômes d'hyperglycémie tels qu'une polydipsie, une polyurie, une polyphagie et une perte de poids, des étourdissements, etc, il est conseillé à la personne :

- de mesurer régulièrement sa glycémie (en cas d'un résultat supérieur à 2,5 g/L chez un patient diabétique de type 1, il faut vérifier la présence de corps cétoniques dans les urines ou dans le sang),
- de boire suffisamment d'eau pour prévenir la déshydratation,
- d'ajuster l'insuline selon la prescription médicale.

Dans le cas où l'hyperglycémie est accompagnée de symptômes graves comme des nausées et vomissements, une perturbation de l'état de conscience (confusion, agitation, hallucinations, etc), une déshydratation, une température corporelle supérieure à 38,5°C depuis plus de 48h : on se retrouve dans une situation d'urgence et le patient doit être pris en charge par le corps médical.

D'une manière plus globale, il est nécessaire de **consulter un médecin en urgence** lorsque :

- un patient diabétique de type 1 présente une glycémie supérieure à 2,5g/L accompagnée par la présence de corps cétoniques ou une glycémie supérieure à

3,5g/L accompagnée par des nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales ;

- un patient diabétique de type 2 a une glycémie supérieure à 4,5 g/L avec une somnolence excessive.

- Déchargement des données du lecteur et applications :

Le lecteur FreeStyle Libre a une **mémoire de 90 jours**, il est donc nécessaire de décharger les informations sur un autre support.

Il est possible de décharger les données sur le logiciel FreeStyle Libre®, sur la plateforme LibreView® ou encore avec l'application FreeStyle LibreLink®.

Il n'est pas obligatoire de créer un compte, de télécharger le logiciel ou d'avoir l'application sur un Smartphone pour utiliser les fonctionnalités de base du dispositif FreeStyle Libre®. Cependant, Abbott a mis en place des supports et solutions digitales permettant de partager les données avec son médecin ou encore avec une personne de son entourage.

Le patient peut télécharger sur son ordinateur le **logiciel FreeStyle Libre®**, il branche alors son lecteur via le câble USB fourni avec le lecteur. Le logiciel lui permet de créer, visualiser, enregistrer des rapports et de modifier certains paramètres de son lecteur.

Le patient peut également se créer un **compte LibreView®** le site *LibreView.fr*, sur cette plateforme, il décharge les données de son lecteur et peut les partager avec son médecin ou un autre professionnel de santé qui lui aussi possède un compte.

Sur un Smartphone, il existe deux applications téléchargeables : **FreeStyle LibreLink®** et **FreeStyle LibreLinkUp®**. La première peut se substituer au lecteur FreeStyle Libre® concernant le scan du capteur (elle ne permet évidemment pas de se substituer au lecteur pour la mesure de la glycémie), elle permet également de visualiser son historique, de créer de rapports et de les partager avec son médecin. Elle permet aussi de noter le nombre d'unités d'insuline injectées. Les identifiants créés pour utiliser l'application LibreLink® sont les mêmes que pour la plateforme LibreView® (le patient a un seul compte pour deux systèmes). L'application LibreLinkUp® permet quant à elle de transférer les données de LibreLink à un proche qui pourra les consulter à distance, c'est une « application miroir ». Cette application trouve notamment son intérêt pour les parents ayant un enfant diabétique.



- Retrait du capteur et gestion des déchets :

Le retrait du capteur se fait au bout de 14 jours d'utilisation (le lecteur affiche le nombre de jours de port qu'il reste). Pour décoller plus facilement l'adhésif de la peau, on peut conseiller au patient de passer un coton imbibé d'huile pour bébé. Pour retirer le capteur, il faut tenir le bord de l'adhésif et tirer lentement d'un seul mouvement.

Le capteur usagé est un déchet particulier, à la fois déchets électroniques et exposé à un fluide biologique, il ne peut ni être mis avec les DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés), ni avec les déchets électroniques. La recommandation actuelle est de garder les capteurs chez soi, dans une boîte à chaussure par exemple, en attendant qu'une solution de traitement de ces déchets soit trouvée.

L'applicateur du capteur, constitué de matière plastique et d'une aiguille guide permettant la pose du cathéter, peut être mis avec les DASTRI.

- Contre-indications et précautions d'emploi du capteur :

Il est impératif de retirer son capteur avant de réaliser une **IRM** (imagerie par résonance magnétique).

Il est conseillé au patient d'essayer son capteur délicatement en sortant de la douche, de faire attention de ne pas cogner le capteur aux encadrements de porte, ni de s'accrocher le bras à la ceinture de sécurité. Il est recommandé d'être délicat lors du passage des manches au moment de se vêtir ou dévêtir et de veiller à ce que les coutures des vêtements ne viennent pas faire entrave au capteur.

- Entretien du lecteur, accessoires :

Pour nettoyer le lecteur, il est recommandé de l'essuyer à l'aide d'un tissu humidifié dans un mélange d'eau et d'eau de javel (une part d'eau de javel pour neuf parts d'eau) et de le laisser sécher à l'air libre.

Il ne faut pas plonger le lecteur dans un liquide et éviter de l'exposer à la poussière, on peut conseiller au patient de le conserver dans une petite pochette adaptée.

Il existe des accessoires permettant de « customiser » son lecteur et ses capteurs (des autocollants par exemple), ces derniers peuvent permettre une meilleure acceptation par les enfants notamment.

- Evolution de l'autosurveillance et de la prise en charge du diabète à l'officine :

L'autosurveillance du diabète est révolutionnée par les appareils et nouvelles technologies mises à disposition des patients et des professionnels de santé les encadrant. La relation patient-soignant évolue également avec ces nouveautés. En effet, le patient n'a plus l'obligation de parcourir des kilomètres pour obtenir une analyse et un avis médical grâce à l'envoi des données par réseau et à la télémédecine. Les pharmaciens d'officine ont toute leur place dans cette chaîne de soin. La révolution de l'autosurveillance par la technologie ne suffit cependant pas à l'amélioration de la maladie en elle-même. Bien qu'elle apporte un grand confort, une meilleure lisibilité de l'information, les patients peu ou mal éduqués ne sauront pas agir en conséquence et l'utilité des dispositifs sera alors très réduite.

Cette pathologie chronique qui touche les patients à tout âge et le vieillissement de la population entraînent un nombre accru de personnes âgées notamment ayant besoin de plus d'attention et ne pouvant que peu ou pas se déplacer. Les patients se rendent très souvent à l'officine en premier recours lorsqu'ils ont besoin de conseils ou d'un premier avis de professionnel de santé.

Par leur accessibilité, leur disponibilité et leur répartition sur le territoire, les pharmaciens sont les professionnels de santé de proximité, au-delà du conseil pharmaceutique de comptoir, capables d'éduquer les patients, d'interpréter les données et de proposer des adaptations posologiques lorsque cela semble nécessaire. L'évolution de la législation va permettre aux pharmaciens de prendre leur place et de jouer leur rôle d'acteurs de soin dont l'exercice était limité jusqu'à présent, dans le but d'améliorer l'accès aux soins des patients. Cela est notamment permis par l'article du Code de la Santé Publique L5125-1-1A de juillet 2009 qui intègre les pharmaciens d'officine dans la coopération entre professionnels de santé, en leur confiant des missions de participation à l'éducation thérapeutique notamment et par l'amendement pour la dispensation par le pharmacien de médicaments sous protocole pour les pathologies du quotidien a été accepté par l'Assemblée Nationale le 13 mars 2019.

## Conclusion

Le dispositif FreeStyle Libre® est une révolution technologique fiable apportant beaucoup de confort aux patients diabétiques. La suppression du prélèvement capillaire est une amélioration considérable de leur qualité de vie et par conséquent de la surveillance de la maladie. Les complications aiguës telles que les hypoglycémies sévères peuvent être anticipées et mieux gérées par le patient grâce à l'utilisation des capteurs et de la mesure continue du glucose. Cependant, on a pu observer que certains patients n'utilisent pas le dispositif de façon optimale et continuent de l'employer de la même manière qu'un lecteur classique de glycémie, soit quatre à cinq fois par jour maximum ; chez ces patients-là, la gestion de la maladie n'est pas optimisée.

Au-delà de l'usage du dispositif pour le confort, se pose alors la question de son utilisation, de la maîtrise des données par le patient et par extension la question de l'amélioration du diabète. L'outil et la technologie seuls ne sont pas suffisants et dans la situation où le dispositif ne permet aucunement au patient de mieux maîtriser sa maladie, l'éducation thérapeutique paraît être une question centrale.

Les pharmaciens d'officine ont beaucoup d'interactions avec les patients au quotidien et sont, par leur disponibilité et leur répartition sur le territoire, des interlocuteurs privilégiés dans la chaîne d'accès aux soins.

Alors que la télémédecine commence petit-à-petit à se mettre en place, que les outils permettant de la réaliser de façon optimale se créent et se commercialisent, les pharmaciens d'officine se présentent comme des partenaires centraux dans la chaîne d'accompagnement et de prise en charge des patients, en particulier des patients diabétiques. Ainsi, l'accès au soin reste une question incontournable pour l'amélioration de la prise en charge des patients chroniques en général.

L'élargissement des champs d'actions et des missions exercées, en officine, par les pharmaciens permettrait de pallier le manque d'accès aux soins observé dans certaines zones en France, d'améliorer l'accompagnement et la fluidité de la prise en charge des patients. Les ressources et les connaissances scientifiques des pharmaciens sont complémentaires de celles des autres professionnels de santé. Une meilleure exploitation de ces capacités et une optimisation de l'organisation du réseau des professionnels de santé en ville permettraient de rééquilibrer les

lourdes charges reposant sur les médecins généralistes notamment, et de donner la possibilité aux pharmaciens d'exercer pleinement leur art, dont l'exercice reste limité pour le moment.

## Bibliographie

1. OMS. OMS | Rapport mondial sur le diabète [Internet]. WHO. 2016 [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>
2. Institut de Veille Sanitaire - Santé Publique France. Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. INVS - Santé Publique France. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques>
3. Institut national du cancer. Anatomie du pancréas - Cancer du pancréas [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Anatomie-du-pancreas>
4. Mirouze J, Renard É, Ribet A. PANCRÉAS. In: Encyclopaedia Universalis France [Internet]. Encyclopædia Universalis; [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.docelec.u-bordeaux.fr/encyclopedie/pancreas/>
5. Pr Quignard. UE PL3.6 Système endocrine. Cours magistraux, Faculté de Pharmacie de Bordeaux; 2014.
6. FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.2.3.html>
7. Dr Colomer. UE PL 3.6 Système endocrine. Cours magistraux, Faculté de Pharmacie de Bordeaux; 2014.
8. Fosse-Edorh S. Journée mondiale du diabète 2015. Suivi du diabète et poids de ses complications sévères en France. BEH. 10 nov 2015;(34 35):38.
9. OMS. Diabète [Internet]. OMS. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. Fosse-Edorh S., Mandereau-Bruno L., Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Santé publique France; 2018 nov.
11. eVIDAL. Diabète de type 1 - Prise en charge [Internet]. Vidal Recos. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/1708/diabete\\_de\\_type\\_1/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/1708/diabete_de_type_1/prise_en_charge)
12. eVIDAL. Diabète de type 2 - Prise en charge [Internet]. Vidal Recos. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/1440/diabete\\_de\\_type\\_2\\_prise\\_en\\_charge\\_initiale/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale/prise_en_charge)
13. Virally M, Laloi-Michelin M. Méthodes du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;39(8):S220 38.

14. Ottomani Pauline. 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 ? Université Aix-Marseille; 2017.
15. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.html#ID-451>
16. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.1.2.html>
17. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.1.3.html>
18. FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant [Internet]. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.2.html>
19. RENARD É. DIABÈTE. In Encyclopædia Universalis; [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/docelec.u-bordeaux.fr/encyclopedie/diabete/>
20. Centre Européen d'Etude du Diabète. Diabètes et complications [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>
21. HAS. Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Médecine Mal Métaboliques. sept 2008;2(4):443 6.
22. Guerci B, Benhamou P-Y, Durain D, Bahloul A, Jeanbat V, Detournay B. Pratique de l'auto-surveillance glycémique en France : données d'une enquête nationale. Sante Publique (Bucur). 9 mai 2017;Vol. 29(2):229 40.
23. L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée - Bon Usage des Technologies de Santé. [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance\\_glycemique\\_diabete\\_type\\_2\\_fiche\\_de\\_bon\\_usage.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf)
24. Abbott. Abbott en France | QUI SOMMES-NOUS ? [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.fr.abbott/about-us/who-we-are.html>
25. Abbott. Abbott en France | Notre héritage [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.fr.abbott/about-us/our-heritage.html>
26. Abbott. Abbott | Executive Team [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.abbott.com/corpsnewsroom/utilities/executive-team.html>
27. Guerci Bruno. Le Freestyle libre (système flash glucose monitoring) une innovation pour l'auto-surveillance du diabète. Diabète Obésité [Internet]. mars 2012 [cité 27 déc 2018];7(57). Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/blog/le->

freestyle-libre-systeme-flash-glucose-monitoring-une-innovation-pour-lauto-surveillance-du-diabete/

28. Etienne B. - Perception des patients diabétiques de type 1 sur le capteur FreeStyle Libre, une enquête qualitative. Thèse - Octobre 2017 [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01629992/document>
29. FreeStyle Libre - Vidal, édition 2017 [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: [http://news.vidal.fr/actualites/id14394\\_3\\_1\\_sans\\_trait\\_coupe.pdf](http://news.vidal.fr/actualites/id14394_3_1_sans_trait_coupe.pdf)
30. Hanaire H, Atlan C, Benhamou P-Y, Bismuth E, Bonnemaison E, Borot S, et al. Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. Médecine Mal Métaboliques. juin 2017;11(4):S1 37.
31. FSL Manual French.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.myfreestyle.be/uploads/FSL%20Manual%20French.pdf>
32. FreeStyleLibre. Tutoriel | Comment appliquer le capteur FreeStyle Libre [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?time\\_continue=140&v=6PtCw\\_M3YUg](https://www.youtube.com/watch?time_continue=140&v=6PtCw_M3YUg)
33. Comment appliquer le capteur et mesurer la glycémie? | FreeStyle Libre [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.freestylelibre.lu/libre/decouvrir/appliquer-le-capteur.html>
34. FreeStyle Libre, Manuel d'utilisation. [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.myfreestyle.be/uploads/FSL%20Software%201\\_0%20Manual%20French.pdf](https://www.myfreestyle.be/uploads/FSL%20Software%201_0%20Manual%20French.pdf)
35. FreeStyle Libre, Kit de démonstration du lecteur et du capteur - Guide de démarrage rapide. [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: [https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2017\\_dec/ART38932-009\\_rev-A-Web.pdf](https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2017_dec/ART38932-009_rev-A-Web.pdf)
36. FreeStyle Libre.fr. Capteur - Contrôle du taux de glucose | FreeStyle Libre [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.freestylelibre.fr/libre/produits/capteur.html>
37. pharmacies.fr LM des. Comment recycler les capteurs Freestyle ? - Le Moniteur des Pharmacies n° 3192 du 30/09/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3192/comment-recycler-les-capteurs-freestyle.html>
38. HCSP. Dasri complexes : gestion du capteur du dispositif FreeStyle Libre [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 juill [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=630>
39. Guercy B. Le glucose dans le liquide interstitiel. Quelle pertinence physiologique pour la glycémie ? Diabète Obésité. mars 2012;Vol. 7(numéro 57).

40. Fédération Française des diabétiques. La mesure du glucose en continu [Internet]. Fédération Française des Diabétiques. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>
41. Udo Hoss, Erwin S. Budlman. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors : The Science Behind the Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2017;Volume 19, supplement 2.
42. Adrian W. Bott et al. - Applications of « Wired » Enzyme Electrodes [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.currentseparations.com/issues/21-1/cs21-1b.pdf>
43. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* nov 2015;17(11):787-94.
44. Udo Hoss, Erwin S. Budlman, Hanqing Liu, Mark P. Christiansen. Feasibility of Factory Calibration for Subcutaneous Glucose Sensors in Subjects With Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2014;89-94.
45. HAS - Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (12/07/2016) [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113\\_FREESTYLE%20LIBRE\\_12\\_juillet\\_2016\\_\(5113\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_(5113)_avis.pdf)
46. Résultats positifs de l'étude IMPACT réalisée chez les patients diabétiques de Type 1 avec le système FreeStyle Libre®. [Internet]. *Diabète Infos.* 2016 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://diabete-infos.fr/etude-impact-systeme-freestyle-libre/>
47. Jobin N, Arbour S, Beha S, Bibliothèque numérique canadienne (Firme). *Système flash de surveillance du glucose (FreeStyle LibreMC, Abbott): Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)* [Internet]. 2018 [cité 4 mars 2019]. 57 p. Disponible sur: <http://www.deslibris.ca/ID/10098516>
48. Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard A-C, Colin IM. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol Diabetes Metab.* juill 2018;1(3):e00023.
49. Al Hayek AA, Al Dawish MA. The Potential Impact of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Mental Well-Being and Treatment Satisfaction in Patients with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Ther* [Internet]. 7 mai 2019 [cité 25 mai 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13300-019-0616-4>
50. Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. *Free Style Diabète* [Internet]. USPO. 2017 [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://uspo.fr/free-style/>



51. Diabète-infos. Trucs et astuces pour votre capteur Freestyle Libre et autres capteurs CGM - Diabete-Infos.fr [Internet]. Diabète Infos. 2017 [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://diabete-infos.fr/trucs-astuces-capteur-freestyle-libre-et-cgm/>
52. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Point sur les données de matériovigilance du dispositif de mesure du glucose FreeStyle Libre - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-sur-les-donnees-de-materiovigilance-du-dispositif-de-mesure-du-glucose-FreeStyle-Libre-Point-d-Information>
53. FREESTYLE LIBRE : premier lecteur de glycémie sans piqûre [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/21469/freestyle\\_libre\\_premier\\_lecteur\\_de\\_glycemie\\_sans\\_piqure/](https://www.vidal.fr/actualites/21469/freestyle_libre_premier_lecteur_de_glycemie_sans_piqure/)
54. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 4 mai 2017 portant inscription du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE de la société ABBOTT France au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/4/AFSS1713398A/jo>
55. La Belle & le Diabète. Le Freestyle libre en pratique ! [Internet]. La Belle & le Diabète. 2017 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://labelleetlediabete.com/le-freestyle-libre-en-pratique/>
56. Mowitz Martin, Herman Anne, Baeck Marie, Isaksson Marlène, Antelmi Annarita, Hamnerius Nils, et al. N,N-dimethylacrylamide-A new sensitizer in the FreeStyle Libre glucor sensor. Contact Dermatitis. Wiley. 13 févr 2019;1 5.
57. Ferrou A. La prise en charge des diabètes: place du pharmacien d'officine, évolutions technologiques et télémédecine [Pharmacie]. [Bordeaux]: Bordeaux; 2018.
58. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique.
59. Assemblée nationale ~ SYSTÈME DE SANTÉ (no 1681) - Amendement no 1487 [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/1681/CIION-SOC/AS1487>

## **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 instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

