



**HAL**  
open science

**Efficacité du système FreeStyle Libre® dans une population de 668 patients atteints de diabète de type 1 ou 2, traités par multi-injections ou pompe à insuline : analyse d'une cohorte mono-centrique**

Claire Gourbesville

► **To cite this version:**

Claire Gourbesville. Efficacité du système FreeStyle Libre® dans une population de 668 patients atteints de diabète de type 1 ou 2, traités par multi-injections ou pompe à insuline : analyse d'une cohorte mono-centrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03124182

**HAL Id: dumas-03124182**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03124182>**

Submitted on 28 Jan 2021

**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.

**UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE**

-----  
**UFR SANTÉ**

**FACULTÉ de MÉDECINE**

Année 2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 6 mars 2020

par

Madame Claire GOURBESVILLE

Né (e) le 15 Mai 1990 à Cherbourg (Manche)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Efficacité du système FreeStyle Libre® dans une population de 668 patients atteints de diabète de type 1 ou 2, traités par multi-injections ou pompe à insuline : analyse d'une cohorte mono-centrique.**

**Président : Monsieur le Professeur Yves REZNIK**

Membres : Monsieur le Professeur Michael JOUBERT

Monsieur le Professeur Jean Pierre RIVELINE

Madame le Docteur Anne ROD

**Directeur de thèse : Professeur Michael JOUBERT**

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>M.</b>	<b>AGOSTINI Denis</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>AIDE Nicolas</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>ALLOUCHE Stéphane</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M.</b>	<b>ALVES Arnaud</b>	Chirurgie digestive
<b>M.</b>	<b>AOUBA Achille</b>	Médecine interne
<b>M.</b>	<b>BABIN Emmanuel</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M.</b>	<b>BÉNATEAU Hervé</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
<b>M.</b>	<b>BENOIST Guillaume</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M.</b>	<b>BERGER Ludovic</b>	Chirurgie vasculaire
<b>M.</b>	<b>BERGOT Emmanuel</b>	Pneumologie
<b>M.</b>	<b>BIBEAU Frédéric</b>	Anatomie et cytologie pathologique
<b>Mme</b>	<b>BRAZO Perrine</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M.</b>	<b>BROUARD Jacques</b>	Pédiatrie
<b>M.</b>	<b>BUSTANY Pierre</b>	Pharmacologie
<b>Mme</b>	<b>CHAPON Françoise</b>	Histologie, Embryologie
<b>Mme</b>	<b>CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
<b>M.</b>	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
<b>M.</b>	<b>DAO Manh Thông</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
<b>M.</b>	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
<b>M.</b>	<b>DEFER Gilles</b>	Neurologie

<b>M. DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M. DENISE Pierre</b>	Physiologie
<b>Mme DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUTTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie

<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino- Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophthalmologie
<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

**PRCE**

**Mme LELEU Solveig**

Anglais

**PROFESSEURS EMERITES**

**M. HURAUULT de LIGNY Bruno**

Néphrologie

**Mme KOTTLER Marie-Laure**

Biochimie et biologie moléculaire

**M. LE COUTOUR Xavier**

Epidémiologie, économie de la  
santé et prévention

**M. LEPORRIER Michel**

Hématologie

**M. VIADER Fausto**

Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>M. ALEXANDRE Joachim</b>	Pharmacologie clinique
<b>Mme BENHAÏM Annie</b>	Biologie cellulaire
<b>M. BESNARD Stéphane</b>	Physiologie
<b>Mme BONHOMME Julie</b>	Parasitologie et mycologie
<b>M. BOUVIER Nicolas</b>	Néphrologie
<b>M. COULBAULT Laurent</b>	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>M. CREVEUIL Christian</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. DE BOYSSON Hubert</b>	Médecine interne
<b>Mme DINA Julia</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme DUPONT Claire</b>	Pédiatrie
<b>M. ÉTARD Olivier</b>	Physiologie
<b>M. GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
<b>M. GRUCHY Nicolas</b>	Génétique
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico- faciale
<b>M. ISNARD Christophe</b>	Bactériologie Virologie
<b>M. JUSTET Aurélien</b>	Pneumologie
<b>Mme KRIEGER Sophie</b>	Pharmacie

<b>M. LEGALLOIS Damien</b>	Cardiologie
<b>Mme LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme LEVALLET Guénaëlle</b>	Cytologie et Histologie
<b>M. MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire
<b>M. SESBOÜÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique



## Remerciements

A Monsieur le Professeur Yves Reznik, vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien, votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de ce parcours. Je mesure l'honneur et le privilège d'avoir bénéficié de votre enseignement pendant mon internat. Je souhaite que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michael Joubert, pour m'avoir proposé ce sujet et avoir accepté de diriger mon travail. Merci pour l'encadrement et l'enseignement au cours de mon parcours d'interne ; le dynamisme et la disponibilité permanents qui ont accompagné ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Riveline, d'avoir accepté de juger mon travail et d'apporter votre avis d'expert sur ce sujet.

A Madame le Docteur Anne Rod, d'avoir accepté de juger mon travail. Ta rigueur, ta justesse et ton humour contribuent au réel plaisir que j'ai à travailler dans le service.

A Monsieur le Docteur Rémy Morello, je vous remercie pour votre aide précieuse et votre accompagnement dans la réalisation des analyses statistiques de ce travail. Votre patience et votre gentillesse ont su éclaircir ce domaine et rendre nos échanges très agréables.

A Christine Thouroude, je te remercie pour ton aide inestimable dans le recueil de ces données. Merci de m'avoir transmis une partie de tes connaissances en diabétologie, merci pour ton soutien, ton humour et tous ces bons moments.

Aux endocrinologues du CHU de Caen, les Docteurs Julia Morera, Emilie Deberles, Aurélie Turquetil, je vous remercie sincèrement.

Aux infirmières du service, Christine, Lucie, Marie et Patricia ainsi qu'à Nathalie, Sandrine, Mathilde et Rebecca pour votre bienveillance quotidienne.

Aux médecins qui m'ont encadrée depuis le début de cet internat, les Docteurs Sophie Hamon, Elise Rousseau, Charlotte Guilmineau, Aini Haddouche et Barbara Lireux. Travailler à vos côtés aura été un plaisir et riche d'enseignements.

Aux belles rencontres de l'internat, Martin, Candice, Baptiste, Emilie, Aurélie, Alice et Paul Antoine. Vous avez rendu ces journées de travail plus douces et beaucoup plus drôles.

A Elsa, Paul et Audrey, votre rencontre dès le début de ce parcours a été une chance. Merci de m'avoir fait tant rire, soutenue, supportée et d'avoir partagé tous ces moments ensemble. Qu'ils continuent toujours !

A mes amies, les auto proclamées belles gosses du 14, je suis heureuse d'avoir partagé avec vous les révisions, les examens, les rattrapages, les rires, les chagrins, les soirées, les vacances et tout ce qui reste à venir... :

Annabelle, pour ton rire, ta franchise, et ton amitié.

Anne-Cécile pour ta douceur, ta bonne humeur, et ton amitié infaillibles.

Camille, pour ton humour, ta réflexion et ta volonté.

Charlotte, pour ta fraîcheur, ton sourire et ta gentillesse.

Claire, pour ta bonne humeur, ces folles soirées et ta confiance absolue en ma conduite parfois sportive.

Clara, pour ta gaieté, tes questionnements multiples et la justesse de tes analyses.

Clémence, pour ton caractère bien trempé qui cache, je crois, beaucoup de douceur.

Esther, pour ton humour, ta joie de vivre et notre plaisir partagé à réévaluer les curseurs.

Julie, pour ta présence dans les moments difficiles mais surtout pour savoir rendre les bons moments encore meilleurs.

Manon, pour ta douceur, ton petit grain de folie et ta bienveillance. Merci pour ces moments partagés, particulièrement ces deux dernières années.

Margot, ma première rencontre sur les bancs de la fac. Merci de me faire l'honneur d'être la marraine de ton fils, Marius.

A Tamara, mon amie de toujours. Je suis très émue en pensant à toutes ces années à tes côtés, depuis ce jour de septembre 1997 où nous nous sommes trouvées. Merci d'être là, chaque jour, pour me soutenir, me faire rire et me rappeler, quand j'ai parfois quelques doutes, que tout va bien aller. Merci.

A ma Grand-Mère, pour ta tendre affection. J'espère te rendre fière.

A Philippe, pour ton soutien discret, mais toujours présent.

Au Docteur Antoine Leveneur et au Docteur Catherine Gindrey, vous avez, cher Antoine, chère Cathy, une place fondamentale depuis le début de cette aventure. Vous m'avez aidée à prendre les bonnes décisions, celles qui me rendent heureuse d'être ici aujourd'hui. Je vous en remercie du fond du cœur.

A mes parents, pour votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel qui me portent chaque jour.

A Louis, merci d'être un grand frère si parfait.

## Abréviations

ADA :	American Diabetes Association
ADO :	Anti Diabétiques Oraux
AGP :	Ambulatory Glucose Profile
ATTD :	Advanced Technologies & Treatments for Diabetes
ASG :	Auto-Surveillance Glycémique
CGM :	Continuous Glucose Monitoring
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CLERS :	Comité Local Ethique de la Recherche en Santé
CSII :	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
DG :	Diabète Gestationnel
DT1 :	Diabète de type 1
DT2 :	Diabète de type 2
ENTRED :	Echantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques
EVADIAC :	EVALuation dans le Diabète des Implants ACTifs
FGM :	Flash Glucose Monitoring
FID :	Fédération Internationale du Diabète
FSL® :	FreeStyle Libre®
GI :	Glucose Interstitiel
GMI :	Glucose Management Indicator
HAS :	Haute Autorité de Santé
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
ISO :	International Standardization Organization
MCG :	Mesure Continue du Glucose

MI : Multi-Injections

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

PDF : Portable Document Format

SFD : Société Française de Diabétologie (SFD)

EVADIAC : EVALuation dans le Diabète des Implants Actifs Group

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SMBG : Self-Monitoring of Blood Glucose

TAR : Time Above Range

TBR : Time Below Range

TIR : Time In Range

UK NHS : United Kingdom National Health Service

## Figures

- Figure 1 : Nombre total de patients diabétiques de type 2 en 2007 et estimation pour 2025 (évaluation pour la population globale et par sexe). ..... p.2
- Figure 2 : Représentation des cibles CGM de TIR, TBR, TAR en fonction des différentes populations de patients diabétiques. .... p.8
- Figure 3 : Représentation graphique du TBR chez les patients sous FSL® dans l'étude IMPACT avant la mise sous FSL® (Baseline). Les barres groupées représentent les analyses réalisées sur une période de 2 semaines. Les autres données sont une moyenne à 3 et 6 mois. La ligne en pointillés indique la pose du FSL® . ..... p.15
- Figure 4 : Evolution de l'HbA1c entre T0 et dans l'année suivant la mise en place du FSL® chez les patients DT1 avec en rouge les patients ayant une HbA1c trop basse, en bleu les patients ayant une HbA1c dans l'objectif et en orange les patients ayant une HbA1c trop élevée. .... p.32
- Figure 5 : Evolution de l'HbA1c entre T0 et dans l'année suivant la mise en place du FSL® chez les patients DT2 avec en rouge les patients ayant une HbA1c trop basse, en bleu les patients ayant une HbA1c dans l'objectif et en orange les patients ayant une HbA1c trop élevée. .... p.33
- Figure 6 : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline (en gris) et sous multi-injections (en vert). .... p.37
- Figure 7 : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients diabétiques de type 2 sous pompe à insuline (en orange) et sous multi-injections (en rose). .... p.39
- Figure 8 : Diapositives présentées lors de la formation FreeStyle Libre®. .... p.66
- Figure 9 : Evaluation des marqueurs de contrôle du glucose en fonction du nombre de scans par jour. .... p.67
- Figure 10: Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients sous MI (en vert) et sous CSII (en violet) tous types de diabète confondus. .... p.69

Figure 11 : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients DT1 (en bleu) et DT2 (en rouge) tous types de traitements confondus. .... p.71

Figure 12 : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients DT1 et DT2 tous types de traitements confondus. .... p.72

## Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Interprétation des différentes flèches de tendance du glucose à 15 et 30 minutes du scan réalisé (d'après Ajjan <i>et al.</i> ). .....	p.13
<u>Tableau 2</u> : Résumé des conduites à conseiller suivant les valeurs de glucose interstitiel et les flèches de tendance. ....	p.14
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques initiales de la population. ....	p.29
<u>Tableau 4</u> : Paramètres FGM à 3 mois et évolution de l'HbA1c plasmatique dans l'année ayant suivi la pose du système dans la population générale, chez les DT1 et chez les DT2. ....	p.30
<u>Tableau 5</u> : Analyse de la population en fonction de l'évolution de l'HbA1c tous types de diabètes confondus. ....	p.31
<u>Tableau 6</u> : Comparaison des patients (DT1 et DT2) dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre aux patients hors intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL <sup>®</sup> . ....	p.34
<u>Tableau 7</u> : Comparaison des patients DT1 dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre aux patients hors intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL <sup>®</sup> . ....	p.35
<u>Tableau 8</u> : Comparaison des patients DT2 dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre aux patients hors intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL <sup>®</sup> . ....	p.35
<u>Tableau 9</u> : Comparaison des caractéristiques de départ et des résultats des sujets pour lesquels le $\Delta$ HbA1c était disponible versus les sujets pour lesquels le $\Delta$ HbA1c n'était pas disponible. ....	p.67



# Sommaire

Introduction.....	p.1
1) Généralités .....	p.1
2) Epidémiologie.....	p.1
a. Diabète de type 1.....	p.1
b. Diabète de type 2.....	p.2
c. Diabète de type 1 et de type 2.....	p.2
3) Autocontrôle du diabète.....	p.3
a. Importance d'un contrôle glycémique strict.....	p.3
b. Contrôle glycémique et hypoglycémies.....	p.4
4) Modalités de l'auto-surveillance.....	p.5
a. Autocontrôle glycémique par mesure de la glycémie capillaire (SMBG - Self Monitoring of Blood Glucose).....	p.5
b. La mesure continue du glucose (MCG).....	p.5
• Principes de la Mesure continue du glucose (MCG).....	p.6
• Etudes médico-économiques .....	p.8
5) Le FreeStyle Libre®.....	p.9
a. Evaluation de la précision des capteurs FreeStyle Libre® .....	p.10
b. Interprétation des flèches de tendance du glucose.....	p.12
• Qu'indiquent les flèches de tendance ?.....	p.13
c. Etudes réalisées sur le FreeStyle Libre®.....	p.14
• FreeStyle Libre et éducation.....	p.18
6) Objectifs et originalité de l'étude.....	p.21
Matériel et méthodes.....	p.22
1) Description de l'étude et de la population.....	p.22
2) Déroulement pratique de l'étude.....	p.23
a. Participation à la formation FreeStyle Libre®.....	p.23
b. Déroulement de la formation.....	p.23
c. Objectifs de la formation.....	p.24
d. Téléconsultation à 3 mois.....	p.25
3) Données recueillies pour notre étude.....	p.25
a. Données recueillies avant la mise en place du capteur.....	p.25
b. Données recueillies lors de la téléconsultation à 3 mois.....	p.25
c. Données recueillies dans l'année suivant la mise en place du dispositif.....	p.26
d. Evaluation de l'évolution par intervalle d'HbA1c.....	p.26
e. Comparaison des sujets selon l'évolution de leur HbA1c plasmatique avant-après.....	p.27
4) Aspects administratifs.....	p.28
5) Analyses statistiques.....	p.28

Résultats.....	p.29
1) Caractéristiques de la population au moment de la mise en route du FSL®	p.29
2) Paramètres FGM à 3 mois et évolution de l'HbA1c plasmatique dans l'année ayant suivi la pose du système	p.30
3) Description de la population en fonction de l'évolution de l'HbA1c	p.32
a. Chez les patients diabétiques de type 1	p.32
b. Chez les patients diabétiques de type 2.....	p.33
4) Evaluation de l'impact du nombre de scans par jour en fonction du type de diabète et du type de traitement	p.36
a. Chez les patients diabétiques de type 1	p.36
b. Chez les patients diabétiques de type 2.....	p.38
Discussion.....	p.40
Conclusion.....	p.53
Bibliographie.....	p.54
Annexes.....	p.65

# Introduction

## 1) Généralités :

Le diabète est une pathologie chronique grave ayant un impact majeur sur la vie et le bien être des patients atteints, de leur famille et des sociétés à travers le monde. Il représente une des 10 premières causes de mortalité chez l'adulte avec une estimation de 4 millions de décès toutes causes confondues en 2017. Le diabète représente également un fardeau économique majeur du fait de coûts cumulés de traitements et de la gestion des complications qui y sont associés. En 2017, les dépenses globales de santé pour le diabète étaient estimées à 727 milliards de \$USD (1).

## 2) Epidémiologie :

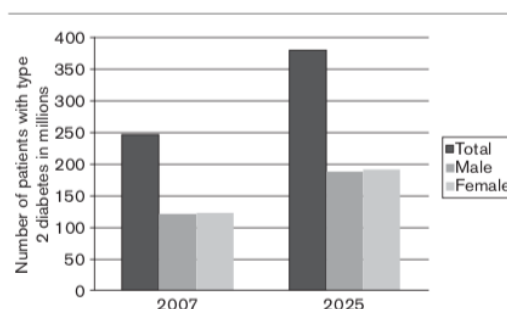
Les trois principaux types de diabète sont le diabète de type 1 (DT1), de type 2 (DT2) et le diabète gestationnel (DG). Depuis 2000, la Fédération Internationale du Diabète (IDF-International Diabetes Federation) propose un rapport régulier national, régional et global décrivant l'épidémiologie du diabète. En 2009, la prévalence globale était estimée à 285 millions de personnes atteintes (DT1 et DT2 confondus) (2), augmentant à 366 millions en 2011(3), 382 millions en 2013 (4), 415 millions en 2015 (5) et 425 millions en 2017 (1).

### a. Diabète de type 1 :

Le taux d'incidence du DT1 est en augmentation, contribuant à l'augmentation de l'incidence globale du diabète (6,7). La cause de cette augmentation concernant le diabète de type 1 reste indéterminée. Un facteur additionnel à l'augmentation de prévalence du DT1 est la meilleure survie des patients (diminution de la mortalité prématurée), principalement associée à une amélioration de la gestion du diabète (8).

## b. Diabète de type 2 :

La prévalence du diabète de type 2 (représentant environ 90% des cas de diabète) est en augmentation rapide dans le monde entier (Figure 1) (9).



**Figure 1** : Nombre total de patients diabétiques de type 2 en 2007 et estimation pour 2025, (évaluation pour la population globale et par sexe).

En 1995, la prévalence du diabète de type 2 était estimée à 135 millions de personnes touchées avec une augmentation à 171 millions de personnes en 2000 et à 220 millions en 2004 (10). La prévalence et le taux d'incidence du diabète de type 2 sont en augmentation, principalement dans les pays développés et en voie de développement (2,10). Cette augmentation peut être attribuée au vieillissement de la population, à une augmentation rapide de l'urbanisation et à un environnement favorisant l'obésité. Les patients DT2 présentent un risque augmenté de maladie cardiovasculaire, de dysfonction rénale, d'affection neurologique et de rétinopathie. Le coût économique du diabète est élevé et continue d'augmenter. La mise en évidence de nouvelles stratégies efficaces pour le contrôle du diabète et de ses complications est une priorité de santé publique (9).

## c. Diabète de type 1 et de type 2 :

En 2019, quasiment un demi-milliard de personnes sont atteintes du diabète (tous types confondus) à travers le monde (9,3% des adultes entre 20 et 79 ans). Cette estimation du nombre de personnes (entre 20 et 79 ans) vivant avec le diabète a augmenté de 62% ces 10 dernières années ; de 285 millions en 2009 à 463 millions aujourd'hui. Actuellement, on estime que la moitié (50,1%) de ces personnes atteintes

de diabète l'ignore. Les raisons de cette augmentation sont complexes parmi lesquelles : l'augmentation de l'incidence du DT1 chez les enfants, principalement chez les jeunes enfants ; l'augmentation de l'incidence du DT2 chez les adultes semble être la résultante d'une augmentation de la sédentarité, des apports énergétiques alimentaires élevés, et d'autres facteurs encore inconnus. Il existe également des effets intergénérationnels de l'hyperglycémie durant la grossesse ainsi qu'un vieillissement global de la population. Par ailleurs, le diagnostic précoce de DT2 et l'amélioration de la gestion de tous les types de diabète conduisent à une meilleure espérance de vie et donc contribuent à l'augmentation de la prévalence (11).

### 3) Autocontrôle du diabète :

#### a. Importance d'un contrôle glycémique strict :

Le diabète atteint des proportions épidémiques et le contrôle glycémique est la clé pour prévenir la survenue de complications micro et macro vasculaires à long terme (12-16). Jusqu'à maintenant, l'HbA1c reste le gold standard pour la surveillance du contrôle glycémique et compte tenu des effets néfastes de l'hyperglycémie, les sociétés savantes recommandent un contrôle strict de l'HbA1c avec des objectifs qui doivent être adaptés au type de diabète et personnalisés au profil du patient (17). L'équilibre glycémique actuellement observé au cours du DT1 demeure en-deçà des objectifs fixés par les recommandations de l'ADA (*American Diabetes Association*) qui recommande une HbA1c < 7 % (avec une tolérance allant jusqu'à 7,5%) pour un sujet adulte (hors grossesse). Concernant les diabètes compliqués d'épisodes d'hypoglycémie sévère, du sujet âgé ou à espérance de vie réduite, ou bien encore de patients présentant des complications vasculaires avancées ou une comorbidité grave, les objectifs sont élargis avec un objectif d'HbA1c < 8,0%. Le registre américain T1D Exchange Clinic observe un taux moyen de 8,4% (18) et les données françaises ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques) sont similaires (19).

Ces objectifs d'HbA1c sont justifiés par la démonstration du lien entre l'équilibre glycémique et le risque de survenue de complications micro et macro-vasculaires.

Cependant, le traitement de l'hyperglycémie peut s'avérer pourvoyeur d'hypoglycémie, particulièrement chez les patients traités par insuline (20-24).

Le risque d'hypoglycémie, constitue un des freins à l'obtention des objectifs d'HbA1c et justifie donc un recours à des approches nouvelles (25). Des études chez les patients DT1 ont permis d'établir la relation entre la fréquence quotidienne de l'ASG (Auto-Surveillance Glycémique) et le niveau de l'HbA1c, avec un plafonnement de l'effet se situant aux alentours de 10 autocontrôles par jour (22).

b. Contrôle glycémique et hypoglycémies :

Un contrôle glycémique strict chez les DT1 retarde l'apparition de complications micro et macro-vasculaires (13,27). Cependant les niveaux de glucose doivent être étroitement surveillés afin de prévenir les hypoglycémies (27). Les données épidémiologiques indiquent que 30 à 40% des patients atteints de DT1 expérimentent en moyenne 1 à 3 épisodes d'hypoglycémie sévère chaque année (28). Les hypoglycémies nocturnes sont particulièrement dangereuses et comptent pour plus de la moitié des hypoglycémies sévères (29). En France, les données de l'étude DIALOG ont confirmé que les hypoglycémies iatrogènes chez les patients insulino-traités constituaient une source d'inquiétude majeure puisqu'elles concernent 85,3% des DT1 et 43,6% des DT2 traités par insuline (30). Les hypoglycémies affectent le bien être des patients et leur qualité de vie. Lorsqu'elles sont récurrentes, les hypoglycémies constituent une préoccupation supplémentaire dans la mesure où elles peuvent conduire à une diminution de la réponse hormonale à la chute de glycémie et à terme altérer la sensibilité aux hypoglycémies, ce qui implique une augmentation du risque d'hypoglycémie sévère (31). Une diminution d'au moins 30% des hypoglycémies est considérée comme cliniquement significative ; une éducation thérapeutique appropriée, des cibles glycémiques individualisées et une auto-surveillance glycémique constituent les pierres angulaires du traitement afin de prévenir et de contrôler la survenue d'hypoglycémies (32).

#### 4) Modalités de l'auto-surveillance :

##### a. Autocontrôle glycémique par mesure de la glycémie capillaire (SMBG- Self Monitoring of Blood Glucose) :

L'auto-surveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire dans le diabète est essentielle pour la sécurité et une adaptation thérapeutique optimale chez les patients traités par insuline (33,34). Le SMBG constitue la méthode de référence pour l'auto-surveillance glycémique d'après le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) qui recommande 4 à 10 contrôles par jour chez les patients diabétiques de type 1 (35). Bien qu'un taux élevé de contrôles glycémiques ( $\geq 8$ /jour) soit corrélé à une amélioration du contrôle glycémique (26,36), les contrôles glycémiques quotidiens répétés sont contraignants, peuvent être source de douleurs et d'inconfort et sont ainsi difficiles à maintenir à long terme (37). L'auto-surveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire (SMBG) reste l'une des méthodes la plus utilisée pour la mesure répétée de la glycémie chez les diabétiques. Cependant, même avec des contrôles fréquents, le SMBG a des limites car il ne donne accès qu'à des mesures ponctuelles, une grande partie du profil restant méconnu. De plus, la plupart des patients ressentent les glycémies capillaires comme stressantes, douloureuses et contraignantes, cette méthode de surveillance glycémique étant associée à une moins bonne qualité de vie et à une moins bonne adhésion des patients au traitement (38-40).

Une récente étude réalisée au Royaume-Uni basée sur les données des pharmacies a rapporté la réalisation de 2,1 contrôles par jour chez les patients insulino-traités (DT1 et DT2 confondus) (41). Ces résultats mettent en évidence que cette méthode de mesure ne permet pas la réalisation d'une auto-surveillance glycémique rapprochée en routine clinique.

##### b. La mesure continue du glucose (MCG) :

L'auto-surveillance glycémique par mesure de la glycémie capillaire permet d'apporter uniquement des données sporadiques et représente une contrainte pratique majeure pour les patients. La mesure continue du glucose (MCG) offre des données plus complètes de l'évaluation du glucose et différentes études contrôlées randomisées ont montré qu'elle permettait d'améliorer l'équilibre glycémique (42-45).

- Principes de la mesure continue du glucose (MCG) :

La MCG est fondée sur le dosage semi continu du glucose dans le tissu interstitiel. La mesure continue du glucose repose sur trois composantes principales : un capteur de glucose implantable, un transmetteur et un récepteur sans fil. La plupart des dispositifs de MCG actuellement disponibles sont constitués d'un système d'électrodes contenant une enzyme fixée : la glucose oxydase. La glucose oxydase est capable de convertir le glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est à son tour oxydé par le système d'électrodes afin de générer un courant électrique (46,47). Le signal électrique (en milliAmpères) est ensuite converti en concentration de glucose (en mg/dL) par un processus de calibration. Pour la plupart des systèmes de MCG, l'algorithme de calibration s'appuie sur un système de calibration dont les paramètres doivent être régulièrement mis à jour en réalisant des SMBG à des moments adaptés correspondant à une période de glycémie stable (48-51). En ce qui concerne le FSL<sup>®</sup>, la calibration est réalisée en usine et est stable pour une durée de 14 jours (39).

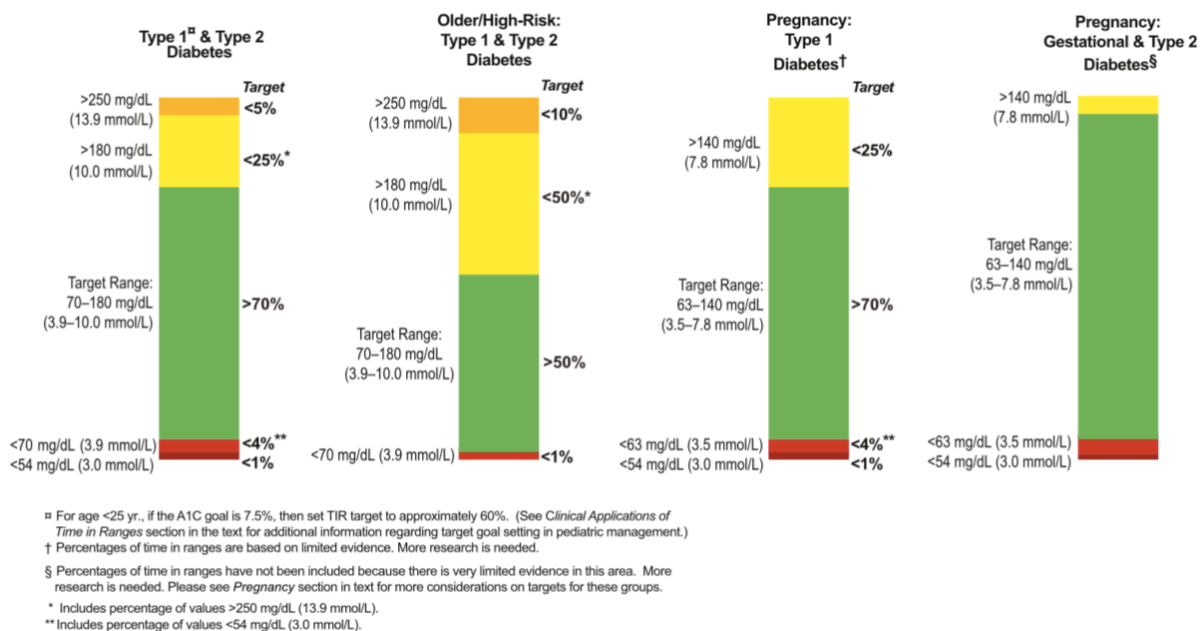
Il existe un écart entre la valeur affichée du glucose interstitiel (GI) et celle de la glycémie capillaire lié au retard temporel de l'équilibration du GI par rapport à la glycémie, mais également au délai de mesure par l'électrode sous cutanée, à la conversion du signal électrique en taux de glucose et à l'affichage du résultat sur l'écran (50,52-54). Le décalage temporel entre glycémie capillaire et GI est moins marqué avec les systèmes de dernière génération, notamment estimé à 4,5+/-4,8 minutes pour le FSL<sup>®</sup>, un algorithme réduisant artificiellement le décalage temporel (55). Ce phénomène de décalage est très important à comprendre pour bien interpréter les valeurs affichées par le lecteur. En cas de glycémie stable, la valeur affichée sera proche de la glycémie capillaire. Cependant, en cas d'augmentation glycémique, la valeur affichée sera généralement plus basse que la glycémie capillaire au même instant. A l'inverse, en cas de chute glycémique rapide, la valeur affichée sera plus élevée que la glycémie au même instant, et le patient pourra ressentir des symptômes d'hypoglycémie alors que la valeur affichée est encore normale. Ces écarts observés sont d'autant plus importants que les variations glycémiques sont fortes et rapides. Si l'on prend en compte la marge d'erreur des lecteurs de glycémie capillaire, on peut comprendre que les patients non éduqués puissent être désarmés par les différences observées (56).



Ces dix dernières années, la mise en place de la surveillance du taux de glucose en continu dans le but d'améliorer l'autogestion du diabète a mis en évidence une amélioration du contrôle glycémique et une diminution de l'exposition aux hypoglycémies (57). Plusieurs études récentes ont montré le bénéfice de la MCG couplée au traitement par pompe à insuline à réduire de 40 à 50% le temps passé en hypoglycémie, ainsi que la fréquence des événements hypoglycémiques, en particulier chez des patients dont l'HbA1c initiale est satisfaisante mais au prix de nombreuses hypoglycémies (58-60). Des résultats favorables ont également été démontrés chez les patients DT1 sous multi-injections avec l'étude américaine DIAMOND au cours de laquelle ont été randomisés 158 patients DT1 avec une HbA1c initiale de 8,6% +/- 0,6%. Après 24 semaines, les utilisateurs de MCG (Dexcom G4®), ayant eu une excellente observance (port du capteur au moins 6 jours par semaine pour 93% des patients), ont vu leur HbA1c diminuer de -1% vs -0,4% et leur temps passé en hypoglycémie diminué à 43min/jour vs 80min/jour (p=0,002). La proportion de patients passés en dessous de 7,5% était significativement plus importante (39% vs 6%, p<0,001) (43). L'étude suédoise GOLD a étudié en cross over 161 patients DT1 sous multi-injections. Après 6 mois, l'amélioration de l'HbA1c était supérieure de 0,43% dans le groupe capteur et les hypoglycémies sévères étaient moins fréquentes (1 seul cas sous capteur, 5 cas sous ASG et 7 cas pendant la période de Wash out). De même, le temps passé en hypoglycémie était inférieur dans le groupe capteur (2,8% vs 4,8%) (42). Il a également été clairement démontré que les patients ne ressentant pas leurs hypoglycémies ont une fréquence réduite d'hypoglycémie sévère sous MCG (61).

En février 2019, l'ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) a réuni un panel international de cliniciens, chercheurs en diabétologie ainsi que des personnes atteintes de diabète ayant une expertise en CGM afin de définir des cibles cliniques à partir des données CGM. Des études ont montré une corrélation entre le temps dans la cible (70-180mg/dL) et les complications du diabète (62,63). La relation entre le temps dans la cible et l'A1c (62,63) et le nombre d'hypoglycémies sévères et non sévères (64-68) a aussi été observée. Ce comité d'experts a mis en avant que pour atteindre un contrôle glycémique efficace et sécuritaire il fallait augmenter le temps dans la cible (TIR : Time In Range) et diminuer le temps sous la cible (TBR : Time Below Range). Concernant les objectifs de taux de glucose ils se sont accordés pour un seuil bas à 70mg/dL et un seuil haut à 180mg/dL chez les DT1 et DT2. Le

seuil pour les femmes enceintes est abaissé à un taux de glucose compris entre 63mg/dL et 140mg/dL. L'objectif communément admis pour un sujet DT1 ou DT2 est d'obtenir un TIR>70% et un TBR<4% (Figure 2 (69)). Les analyses ont été réalisées à partir de 4 essais randomisés incluant 545 adultes DT1 ayant eu des dosages d'HbA1c au laboratoire (62). Un TIR (70-180mg/dL) compris entre 70% et 50% correspondait fortement à une HbA1c d'environ 7% et 8% respectivement. Une augmentation du TIR de 10% (soit 2,4heures/jour) correspondait approximativement à une diminution d'HbA1c de 0,5%.



**Figure 2 :** Représentation des cibles CGM de TIR, TBR, TAR en fonction des différentes populations de patients diabétiques.

- Etudes médico-économiques :

La MCG est une technologie onéreuse. Toutefois, en faisant une analyse globale prenant en compte les coûts indirects, la réduction des hypoglycémies sévères et des acidocétoses permet de réduire le coût global des patients équipés (70). Une récente étude a montré que la MCG permettait de réduire les hospitalisations pour hypoglycémie de 32% représentant par extrapolation une réduction de coût de 54

millions de dollars sur une population de 46 500 DT1 (71). Chaque année aux Etats-Unis, les hypoglycémies sont responsables de 100 000 passages aux urgences dont environ 1/3 conduit à une hospitalisation (72). Sur une période de 5 ans, les passages aux urgences pour hypoglycémie sévère coûtent environ 600 millions de \$ au système de santé américain (soit 120 millions de \$ par an) (72), ce qui représente un coût d'environ 1387\$ par visite (73). De plus, la quantification du bénéfice économique apporté par la MCG nécessite une vision à long terme car les complications les plus sévères liées aux hyperglycémies prolongées (insuffisance rénale, amputation des membres inférieurs) se manifestent typiquement tardivement dans l'évolution de la maladie (74).

#### 5) Le FreeStyle Libre® :

En 2014, le nouvel outil FreeStyle Libre® Flash Glucose Monitoring System (Abbott Diabetes Care, Alameda CA) est apparu sur le marché. C'est un dispositif de FGM (Flash Glucose Monitoring) qui ne délivre une information que lorsque le patient scanne le capteur (le capteur servant ici également de transmetteur) avec le récepteur tandis que les systèmes de MCG communiquent systématiquement les données au récepteur (56). Il se présente sous la forme d'un disque blanc, porté sur le bras pour une durée de 14 jours. L'utilisateur, en scannant le capteur grâce au lecteur ou à un smartphone, peut obtenir une valeur de glucose interstitiel instantanément, en temps réel et à la demande. En plus du taux de glucose, le système fournit également à chaque scan la courbe des 8 dernières heures ainsi qu'une flèche de tendance indiquant l'évolution du taux de glucose dans les 30 prochaines minutes. La combinaison de ces 3 paramètres constitue une information dynamique qui est à l'évidence plus informative qu'une simple valeur statique de glycémie capillaire par exemple. Contrairement aux autres dispositifs de MCG, le FSL® ne dispose pas d'alarme permettant d'avertir des éventuelles hypo et hyperglycémies (39). La calibration du dispositif étant réalisée en usine, elle assure une stabilité du dispositif pour une durée de 14 jours. Il en résulte que le FSL® est considéré comme une alternative à la glycémie capillaire en permettant une auto-surveillance plus rapide, plus simple, plus fréquente et plus informative en indiquant non seulement une valeur

de glucose mais également une tendance de l'évolution de ce taux de glucose, grâce à la courbe des 8 dernières heures d'enregistrement et à la flèche de tendance qui indique la prévision d'évolution du glucose dans les dizaines de minutes à venir (augmentation, diminution, stabilité) (56). Ces flèches de tendance peuvent s'avérer être un outil aidant à la prise de décision thérapeutique des patients utilisant ces dispositifs (CGM ou FGM).

Le FSL<sup>®</sup> permet la mesure du glucose dans le liquide interstitiel avec un résultat rendu toutes les 5 minutes, une mémoire flottante de 8 heures dans le capteur et une capacité d'enregistrement des données dans le lecteur allant jusqu'à 90 jours. Il peut être observé jusqu'à 5 à 10 minutes de délai entre les variations du glucose interstitiel et celles de la glycémie plasmatique, surtout lorsque le glucose fluctue rapidement. Cependant, ce phénomène est atténué par l'algorithme embarqué dans le lecteur. Les différentes évaluations de la fiabilité du système FreeStyle Libre<sup>®</sup> ont montré une différence relative moyenne absolue (MARD : Mean Absolute Relative Difference) d'environ 10% par rapport aux glycémies capillaires (55,75). Au-delà de l'intérêt immédiat pour le patient de bénéficier de données dynamiques de glucose, la mise en mémoire des données permet l'obtention de grandes quantités de données de glucose interstitiel au jour le jour (profils de glucose, temps passé dans la cible, en dessous ou au-dessus) permettant ainsi aux patients de mieux visualiser leurs profils de glucose et au personnel médical de prodiguer des conseils thérapeutiques adaptés. Le bon usage de ce dispositif nécessite une formation adaptée qui est d'ailleurs réglementaire dans le cadre du remboursement (76). L'HAS (Haute Autorité de Santé) a retenu des indications de remboursement très larges en France puisque le FSL<sup>®</sup> s'adresse aux patients diabétiques de type 1 et de type 2 (adultes et enfants de plus de 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (pompe ou multi-injections) réalisant au moins 3 auto-surveillances glycémiques par jour (77).

a. Evaluation de la précision des capteurs FreeStyle Libre<sup>®</sup>:

Le FSL<sup>®</sup> fournit des valeurs de glucose interstitiel sans besoin de calibration par mesure de la glycémie capillaire. Cette particularité permet d'éviter une imprécision du capteur liée à une erreur de manipulation par l'utilisateur (absence de lavage de mains,

retard de renseignement de la glycémie) (78). Actuellement, deux systèmes de monitoring glycémique sont autorisés à être utilisés sans contrôles glycémiques capillaires additionnels en Europe et aux USA : le système Dexcom G5<sup>®</sup> et le système FSL<sup>®</sup>. Le FSL<sup>®</sup> semble avoir la même précision que les dispositifs de MCG actuellement disponibles comme le Dexcom G4<sup>®</sup> et pourrait avoir une meilleure précision que les capteurs Enlite Medtronic<sup>®</sup>, sans nécessité de calibration (39). Les critères ISO (International Standardization Organization) de 2013 requièrent que 95% des résultats de glycémies capillaires doivent se situer à +/- 0,83mmol/L des résultats de laboratoire pour des concentrations <5,6mmol/L, ou +/- 15% des résultats de laboratoire pour les concentrations >5,6mmol/L (79). Aucun des capteurs de glucose en continu actuels n'atteint ces critères ; il en est de même pour de nombreux glucomètres (39). De même, il n'existe pas de recommandation consensus concernant la meilleure méthode de mesure de précision des rtCGM ou des dispositifs « flash glucose » (39).

Le consensus de Clarke Error Grids a été mis au point en 1987 et permet de quantifier le risque d'erreur et la sensibilité des glucomètres. Les zones A et B font état d'un risque minimal d'erreur pour les usagers (80). Dans une étude financée par Abbott, Bailey *et al.* se sont intéressés à la précision du FSL<sup>®</sup> chez 72 participants DT1 ou DT2 dans 4 cliniques aux USA (55). Un capteur était inséré à l'arrière de chacun des bras des patients pendant 14 jours. Trois lots différents de capteurs étaient utilisés dans cette étude. Il y avait trois visites programmées dans les cliniques pendant les 14 jours de port du capteur, durant lesquelles des prélèvements veineux étaient réalisés toutes les 15 minutes sur une période de 8h afin de réaliser des analyses de référence (YSI analyzer<sup>®</sup>). Au moins 8 glycémies capillaires devaient être réalisées avec le glucomètre du lecteur chaque jour de port du capteur à la fois au domicile et à la clinique. Au total, 13 195 glycémies capillaires et 12 172 références YSI (veineuses) ont été associées aux résultats du capteur de glucose. Les pourcentages de résultats dans la zone A du consensus de Clarke Error Grids étaient de 86,7% et 85,5% respectivement. Les pourcentages des résultats de capteurs dans les zones A et B étaient de 99,7% et 99% respectivement tandis que 86,2% et 82,8% des résultats de capteurs étaient inférieurs de 0,8mmol/L ou de 20% par rapport aux valeurs de glycémies capillaires de référence et de la référence veineuse respectivement. Le

pourcentage de niveaux de glucose du capteur dans la zone A était plus bas le premier jour (environ 72%) comparé aux jours 2 à 14 (85% à 89%).

Le site d'insertion du dispositif est important pour la précision des mesures. Charleer *et al.* se sont intéressés à la fiabilité et à la précision des capteurs FSL<sup>®</sup> en fonction de leur site d'insertion dans le ventre, le haut de la cuisse ou le bras. Ils ont mené une étude sur 26 adultes DT1 utilisant simultanément 3 capteurs FSL<sup>®</sup> (disposés aux 3 sites différents) pendant une durée de 14 jours. Les mesures du FSL<sup>®</sup> étaient comparées à des mesures de glycémie capillaire. La MARD (Mean Absolute Relative Difference) était de  $11,8 \pm 12,0\%$  pour le bras,  $18,5 \pm 18,4\%$  pour l'abdomen ( $p=0,002$  versus bras) et  $12,3 \pm 13,8\%$  pour la cuisse ( $p=0,5$  versus bras). Les résultats d'analyse du Clark error grid étaient similaires pour le bras et la cuisse (zone A : 84,9% versus 84,5% ;  $p=0,6$ ). Les résultats étaient moins fiables lorsque le capteur était positionné au niveau de l'abdomen (zone A : 69,4% ;  $p=0,01$ ). En dehors du premier jour, la précision des capteurs FSL<sup>®</sup> dans le bras et dans la cuisse était maintenue durant les 14 jours de port tandis qu'elle se détériorait au cours de la deuxième semaine lorsque le capteur était dans le ventre ( $p<0,0005$ ). Ces résultats indiquent que la fiabilité et la précision des capteurs FSL<sup>®</sup> sont les mêmes qu'ils soient placés dans le bras ou dans la cuisse tandis que la performance des capteurs diminue significativement lorsqu'ils sont placés dans le ventre, les rendant ininterprétables (81). Concernant le temps de latence, Ji *et al.* (82) ont rapporté un temps de latence moyen entre le capteur et la référence veineuse (Yellow Spring Instrument -YSI) de 3,1minutes, tandis que Bailey *et al.* (55) ont observé une latence moyenne de 4,5 à 4,8 min. La sensibilité est restée stable durant les 14 jours de port et n'était pas affectée par les caractéristiques du patient comme l'IMC, l'âge, le centre de soin, l'administration d'insuline ou l'HbA1c.

#### b. Interprétation des flèches de tendance du glucose :

L'interprétation des flèches de tendance du glucose requiert que les usagers comprennent comment cette information peut être utilisée dans le cadre de leur diabète. Les recommandations concernant l'interprétation des flèches de tendance du glucose par les patients en vraie vie sont pour l'instant limitées. De récentes études menées par Pettus et associés (83,84) suggèrent que les patients diabétiques utilisant des capteurs de glucose en continu s'appuient sur les flèches de tendance afin

d'ajuster leurs doses d'insuline, soit pour une dose de correction en cas de constat d'une hyperglycémie, soit pour le calcul d'un bolus d'insuline repas. Il est également important de noter que les patients interrogés affirment réaliser des doses significativement plus importantes que celles recommandées par les algorithmes publiés pour l'utilisation des flèches de tendance pour la gestion des doses d'insuline (77). Il a été observé qu'une augmentation de la glycémie pré prandiale multiplie par 2 le risque d'hyperglycémie post prandiale, tandis qu'une chute de glycémie pré prandiale est associée à un risque multiplié par 2 d'hypoglycémie post prandiale (86). Il se pourrait donc que l'utilisation des flèches de tendance de glucose en pré prandial permette une adaptation plus pertinente des doses d'insuline et au final améliore le contrôle glycémique post prandial (86).

- Qu'indiquent les flèches de tendance ?

Les flèches de tendance indiquent à la fois le sens et le taux de changement du glucose afin que le sujet puisse avoir une idée de ce que sera son taux de glucose durant les 15 à 30 minutes à venir. Par conséquent, elles apportent une aide importante dans la prise de décision thérapeutique concernant l'autogestion du diabète, ce qui n'était jusqu'ici pas possible avec les glycémies capillaires. Le FSL<sup>®</sup> donne une évaluation du taux de changement glucose interstitiel grâce à 5 flèches de tendance (Tableau 1).

Flèches de tendance	Taux et sens du changement de glucose	Anticipation du changement de glucose à distance du scan réalisé	
		à 15 min	à 30 min
↑	Augmentation rapide du glucose >0,1mmol/L/min	> +1,5mmol/L	> +3,0mmol/L
↗	Augmentation du glucose comprise en 0,06 et 0,1mmol/L/min	+0,9 à 1,5mmol/L	+1,8 à 3,0mmol/L
→	Modification lente du glucose <0,06mmol/L/min	< ±0,9mmol/L	< ±1,8mmol/L
↘	Diminution du glucose de 0,06 à 0,1mmol/L/min	-0,9 à -1,5mmol/L	-1,8 à -3,0 mmol/L
↓	Diminution rapide du glucose	> -1,5mmol/L	> -3mmol/L

**Tableau 1** : Interprétation des différentes flèches de tendance du glucose à 15 et 30 minutes du scan réalisé (d'après Ajjan *et al.* (87) ).

Ces différentes flèches apportent au patient une information fondamentale qui est celle de savoir s'il doit réaliser un acte thérapeutique (injection d'insuline ou resucrage par exemple) immédiatement ou s'il doit attendre et continuer de se scanner afin de surveiller l'évolution de son taux de glucose. Le patient doit cependant garder en tête les situations pour lesquelles il doit réaliser un contrôle par glycémie capillaire (taux de glucose très bas, variation rapide du taux de glucose) (87).

Borot et al. (56) proposent sous forme de tableau (Tableau 2) le résumé des conduites à conseiller aux patients suivant la valeur de glucose interstitiel et les flèches de tendance. Les patients peuvent ainsi bénéficier instantanément de ce système grâce à des ajustements thérapeutiques en temps réel. Chaque patient pourra ensuite ajuster ce protocole « sur mesure » en se fiant à sa propre expérience (87).

	GI ↓	Stable	↑
Inférieur à l'objectif	<b>Resucrage</b> Pompe : +/- base temporaire <b>Recontrôler dans 15 minutes</b>	<b>Resucrage si symptômes</b> Pompe : base temporaire <b>Recontrôler dans 15-30 minutes</b>	<b>Resucrage si symptômes</b> (et dernier resucrage > 15 minutes) <b>ou recontrôler</b>
Dans l'objectif	<b>Resucrage si ↓↓ ou symptômes</b> Pompe : +/- base temporaire <b>Recontrôler dans 30-60 minutes</b>	😊 😊 😊	<b>Recontrôler dans 30-60 minutes</b>
Supérieur à l'objectif	<b>Recontrôler dans 1 à 2 heures</b> <b>ou faire un bolus de correction</b> (sauf si ↓↓ ou si dernier bolus < 2 heures)	<b>Bolus de correction</b> (sauf si dernier bolus < 2 heures) <b>Recontrôler dans 1 à 2 heures</b>	<b>Bolus de correction</b> (sauf si dernier bolus < 2 heures) <b>Recontrôler dans 1 à 2 heures</b> Pompe : vérifier acétone et cathéter ? (si GI > 250 mg/dL à jeun)

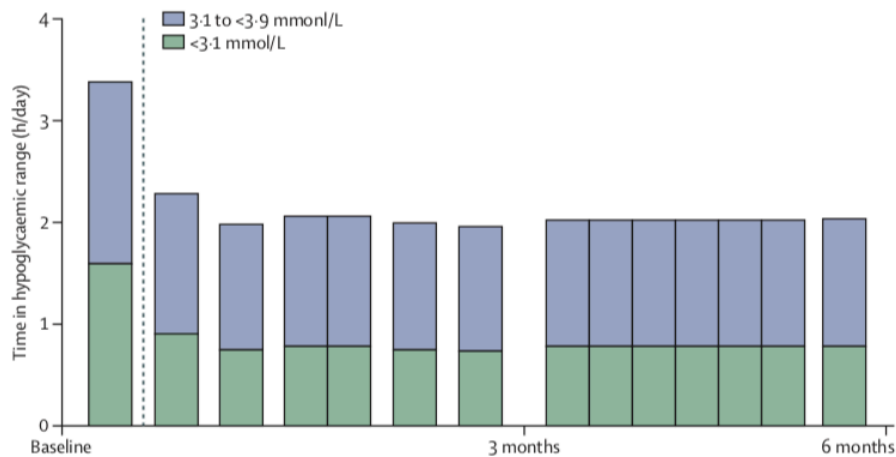
Tableau 2: Résumé des conduites à conseiller suivant les valeurs de glucose interstitiel et les flèches de tendance (56).

c. Études réalisées sur le FreeStyle Libre® :

La mesure continue du glucose par le FSL® a été préalablement évaluée chez des patients diabétiques de type 1 et du type 2 (60,88-90) dans les essais cliniques IMPACT (60) et REPLACE (90) respectivement. L'étude européenne IMPACT (60) est une étude contrôlée, randomisée, multicentrique. Elle incluait 239 patients diabétiques de type 1, bien contrôlés ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ) ayant une sensibilité intacte aux hypoglycémies. Un tiers d'entre eux était traité par pompe à insuline. L'utilisation du



FSL<sup>®</sup> était associée à une diminution de 38% du temps passé en hypoglycémie sans modification des doses d'insuline. La diminution des hypoglycémies était atteinte après seulement deux semaines d'utilisation sans éducation à l'interprétation des données ni intervention d'un professionnel de santé suggérant que les usagers comprenaient de manière intuitive comment réagir aux données fournies par le dispositif (Figure 3).



**Figure 3** : Représentation graphique du TBR chez les patients sous FSL<sup>®</sup> dans l'étude IMPACT avant la mise sous FSL<sup>®</sup> (Baseline). Les barres groupées représentent les analyses réalisées sur une période de 2 semaines. Les autres données sont une moyenne à 3 et 6 mois. La ligne en pointillés indique la pose du FSL<sup>®</sup> (60).

Il y avait une augmentation du temps passé dans la cible associée à une diminution de la variabilité glycémique. L'HbA1c était inchangée. Les patients faisaient en moyenne 15 scans par jour. Ces moyennes ont été maintenues pendant les 6 mois de suivi de l'étude. L'utilisation du FSL<sup>®</sup> était >90% avec un niveau de satisfaction lié au traitement élevé. Cette étude a permis de mettre en évidence non seulement une diminution du temps passé en hypoglycémie mais également du nombre d'évènements hypoglycémiques. Les études précédentes réalisées chez des DT1 bien équilibrés visant à comparer l'impact de la MCG vs. le SMBG avaient uniquement permis de mettre en évidence une diminution du temps passé en hypoglycémie (58,91). La diminution de l'exposition aux hypoglycémies (en termes de temps et de nombre d'évènements) était identique le jour et la nuit. L'analyse de la répartition quotidienne des scans a montré qu'un plus grand nombre de scans était réalisé le soir

permettant probablement les ajustements nécessaires soit en termes de doses d'insuline soit de prise de glucides afin de prévenir les hypoglycémies nocturnes. De plus, bien que la quantité de scans nocturnes soit plus faible que pendant la journée, il persistait en moyenne 1 à 2 scans par nuit ; associés aux données antérieures et à une moindre variabilité glycémique globale, ces éléments ont pu être suffisants pour diminuer le nombre d'hypoglycémies nocturnes (60).

L'association de la diminution des hyperglycémies et des hypoglycémies conduit donc à une augmentation du temps passé dans la cible pour les participants du groupe intervention. La fréquence des autocontrôles glycémiques était maintenue dans le groupe contrôle pendant toute la durée de l'étude tandis qu'elle était diminuée dans le groupe intervention et remplacée par des scans. Ces observations sont un indicateur important de confiance envers le dispositif. Le groupe intervention s'accorde sur les aspects positifs incluant l'utilisation du système, l'amélioration de la satisfaction quant au traitement et la diminution de l'anxiété. Il n'y avait dans cette étude aucun changement rapporté par les patients sur la peur des hypoglycémies ce qui va dans le même sens que les études réalisées sur les capteurs de glucose en continu reliés à la pompe (59,91,92). Plusieurs études ont montré une forte association entre la variabilité glycémique et les hypoglycémies sévères (93,94). Il a été démontré que les épisodes d'hypoglycémie sévère chez les DT1 étaient précédés et suivis par 48 heures de perturbations glycémiques (95). Ces résultats s'ajoutent à ceux issus des études sur la MCG qui ont montré une diminution des hypoglycémies seule ou combinée à une diminution modérée de l'HbA1c ou une diminution du temps passé en hypoglycémie sans augmentation de l'HbA1c (58,91,96). Pour les patients souffrant d'hypoglycémies sévères non ressenties, cette technologie ne semble pas idéale, les technologies permettant de prédire les hypoglycémies ou de suspendre le débit d'insuline semblent plus adaptées (97).

Parmi les limites du travail réalisé par Bolinder *et al.*, (60) le critère d'inclusion de diabète bien équilibré ( $HbA1c < 7,5\%$ ) implique que les patients étaient plus motivés et étaient meilleurs dans l'autogestion de leur diabète comparé aux autres populations. A noter également que la proportion de patients sous pompe à insuline dans cette étude était plus élevée que dans les autres populations de DT1 européens (98).

Haak *et al.* ont mené une étude européenne multicentrique de 224 patients DT2 sous insulinothérapie intensifiée sur le FSL® (89). Malgré un nombre de scans par jour inférieur à celui de l'étude IMPACT (8 vs 15 par jour), le temps en hypoglycémie (<3,9mmol/L) était diminué de 0,47+/- 0,13 h/jour en comparaison au groupe contrôle, représentant une diminution de 43% du temps passé en hypoglycémie. L'HbA1c était inchangée. La satisfaction des patients vis-à-vis du traitement était supérieure et aucun effet indésirable lié au dispositif n'a été rapporté ; suggérant que le FSL® peut remplacer le SMBG chez les patients DT2 sous insulinothérapie intensifiée.

Chez les patients DT2 mal équilibrés (HbA1c 7,5%-12%) (90), le temps passé en hypoglycémie a été également réduit par l'usage de la mesure continue du glucose ; cet effet a été maintenu et associé à une baisse de l'HbA1c chez les patients âgés de moins de 65 ans. Il faut souligner que l'objectif principal de cette étude (baisse de l'HbA1c dans l'ensemble de la population équipée par FreeStyle Libre®) n'a cependant pas été atteint. Ces études ont été réalisées dans des conditions d'essais cliniques et incluent un nombre de patients relativement faible rendant difficile l'application de ces résultats à des conditions de vraie vie.

Devant un nombre limité de données disponibles sur le FSL® en vraie vie chez les enfants et adolescents DT1, Landau *et al.* (99) ont réalisé une étude observationnelle multicentrique sur une durée de 6 à 12 mois chez 59 patients DT1 ayant une utilisation régulière du FSL® et âgés de 1 à 25 ans ( $13,4 \pm 4,9$  ans) afin d'étudier l'impact du dispositif sur les paramètres du contrôle glycémique, la compliance et les effets indésirables dans une population pédiatrique. En trois mois, l'HbA1c a diminué de  $8,86 \pm 0,23$  à  $8,05 \pm 0,2\%$  ( $p=0,0001$ ) et s'est ensuite stabilisée. La diminution cliniquement significative d'HbA1c (définie par une diminution  $\geq 0,5\%$ ) était associée à une durée de diabète plus faible. Sur 71 patients ayant démarré le FSL®, 12 (16,9%) ont arrêté pendant la période d'étude. Le TIR, TBR et TAR n'étaient pas significativement différents après mise sous FSL®.

Une récente étude observationnelle menée par Dunn *et al.* incluant les données anonymisées de 50 000 utilisateurs du système FSL® en conditions de vraie vie (37) a montré une corrélation inverse entre la fréquence des scans et le temps passé en dessous ou au-dessus de la cible. Les résultats ont été anonymisés et téléchargés sur

une base de données dédiée entre septembre 2014 et mai 2016, incluant 50 831 lecteurs et 279 446 capteurs. Aucune donnée phénotypique n'était disponible dans cette étude, mise à part l'origine géographique des participants. Les usagers réalisaient en moyenne 16,3 scans/jour avec 86,4 millions d'heures téléchargées et 63,8 millions de scans. L'HbA1c estimée diminuait progressivement de 8% à 6,7% quand le taux de scans quotidiens augmentait. Simultanément, le temps passé sous 3,9 ; 3,1 et 2,5mmol/L diminuait de 15%, 40% et 49% respectivement ( $p < 0,001$ ). Le temps passé au-dessus de 10,0mmol/L diminuait de 10,4 à 5,7 heures/jour (44%,  $p < 0,001$ ), tandis que le temps dans la cible augmentait de 12 à 16,8 heures/jour (40%,  $p < 0,001$ ). Ces tendances étaient constantes dans les différents pays.

Ces résultats ont permis aux auteurs de conclure qu'en conditions de vraie vie, le FSL<sup>®</sup> permettait des contrôles du glucose fréquents avec une corrélation entre le nombre de scans et une amélioration des marqueurs de glucose, incluant une augmentation du temps dans la cible et une diminution du temps passé en dessous et au-dessus de la cible. L'association entre la fréquence des scans et l'amélioration des paramètres du glucose était constante dans les différents pays avec des différences minimales liées aux paramètres de départ et au niveau de changement (37). Dans ce travail, aucune donnée n'était disponible concernant le type de diabète ni le type de traitement (multi-injections ou pompe à insuline), il est donc impossible de vérifier s'il y avait une différence du nombre de scans entre les DT1 et les DT2 en condition de vraie vie et si celle-ci était corrélée au type de traitement.

- FreeStyle Libre<sup>®</sup> et éducation :

En 2019, Hermanns et son équipe (100) se sont intéressés à l'impact d'un programme éducatif et thérapeutique structuré chez des patients diabétiques utilisant le FSL<sup>®</sup>. Ils ont réalisé une étude randomisée, multicentrique, en groupes parallèles sur une durée de 6 mois de suivi incluant 216 patients diabétiques de type 1 ou 2 entre 16 et 75 ans sous insulinothérapie intensifiée et tous équipés du dispositif FreeStyle Libre<sup>®</sup>. Le critère principal était le changement d'HbA1c entre le début et à l'issue des 6 mois d'étude. Les critères secondaires étaient le contrôle glycémique, les changements de comportement et les mesures psychosociales prises (100). A 6 mois, la différence d'HbA1c était significative entre les groupes avec une diminution plus grande dans le

groupe ayant reçu le programme d'éducation FLASH comparé au groupe contrôle (-0,28% (IC95% : -0,16% à -0,40%) vs -0,11% (IC95% : 0% à -0,22%)) ; la différence entre les groupes était de -0,17%, (IC95% : -0,01% à -0,33% ; p=0,033). La participation au programme d'éducation FLASH était également associée à une amélioration significative du temps passé dans la cible, des scores de stress liés au diabète et des scores de satisfaction. Le programme d'éducation FLASH était également associé à une amélioration de l'utilisation des données fournies par le lecteur FSL<sup>®</sup> et à une diminution des SMBG (100). Des changements de comportements significatifs ont été observés dans le groupe FLASH avec une utilisation plus importante des données fournies par les flèches de tendance et de plus grandes initiatives dans la prise de décisions thérapeutiques. Les patients du groupe FLASH réalisaient moins de glycémies capillaires probablement par effet direct de l'information donnée concernant la différence observée entre la glycémie plasmatique et le taux de glucose interstitiel. Ces changements de comportement peuvent expliquer l'observation d'une amélioration du contrôle du glucose mise en évidence par l'HbA1c mesurée et le temps dans la cible.

Le travail réalisé par Hermanns et al. (100) présente différentes forces avec notamment la mise en évidence de l'impact de l'éducation étant donné que tous les patients étaient équipés du FSL<sup>®</sup> au début de l'étude et l'utilisaient déjà auparavant. De plus, cette étude était multicentrique. Parmi les limites de cette étude, il convient de souligner d'importantes différences inter centre observées probablement en lien avec des compétences variables. Cela permet cependant de mettre en évidence la nécessité de former les personnels soignants dans l'interprétation des données CGM. Une autre limite est la constatation d'une HbA1c de départ élevée chez des DT1 et DT2 qui n'étaient donc pas capables d'un équilibre glycémique satisfaisant malgré une longue durée d'évolution de la maladie et la participation à plusieurs programmes d'éducation. Cette sélection négative a probablement contribué à l'effet observé relativement modeste sur le contrôle glycémique. Il y a eu également plus d'abandons dans le groupe FLASH (11,1% vs. 4,6%) compte tenu des contraintes de temps et de lieu liées aux séances d'éducation. Il n'y a pas eu d'effet variable observé en fonction du type de diabète (ces résultats ne sont cependant pas applicables aux DT2 ne bénéficiant pas d'une insulinothérapie intensifiée).

Cet essai contrôlé randomisé montre qu'une éducation spécifique au FSL<sup>®</sup> peut permettre une amélioration significative du contrôle du glucose chez les patients diabétiques sous insulinothérapie intensifiée. L'éducation apportant un bénéfice supplémentaire à celui du dispositif FSL<sup>®</sup> en tant que tel.

L'étude d'Hermanns *et al.* (100) montre le bénéfice additionnel potentiel d'une éducation adaptée sur la réduction de l'HbA1c en comparaison à l'usage du FSL<sup>®</sup> seul. Contrairement aux études IMPACT et REPLACE, il n'a pas été observé dans ce travail, de bénéfice du FSL<sup>®</sup> sur l'exposition aux hypoglycémies. Cependant, l'échantillon de patient différait de celui de l'étude IMPACT avec des HbA1c au départ plus élevées que dans l'étude IMPACT (HbA1c < 7,5%). Environ 6% de toutes les glycémies dans cet échantillon étaient inférieures à 70mg/dL alors que l'exposition aux hypoglycémies dans l'étude IMPACT était >14% probablement due à l'HbA1c de départ plus basse dans IMPACT.

L'abondance de données glycémiques fournies par le FSL<sup>®</sup> ou les autres capteurs de glucose en continu peut être perçue comme difficile, pénible ou accablante par les personnes atteintes de diabète (101-103). Les travaux réalisés par Gonder-Frederick lui ont permis de conclure que l'adoption et l'utilisation du dispositif de mesure continue du glucose nécessitaient une éducation plus importante du patient non seulement spécifique au dispositif et à ses fonctions mais également sur la manière d'interpréter les résultats et de les utiliser afin d'améliorer l'autogestion du diabète (101). L'éducation thérapeutique liée au diabète devrait également aborder l'aspect émotionnel lié à l'utilisation de la mesure continue du glucose. Actuellement, il n'existe pas de programme éducatif structuré et standardisé pour ces patients.

## 6) Objectifs et originalité de l'étude :

Les études prospectives ont principalement montré un bénéfice en termes de réduction du risque hypoglycémique, sans effet très marqué sur la réduction de l'HbA1c dans le diabète de type 1 comme dans le diabète de type 2. Chez l'enfant, les travaux ont mis en évidence une réduction significative des hypoglycémies et des effets variables selon les études sur l'HbA1c avec parfois un effet négatif et parfois une diminution de l'HbA1c. Par ailleurs, les données rétrospectives du big data de Dunn *et al.* ont montré une association entre la fréquence des scans et le contrôle métabolique, sans qu'aucune donnée phénotypique ne permette d'explorer l'effet de ce dispositif sur les différentes typologies de patient. C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité mener une étude rétrospective dans le service de diabétologie du CHU de Caen, afin d'évaluer en vraie vie l'effet du système FreeStyle Libre® sur une large population de patients DT1 et DT2, traités par multi-injections ou pompe à insuline et ayant bénéficié d'une formation spécifique au dispositif. Pour une grande partie de ces patients, nous disposons d'une HbA1c plasmatique dans les 3 mois précédents et dans l'année suivant la mise en route du FreeStyle Libre®, permettant d'évaluer l'effet métabolique potentiel de ce système en vraie vie.

## Matériel et méthodes

### 1) Description de l'étude et de la population :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, en vraie vie, mono-centrique incluant des patients adultes diabétiques de type 1 et de type 2 ayant bénéficié de la formation initiale au dispositif FreeStyle Libre® dans le cadre réglementaire du remboursement, au CHU de Caen pendant la période entre le 2 juin 2017 et le 2 juin 2018 (première année de remboursement du FSL®).

L'objectif suite à cette formation était de permettre aux patients de s'équiper du dispositif et d'en analyser correctement les données afin d'en tirer le bénéfice maximal.

A l'issue de la formation, les patients obtenaient une ordonnance de lecteur FSL® et de capteurs pour une durée de 3 mois ; date à laquelle ils étaient revus en consultation de télémédecine afin d'analyser les données du capteur. A partir de ce moment, une ordonnance de renouvellement de capteurs leur était donnée pour une durée de 3 mois, 6 mois ou un an.

### Critères d'inclusion dans l'étude :

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient peu restrictifs et étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2
- Patients traités par insulinothérapie intensifiée (porteurs d'une pompe à insuline ou nécessitant au moins 3 injections d'insuline par jour)
- Patients réalisant une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne (au moins 3 contrôles par jour)
- Patients ayant bénéficié de la formation adaptée au dispositif FreeStyle Libre® au CHU de Caen.



## 2) Déroulement pratique de l'étude :

### a. Participation à la formation FreeStyle Libre® :

Afin de pouvoir bénéficier du dispositif FreeStyle Libre®, chaque patient devait participer à une formation spécifique dispensée au CHU de Caen.

Cette formation était animée par un médecin diabétologue ainsi qu'une infirmière d'éducation spécialisée en diabétologie.

### b. Déroulement de la formation :

Au cours de la formation, étaient abordés différents items avec notamment des informations concernant les indications ainsi que les conditions de remboursement du FSL®. Les modalités de prescription (première prescription réalisée par un médecin diabétologue pour une période d'essai de 3 mois à l'issue de laquelle la prescription pouvait être renouvelée). Le renouvellement ultérieur pouvait ensuite être réalisé par tout médecin.

Ensuite, le dispositif était présenté aux patients avec une explication de son mode de fonctionnement et la nécessité pour le patient de réaliser des scans pour voir les données s'afficher.

Le médecin présentait également le lecteur FSL® en expliquant la signification des différentes données proposées par le lecteur (taux de glucose interstitiel, courbe du taux de glucose des 8 dernières heures et flèches de tendance du glucose) ainsi que le contenu des différents menus (historique, tendance quotidienne, durée dans la cible, évènements hypoglycémiques...).

Une présentation du logiciel FSL® (accessible en téléchargement gratuit) était réalisée en insistant sur la possibilité pour le patient de générer un document PDF de ses données pour l'envoyer à l'équipe soignante.

Le message important à retenir par le patient étaient que le capteur devait être porté en permanence. Il était rappelé que le patient doit se scanner aussi souvent que possible et au minimum toutes les 8 heures. Au maximum, le patient doit renseigner dans le lecteur les doses d'insuline et si possible la quantité de glucide ingérée

(impérativement dans les 15 jours qui précèdent le téléchargement afin que le médecin ait un maximum d'informations à traiter).

Lors de cette formation, étaient également diffusées de courtes vidéos thérapeutiques permettant d'imager différents cas de figure. La première portant sur la lecture et la compréhension des résultats du FSL<sup>®</sup>, la seconde illustrant des conseils d'optimisation de l'usage du FSL<sup>®</sup> et une troisième indiquant quand et comment poser un capteur FSL<sup>®</sup>.

Afin de rendre cette formation la plus interactive possible, les patients devaient répondre à de courts cas cliniques exposant diverses situations de la vie quotidienne.

c. Objectifs de la formation :

A l'issue de cette formation, les patients utilisant le FreeStyle Libre<sup>®</sup> devaient être capable de :

- Déterminer la fréquence optimale de surveillance du taux de glucose et les objectifs associés à cette surveillance.
- Comprendre le résultat de glucose fourni par le dispositif. Ce résultat reposant sur un couple d'informations constitué de la valeur de glucose interstitiel et de la flèche de tendance. Le patient doit être en mesure d'adapter ses doses d'insuline en fonction des résultats.
- Identifier les cas où il peut être pertinent de vérifier les résultats par une automesure de la glycémie capillaire. Ces différents cas étant :
  - o Les moments de variation rapide du taux de glucose.
  - o Un risque d'hypoglycémie ou un taux de glucose bas imminent rapporté par le FreeStyle Libre<sup>®</sup>.
  - o Des symptômes discordants avec les résultats fournis par le FreeStyle Libre<sup>®</sup>.

Suite à cette formation, les patients recevaient une prescription de FreeStyle Libre<sup>®</sup> pour une période d'essai de 3 mois.

d. Téléconsultation à 3 mois :

Le suivi initial a été réalisé par télémedecine à 3 mois par le diabétologue référent du patient afin d'identifier les patients capables d'utiliser le FreeStyle Libre® et de porter le capteur. A cette date, le centre expert évaluait la régularité d'utilisation du système (les patients devaient avoir un minimum de données capturées de 70% et un minimum de 3 scans par jour) ainsi que l'équilibre glycémique obtenu. L'équipe médicale donnait des conseils d'utilisation du système ainsi que des conseils d'adaptation thérapeutique le cas échéant et renouvelait la prescription du FSL® pour une durée de 6 à 12 mois en cas d'utilisation régulière du système par le patient. La période d'essai de 3 mois pouvait également être renouvelée si l'utilisation n'était pas optimale. Le suivi ultérieur était organisé avec une fréquence personnalisée en fonction de l'évolution.

3) Données recueillies pour notre étude :

a. Données recueillies avant la mise en place du capteur :

Le sexe, l'âge, le type de diabète (1 ou 2), l'ancienneté du diabète, le type de traitement avant la pose (multi-injections ou pompe à insuline), l'hémoglobine glyquée plasmatique étaient les données recueillies avant la mise en place du capteur.

b. Données recueillies lors de la téléconsultation à 3 mois :

Les critères analysés à partir des données du FreeStyle Libre® à 3 mois étaient :

- Le taux de glucose moyen (mg/dL) :  
Il s'agit de la moyenne du taux de glucose mesuré en continu dans le liquide interstitiel par le capteur.
- L'HbA1c estimée (%) (GMI : Glucose Management Indicator) :  
Il s'agit de l'hémoglobine glyquée estimée à partir du taux de glucose mesuré en continu par le capteur dans le liquide interstitiel sur la période de port du capteur.

- Le pourcentage de données capturées par le capteur (%) :  
Il est le reflet de la fréquence et de la qualité d'utilisation du capteur. Un scan doit être réalisé au minimum toutes les 8h afin de couvrir l'ensemble des 24h d'une journée.
- Le pourcentage de temps passé dans la cible (TIR), au-dessus (TAR) et en dessous de la cible (TBR) (%) :  
Il s'agit du pourcentage de temps passé dans, au-dessus et en-dessous des objectifs de taux de glucose préalablement enregistrés dans le lecteur FreeStyle Libre® (70mg/dL pour la limite basse et 180mg/dL pour la limite haute étant les normes les plus communément utilisées).
- Le nombre d'épisodes de glucose bas :  
Il s'agit du nombre de fois où le taux de glucose a été enregistré comme étant inférieur à la limite basse enregistrée dans le lecteur FreeStyle Libre® sur la période d'enregistrement sélectionnée.
- Le nombre de jours sur lesquels sont analysées les données :  
Il s'agit du nombre de jours sur lesquels sont analysées les données (le maximum étant de 90 jours).
- Le nombre de scans réalisés par jour :  
Il s'agit du nombre de fois par jour où le patient contrôle son taux de glucose à l'aide du dispositif FreeStyle Libre®.

c. Données recueillies dans l'année suivant la mise en place du dispositif :

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) plasmatique dans l'année suivant la mise en place du capteur.

d. Evaluation de l'évolution par intervalle d'HbA1c :

Nous avons analysé l'évolution de l'HbA1c sous FSL® en déterminant des tertiles d'HbA1c chez les DT1 et chez les DT2.

Chez les DT1, les seuils ont été déterminés à partir des données observées en routine clinique, considérant qu'une HbA1c comprise entre 6% et 7,5% chez l'adulte DT1 était le reflet d'un bon équilibre glycémique, qu'une HbA1c >7,5% reflétait des hyperglycémies fréquentes et qu'une HbA1c <6% était en faveur d'hypoglycémies fréquentes.

Chez les DT2, les seuils ont été déterminés à partir de recommandations de cible d'HbA1c par la HAS en 2013 : ainsi, ne connaissant pas le statut cardiovasculaire des patients DT2 ni leur niveau de complication, nous avons considéré que l'intervalle 6,5% - 8% représentait un équilibre glycémique acceptable alors que <6,5% et > 8% représentait une exposition majorée à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie, respectivement.

Afin de faciliter la lisibilité des résultats, nous avons utilisé un code couleur avec en rouge les patients ayant une HbA1c trop basse, en bleu ceux ayant une HbA1c dans la cible de contrôle glycémique acceptable, et en orange les patients ayant une HbA1c trop élevée.

e. Comparaison des sujets selon l'évolution de leur HbA1c plasmatique avant-après :

Afin de réaliser cette analyse, nous avons défini un  $\Delta\text{HbA1c}$  ( $\Delta\text{HbA1c} = \text{HbA1c avant} - \text{HbA1c après}$ ). Nous avons ainsi défini 3 sous populations selon que le  $\Delta\text{HbA1c}$  était positif (amélioration de l'HbA1c), nul (stabilité de l'HbA1c) ou négatif (élévation de l'HbA1c). Cependant, le  $\Delta\text{HbA1c}$  n'étant disponible que pour une fraction de la population totale (64,4%), nous avons préalablement comparé les caractéristiques de départ et les résultats des sujets pour lesquels cette donnée était disponible versus les sujets pour lesquels cette donnée n'était pas disponible, afin de s'assurer que la sous population disposant de la donnée était bien représentative de la population totale. Cette comparaison a été effectuée et aucune différence statistique n'a été démontrée entre ces deux populations, validant le fait que les 430 patients pour lesquels le  $\Delta\text{HbA1c}$  était disponible sont représentatifs de l'ensemble de la population (cf annexes : tableau 9).

#### 4) Aspects administratifs :

Dans le cadre de ce travail de recherche clinique impliquant la personne humaine de catégorie 3 (non interventionnelle, ne présentant aucun risque ni aucune contrainte et observationnelle), nous avons obtenu l'accord du CLERS (Comité Local Ethique de la Recherche en Santé) (dossier numéro 791) et utilisé le formulaire MR-04. Chaque patient concerné a été informé individuellement via l'envoi d'un formulaire de non opposition.

#### 5) Analyses statistiques :

La présentation descriptive des données a fait appel aux paramètres classiques que sont la moyenne  $\pm$  un écart-type pour les valeurs quantitatives, aux pourcentages pour les valeurs qualitatives. Les effectifs sont précisés.

Les comparaisons entre moyennes ont été effectuées à l'aide des tests t de Student ou d'une analyse de variance avec le test post-hoc de Bonferroni. L'hypothèse d'homoscédasticité a été vérifiée par le test de Levene. En cas d'hypothèse non vérifiée, les comparaisons ont été réalisées en ayant recours aux tests de Mann et Whitney ou de Kruskal-Wallis avec le test post-hoc de Nemenyi.

La mise en évidence d'un lien éventuel entre deux variables qualitatives a reposé sur le test du chi-deux ou test du chi-deux exact (test exact de Fisher étendu).

La recherche d'une corrélation a été pratiquée par l'évaluation du coefficient de Pearson ou de Spearman selon la nature des distributions des variables considérées.

L'ensemble des analyses a été effectué en bilatéral au risque alpha égal à 5%.

Les données, saisies sur Excel, ont été ensuite analysées avec le logiciel de statistiques logiciel IBM®-SPSS® 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp).

## Résultats

### 1) Caractéristiques de la population au moment de la mise en route du FSL<sup>®</sup> :

Nous avons inclus 668 patients, dont 445 DT1 et 223 DT2. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 3. L'âge moyen était de 52,2 ans, il y avait 45,9% de femmes. 64,4% des patients étaient traités par pompe à insuline. L'ancienneté du diabète était de 20,3 ans en moyenne et l'HbA1C de départ était en moyenne de 8% tous types de diabètes confondus. Les patients DT2 étaient significativement plus âgés que les DT1 ( $45,8 \pm 16,3$  versus  $65,0 \pm 11,0$  ;  $p < 0,001$ ). Il y avait significativement plus de femmes chez les DT1 que les DT2 (49,1% versus 39% ;  $p = 0,011$ ) et les patients étaient significativement plus traités par pompe à insuline chez les DT1 que chez les DT2 (68,8% versus 56% ;  $p = 0,001$ ). Les patients DT1 sous pompe à insuline avaient un diabète significativement plus ancien que les DT1 sous multi-injections (MI) ( $21,6 \pm 12,4$  versus  $16,9 \pm 14,4$  ;  $p = 0,001$ ). L'HbA1c avant la pose du FSL<sup>®</sup> était significativement plus élevée chez les DT2 ( $8,2 \pm 1,4$  versus  $7,9 \pm 1,3$  ;  $p = 0,017$ ), on notait également une HbA1c significativement plus élevée chez les patients DT1 sous MI que sous pompe à insuline ( $8,3 \pm 1,6$  versus  $7,7 \pm 1,2$  ;  $p = 0,04$ ).

Variables	Pop. globale	DT1			DT2			p
		Global (1)	Pompe (2)	MI (3)	Global (4)	Pompe (5)	MI (6)	
Age	52,2±17,3 (n=663)	45,8±16,3 (n=445)	46,4±15,6 (n=306)	44,4±17,5 (n=139)	65,0±11,0 (n=218)	64,7±10,8 (n=122)	65,3±11,5 (n=96)	1vs.4 : $p < 0,001$
% femmes	45,9% (n=304)	49,1% (n=220)	51,6% (n=158)	44,6% (n=62)	39,0% (n=84)	40,2% (n=49)	36,5% (n=35)	1vs.4 : $p = 0,011$
CSII à la pose	64,4% (n=429)	68,8% (n=307)			56,0% (n=122)			1vs.4 : $p = 0,001$
Ancienneté du diabète	20,3±12,3 (n=622)	20,1±13,2 (n=418)	21,6±12,4 (n=286)	16,9±14,4 (n=131)	20,6±10,3 (n=204)	21,5±9,3 (n=117)	19,4±11,6 (n=87)	2vs.3 : $p = 0,001$
HbA1c avant	8,0±1,4 (n=562)	7,9±1,3 (n=371)	7,7±1,2 (n=254)	8,3±1,6 (n=117)	8,2±1,5 (n=191)	8,1±1,4 (n=106)	8,4±1,7 (n=85)	1vs.4 : $p = 0,017$ 2vs.3 : $p = 0,04$

Tableau 3 : Caractéristiques initiales de la population.

2) Paramètres FGM à 3 mois et évolution de l'HbA1c plasmatique dans l'année ayant suivi la pose du système :

Le taux de glucose moyen à 3 mois était significativement plus élevé chez les DT1 que chez les DT2 ( $169,4 \pm 36,4$  mg/dL versus  $161,8 \pm 31,4$  ;  $p=0,022$ ). Les patients DT1 sous MI avaient un taux de glucose moyen significativement plus élevé que les DT1 sous pompe à insuline ( $177,5 \pm 42,7$  versus  $166,0 \pm 33,0$  ;  $p=0,049$ ). Le pourcentage de temps passé dans la cible était significativement inférieur chez les DT1 par rapport aux DT2 ( $49,4\% \pm 16,8$  versus  $57,5 \pm 19,4\%$  ;  $p<0,001$ ) et le temps passé au-dessus de la cible était significativement plus élevé chez les DT1 que chez les DT2 ( $41,6 \pm 18,1$  versus  $37,1 \pm 20,4$  ;  $p=0,011$ ). Le TBR était également significativement plus élevé chez les DT1 que chez les DT2 ( $9,2 \pm 6,4\%$  versus  $5,5 \pm 5,4\%$  ;  $p<0,001$ ). Les DT1 faisaient significativement plus de scans par jour que les DT2 ( $10,6 \pm 5,8$  versus  $8,6 \pm 4,8$  ;  $p<0,001$ ). Le delta d'HbA1c avait cependant tendance à être plus faible chez les DT1 que chez les DT2 ( $-0,4 \pm 1,2$  versus  $-0,6 \pm 1,3$  ;  $p=0,055$ ) et était significativement plus important chez les DT2 sous MI en comparaison aux DT2 sous pompe à insuline ( $-1,0 \pm 1,6$  versus  $-0,4 \pm 1,1$  ;  $p=0,014$ ) (Tableau 4).

Variables	Pop. Globale	DT1			DT2			P
		Global (1)	Pompe (2)	MI (3)	Global (4)	Pompe (5)	MI (6)	
Gluc. Moyen à 3 mois	$166,9 \pm 35,0$ (n=508)	$169,4 \pm 36,4$ (n=343)	$166,0 \pm 33,0$ (n=242)	$177,5 \pm 42,7$ (n=101)	$161,8 \pm 31,4$ (n=165)	$162,9 \pm 30,8$ (n=96)	$161,2 \pm 32,0$ (n=69)	1 vs. 4 : $p=0,022$ 2 vs. 3 : $p=0,049$
GMI (%)	$7,6 \pm 3,0$ (n=532)	$7,7 \pm 3,6$ (n=359)	$7,7 \pm 4,1$ (n=257)	$7,8 \pm 1,5$ (n=102)	$7,3 \pm 1,1$ (n=173)	$7,3 \pm 1,1$ (n=98)	$7,3 \pm 1,1$ (n=74)	
Scans par jour (n)	$9,9 \pm 5,6$ (n=523)	$10,6 \pm 5,8$ (n=356)	$10,2 \pm 5,4$ (n=254)	$11,4 \pm 6,8$ (n=102)	$8,6 \pm 4,8$ (n=167)	$8,4 \pm 4,5$ (n=98)	$8,8 \pm 5,3$ (n=69)	1 vs. 4 : $p<0,001$
Données capturées (%)	$87,7 \pm 14,0$ (n=518)	$87,7 \pm 14,7$ (n=352)	$88,3 \pm 14,7$ (n=251)	$86,1 \pm 14,6$ (n=101)	$87,8 \pm 12,4$ (n=166)	$87,7 \pm 11,9$ (n=98)	$87,7 \pm 13,2$ (n=68)	
TAR (%)	$40,1 \pm 19,0$ (n=520)	$41,6 \pm 18,1$ (n=350)	$40,5 \pm 16,9$ (n=251)	$44,3 \pm 20,6$ (n=99)	$37,1 \pm 20,4$ (n=170)	$37,2 \pm 19,9$ (n=99)	$37,4 \pm 21,0$ (n=71)	1 vs. 4 : $p=0,011$
TIR (%)	$52,1 \pm 18,1$ (n=525)	$49,4 \pm 16,8$ (n=353)	$49,9 \pm 15,7$ (n=252)	$48,2 \pm 19,5$ (n=101)	$57,5 \pm 19,4$ (n=172)	$58,0 \pm 19,3$ (n=100)	$56,5 \pm 19,5$ (n=72)	1 vs. 4 : $p<0,001$
TBR (%)	$8,0 \pm 6,3$ (n=520)	$9,2 \pm 6,4$ (n=349)			$5,5 \pm 5,4$ (n=171)			1 vs. 4 : $p<0,001$
HbA1c sg 1an	$7,6 \pm 1,1$ (n=482)	$7,6 \pm 1,1$ (n=316)	$7,6 \pm 1,0$ (n=213)	$7,8 \pm 1,4$ (n=103)	$7,6 \pm 1,0$ (n=166)	$7,6 \pm 1,0$ (n=90)	$7,5 \pm 1,1$ (n=76)	
Delta HbA1c	$-0,5 \pm 1,3$ (n=430)	$-0,4 \pm 1,2$ (n=279)	$-0,3 \pm 0,9$ (n=188)	$-0,7 \pm 1,7$ (n=91)	$-0,6 \pm 1,3$ (n=151)	$-0,4 \pm 1,1$ (n=83)	$-1,0 \pm 1,6$ (n=88)	1 vs. 4 : $p=0,055$ 5 vs. 6 : $p=0,014$

**Tableau 4** : Paramètres FGM à 3 mois et évolution de l'HbA1c plasmatique dans l'année ayant suivi la pose du système dans la population générale, chez les DT1 et chez les DT2.



En fonction de leur delta d'HbA1c, les patients ont pu être classés en 3 groupes : « Diminution de l'HbA1c » (n=252), « Pas de modification de l'HbA1c » (n=32) et « Augmentation de l'HbA1c » (n=146) (Tableau 5).

Concernant la répartition des patients, il y avait significativement plus de DT1 dans le groupe « Diminution de l'HbA1c » (63,5%, n=160) et dans le groupe « Augmentation de l'HbA1c » (72,6%, n=106). Il y avait en revanche significativement plus de DT2 dans le groupe « Pas de modification » (59,4%, n=19). L'HbA1c avant la pose du FSL® était significativement plus élevée dans le groupe « Diminution de l'HbA1c » que dans le groupe « Pas de modification » et que dans le groupe « Augmentation de l'HbA1c » (p<0,001). Le TBR était significativement plus faible dans le groupe « Diminution de l'HbA1c » que dans le groupe « Augmentation de l'HbA1c » (p=0,04).

Variables	Amélioration de l'HbA1c (1)	Pas de modification de l'HbA1c (2)	Augmentation de l'HbA1c (3)	p
Âge	52,7±16,5 (n=252)	57,3±16,6 (n=32)	52,2±17,1 (n=146)	p=0,291
% hommes	51,8% (n=130)	56,3% (n=18)	57,5% (n=84)	p=0,524
DT1	63,5% (n=160)	40,6% (n=13)	72,6% (n=106)	p=0,003
CSII à la pose	59,1% (n=149)	62,5% (n=20)	69,9% (n=102)	p=0,098
Ancienneté diabète	20,7± 12,8 (n=238)	17,9± 12,8 (n=30)	21,1± 12,3 (n=141)	p=0,452
HbA1c avant	8,5±1,5 (n=252)	7,6±1,0 (n=32)	7,3±1,1 (n=146)	p<0,001 1 vs. 2 : p<0,001 1 vs. 3 : p<0,001
Glyc. Moy. à 3 mois	166,9±33,9 (n=206)	173,7±44,9 (n=26)	165,2±34,4 (n=121)	p=0,533
HbA1c est. 3mois (GMI)	7,5±1,2 (n=215)	7,7±1,5 (n=27)	7,4±1,2 (n=122)	p=0,478
Nbre de scans/jour	10,3±5,5 (n=218)	8,7±3,5 (n=25)	9,2±6,1 (n=121)	p=0,128
% données capturées	88,8±12,4 (n=212)	89,4±13,1 (n=25)	85,2±16,0 (n=121)	p=0,062
TAR (%)	40,3±19,2 (n=214)	43,3±21,2 (n=25)	39,5±18,4 (n=123)	p=0,654
TIR (%)	52,3±18,4 (n=215)	50,5±19,7 (n=25)	51,3±17,9 (n=123)	p=0,814
TBR (%)	7,5±6,1 (n=213)	6,2±7,3 (n=25)	9,3±6,3 (n=123)	p=0,015 1 vs. 3 : p=0,04
HbA1c sang à 1an	7,4±1,0 (n=252)	7,6±1,0 (n=32)	7,9±1,2 (n=146)	p<0,001 1 vs. 3 : p<0,001
Delta HbA1c	-1,1±1,2 (n=252)	0,0±0,0 (n=32)	0,5±0,4 (n=146)	p<0,001 1 vs. 2 : p<0,001 1 vs. 3 : p<0,001 2 vs. 3 : p=0,014

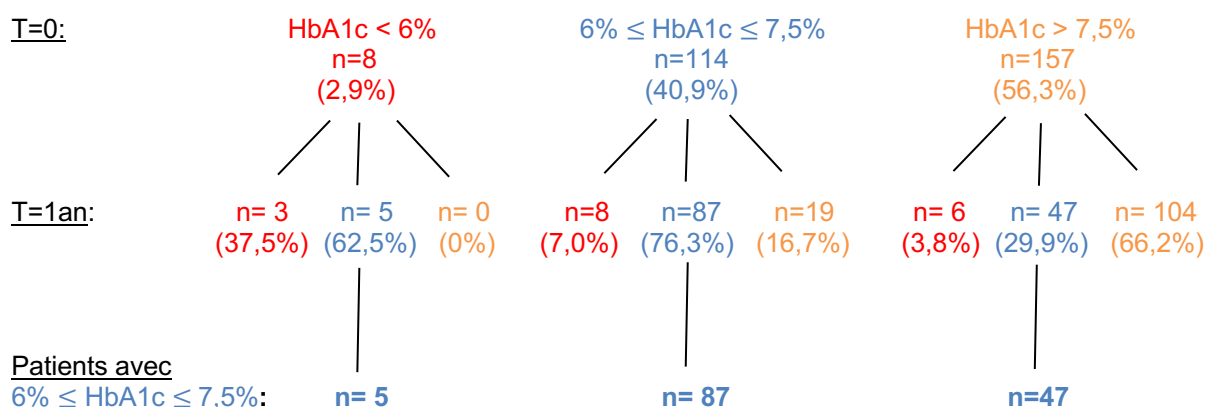
**Tableau 5 :** Analyse de la population en fonction de l'évolution de l'HbA1c tous types de diabètes confondus.

### 3) Description de la population en fonction de l'évolution de l'HbA1c :

#### a. Chez les patients diabétiques de type 1 :

Avant la pose du FSL® (T=0), 8 patients (2,9% des DT1) avaient une HbA1c inférieure à la norme basse (HbA1c<6%), représentés en rouge sur la figure 4, 114 (40,9%) avaient une HbA1c dans la zone de contrôle glycémique acceptable (représentés en bleu) et 157 (56,3%) avaient une HbA1c trop élevée (représentés en orange). L'évolution de l'équilibre glycémique chez les différents patients DT1 après la mise en route du FSL est représentée sur la figure 4.

Au total, 139 (5+87+47) patients DT1 (soit 49,8% des DT1) avaient une HbA1c comprise entre 6% et 7,5% dans l'année suivant la mise en place du FSL® (Figure 4).

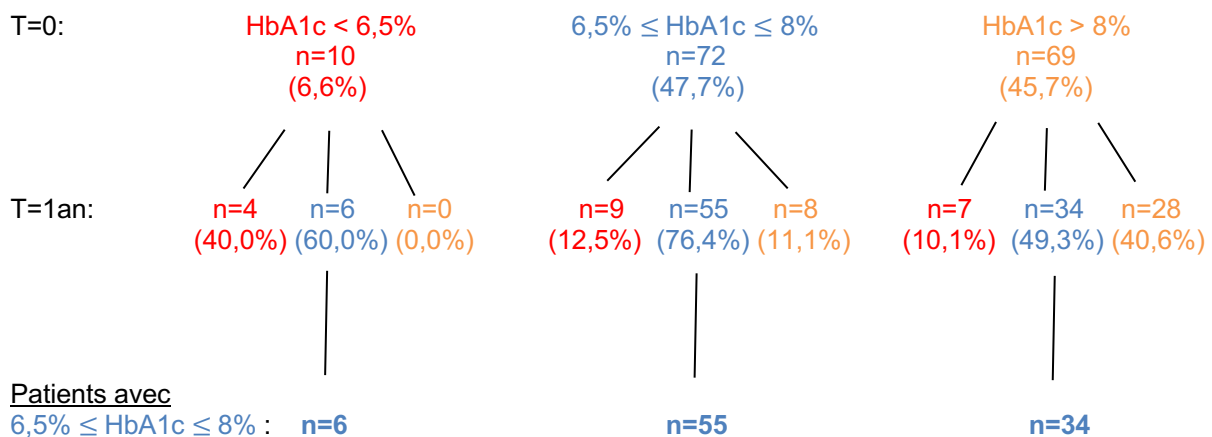


**Figure 4 :** Evolution de l'HbA1c entre T0 et dans l'année suivant la mise en place du FSL® chez les patients DT1 avec en rouge les patients ayant une HbA1c trop basse, en bleu les patients ayant une HbA1c dans l'objectif et en orange les patients ayant une HbA1c trop élevée.

b. Chez les patients diabétiques de type 2 :

Avant la pose du FSL<sup>®</sup> (T=0), 10 patients (6,6% des DT2) avaient une HbA1c inférieure à la norme basse (HbA1c<6,5%), représentés en rouge sur la figure 5, 72 (47,7%) avaient une HbA1c dans la zone de contrôle glycémique acceptable (représentés en bleu), 69 (45,7%) avaient une HbA1c trop élevée (représentés en orange). L'évolution de l'équilibre glycémique chez les différents patients DT2 après la mise en route du FSL est représentée sur la figure 5.

Au total, 95 (6+55+34) patients DT2 (soit 62,9% des DT2) ont obtenu une HbA1c dans la zone de contrôle glycémique acceptable dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup> (Figure 5).



**Figure 5 :** Evolution de l'HbA1c entre T0 et dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup> chez les patients DT2 avec en rouge les patients ayant une HbA1c trop basse, en bleu les patients ayant une HbA1c dans l'objectif et en orange les patients ayant une HbA1c trop élevée.

Les patients dont l'HbA1c se trouvait dans l'intervalle d'équilibre après la mise en route du FSL<sup>®</sup> étaient significativement plus âgés ( $55,7 \pm 15,8$  versus  $48,9 \pm 17,2$  ;  $p < 0,001$ ) et avaient un diabète plus ancien ( $22,1 \pm 12,3$  versus  $18,5 \pm 11,9$  ;  $p = 0,001$ ) quel que soit le type de diabète. Le temps dans la cible (TIR) était significativement plus élevé pour les patients dont l'HbA1c se trouvait dans l'intervalle d'équilibre ( $56,9 \pm 15,6$  versus  $44,8 \pm 19,0$  ;  $p < 0,001$ ). Dans l'intervalle d'équilibre, 59,6% des patients étaient

des DT1 et 67,5% étaient sous pompe à insuline. 19,8% des patients dont l'HbA1c se trouvait dans l'intervalle d'équilibre avaient un temps dans la cible > 70% contre seulement 7,6% pour les patients dont l'HbA1c était hors intervalle d'équilibre (p=0,001) (Tableau 6).

Variables	HbA1c dans l'intervalle d'équilibre (n=255)	HbA1c hors intervalle d'équilibre (n=227)	p
Age	55,7±15,8	48,9±17,2	p<0,001
Ancienneté diabète	22,1±12,3	18,5±11,9	p=0,001
Nbre scans /jour	10,0±5,8	9,5±5,1	p=0,284
TIR	56,9±15,6	44,8±19,0	p<0,001
%DT1	59,6% (n=152)	72,2% (n=164)	p=0,004
%DT2	40,4% (n=103)	27,8% (n=227)	p=0,004
CSII	67,5% (n=172)	57,7% (n=131)	p=0,03
MI	32,5% (n=83)	42,3% (n=96)	p=0,03
TIR>70%	19,8% (n=43)	7,6% (n=14)	p=0,001
TBR<4%	21,8% (n=47)	33,7% (n=61)	p=0,09

**Tableau 6** : Comparaison des patients (DT1 et DT2) dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre aux patients hors intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL®.

Chez les patients DT1, les patients dont l'HbA1c était comprise dans l'intervalle d'équilibre étaient significativement plus âgés et avaient un diabète plus ancien que les patients dont l'HbA1c était en dehors de cet intervalle (49,0±15,3 versus 43,4±15,4 et 23,1±13,9 versus 17,9±12,3 respectivement avec p=0,001). Dans cette population, les patients dont l'HbA1c était comprise dans l'intervalle d'équilibre se scannaient significativement plus et avaient un TIR significativement plus important (11,2±6,5 versus 9,7±5,0 ; p=0,032 et 55,6±15,2 versus 43,1±17,2 ; p<0,001). Parmi les patients dont l'HbA1c était située dans l'intervalle d'équilibre, 73% étaient sous pompe à insuline. 16,8% des patients dont l'HbA1c était située dans l'intervalle d'équilibre avaient un TIR>70% contre seulement 4,4% pour les patients dont l'HbA1c était en hors de l'intervalle d'équilibre (p=0,001) (Tableau 7).

Variabes	HbA1c dans l'intervalle d'équilibre (n=152)	HbA1c hors intervalle d'équilibre (n=164)	p
Age	49,0±15,3	43,4±15,4	p=0,001
Ancienneté diabète	23,1±13,9	17,9±12,3	p=0,001
Nbre scans /jour	11,2±6,5	9,7±5,0	p=0,032
TIR	55,6±15,2	43,1±17,2	p<0,001
CSII	73,0% (n=111)	62,2% (n=102)	p=0,042
MI	27,0% (n=41)	37,8% (n=62)	p=0,042
TIR>70%	16,8% (n=22)	4,4% (n=6)	p=0,001
TBR<4%	7,7% (n=10)	25,6% (n=34)	p<0,001

**Tableau 7 :** Comparaison des patients DT1 dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre aux patients hors intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL®.

Chez les patients diabétiques de type 2, seul le temps passé dans la cible était significativement plus élevé pour les patients dont l'HbA1c était située dans la zone d'équilibre (58,8±16,1 versus 50,0±22,7 ; p=0,007). Il n'y avait aucune différence significative concernant les autres données (Tableau 8).

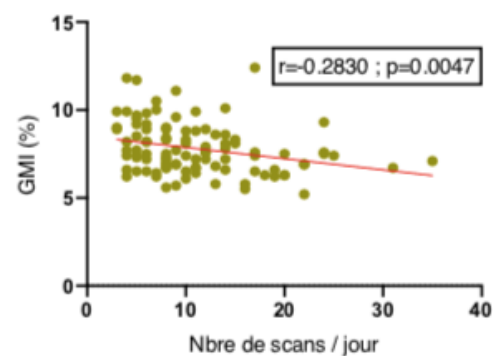
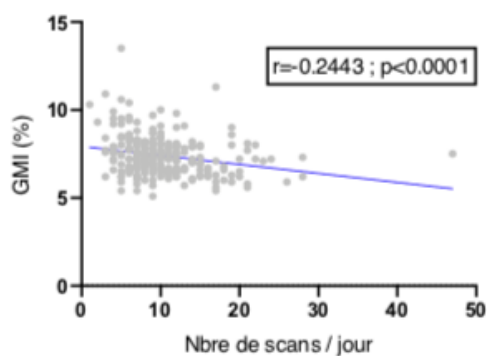
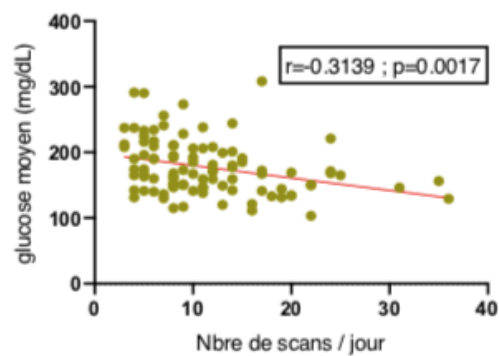
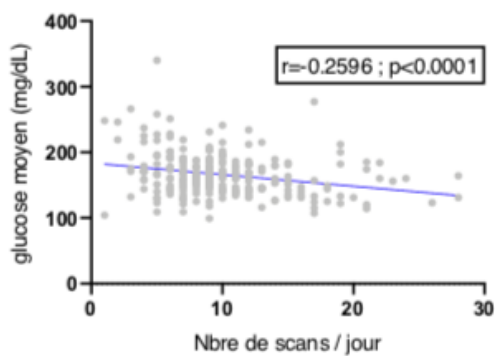
Variabes	HbA1c dans l'intervalle d'équilibre (n=103)	HbA1c hors intervalle d'équilibre (n=63)	p
Age	65,6±10,5	63,3±12,2	p=0,184
Ancienneté diabète	20,8±9,6	20,0 ±10,7	p=0,627
Nbre scans /jour	8,2±4,1	8,7±5,5	p=0,562
TIR	58,8±16,1	50,0±22,7	p=0,007
CSII	59,2% (n=61)	46,0% (n=29)	p=0,110
MI	40,8% (n=42)	54,0% (n=34)	p=0,110
TIR>70%	24,4% (n=21)	16,3% (n=8)	p=0,384
TBR<4%	43,0% (n=37)	56,3% (n=27)	p=0,153

**Tableau 8 :** Comparaison des patients DT2 dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre aux patients hors intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL®.

4) Evaluation de l'impact du nombre de scans par jour en fonction du type de diabète et du type de traitement :

a. Chez les patients diabétiques de type 1 :

Chez les patients diabétiques de type 1, il existait une corrélation négative significative entre le nombre de scans par jour et le taux de glucose moyen estimé, le GMI et le TAR (%) que les patients soient sous pompe à insuline (en gris) ou sous multi-injections (en vert). Le TIR (%) était positivement corrélé de manière significative avec le nombre de scans / jour quel que soit le traitement (pompe à insuline en gris ou multi-injections en vert). Les résultats n'étaient pas significatifs pour le TBR (%) ni pour le delta d'HbA1c quel que soit le traitement (Figure 6).



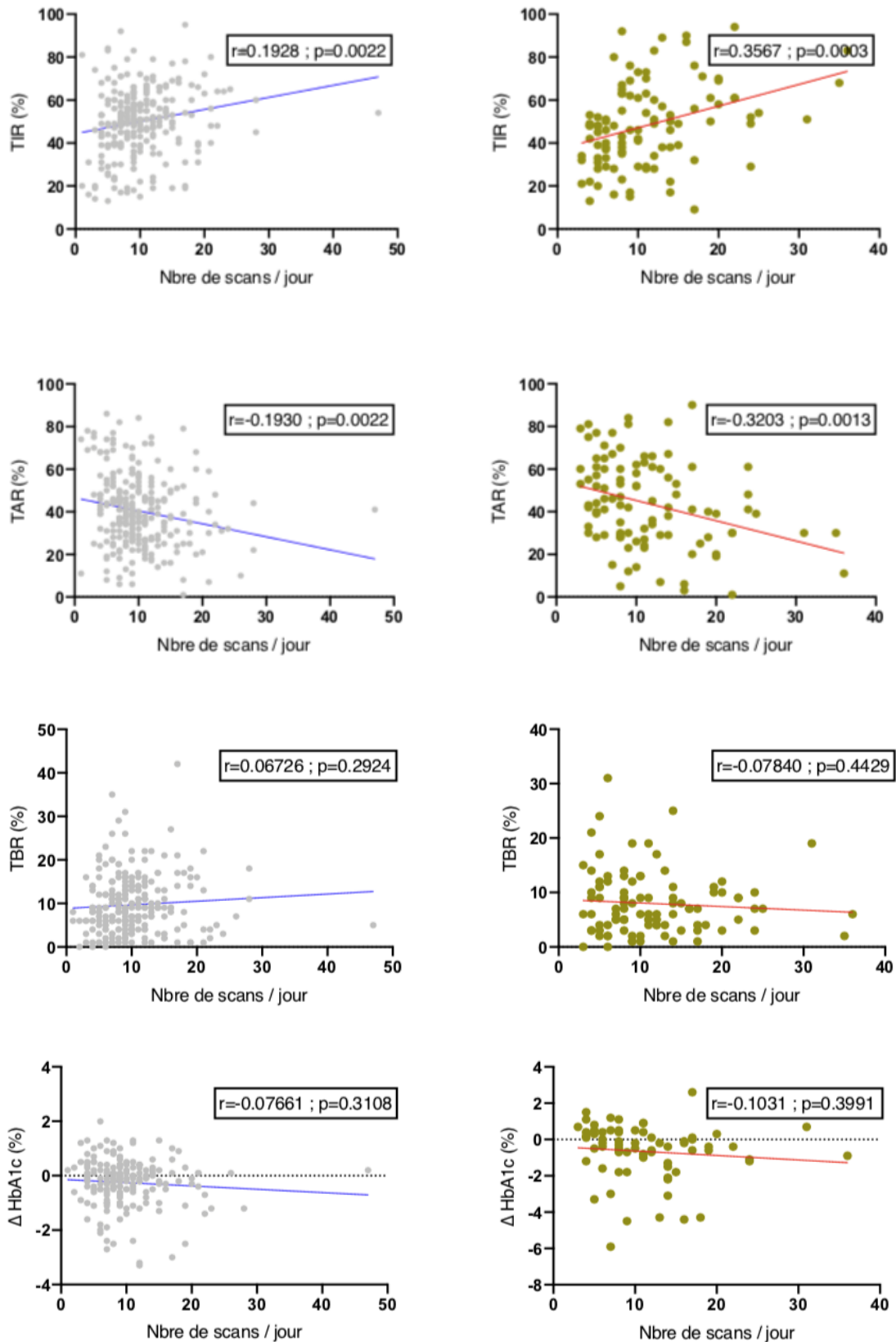
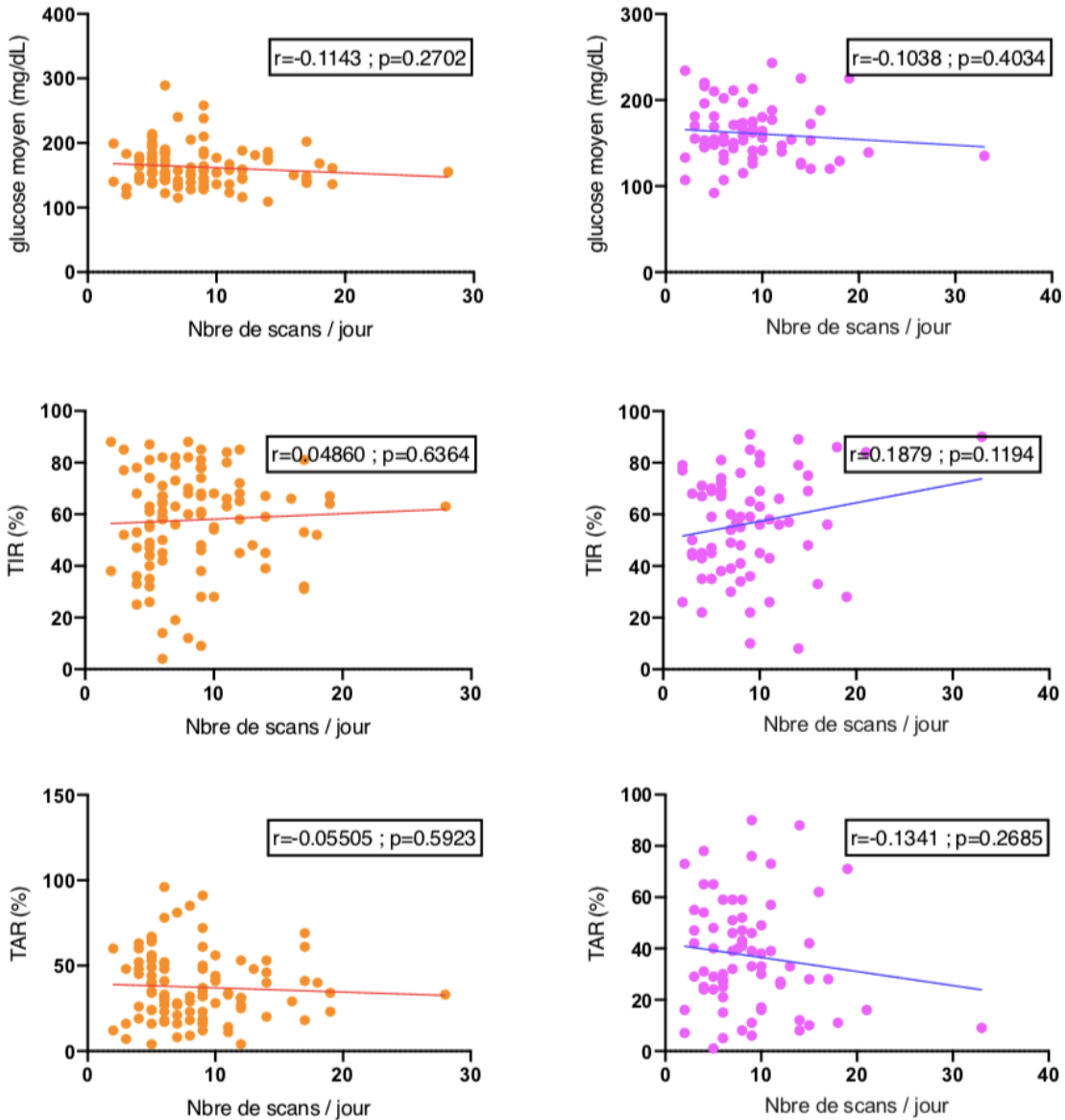


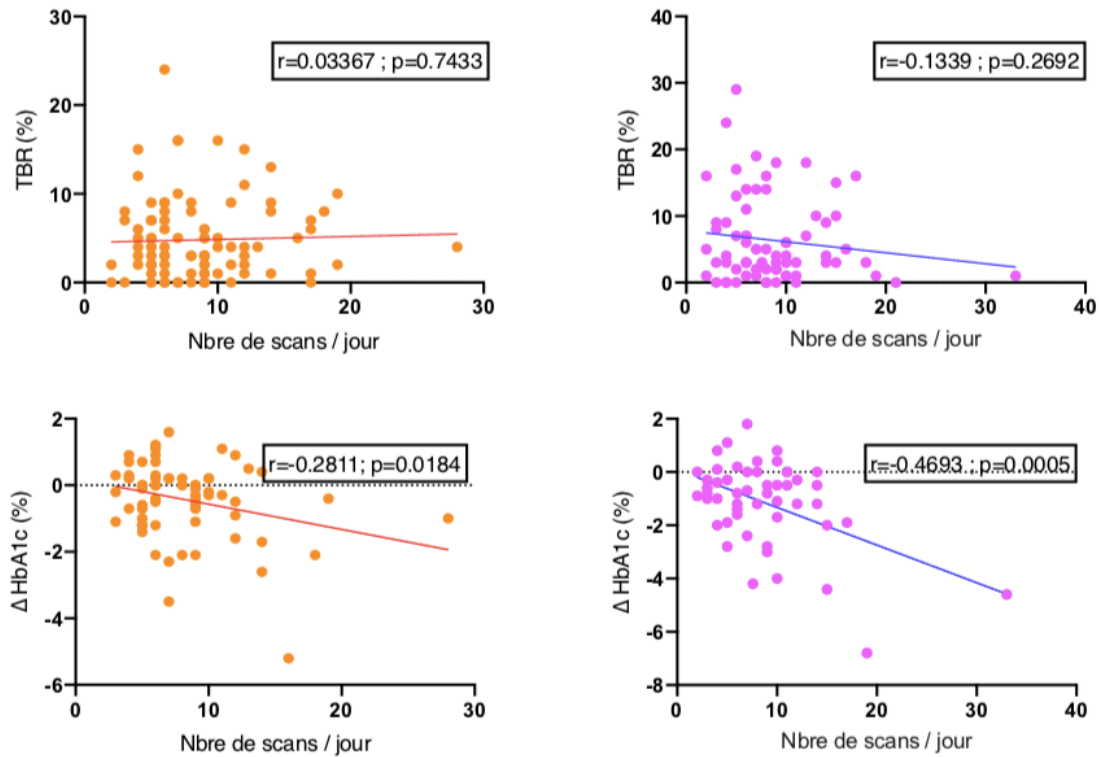
Figure 6 : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline (en gris) et sous multi-injections (en vert).

b. Chez les patients diabétiques de type 2 :

Chez les patients diabétiques de type 2, seul le delta d'HbA1c était significativement corrélé au nombre de scans par jour quel que soit le traitement. La corrélation était cependant plus importante chez les patients sous multi-injections (en rose) que chez les patients sous pompe à insuline (en orange) (Figure 7).







**Figure 7 :** Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients diabétiques de type 2 sous pompe à insuline (en orange) et sous multi-injections (en rose).

## Discussion

A notre connaissance, nous sommes la première étude de cette envergure ayant permis d'identifier l'impact du dispositif FreeStyle Libre® sur l'équilibre du glucose en fonction du type de diabète (type 1 ou type 2) et du type de traitement (pompe à insuline ou multi-injections).

L'analyse de nos résultats a permis de mettre en évidence différentes caractéristiques de notre population. La proportion de patients sous pompe à insuline était importante avec au total 64,4% (n=429) des patients traités par pompe à insuline tous types de diabètes confondus. Chez les DT1, 68,8% des patients étaient sous pompe à insuline et 56,0% chez les DT2. Dans leurs travaux de 2017, Karges *et al.* indiquent que l'utilisation de la pompe à insuline pour la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 1 a considérablement augmenté de 0,6% à 1,3% en 1995 puis de 44% à 47% entre 2012 et 2016 (104). Concernant les patients diabétiques de type 2, nous n'avons pas trouvé de données épidémiologiques internationales concernant les modalités de traitement. En France, en 2018, il y avait 17 307 patients DT2 équipés de pompe à insuline, ce qui représente entre 5% et 10% des patients DT2 au stade d'insulinothérapie intensifiée si on considère que 150 000 à 300 000 patients DT2 en sont à ce stade avancé de l'escalade thérapeutique (105). Dans notre cohorte, nous n'avons pas été surpris de trouver des pourcentages plus élevés de patients sous pompe puisque notre centre est très pro-actif depuis de nombreuses années pour proposer largement la pompe à insuline aux patients DT1 mais également aux patients DT2 au stade de l'insulinothérapie intensifiée.

Concernant le résultat principal de l'HbA1c, nous avons montré une amélioration de ce paramètre dans tous les sous-groupes, à savoir chez les patients DT1 et DT2, qu'ils soient traités par pompe ou MI. Ce résultat a été retrouvé dans plusieurs études rétrospectives récentes : Dover *et al.* (106) ont montré une diminution de l'HbA1c moyenne de 8+/-0,14% à 7,5+/-0,14% après 16 semaines d'utilisation du FSL® chez 25 patients DT1 suivis à l'hôpital universitaire d'Edimbourg. Nana *et al.* (76) ont réalisé une étude observationnelle rétrospective incluant 90 DT1 de plus de 18 ans équipés du FSL®. Les données quantitatives concernant les paramètres glycémiques ont été évaluées en pré et post initiation du FSL® en plus des données rapportées par les

patients. Le critère principal était le changement de l'HbA1c avant et après mise en place du FSL<sup>®</sup>. Les résultats de cette étude ont montré également une diminution moyenne de l'HbA1c de  $-7,29 \pm 10,7$  mmol/mol ( $p < 0,001$ ) (soit  $-2,8 \pm 3,1\%$ ), maintenue jusqu'à la dernière lecture (à 3 mois et à 6 mois) avec un suivi moyen de 4,6 mois après la mise en place du FSL<sup>®</sup>. Anjana et al. (107) ont étudié l'efficacité des profils ambulatoires de glucose (AGP : Ambulatory Glucose Profile) générés par le FreeStyle LibrePro<sup>®</sup> sur le contrôle glycémique des patients DT1 et DT2 non contrôlés. Ils ont recueilli les données de 5072 patients diabétiques (2339 DT2 et 197 DT1) dont l'HbA1c était supérieure ou égale à 7% ; 2536 cas ayant été suivis grâce aux AGP entre mars 2015 et octobre 2016 et 2536 contrôles non suivis par AGP. Les cas et les contrôles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, l'A1c, le site et la durée de suivi à travers 7 centres de diabétologie en Inde. Les glycémies pré et post prandiales ainsi que les HbA1c ont été recueillies avant et après la mise en route des FSL Pro<sup>®</sup>. Ils ont observé une diminution significative de l'HbA1c à la fois chez les cas et chez les contrôles avec une diminution plus importante chez les cas (1% versus 0,7% ;  $p < 0,001$ ). Parmi les cas, la diminution de l'HbA1c était plus importante chez les DT2 que chez les DT1 (9,2% à 8,3% chez les DT2 versus 9,6% à 9,4% chez les DT1). En revanche, la diminution d'HbA1c entre les cas et les contrôles était plus importante chez les DT1 (0,5% versus 0,2%). En 2020, Evans *et al.* (108) ont publié une méta analyse des études observationnelles en vraie vie concernant l'impact du FSL<sup>®</sup> sur l'équilibre glycémique mesuré à partir de l'HbA1c. Ils ont fait état de 29 études incluant 1496 DT1 et seulement 227 DT2. La diminution moyenne d'HbA1c à 2-4 mois était de -0,55%. Dans la population adulte ( $n=1023$ ), la diminution était de -0,56%. En ce qui concerne la population pédiatrique ( $n=447$ ) la diminution moyenne était de -0,54%. Une analyse longitudinale a montré que la diminution d'HbA1c était observée au cours des 2 premiers mois puis maintenue pendant 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative détectée entre les DT1 et les DT2. Il convient cependant de rappeler que parmi toutes ces études, les DT2 restent relativement peu représentés ; il existe actuellement très peu de données concernant les DT2 dans la littérature. Dans notre étude, les chiffres de  $\Delta$ HbA1c pourraient suggérer une plus grande efficacité chez les patients traités par MI comparativement à ceux traités par pompe mais il faut souligner que l'HbA1c de départ était plus élevée chez les patients sous MI que chez les patients sous pompe. Ainsi, le  $\Delta$ HbA1c était plus grand lorsque les patients partaient d'une

HbA1c baseline plus élevée, résultat habituel en diabétologie, les traitements étant plus efficaces lorsque le déséquilibre métabolique est plus grand. Cette constatation classique semble donc être également vraie concernant l'effet thérapeutique des capteurs de glucose interstitiel, comme nous le montrons dans cette étude et comme l'ont montré Dover *et al.* (106) qui ont réalisé une étude observationnelle prospective dans laquelle ils ont évalué et décrit chez 25 patients DT1 les améliorations apportées par le FSL<sup>®</sup>. Parmi leurs résultats, ils ont pu mettre en évidence que les patients qui avaient une HbA1c initiale >7,5% ont bénéficié d'une amélioration plus importante (-0,59+/-0,15%). De même, dans la méta-analyse d'Evans *et al.* (108) les analyses de régression ont montré que l'importance du changement de l'HbA1c était corrélée à l'HbA1c initiale (avec une diminution d'HbA1c d'autant plus importante que l'HbA1c de départ était élevée). En effet, pour chaque point supplémentaire (au-dessus de 6%) d'HbA1c initiale, la diminution moyenne d'HbA1c était supérieure de 0,31%. Par exemple, si l'HbA1c initiale était de 8,5%, la diminution d'HbA1c attendue était de 0,6% soit une HbA1c finale de 7,9%.

Au-delà de l'évolution de l'HbA1c (augmentation, diminution, stagnation), nous nous sommes intéressés plus précisément aux patients dont l'HbA1c sous FSL<sup>®</sup> avait atteint un intervalle d'équilibre en répartissant notre population en tertiles. Cette répartition des patients en tertiles d'HbA1c a permis, chez les DT1, de mettre en évidence qu'initialement 40,9% des DT1 avaient une HbA1c située dans l'intervalle d'équilibre ( $6\% \leq \text{HbA1c} \leq 7,5\%$ ). Dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup> cette proportion de patients dans l'intervalle d'équilibre a augmenté de 8,9% pour atteindre 49,8%. Cette augmentation était encore plus marquée chez les patients DT2 avec une élévation de 28,7% (47,7% à 76,4%) des patients dont l'HbA1c était dans l'intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup>. Ces résultats confirment l'amélioration de l'équilibre glycémique sous FSL<sup>®</sup> à la fois chez les DT1 et chez les DT2.

Dans notre population, quelles étaient les caractéristiques spécifiques des patients obtenant un bon équilibre glycémique dans l'année suivant la mise en route du FSL<sup>®</sup> ? Tous types de diabète confondus (DT1 et DT2), les patients dont l'HbA1c était comprise dans l'intervalle d'équilibre dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup> étaient significativement plus âgés et avaient un diabète plus ancien. Les patients à

l'équilibre étaient majoritairement des DT1 et sous pompe à insuline. Le TIR était significativement plus important pour les patients à l'équilibre avec a fortiori un TIR>70% significativement plus élevé (19,8% versus 7,6% ; p=0,001). Les patients DT1 dans l'intervalle d'équilibre étaient significativement plus âgés, présentaient un diabète plus ancien, se scannaient davantage et étaient majoritairement sous pompe à insuline. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce dernier point. Tout d'abord ces patients partaient d'une meilleure HbA1c et d'autre part la présence d'une pompe à insuline peut témoigner d'une plus grande implication et d'une meilleure auto prise en charge par le patient. Cependant Soupal *et al.* ont montré récemment dans l'étude prospective COMISAIR que chez les patients diabétiques de type 1, c'est l'utilisation d'un CGM qui est associée à un meilleur contrôle glycémique, comparativement au contrôle par glycémie capillaire, la nature du traitement (pompe ou MI) n'ayant pas d'effet significatif différenciant sur l'équilibre métabolique (109). Leur travail avait pour but de montrer l'impact de 4 stratégies thérapeutiques différentes chez des DT1. Les 4 groupes de traitement étaient : CGM+MI, CGM+CSII, SMBG+MI et SMBG+CSII. Ce travail a été mené de manière prospective, pendant une durée de 3 ans, en vraie vie, incluant 94 DT1. Les critères d'évaluation étaient le changement d'A1c, le TIR, le TBR, la variabilité glycémique et la survenue d'hypoglycémie. Ils ont observé que les 2 groupes CGM bénéficiaient d'une diminution significativement plus importante de l'HbA1c (sans différence entre les 2 groupes CGM) en comparaison aux groupes SMBG. De même il a été observé une amélioration significative des paramètres du glucose dans les 2 groupes CGM versus les 2 groupes SMBG (p<0,0001). Ces différentes observations leur ont permis de conclure qu'il existait une supériorité du CGM en comparaison au SMBG sur ces différents paramètres et ce, indépendamment du type de traitement (pompe à insuline ou MI) chez les diabétiques de type 1.

Il faut cependant souligner que l'analyse de l'HbA1c ne donne qu'une vision très globale de l'équilibre métabolique, l'HbA1c ne permettant pas d'évaluer finement le risque hypoglycémique. En effet, nous avons pu mettre en évidence que les patients dont l'HbA1c s'était élevée dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup> avaient un TBR significativement supérieur à ceux dont l'HbA1c avait diminué (9,3±6,3% versus 7,5±6,1% ; p=0,04). Cette constatation nous fait émettre l'hypothèse selon laquelle les patients dont l'HbA1c s'est élevée dans l'année suivant la mise en place du FSL<sup>®</sup> ont probablement vu la fréquence de leurs hypoglycémies diminuer sous FSL<sup>®</sup>, ce qui

revient à dire que bien que leur HbA1c soit en augmentation, leur équilibre glycémique est probablement en amélioration. Cette hypothèse est renforcée par le fait que ces patients dont l'HbA1c a augmenté avaient un TIR et un TAR qui n'étaient pas significativement différents de ceux des groupes « amélioration » et « pas de modification de l'HbA1c ». Ces résultats ne sont pas surprenants et confirment, s'il en était encore besoin, les limites de l'HbA1c dans l'évaluation de l'équilibre métabolique des patients.

La réduction du risque hypoglycémique dans notre population était attendue au vu des études prospectives pivot qui ont toutes montré une réduction du risque hypoglycémique grâce au FSL<sup>®</sup> de même que les travaux rétrospectifs plus récents. En effet, l'étude de Dover et al. (106) a mis en évidence une diminution significative des hypoglycémies chez les patients utilisant le FSL<sup>®</sup>. Pour Nana et al. (76), il y avait également une diminution moyenne du nombre d'hypoglycémies par semaine de 3,20 (pourcentage de diminution de 51,86%,  $p < 0,001$ ). Cette réduction du risque hypoglycémique était également retrouvée chez les 20% de patients traités par pompe qui avaient pourtant une HbA1c particulièrement bien contrôlée en fin d'étude, ce contrôle glycémique plus strict n'étant pas associé à un plus grand nombre d'évènements hypoglycémiques. Il semble donc que le nombre d'hypoglycémies puisse être significativement amélioré en utilisant le FSL<sup>®</sup>, sans compromettre l'HbA1c.

Nous nous sommes également intéressés dans notre cohorte à l'usage que les patients font du FSL<sup>®</sup> et à l'association qui existe entre cet usage et l'équilibre métabolique. Ainsi, nous avons montré dans notre population que les DT1 se scannaient plus que les DT2 ( $10,6 \pm 5,8$  versus  $8,6 \pm 4,8$ ;  $p < 0,001$ ). Ces chiffres n'étaient pas différents que les patients soient traités par pompe ou par MI. La valeur retrouvée dans notre population de DT2 est concordante avec la valeur observée dans la population DT2 de l'étude de Haak et al. (89) qui était de 8 scans/jour. En revanche, il faut souligner que le nombre de scans réalisés par nos patients est inférieur à celui rapporté par Dunn *et al.* (37), puisque dans leur étude observationnelle, les patients (DT1 et DT2 confondus) se scannaient en moyenne 16,3 fois par jour. Dans cette étude observationnelle analysant l'effet de FSL<sup>®</sup> chez plus de 50 000 usagers à travers le monde en condition de vraie vie sur les marqueurs glycémiques, Dunn *et al.* (37) se sont également intéressés à l'association entre la fréquence des scans de glucose et

les critères CGM (Annexes : Figure 9). Ils ont observé une association négative entre le nombre de scans et le GMI, signifiant que plus les patients se scannaient, plus leur GMI diminuait (Annexes : Fig.9A) : les patients qui se scannaient en moyenne 4,4 fois par jour avaient un GMI à 8% et ceux qui se scannaient le plus (48,1 fois par jour) avaient un GMI à 6,7% ( $p < 0,001$ ). Concernant le TAR (Annexes : Fig.9B) et le TBR (Annexes : Fig.9DàF), un taux élevé de scans était significativement associé à une diminution de ces deux paramètres ( $p < 0,001$ ). En revanche l'association entre le nombre de scans et le TIR était positive, avec un meilleur temps dans la cible pour les patients se scannant plus souvent ( $p < 0,001$ ) (Annexes : Fig. 9C). Dans cette étude de big data, les données étant anonymisées, les auteurs n'avaient aucun élément phénotypique concernant les patients, et notamment le type de diabète et le type de traitement (pompe à insuline ou multi-injections) n'étaient pas connus.

Les données que nous avons observées chez les DT1 se rapprochaient de celles observées par Dunn *et al.* (37) avec une corrélation significative entre le nombre de scans par jour et le taux de glucose moyen, l'HbA1c estimée (GMI), le TIR, et le TAR et ce, quel que soit le type de traitement reçu (MI ou CSII). De même, dans notre population globale (DT1 et DT2 confondus), le nombre de scans par jour était corrélé de manière significative avec le taux de glucose moyen, le GMI, le TIR, le TAR et le  $\Delta$ HbA1c. Ces résultats étaient observés quel que soit le type de traitement utilisé par les patients (Figure 10 en annexe).

Chez les DT2 de notre population, aucune association significative n'était retrouvée entre le nombre de scans et l'équilibre métabolique immédiat (glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR). Ce résultat est tout à fait inédit, aucune étude n'ayant à ce jour, à notre connaissance, décrit ces associations spécifiquement dans une population de sujets DT2. Il faut souligner que ce résultat était identique quel que soit le traitement considéré (MI ou pompe). En revanche, il existait une association significative entre le nombre de scans et le delta d'HbA1c dans cette population de sujets diabétiques de type 2, qu'ils soient traités par pompe ou par multi-injections, un plus grand nombre de scans était associé à une plus grande diminution de l'HbA1c. Comment expliquer cette discordance entre la corrélation scans/ $\Delta$ HbA1c et l'absence de corrélation scans/paramètres CGM ? Un manque de puissance pourrait tout d'abord être évoqué puisque qu'il n'y a dans cette analyse que 122 DT2 sous pompe et 96 DT2 sous MI,

ne permettant peut-être pas d'atteindre la significativité bien que les corrélations entre scans et glucose moyen, GMI, TIR et TAR aillent dans le sens attendu. Cependant, l'analyse de ces corrélations n'atteignait pas non plus la significativité en prenant en considération l'ensemble de 218 patients DT2, quel que soit leur traitement (figure 11 en annexe). Une autre analyse pourrait être faite concernant l'absence de corrélation scans/paramètres CGM dans la population des DT2, comparativement à la population DT1. Chez les diabétiques de type 1, l'augmentation du nombre de scans corrélée à l'amélioration des paramètres du glucose met en avant l'impact positif du dispositif FSL<sup>®</sup> sur l'auto-prise en charge du patient sur sa maladie en temps réel. En effet, ces corrélations reflètent le fait que la multiplication des contrôles permet probablement des ajustements en temps réel des doses d'insuline, du comportement alimentaire et une meilleure anticipation de l'ensemble des adaptations thérapeutiques au quotidien, car cette population DT1 a cette ressource grâce notamment à l'éducation thérapeutique prodiguée à la découverte de leur maladie ou lors des sessions d'éducation ultérieures. En revanche, nos résultats suggèrent que les patients DT2 n'ont probablement pas cette même capacité d'adaptation en temps réel, n'ayant pas, pour la plupart, la même autonomie thérapeutique que les sujets DT1 concernant les adaptations des doses d'insuline ou les modifications comportementales, les sessions d'éducation thérapeutique de cette population ayant des contenus finalement assez différents de ce qui est proposé aux DT1. Pourquoi alors l'HbA1c s'améliore-t-elle quand même très nettement chez les patients DT2 dans l'année qui suit la mise en route du FSL<sup>®</sup>, si on imagine que ces patients ont moins de ressource pour auto-adapter leurs doses ? Nous pensons que cette observation peut s'expliquer par l'impact positif d'un regard rétrospectif par les professionnels de santé sur les données de glucose du patient. L'ensemble des données pouvant être capturé par seulement un scan toutes les 8 heures, un minimum de 3 à 4 scans bien répartis dans la journée permet l'analyse de l'ensemble des données. L'analyse rétrospective de ces données par un professionnel du diabète permet probablement la réalisation d'ajustements thérapeutiques pertinents a posteriori. Cette analyse rétrospective est d'ailleurs facilitée chez les patients DT2 dont les profils CGM sont souvent beaucoup plus reproductibles, avec une plus faible variabilité inter-journalière par rapport à ce qui est observé chez les sujets DT1. Rappelons que dans notre étude, nous avons analysé les données des patients qui ont bénéficié de la formation au FSL<sup>®</sup> puis d'une



évaluation à 3 mois lors de laquelle était évalués bien sûr l'observance (pour le renouvellement réglementaire de la prescription) mais également l'équilibre du glucose, avec des conseils d'adaptation thérapeutique qui leur étaient prodigués à cette occasion. Ainsi, il est probable qu'une partie non négligeable du bénéfice observé sur l'HbA1c chez ces patients DT2 soit liée à cette intervention professionnelle. Furler *et al.* (110) se sont intéressés à cette hypothèse en réalisant un essai contrôlé randomisé (GP-OSMOTIC) sur une période d'un an. Dans cette étude, étaient inclus des patients DT2 diagnostiqués depuis au moins 1 an et ayant une HbA1c supérieure à leur objectif (d'au moins 0,5%) sous traitement par 2 ADO (Anti Diabétiques Oraux), de l'insuline ou les deux. Les patients étaient tous équipés du FSL Pro<sup>®</sup> puis randomisés soit dans le groupe avec lecture des AGP par un médecin traitant (les données étaient masquées au patient jusqu'à la visite avec le médecin traitant), soit dans le groupe contrôle c'est-à-dire suivant le protocole habituel de surveillance. Le groupe contrôle portait le FSL Pro<sup>®</sup> uniquement les deux premières semaines de l'étude puis les deux dernières afin de collecter les données. 299 patients ont été inclus, 149 dans le groupe avec lecture d'AGP, 150 dans le groupe contrôle. A 6 mois, l'HbA1c était significativement plus basse dans le groupe AGP que dans le groupe contrôle (-0,5% versus -0,3% ; p=0,0001). A 12 mois, il n'y avait pas de différence significative sur l'HbA1c moyenne entre les deux groupes. Cependant, le TIR à 12 mois était significativement meilleur dans le groupe AGP (p=0,006). Il convient toutefois de souligner que dans cette étude, la lecture des AGP était réalisée par des médecins généralistes et non par des professionnels du diabète, pouvant potentiellement avoir un impact sur les ajustements thérapeutiques proposés aux patients. Dans leur revue de la littérature, Vigersky *et al.* (111) font état de l'intérêt du CGM professionnel (c'est-à-dire dont les données ne sont pas visibles directement par le patient) chez les patients DT2. Ils mettent en avant l'intérêt du CGM pour la mise en évidence d'hypo ou hyperglycémies méconnues (silencieuses et asymptomatiques) diurnes et/ou nocturnes. Le système permet également d'identifier la variabilité glycémique, le TIR, le TBR et le TAR et ainsi d'améliorer le contrôle glycémique. Cet outil peut également avoir un intérêt pour la gestion glycémique des patients hémodialysés. Le CGM en temps réel (dont les données sont visibles par le patient) a également été étudié et semble montrer un intérêt s'il est porté ponctuellement. Il convient cependant de noter que les données retrouvées dans les différents travaux sont parfois discordantes. Plusieurs sociétés savantes reconnaissent actuellement

l'intérêt du CGM chez les DT2 avec notamment l'Endocrine Society qui recommande le CGM à la fois chez les DT1 et chez les DT2 a fortiori dans une population âgée à risque d'hypoglycémies. L'endocrine Society et l'American Association of Clinical Endocrinology recommandent le port d'un CGM en temps réel de manière intermittente chez les DT2 adultes ayant une  $HbA1c \geq 7\%$ . L'ADA (American Diabetes Association) reconnaît comme essentiel l'intérêt du dispositif pour les patients ayant des hypoglycémies non ressenties. Les Sociétés Françaises de Diabétologie (SFD), d'Endocrinologie (SFE) et EVADIAC (EVALuation dans le Diabète des Implants ACTifs) considèrent également le CGM rétrospectif comme étant un outil puissant permettant d'explorer de nombreuses situations cliniques chez les patients diabétiques de type 2. Murphy *et al.* ont également montré l'intérêt de l'analyse rétrospective du CGM dans une population de femmes enceintes. Ils ont réalisé une étude rétrospective sur 7 jours de données CGM toutes les 4 à 6 semaines chez des patientes DT1 et DT2 suivies pendant la grossesse. Ces travaux ont permis la mise en évidence d'une diminution de l'HbA1c au troisième trimestre ainsi qu'une diminution de la macrosomie par rapport au groupe contrôle sans macrosomie (112). Les auteurs suggèrent que l'intérêt de l'analyse rétrospective de la MCG dans leur étude a été d'améliorer l'éducation des patientes dans la résolution de problèmes, par la visualisation de leurs profils de glucose.

Au vu des résultats différents obtenus dans notre étude entre les patients DT1 et les patients DT2, il est possible que la majorité des patients de l'étude big data de T Dunn soit plutôt des patients DT1, même si cette information ne peut pas être vérifiée (37). D'ailleurs, l'analyse des corrélations de l'ensemble de notre population (DT1 + DT2) montre des associations significatives entre scans et GMI – glucose moyen – TIR – TAR, ces résultats étant probablement principalement influencés par la majorité de sujets DT1 (DT1 n= 445 ; DT2 n = 223) (Figure 12 en annexe).

Concernant le TBR, il est surprenant de ne pas trouver de corrélation entre le nombre de scans et ce paramètre, à la différence de ce qu'a trouvé T Dunn dans l'analyse du big data (37). En effet, dans notre cohorte, et quelle que soit la population étudiée (DT1 et 2 confondus, DT1 sous pompe ou MI ou encore DT2 sous pompe ou MI), il n'y avait pas de corrélation entre le nombre de scans et la diminution du TBR. Ce résultat peut s'expliquer par un manque de puissance de notre étude lié à un effectif beaucoup plus

faible que dans l'étude de Dunn *et al.* (37). Dans leurs travaux, Charleer et al. (113) ont également constaté une diminution des hospitalisations pour hypoglycémie sévère et / ou acidocétose. De manière similaire aux résultats de nos travaux, la diminution du TBR était indépendante du nombre de scans dans leur population. Les niveaux d'HbA1c ont été maintenus tandis que le temps passé en dessous de la cible diminuait de manière significative à 6 et à 12 mois ( $p < 0,0001$ ) et ce, indépendamment du nombre de scans par jour.

Devant la multiplication des usagers du FreeStyle Libre® faisant suite, en France, aux larges indications de remboursement il convient de s'intéresser au coût du dispositif. Hellmund *et al.* ont réalisé une évaluation du coût d'un monitoring par FSL® chez des patients DT1 sous insulinothérapie intensifiée en remplacement du SMBG au Royaume Uni. Ils ont calculé le coût à partir d'un cas standard en se basant sur le nombre de SMBG recommandés par le consensus NICE en 2015 (4 à 10 tests par jour) puis imaginé différents scénarios incluant, par exemple, le coût associé aux hypoglycémies sévères. Le coût de ces différentes situations était évalué à partir des données de la littérature. En se basant sur les coûts de la UK NHS, et un prix du capteur évalué à 35£, le système FSL® est approximativement équivalent à 8 SMBG/jour. Avec une fréquence de 10 SMBG/jour, l'économie réalisée avec le FSL® est de 234£ par patient et par an. Par conséquent, en comparaison au SMBG, le FSL® peut être associé à une méthode moins coûteuse permettant d'obtenir une meilleure adhésion aux recommandations NICE chez les DT1 sous insulinothérapie intensifiée nécessitant un contrôle glycémique fréquent (au moins 10 contrôles par jour) (114). Afin d'avoir une idée de l'intérêt médico-économique de ce dispositif, il faut prendre en compte le coût direct du système mais également les coûts indirects qui sont liés aux complications métaboliques aiguës (hypoglycémies sévères, acido-cétose) et aux complications dégénératives à long terme. Ainsi, les quelques éléments de discussion ci-dessous dressent un état des lieux de cette question. Le bénéfice clinique du FSL® chez les DT1 a été démontré dans l'essai clinique randomisé IMPACT (60) avec une amélioration significative du contrôle métabolique par rapport aux patients réalisant des SMBG, grâce à 16 scans par jour. Un nombre identique de glycémies capillaires n'est bien sûr pas réalisable même chez des patients motivés. Une récente étude suédoise a montré que seulement 5% des patients DT1 se testaient 10 fois par jour (115). L'étude IMPACT a également mis en évidence une diminution du recours aux

ressources de santé toutes causes confondues (passages aux urgences, transports en ambulance, hospitalisations) dans le groupe FSL<sup>®</sup> par rapport au groupe SMBG (60). Un mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation du risque de complications micro et macro-vasculaires (116). Le traitement des complications chez les DT1 implique un coût financier majeur : à titre d'exemple, la gestion des complications d'un patient DT1 représentait environ 72% des coûts directs associés au diabète de type 1 au Royaume Uni en 2010-2011 (117). Sur le long terme, les bénéfices cliniques apportés par le FSL<sup>®</sup> pourraient conduire à une diminution de l'incidence des complications cardiovasculaires et donc diminuer les coûts associés (116). En 2011, la UK NHS (United Kingdom National Health Service) a dépensé 158 millions de £ en SMBG soit 21% des coûts des prescriptions associées au diabète (118). En 2017, l'ADA (American Diabetes Association) recommande que les patients sous insulinothérapie intensifiée doivent réaliser 6 à 10 (ou plus) SMBG par jour (119). Il a été estimé que les patients DT1 sous insulinothérapie intensifiée réalisant des SMBG avaient en moyenne 3,20 hypoglycémies sévères par an (28).

Au Royaume-Uni, les dépenses liées au DT1 ont prévu de passer de 1,9 billion de £ en 2010-2011 à 4,2 billions en 2035 (117). Etant donné ces coûts élevés, le FSL<sup>®</sup> donne une opportunité de réduire les coûts chez les patients sous insulinothérapie intensifiée tout en augmentant la satisfaction des patients (60). De plus, la diminution du risque d'hypoglycémie sans compromettre l'HbA1c permettrait de diminuer le nombre d'hospitalisations et de jours d'hospitalisations dus aux hypoglycémies ; ce qui représente un poids majeur compte tenu des capacités hospitalières restreintes au Royaume-Uni (120). Concernant le diabète de type 2, de récentes analyses ont montré que la Suède dépensait plus de 8000\$ par patient diabétique et par an pour la gestion de leur maladie (1). En plus des coûts liés à la gestion du diabète, un mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation des dépenses liées à la santé, à la fois pour le traitement à court terme des hypoglycémies mais également pour la gestion des complications micro et macro vasculaires sur le long terme (121,122). Le coût total identifié pour les patients DT2 en 2014 approchait les 1,3 billions d'€ (123) sans compter les coûts supplémentaires pour la société comme la perte de productivité ou le temps soignant (1,117,124).

Bilir *et al.* (125) se sont intéressés à la rentabilité du dispositif FSL<sup>®</sup> chez les patients DT2 sous insulinothérapie intensifiée en Suède. Pour cela, ils ont utilisé une

application (IQVIA CDM, v8.5) permettant de simuler l'impact du FSL<sup>®</sup> versus le SMBG sur une période de 40 ans. Ils se sont inspirés des caractéristiques de l'étude REPLACE concernant les données de bases de la population, les effets des interventions thérapeutiques et le recours aux ressources médicales permettant d'identifier un « cas de référence ». L'analyse du cas de référence a révélé des coûts médicaux directs pour le FSL<sup>®</sup> s'élevant à 158,523€ versus 141,902€ pour le SMBG. Le FSL<sup>®</sup> a permis une augmentation de 0,56 année avec une bonne qualité de vie (QALY – Quality Adjusted Life Years- 6,21 vs 5,65 pour le SMBG) avec une augmentation de rentabilité de 29,762€/QALY. Ils ont donc conclu que les bénéfices du FSL<sup>®</sup> sur les hypoglycémies et les bénéfices de santé pourraient en faire un dispositif rentable par rapport au SMBG chez les DT2 en Suède (125).

A cet aspect financier s'ajoute l'impact favorable du dispositif sur la qualité de vie des patients diabétiques auquel de nombreuses équipes se sont intéressées. Récemment, Charleer *et al.* (113) ont publié une étude de cohorte belge, prospective, de 12 mois, multicentrique, réalisée chez des patients DT1 (22% étaient sous pompe à insuline) en vraie vie afin d'identifier l'impact du FSL<sup>®</sup> sur la qualité de vie (critère primaire) et le contrôle glycémique. Cette étude a été menée entre juillet 2016 et juillet 2018, 1913 DT1 ont été inclus dans 3 centres différents. La satisfaction liée au traitement était évaluée par différents questionnaires avant la pose du FSL<sup>®</sup> puis à 6 et 12 mois après la pose. A l'issue des 12 mois, la satisfaction liée au traitement avait augmenté de manière significative grâce au FSL<sup>®</sup> ( $p < 0,0001$ ).

Notre étude présente des limites. Pour des raisons pratiques, nous avons réalisé une étude mono-centrique. En effet, la récupération des données de chaque patient nécessitait d'accéder à leur dossier médical ainsi qu'à leur relevé FSL<sup>®</sup>. Le recueil des données du FreeStyle Libre<sup>®</sup> était réalisé uniquement à 3 mois après sa mise en place. Des travaux ultérieurs en réalisant un recueil de ces mêmes données à distance permettraient d'évaluer l'impact du FSL<sup>®</sup> de manière plus précise sur l'équilibre glycémique en comparant les différentes données de paramètres du glucose (taux de glucose moyen, GMI, TIR, TBR, TAR) en plus de celui que nous avons observé sur l'HbA1c plasmatique. Il serait également intéressant d'évaluer les modifications thérapeutiques observées suite à la mise en place du FSL<sup>®</sup>.

Notre étude présente également des forces. Nous avons recueilli les données de 668 patients sur une période d'un an, ce qui correspond à un effectif tout à fait intéressant pour l'interprétation des statistiques nous ayant permis de faire des analyses pertinentes de sous-groupe. De plus, la formation n'étant dispensée qu'au CHU, notre échantillon de population était représentatif d'une population suivie au CHU mais également en ville. Il convient également de souligner que cette analyse fournit des données précieuses sur le phénotype métabolique CGM des DT1 et DT2 traités par pompe ou MI, qui pourraient s'avérer très utiles pour des calculs d'effectifs d'études d'intervention à venir sur ces différentes catégories de patients.

## Conclusion

Le dispositif FreeStyle Libre® constitue une avancée technologique majeure dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 1 et de type 2, comme l'ont déjà montré plusieurs études prospectives et de cohorte. Ce système permet en effet une amélioration de l'équilibre métabolique sans majorer voire en réduisant le risque hypoglycémique. En complément de ces données maintenant bien établies, notre travail permet de montrer que ce système semble avoir une efficacité intéressante chez les patients DT1 et DT2, en situation de vraie vie, quel que soit le mode d'insulinothérapie intensifiée (pompe ou MI), avec une amélioration significative de l'HbA1c de -0,4% chez les DT1 et -0,6% chez les DT2. L'analyse de l'association du nombre de scans avec les paramètres CGM a permis de confirmer qu'une plus grande fréquence de scans est corrélée avec un meilleur équilibre métabolique sur l'ensemble de notre population. Cette association n'est cependant significative que pour les sujets DT1, suggérant que le bénéfice métabolique pour les sujets DT2 de notre cohorte pourrait être en partie secondaire à l'analyse rétrospective des données CGM par les professionnels du diabète. Ces hypothèses spéculatives nécessiteront bien sûr d'être étayées par d'autres analyses de cohorte ou par des études prospectives.

## Bibliographie

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 4th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2009.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
6. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* août 2006;23(8):857-66.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 13 juin 2009;373(9680):2027-33.
8. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 3 juin 2017;389(10085):2239-51.
9. van Dieren S, Beulens JWJ, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* mai 2010;17 Suppl 1:S3-8.
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* mai 2004;27(5):1047-53.
11. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. TEMPORARY REMOVAL: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 10 sept 2019;107843.
12. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr.* août 1994;125(2):177-88.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 22 déc 2005;353(25):2643-53.



14. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 10 juin 1993;328(23):1676-85.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 12 août 2000;321(7258):405-12.
16. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 juin 2008;358(24):2560-72.
17. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S48-56.
18. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* juin 2015;38(6):971-8.
19. Lecomte P, Romon I, Fosse S, Simon D, Fagot-Campagna A. Self-monitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France: the Entred study 2001. *Diabetes Metab.* juin 2008;34(3):219-26.
20. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* mai 2011;34 Suppl 2:S132-137.
21. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* mai 2011;34(5):1164-70.
22. Hsu P-F, Sung S-H, Cheng H-M, Yeh J-S, Liu W-L, Chan W-L, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care.* avr 2013;36(4):894-900.
23. Elwen FR, Huskinson A, Clapham L, Bottomley MJ, Heller SR, James C, et al. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000094.
24. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* févr 2015;38(2):316-22.
25. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 30 1993;329(14):977-86.

26. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. juill 2013;36(7):2009-14.
27. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*. avr 1991;90(4):450-9.
28. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. juin 2007;50(6):1140-7.
29. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. *Postgrad Med J*. avr 2011;87(1026):298-306.
30. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab*. avr 2015;41(2):116-25.
31. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 27 mai 2004;350(22):2272-9.
32. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. mai 2005;28(5):1245-9.
33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. juin 2012;55(6):1577-96.
34. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. janv 2015;38(1):140-9.
35. National Clinical Guideline Centre (UK). Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 [cité 1 déc 2019]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315808/>
36. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. juill 2006;114(7):384-8.
37. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic

measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2018;137:37-46.

38. Russo GT, Scavini M, Acmet E, Bonizzoni E, Bosi E, Giorgino F, et al. The Burden of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose on Diabetes-Specific Quality of Life and Locus of Control in Patients with Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: The PRISMA Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(7):421-8.

39. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med.* avr 2018;35(4):472-82.

40. Health, Technology, Wales. Statement on prescribing Freestyle Libre flash glucose monitoring system for type 1 and type 2 diabetes 2017 [Available from: <http://www.a-c-d-c.org/wp-content/uploads/2012/08/HTW-Statement-FreeStyle-Libre-glucose-monitoring-v1.1.pdf>].

41. Lee WC, Smith E, Chubb B, Wolden ML. Frequency of blood glucose testing among insulin-treated diabetes mellitus patients in the United Kingdom. *J Med Econ.* mars 2014;17(3):167-75.

42. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 24 2017;317(4):379-87.

43. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 24 2017;317(4):371-8.

44. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 19 sept 2017;167(6):365-74.

45. Ajjan RA. How Can We Realize the Clinical Benefits of Continuous Glucose Monitoring? *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S27-36.

46. McGarraugh G. The chemistry of commercial continuous glucose monitors. *Diabetes Technol Ther.* juin 2009;11 Suppl 1:S17-24.

47. Wang J. Electrochemical glucose biosensors. *Chem Rev.* févr 2008;108(2):814-25.

48. Rossetti P, Bondia J, Vehí J, Fanelli CG. Estimating plasma glucose from interstitial glucose: the issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices. *Sensors (Basel).* 2010;10(12):10936-52.

49. Bequette BW. Continuous glucose monitoring: real-time algorithms for calibration, filtering, and alarms. *J Diabetes Sci Technol.* 1 mars 2010;4(2):404-18.

50. Sparacino G, Facchinetti A, Cobelli C. « Smart » continuous glucose monitoring sensors: on-line signal processing issues. *Sensors (Basel)*. 2010;10(7):6751-72.
51. Lodwig V, Heinemann L, Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring with glucose sensors: calibration and assessment criteria. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(4):572-86.
52. Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M, et al. Rate-of-Change Dependence of the Performance of Two CGM Systems During Induced Glucose Swings. *J Diabetes Sci Technol*. juill 2015;9(4):801-7.
53. Steil GM, Rebrin K, Hariri F, Jinagonda S, Tadros S, Darwin C, et al. Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetologia*. sept 2005;48(9):1833-40.
54. Ward WK, Engle JM, Branigan D, El Youssef J, Massoud RG, Castle JR. The effect of rising vs. falling glucose level on amperometric glucose sensor lag and accuracy in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. août 2012;29(8):1067-73.
55. 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.
56. Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaïson E, Catargi B, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab*. févr 2018;44(1):61-72.
57. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 7 juill 2011;343:d3805.
58. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. avr 2011;34(4):795-800.
59. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. déc 2012;55(12):3155-62.
60. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 05 2016;388(10057):2254-63.
61. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. déc 2013;36(12):4160-2.

62. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* juill 2019;13(4):614-26.
63. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):81-5.
64. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health.* août 2011;14(5):665-71.
65. Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin.* déc 2012;28(12):1947-58.
66. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* mai 2013;36(5):1384-95.
67. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(1):155-7.
68. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, Iqbal A, Sellors L, Williams S, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(5):655-62.
69. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* août 2019;42(8):1593-603.
70. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK, et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology. *Endocr Pract.* août 2016;22(8):1008-21.
71. Riveline J-P, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care.* mai 2012;35(5):965-71.
72. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med.* mai 2014;174(5):678-86.
73. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care.* oct 2011;17(10):673-80.

74. Bronstone A, Graham C. The Potential Cost Implications of Averting Severe Hypoglycemic Events Requiring Hospitalization in High-Risk Adults With Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(4):905-13.
75. Giani E, Macedoni M, Barilli A, Petitti A, Mameli C, Bosetti A, et al. Performance of the Flash Glucose Monitoring System during exercise in youth with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* déc 2018;146:321-9.
76. Nana M, Moore SL, Ang E, Lee ZX, Bondugulapati LNR. Flash glucose monitoring: Impact on markers of glycaemic control and patient-reported outcomes in individuals with type 1 diabetes mellitus in the real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2019;157:107893.
77. HAS. Avis de la CNEDiMTS FreeStyle Libre [Internet]. 2016 [Accès 01/02/2017]. Disponible sur : [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-51113\\_FREESTYLE%20LIBRE\\_12\\_juillet\\_2016\\_%2851113%29\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-51113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_%2851113%29_avis.pdf)
78. Hoss U, Budiman ES. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors: The Science Behind the Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S44-50.
79. International Organization for Standardization. ISO 15197:2013, In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Available at <https://www.iso.org/standard/54976.html> 2013 Last accessed 3 February 2018
80. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care.* oct 1987;10(5):622-8.
81. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1503-7.
82. Ji L, Guo X, Guo L, Ren Q, Yu N, Zhang J. A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(2):290-5.
83. Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. *Endocr Pract.* juin 2015;21(6):613-20.
84. Pettus J, Edelman SV. Differences in Use of Glucose Rate of Change (ROC) Arrows to Adjust Insulin Therapy Among Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes Who Use Continuous Glucose Monitoring (CGM). *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5):1087-93.
85. Hirsch IB. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2009;94(7):2232-8.

86. Majithia AR, Wiltschko AB, Zheng H, Walford GA, Nathan DM. Rate of Change of Premeal Glucose Measured by Continuous Glucose Monitoring Predicts Postmeal Glycemic Excursions in Patients With Type 1 Diabetes: Implications for Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):76-82.
87. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Optimising use of rate-of-change trend arrows for insulin dosing decisions using the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(1):3-12.
88. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-50.
89. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. juin 2017;8(3):573-86.
90. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. févr 2017;8(1):55-73.
91. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. août 2009;32(8):1378-83.
92. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. nov 2011;34(11):2403-5.
93. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. nov 2006;29(11):2433-8.
94. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. déc 2007;50(12):2553-61.
95. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. mai 2011;54(5):1219-26.
96. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):224-32.
97. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low

Glucose Management. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(5):288-91.

98. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* janv 2016;32(1):21-39.

99. Landau Z, Abiri S, Gruber N, Levy-Shraga Y, Brener A, Lebenthal Y, et al. Use of flash glucose-sensing technology (FreeStyle Libre) in youth with type 1 diabetes: AWeSoMe study group real-life observational experience. *Acta Diabetol.* déc 2018;55(12):1303-10.

100. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2019;150:111-21.

101. Gonder-Frederick L, Shepard J, Peterson N. Closed-loop glucose control: psychological and behavioral considerations. *J Diabetes Sci Technol.* 1 nov 2011;5(6):1387-95.

102. Gonder-Frederick LA, Grabman JH, Shepard JA. Human Factor Considerations for Artificial Pancreas Research. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(12):762-4.

103. Ritholz MD, Atakov-Castillo A, Beste M, Beverly EA, Leighton A, Weinger K, et al. Psychosocial factors associated with use of continuous glucose monitoring. *Diabet Med.* sept 2010;27(9):1060-5.

104. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 10 2017;318(14):1358-66.

105. <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2019-web.pdf>

106. Dover AR, Stimson RH, Zammit NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(2):442-3.

107. Anjana RM, Kesavadev J, Neeta D, Tiwaskar M, Pradeepa R, Jebarani S, et al. A Multicenter Real-Life Study on the Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(9):533-40.

108. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther.* janv 2020;11(1):83-95.



109. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care*. janv 2020;43(1):37-43.
110. Furler J, O'Neal D, Speight J, Blackberry I, Manski-Nankervis J-A, Thuraisingam S, et al. Use of professional-mode flash glucose monitoring, at 3-month intervals, in adults with type 2 diabetes in general practice (GP-OSMOTIC): a pragmatic, open-label, 12-month, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2020;8(1):17-26.
111. Vigersky R, Shrivastav M. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research. *J Diabetes Complicat*. 2017;31(1):280-7.
112. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 25 sept 2008;337:a1680.
113. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, Broos B, Fieuws S, Nobels F, et al. Quality of Life and Glucose Control After 1 Year of Nationwide Reimbursement of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Adults Living With Type 1 Diabetes (FUTURE): A Prospective Observational Real-World Cohort Study. *Diabetes Care*. févr 2020;43(2):389-97.
114. Hellmund R, Weitgasser R, Blissett D. Cost calculation for a flash glucose monitoring system for UK adults with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. avr 2018;138:193-200.
115. Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson P-O, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000342.
116. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 29 juill 2013;347:f4533.
117. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*. juill 2012;29(7):855-62.
118. Zhu H, Zhu Y, Leung S-W. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 02 2016;6(9):e010524.
119. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S4-5.
120. Zaccardi F, Davies MJ, Dhalwani NN, Webb DR, Housley G, Shaw D, et al. Trends in hospital admissions for hypoglycaemia in England: a retrospective, observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(8):677-85.

121. Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, Crain AL, Whitebird RR, Hanson AM, et al. Predictors of health care costs in adults with diabetes. *Diabetes Care*. janv 2005;28(1):59-64.
122. Menzin J, Korn JR, Cohen J, Lobo F, Zhang B, Friedman M, et al. Relationship between glycemic control and diabetes-related hospital costs in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Pharm*. mai 2010;16(4):264-75.
123. Kalkan A, Bodegard J, Eriksson J, et al. Doubled healthcare costs of type 2 diabetes mellitus during years 2006-2014: a nationwide cost-of-illness study in Sweden. Presented at: European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting. Munich, 12–16 September 2016.
124. Langa KM, Vijan S, Hayward RA, Chernew ME, Blaum CS, Kabeto MU, et al. Informal caregiving for diabetes and diabetic complications among elderly americans. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. mai 2002;57(3):S177-186.
125. Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol*. sept 2018;14(2):80-5.

# Annexes :

## Système FreeStyle Libre

## Le remboursement du FreeStyle Libre (FSL)

- Indications : DT1 et DT2 ≥ 3 injections / jour
- 26 capteurs par an + 100 bandelettes
- Arrêt des glycémies capillaires
- Formation initiale à l'utilisation optimale du FSL
- Première prescription par le diabétologue pour une période d'essai de 3 mois
- Evaluation de cette période initiale (utilisation)
- Renouvellement pour 6-12 mois par le diabétologue
- Renouvellement ultérieur par tout médecin

## En pratique, les étapes pour débiter l'utilisation du FreeStyle Libre

- Formation initiale par un centre expert
- Prescription par le diabétologue pour une période d'essai de 3 mois
- Pose du premier capteur à domicile
- Évaluation à 2-3 mois par le centre expert de la période d'essai avant renouvellement de la prescription pour 6-12 mois

## Système FreeStyle Libre : le capteur



- Pas de calibration
- Fonctionnel pendant 14 jours
- Mémoire flottante de 8 heures
- Les données ne sont pas envoyées automatiquement du capteur au lecteur
- Le capteur est confortable, léger et étanche

## Système FreeStyle Libre : le lecteur



- Accès intermittent à la mesure continue du glucose à chaque « scan »
- 3 informations :
  - Glucose interstitiel
  - Courbe des 8 dernières heures
  - Flèche de tendance
- Pas d'alarmes hypo/hyper puisqu'il faut aller « chercher » les données avec le lecteur
- Mémoire des données de 90 jours
- Lecteur de glycémie et d'acétonémie

## Système FreeStyle Libre : le logiciel



- Logiciel FreeStyle Libre en téléchargement gratuit
- Logiciel identique pour le médecin et le patient
- Possibilité pour le patient de générer un PDF pour l'envoyer à l'équipe soignante
- Nombreux rapports d'analyse des données
  - Observance (nombre de scan, horaires des scans)
  - Représentation globale des données (AGP)
  - Représentation jour après jour

## Messages importants

- Porter le capteur en permanence
- Se scanner aussi souvent que possible et au minimum toutes les 8 heures
- Renseigner dans le lecteur les doses d'insuline et si possible la quantité de glucide ingérée (impérativement dans les 15 jours qui précèdent le téléchargement)
- Faire des ajustements thérapeutiques en fonction des résultats obtenus

## En quoi ces nouvelles informations vont-elles changer votre façon de gérer le diabète au quotidien ?

Le soir au coucher...

## Avant le coucher



- Il est 23h00, vous souhaitez vous coucher. Vous avez dîné à 19h30.
- Vous vous contrôlez avant de dormir
  - votre glycémie capteur est à 161 mg/dL →

Que faites-vous ? ...

## Avant le sport



- Il est 17h00, vous partez faire une heure de sport. Vous n'avez rien mangé depuis 13h00 ni fait de bolus correctif dans l'après-midi.
- Vous vous contrôlez avant de partir faire du sport
  - votre glycémie capteur est à 124 mg/dL ↗

Que faites-vous ? ...

### L'interprétation des données

- Rapports du lecteur et du logiciel




POB077402036 - Décembre 2015

### Les rapports directement sur le lecteur

#### FreeStyle Libre





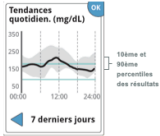
POB077402036 - Décembre 2015

### Tendances quotidiennes



Ce rapport montre la tendance et la variabilité du taux de glucose et lorsque les résultats sont dans la plage cible du taux de glucose.

Les lignes horizontales définissent l'ensemble de la plage cible de taux de glucose.

- La ligne noire épaisse indique la médiane des résultats de taux de glucose - 50% des résultats sont au-dessus et 50% sont en-dessous de cette ligne.
- L'ombre grise montre les 80% des résultats de glucose se trouvant entre les 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles.
- Ce rapport montre les tendances des 7, 14, 30 et 90 derniers jours.



**Un aperçu rapide de la variabilité du taux de glucose**

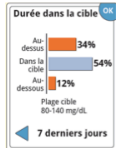
POB077402036 - Décembre 2015

### Durée dans la cible



Ce rapport montre le pourcentage du temps durant lequel les résultats de taux de glucose étaient au-dessus, en-dessous ou dans la plage cible de taux de glucose.

Montre le pourcentage du temps au-dessus, en-dessous ou dans la plage cible de taux de glucose figurant en bas du tableau.

Ce rapport montre les résultats des 7, 14, 30 et 90 derniers jours.



**Peut aider à motiver le patient à rester dans la plage cible**

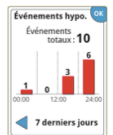



POB077402036 - Décembre 2015



### Evènements hypoglycémiques

Le nombre total d'évènements hypoglycémiques sont affichés sous la forme de barres graphiques, qui montrent le nombre d'évènements hypoglycémiques à 4 moments différents de la journée.

- Les évènements hypoglycémiques sont enregistrés lorsque les résultats de glucose sont inférieurs à 70 mg/dL, durant plus de 15 minutes.
- Ce rapport montre les résultats des 7, 14, 30 et 90 derniers jours.



**Plus d'information sur les évènements hypoglycémiques peut aider les patients à mieux gérer leur taux de glucose.**

POB077402036 - Décembre 2015

### Logiciel de suivi FreeStyle Libre

Le logiciel FreeStyle Libre possède 8 rapports :

- Image instantanée
- Tendances Quotidiennes
- Aperçu des tendances du glucose
- Tendances repas
- Résumé Mensuel
- Résumé Hebdomadaire
- Journal Quotidien
- Détails du lecteur





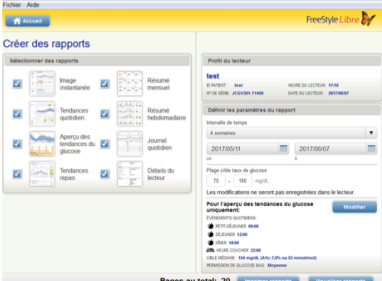
POB077402036 - Décembre 2015

### Prescription pour 3 mois

- Période « d'essai » du FreeStyle Libre
- Le centre expert
  - Évalue au terme de cette période
    - La régularité d'utilisation du système
      - % de valeurs capturées (minimum 70%)
      - Nombre de scans (minimum 3/jour)
    - L'équilibre glycémique obtenu
  - Donne des conseils d'utilisation du système
  - Renouvelle la prescription du FSL pour 6-12 mois si le patient utilise régulièrement le système
  - Renouvelle la période d'essai si l'utilisation n'est pas optimale

### Évaluation de la période d'essai à 2 mois par le centre expert

- Utilisation obligatoire du lecteur pendant cette période:
  - Téléchargez le logiciel FreeStyle Libre sur votre ordinateur
  - À la date indiquée sur l'ordonnance :
    - Téléchargez votre lecteur sur le logiciel FreeStyle Libre (à l'aide du câble fourni)
    - Générez un rapport
    - Enregistrez le en fichier PDF
    - Envoyez le par mail à [amdiabeto@chu-caen.fr](mailto:amdiabeto@chu-caen.fr)
    - Indiquez dans le mail
      - Si vous souhaitez poursuivre avec ce système
      - Si la tolérance cutanée du capteur est bonne
- En cas d'envoi par mail impossible :
  - prise de RDV avec l'IDE de diabétologie
  - Vous viendrez avec votre lecteur FreeStyle Libre lors de cette consultation



Pages au total: 20

Figure 8 : Diapositives présentées lors de la formation FreeStyle Libre®

Variables	$\Delta$ HbA1c non disponible	$\Delta$ HbA1c disponible	p
Âge	51,0 $\pm$ 18,3 (n=238)	52,9 $\pm$ 16,7 (n=430)	p=0,183
% hommes	54% (n=129)	54,1% (n=232)	p=1,000
CSII	67,5% (n=158)	63% (n=271)	p=0,27
Ancienneté du diabète	19,6 $\pm$ 12,2(n=214)	20,6 $\pm$ 12,4 (n=409)	p=0,227
HbA1c avant	7,8 $\pm$ 1,4 (n=132)	8,0 $\pm$ 1,4 (n=430)	p=0,179
Gly. Moy. 3mois	167,3 $\pm$ 35,3 (n=156)	166,8 $\pm$ 34,9 (n=353)	p=0,881
HbA1c est à 3 mois (GMI)	7,8 $\pm$ 5,1 (n=168)	7,4 $\pm$ 1,2(n=364)	p=0,186
Nbre de scans / jour	10,2 $\pm$ 5,5 (n=160)	9,8 $\pm$ 5,6 (n=364)	p=0,429
% données capturées	87,8 $\pm$ 14,5 (n=161)	87,6 $\pm$ 13,8 (n=358)	p=0,882
TAR (%)	39,8 $\pm$ 18,8 (n=159)	40,2 $\pm$ 19,0 (n=362)	p=0,791
TIR (%)	52,7 $\pm$ 17,8 (n=163)	51,8 $\pm$ 18,3 (n=363)	p=0,635
TBR (%)	7,9 $\pm$ 6,4 (n=159)	8,0 $\pm$ 6,3 (n=361)	p=0,897

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques de départ et des résultats des sujets pour lesquels le  $\Delta$ HbA1c était disponible versus les sujets pour lesquels le  $\Delta$ HbA1c n'était pas disponible.

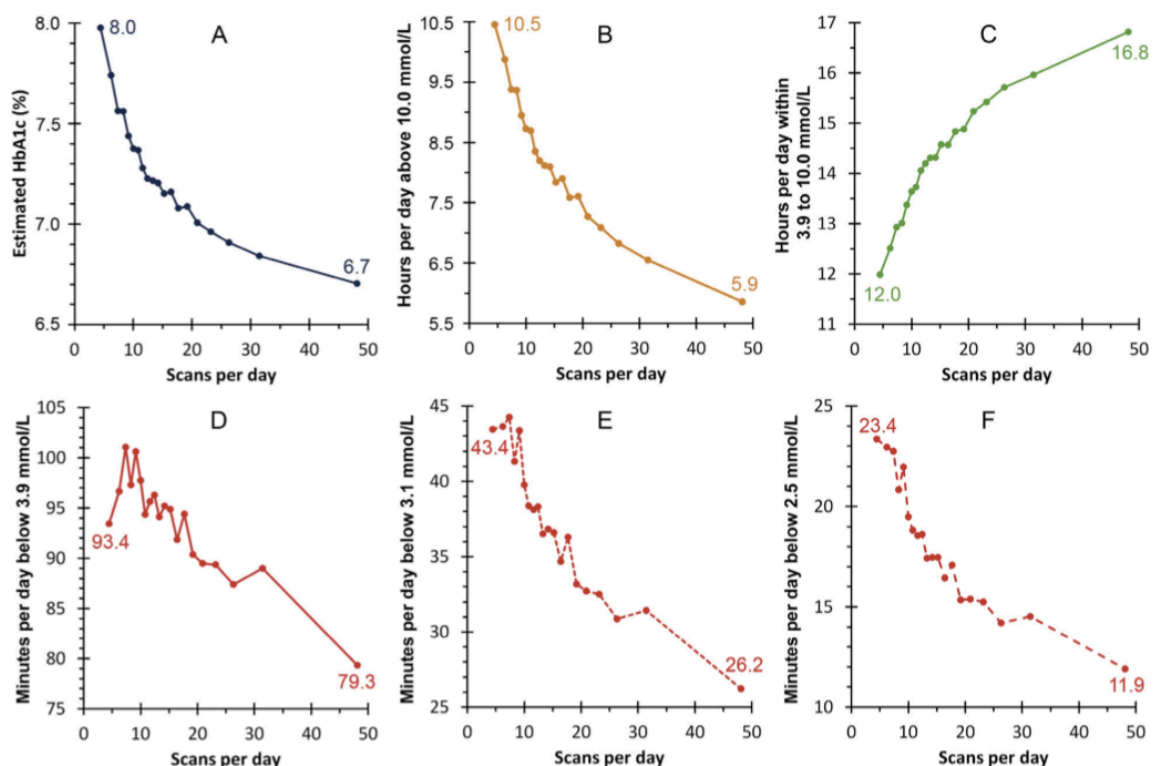
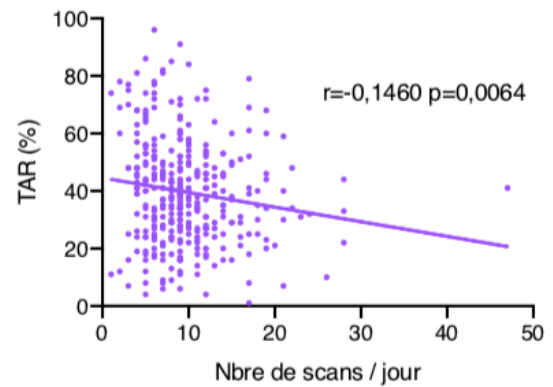
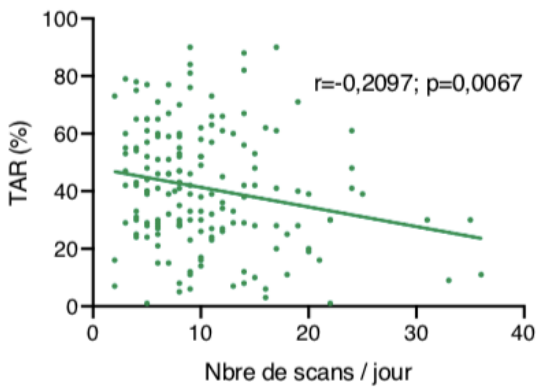
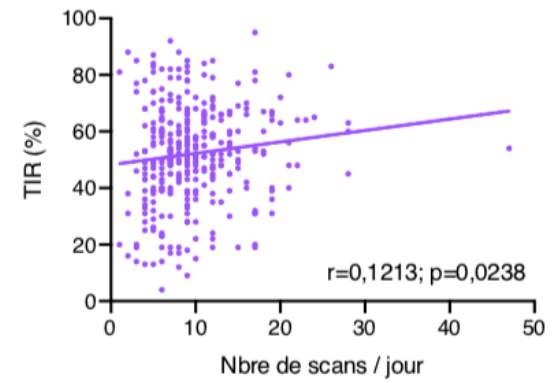
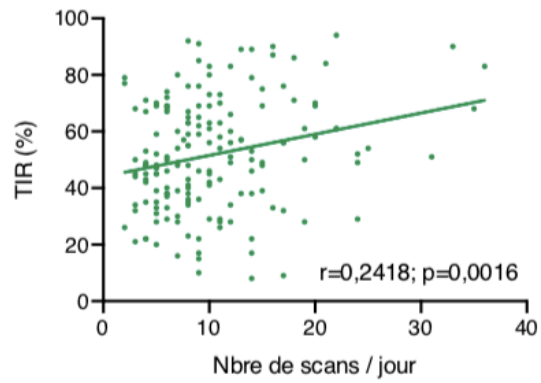
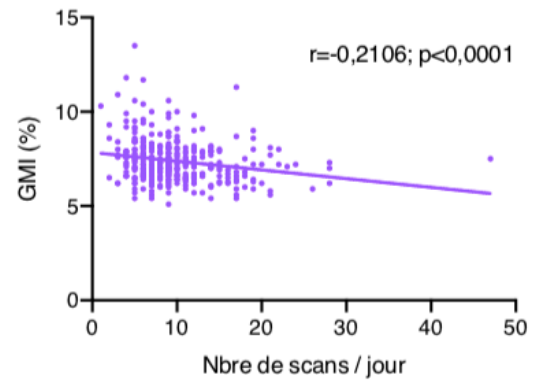
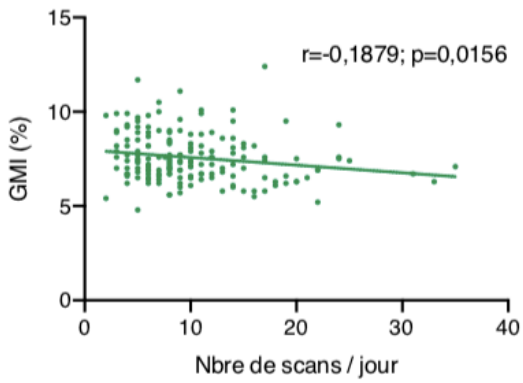
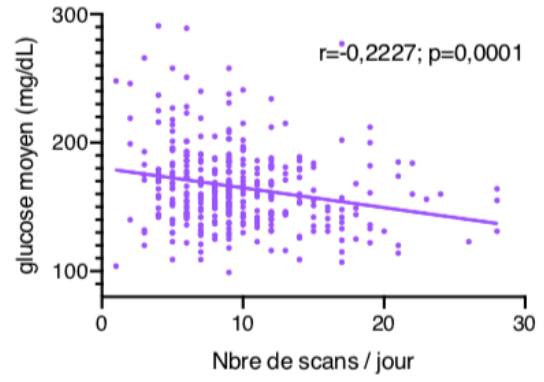
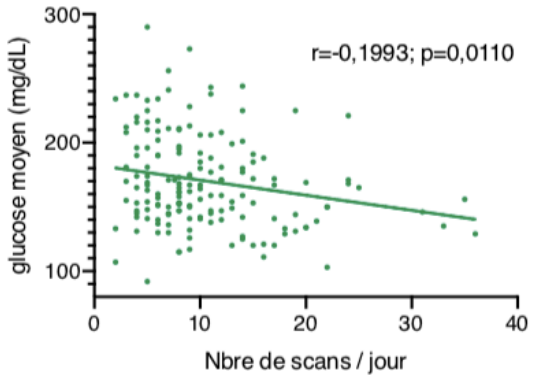


Figure 9 : Evaluation des marqueurs de contrôle du glucose en fonction du nombre de scans par jour (37).



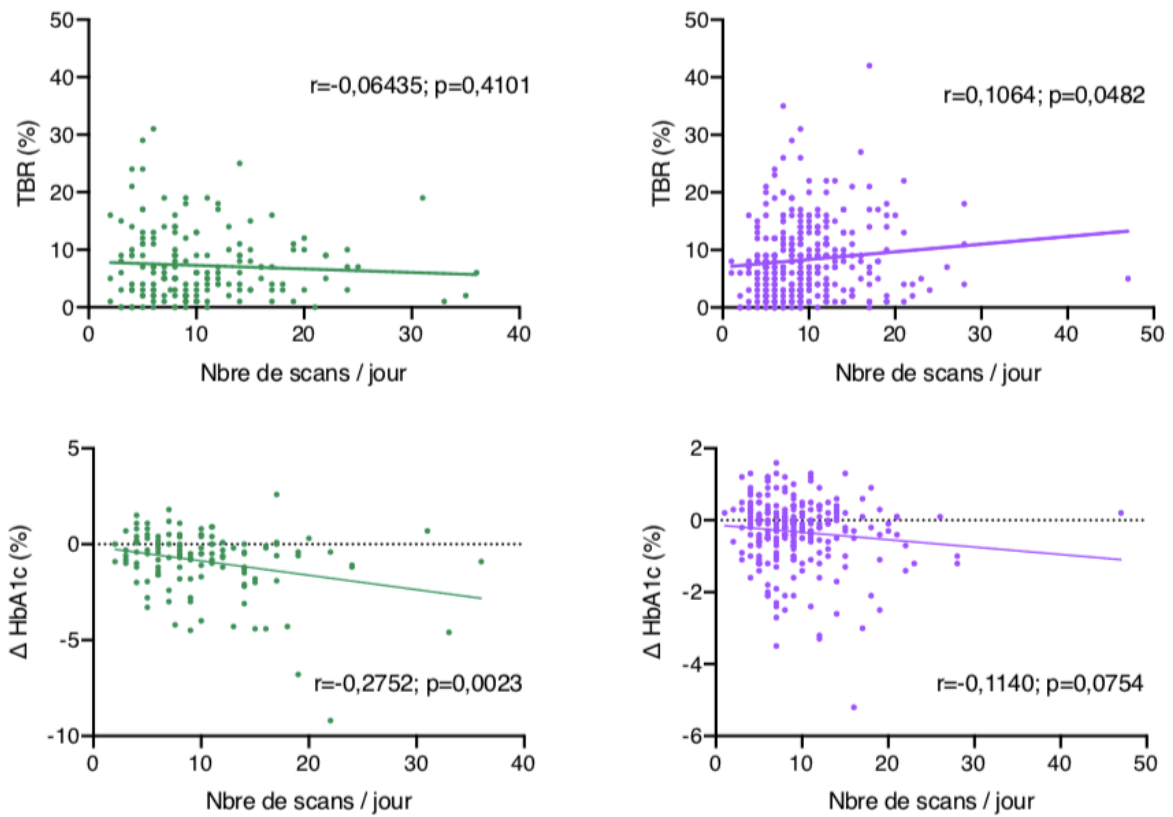
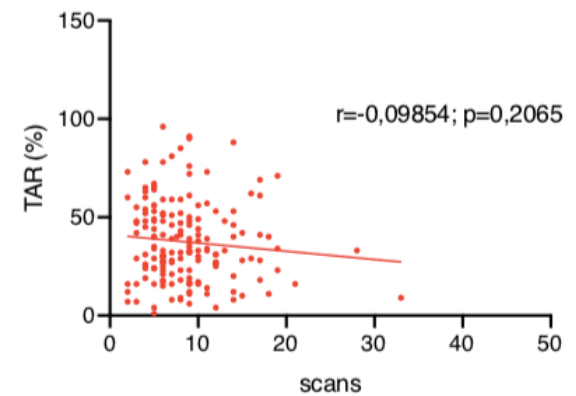
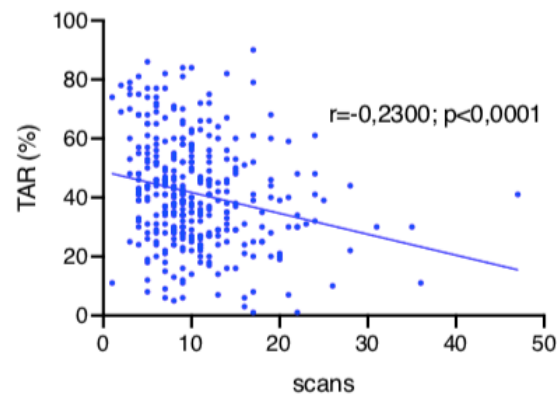
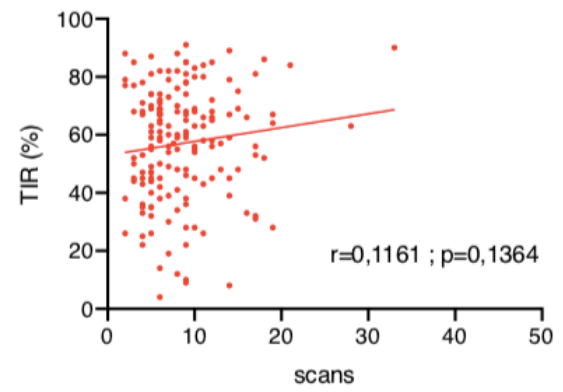
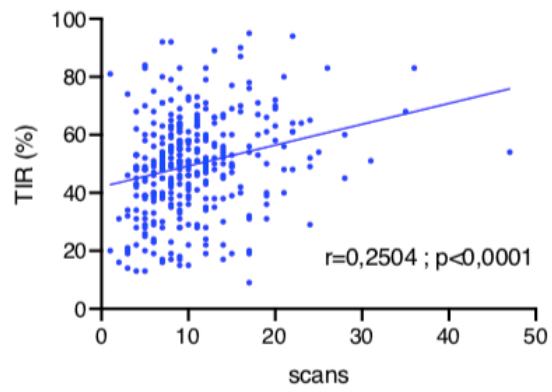
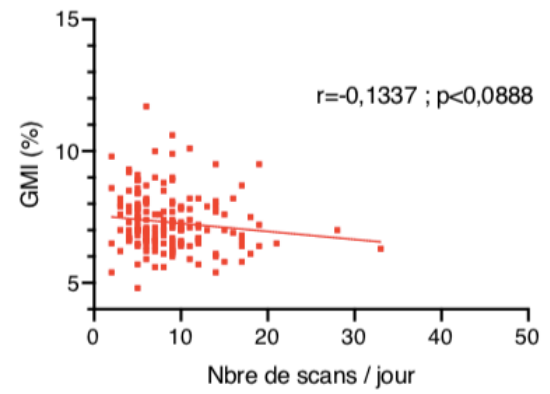
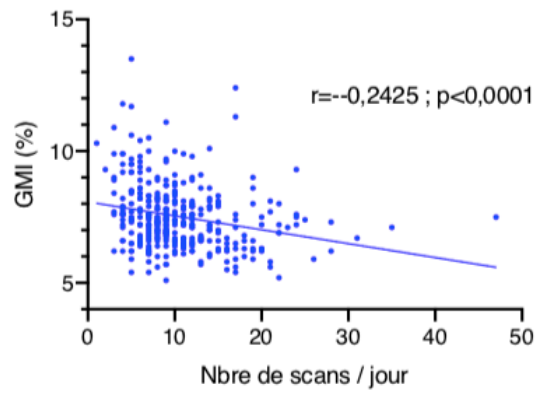
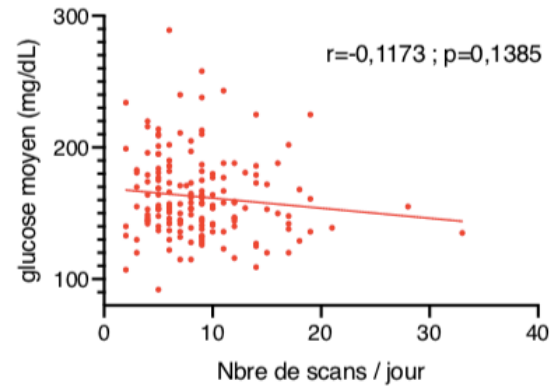
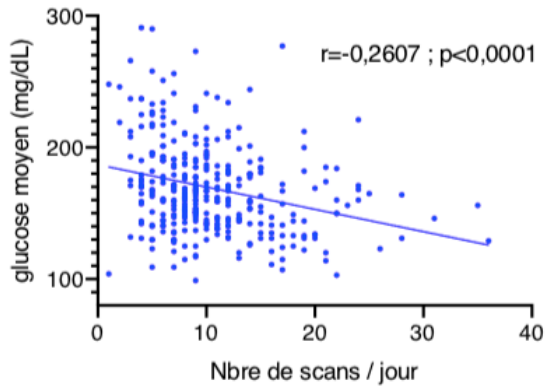
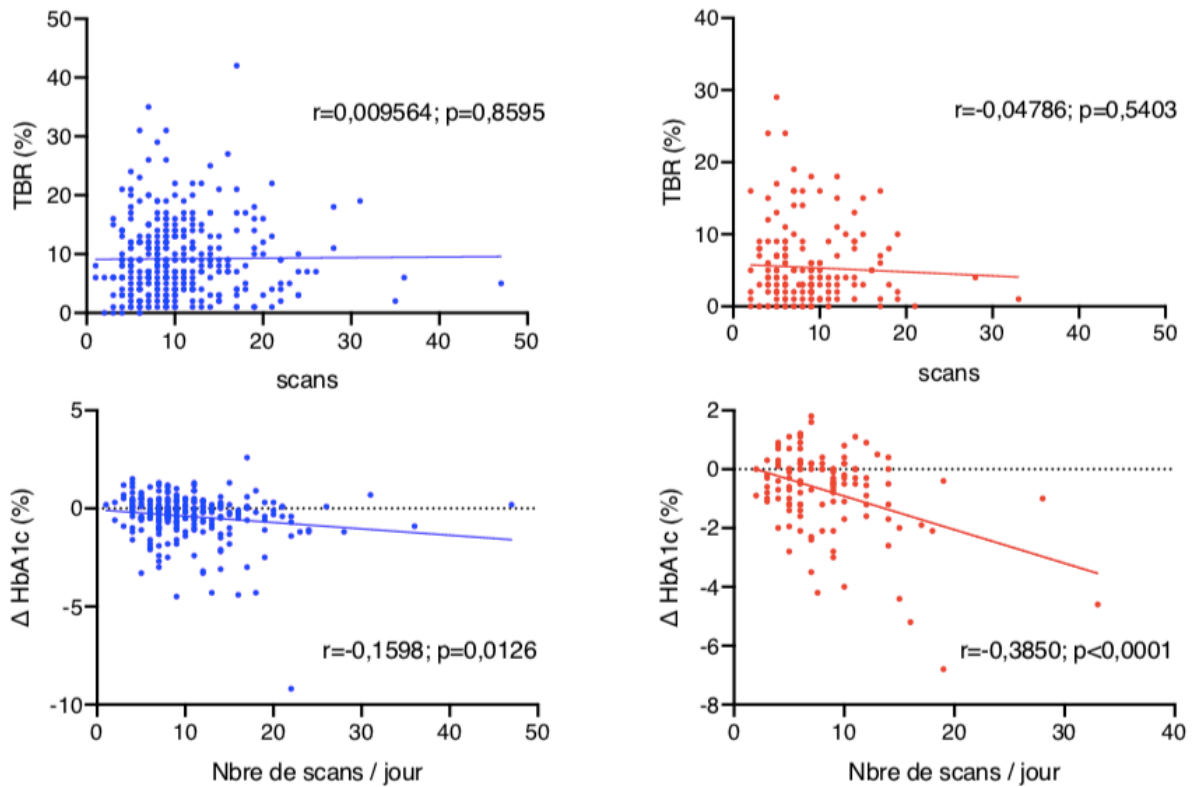


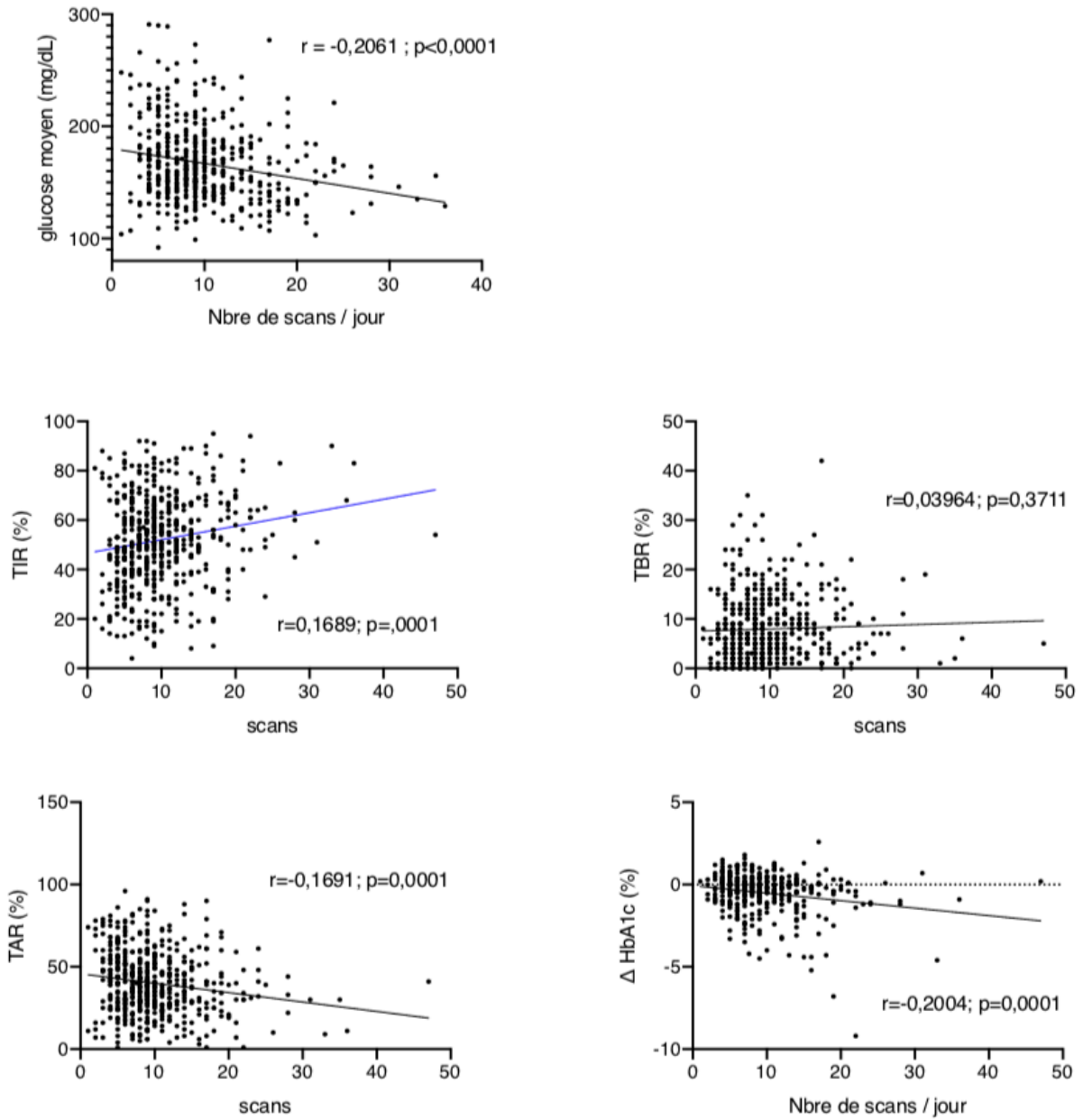
Figure 10 : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients sous MI (en vert) et sous CSII (en violet) tous types de diabètes confondus.







**Figure 11** : Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients DT1 (en bleu) et DT2 (en rouge) tous types de traitements confondus.



**Figure 12 :** Représentation des corrélations entre le nombre de scans et les paramètres d'évaluation du taux de glucose (Glucose moyen, GMI, TIR, TAR, TBR,  $\Delta$  HbA1c) chez les patients DT1 et DT2 tous types de traitements confondus.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : GOURBESVILLE Claire

TITRE DE LA THESE : Efficacité du système FreeStyle Libre® dans une population de 668 patients atteints de diabète de type 1 ou 2, traités par multi-injections ou pompe à insuline : analyse d'une cohorte mono-centrique.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Le système FreeStyle Libre® (FSL) est remboursé en France pour les patients DT1 et DT2 traités par plusieurs injections d'insuline. Les études prospectives ont principalement montré une réduction de l'incidence des hypoglycémies avec cependant un effet plus discuté sur l'HbA1c. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'effet du FSL sur l'HbA1c dans une population de patients DT1 et DT2, traités par multi-injection (MI) ou pompe à insuline (CSII), en situation de vie réelle.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte, mono-centrique, rétrospective, incluant les patients DT1 et DT2 formés au FSL entre juin 2017 et juin 2018, au CHU de Caen. Le critère principal d'évaluation était la variation de l'HbA1c plasmatique ( $\Delta$ HbA1c) mesurée entre les 3 mois précédents et dans l'année suivant la mise en route du FSL. Les critères secondaires étaient principalement les paramètres CGM analysés après 3 mois d'utilisation du système.

Résultats : 445/223 DT1/DT2 ont été inclus : âge moyen 45,8/65,0 ans ; femmes 49,1/39,0 % ; ancienneté du diabète 20,1/20,6 ans ; traitement par pompe 68,8/56,0 % ; HbA1c de départ 7,9/8,2 % ( $p=0,017$ ). Le  $\Delta$ HbA1c était de -0,4/-0,6 % ( $p=0,055$ ). Cette diminution était plus marquée en MI qu'en CSII chez les DT2 (-1,0 % et -0,4 % ;  $p=0,014$ ). Chez les DT1, l'amélioration des paramètres du glucose était corrélée au nombre de scans. Chez les DT2, seul le delta d'HbA1c était corrélé au nombre de scans.

Conclusion : Cette étude de cohorte en vraie vie montre un effet favorable du FSL sur l'HbA1c chez les patients DT1 et DT2, traités par MI ou CSII.

MOTS CLES : FreeStyle Libre®, Diabète de type 1, Diabète de type 2, Multi-injections, Pompe à insuline, glucose interstitiel.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Impact of the FreeStyle Libre system in patients with type 1 or 2 diabetes, treated by multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: a 668 patients mono-centric cohort.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: The FreeStyle Libre® (FSL) system is reimbursed in France for patients with T1D or T2D treated by several insulin injections or insulin pump. Prospective studies mainly showed a reduction in hypoglycemia risk. However, the effect on HbA1c remains controversial. The purpose of our study was to assess the FSL effect on HbA1C in a population of T1D and T2D treated by multiple daily insulin injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in a real-world setting.

Materials and methods: We conducted a retrospective, monocentric, cohort study, including T1D and T2D patients who received a specific FSL training between June 2017 and June 2018 in Caen University Hospital. The primary endpoint was variation of plasma HbA1c ( $\Delta$ HbA1c) from baseline (within 3 months before FSL introduction) to outcome (within one year after FSL introduction). Secondary endpoints were mainly CGM parameters and were analyzed 3 months after FSL introduction.

Results: 445/223 DT1 / DT2 were included: average age 45.8 / 65.0 years; women 49.1 / 39.0%; duration of diabetes 20.1 / 20.6 years; CSII treatment 68.8 / 56.0%; baseline HbA1c 7.9 / 8.2% ( $p = 0.017$ ) and  $\Delta$ HbA1c -0.4 / -0.6% ( $p = 0.055$ ), respectively.  $\Delta$ HbA1c decrease was significantly more important for patients treated by MDI than those treated by CSII in T2D (-1.0% and -0.4%;  $p = 0.014$ ). In T1D, the improvement in glucose parameters was correlated with the number of scans. In T2D, only the  $\Delta$ HbA1c was correlated with the number of scans.

Conclusion: This real-life cohort study highlights a positive effect of FSL on HbA1c in T1D and T2D patients whether treated by MDI or CSII.

KEY WORDS: FreeStyle Libre®, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Multiple daily injections, Continuous subcutaneous insulin infusion, interstitial glucose.