

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 3 Février 2016
Par M. RAHHOU El hassane**

**L'autosurveillance glycémique des patients diabétiques :
des méthodes conventionnelles vers des alternatives non
invasives.**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique,
Université Lille II, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos - Haubourdin.

Assesseur : Monsieur le Professeur : GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie,
Université Lille II, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières.

Membre extérieur : Monsieur le Docteur : DJAIZ Ahmed, Docteur en Médecine Générale,
Lille.

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

*Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille*

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à **Monsieur le Professeur DINE Thierry**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse, je vous remercie pour votre disponibilité, je tiens également à vous remercier pour la transmission de vos connaissances tout au long de notre cursus.*

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

*Ce travail a été réalisé sous la direction de **Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard**, je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordée, pour l'encadrement et le suivi tout au long de ce travail. Je vous remercie pour vos conseils avisés et constructifs à l'élaboration de ce travail, pour votre disponibilité et votre patience.*

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

*Je remercie vivement **Monsieur le Docteur DJAIZ Ahmed**, d'avoir accepté de participer à ce jury et juger cette thèse. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites.*

Veillez trouver ici l'expression mes sincères remerciements.

Un grand remerciement à mes parents pour votre soutien pendant toutes mes études, pour vos encouragements et pour votre présence dans les moments difficiles.

A mes frères et sœurs, ainsi que toute ma famille.

Je remercie également, toutes les personnes, amis et collègues, qui m'ont soutenu et qui ont contribué à l'avancée de ce travail par leurs savoirs, leurs idées et leur gentillesse.

Merci à tous ceux qui m'ont fait profiter de leurs connaissances et expériences, et m'ont appris mon futur métier.

Sommaire

<i>Abréviations et Nomenclatures</i>	12
<i>Introduction</i>	15
<i>Partie I : Épidémiologie, physiopathologie et prise en charge du diabète</i>	18
I. Epidémiologie	19
I-1. Prévalence et incidence du diabète.....	19
I-2. Mortalité liée au diabète.....	23
I-3. Dépenses liée au diabète	24
II. Facteurs de risque du diabète	26
II-1. Facteurs non modifiables.....	26
II-2. Facteurs modifiables	27
III. Définition du diabète	29
IV. Physiopathologie du diabète	30
IV-1. Pathogénie du diabète de type 1	30
IV-1-1. Histoire naturelle du diabète de type 1	31
IV-1-2. Facteurs génétiques prédisposant.....	32
IV-1-3. Facteurs environnementaux.....	34
IV-1-4. Le processus auto-immun	36
IV-2. Physiopathologie du diabète de type 2	38
IV-2-1. Histoire naturelle du diabète de type 2	39
IV-2-2. Altérations de l'insulinorésistance.....	40
IV-2-3. Altérations de l'insulinosécrétion	44
IV-2-3-a. Anomalies de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline	45
IV-2-3-b. Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion	46
IV-2-3-c. Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion	47
IV-2-3-d. Anomalies évolutives de l'insulinosécrétion	48
IV-2-3-e. Phénomène de compensation de l'insulinorésistance par le pancréas ...	49
V. Complications du diabète	50
V-1. Complications métaboliques.....	51
V-1-1. Acidocétose diabétique.....	51
V-1-2. Coma hyperosmolaire	53
V-1-3. Hypoglycémie.....	54
V-1-4. Acidose lactique	56
V-2. Complications microvasculaires	57

V-2-1. La rétinopathie	57
V-2-2. La néphropathie	60
V-2-3. La neuropathie.....	63
V-3. Complications macrovasculaires.....	65
V-4. Le pied diabétique	66
VI. Prise en charge du diabète.....	70
VI-1. Les règles hygiéno-diététiques	70
VI-1-1. L'alimentation	70
VI-1-2. L'activité physique	71
VI-2. Traitements médicamenteuses	73
VI-2-1. Les antidiabétiques non insuliniques	74
VI-2-1-1. Les insulinosensibilisateurs	74
VI-2-1-1-1. Biguanides.....	74
VI-2-1-1-2. Glitazones	76
VI-2-1-2. Les insulinosécréteurs.....	76
VI-2-1-2-1. Les sulfamides hypoglycémiant.....	76
VI-2-1-2-2. Glinides	79
VI-2-1-2-3. Les incrétinomimétiques	80
VI-2-1-2-4. Les incrétinomodulateurs.....	82
VI-2-1-3. Inhibiteurs des alphaglucosidases	83
VI-2-1-4. Les gliflozines	84
VI-2-2. Insulinothérapie	86
VI-2-2-1. Schémas thérapeutiques	87
VI-2-2-2. Conseils associés	89
<i>Partie II : Autosurveillance glycémique conventionnelle ou mesure en continu de la glycémie ? Vers des perspectives non invasives</i>	<i>94</i>
VII. L'autosurveillance glycémique conventionnelle	95
VII-1. Définition.....	95
VII-2. Historique.....	95
VII-3. Intérêts et objectifs de l'autosurveillance glycémique conventionnelle.....	100
VII-3-1. Ajustements thérapeutiques	100
VII-3-2. Impact sur l'HbA1c et repousser l'évolution des complications	102
VII-3-3. Identifier l'hypoglycémie et l'hyperglycémie	104
VII-3-4. Outil d'éducation et de compréhension de la maladie	105
VII-4. Indications, prescription et objectifs d'ASG selon les recommandations de la HAS.....	107
VII-5. Dispositifs du système d'autosurveillance glycémique.....	109
VII-5-1. Les lecteurs de glycémie.....	109

VII-5-1-1. Méthodes d'analyse	109
VII-5-1-2. Caractéristiques de lecteurs de glycémie.....	111
VII-5-1-3. Lecteurs de glycémie spécifiques	113
VII-5-1-4. Critères du choix d'un lecteur de glycémie	114
VII-5-2. Les autopiqueurs et leurs lancettes.....	117
VII-5-3. Bandelettes réactives et électrodes.....	119
VII-5-3-1. Conservation des bandelettes et des électrodes	120
VII-5-4. Procédure de réalisation d'une glycémie capillaire.....	121
VII-5-5. Prélèvement sur sites alternatifs	122
VII-6. Prise en charge des systèmes d'autosurveillance glycémique.....	123
VII-7. Mesure de l'hémoglobine glyquée.....	125
VII-8. Les bandelettes urinaires	127
VII-9. Les limites de l'autosurveillance glycémique conventionnelle	128
VII-9-1. Non observance à l'autosurveillance glycémique : Limite liée au patient	128
VII-9-1-1. Négligence des recommandations concernant l'autosurveillance glycémique	128
VII-9-1-2. Manque d'éducation des patients.....	129
VII-9-1-3. Facteurs émotionnelles et psychologiques.....	130
VII-9-2. Facteurs économiques	131
VII-9-3. L'aspect invasif de l'autosurveillance glycémique conventionnelle.....	132
VII-9-4. Limite technologique : profil glycémique discontinu et informations limitées	132
VII-9-4-1. Hypoglycémies et hyperglycémies méconnues.....	133
VII-9-4-2. Le phénomène de l'aube et l'effet Somogyi.....	135
VIII. Mesure en continu de la glycémie	137
VIII-1. Définition	137
VIII-2. Bref historique	137
VIII-3. Intérêts de la mesure en continu de la glycémie.....	139
VIII-3-1. Effet sur l'hémoglobine glyquée	139
VIII-3-2. Identification des hypoglycémies non ressenties	142
VIII-3-3. Impact sur la variabilité glycémique.....	144
VIII-3-3-1. Détection du phénomène de l'aube.....	145
VIII-3-4. Aide à la décision et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.....	145
VIII-3-5. Outil éducatif et pédagogique du patient.....	146
VIII-3-6. Intérêt de la MCG en soins intensifs	147
VIII-3-7. Intérêt dans la prise en charge du diabète gestationnel ou pré-gestationnel	148
VIII-3-8. Intérêt chez les patients diabétiques de type 2	149
VIII-4. Indication de la MCG : les recommandations actuelles.....	150

VIII-5. Description du système de la mesure en continue du glucose.....	152
VIII-5-1. Principe de fonctionnement	152
VIII-5-2. Dispositifs de mesure en continue du glucose.....	153
VIII-5-2-1. Première génération : le holter glycémique.....	154
VIII-5-2-2. Nouvelle génération : mesure en temps réel.....	156
VIII-6. Mesure continue du glucose couplé à la pompe à insuline : vers un système en boucle fermée ou pancréas artificiel	163
VIII-7. Prise en charge de la mesure continue du glucose	165
VIII-8. Limites de la mesure en continu de la glycémie	168
VIII-8-1. Relation entre le glucose interstitiel et le glucose plasmatique.....	168
VIII-8-2. La nécessité de calibrations régulières.....	170
VIII-8-3. La nécessité d'une éducation préalable du patient	172
VIII-8-4. Problèmes techniques	171
VIII-8-5. Le coût.....	172
IX. Autosurveillance glycémique non invasive.....	173
IX-1. Surveillance glycémique par iontophorèse : La GlucoWatch®	173
IX-2. Des lentilles de contact pour l'autosurveillance glycémique	176
IX-2-1. Description du dispositif.....	177
IX-3. Différentes technologies non invasives d'autosurveillance glycémique	178
<i>Conclusion</i>	181
<i>Références Bibliographiques</i>	183
<i>Index des Figures et Tableaux</i>	203
<i>Annexes</i>	204

Abréviations et Nomenclatures.

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AAH	Arrêt automatique en cas d'hypoglycémie
ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study in pregnant women
ADA	American Diabetes Association
Ag	Antigène
AGL	Acides gras libres
ALFEDIAM	Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APC	Cellule présentatrice d'antigénique
ASG	Autosurveillance glycémique
ASIA	Auto-Surveillance Intervention Active
BHR	Barrière hématorétinienne
β	béta
CnamTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMETS	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4
CMH II	Complexe Majeur d'Histocompatibilité II
DAG	Diacylglycérol
DASRI	Déchets d'activité de soin à risque infectieux
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DNID	Diabète non-insulino-dépendant

DSD	Déviati�n standard journalière
ENTRED	�chantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques
FDA	Food and Drug Administration
FID	Fédération Internationale du Diabète
GH	Growth hormone
GOD	Glucose-oxydase
G6PDH	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPIV	Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse
IAA	Anticorps Anti-Insuline
ICA	Anticorps anti-îlots de Langerhans
IC	Intervalle de confiance
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IGT	Intolérance au glucose
IKK	Inhibitor of nuclear factor k kinase
IL1	Interleukine 1
IMC	Indice de masse corporelle
IRMA	Méthode radio-immunologique
IRS-1	Insulin receptor substrate-1
InVS	Institut de veille sanitaire
JDRF	Juvenile Diabetes Research Foundation
JNK	Jun kinase
LYP	Lymphoid-specific Phosphatase
MAGE	Mean Amplitude of Glucose Excursion

MCG	Mesure Continue de la Glycémie
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MIDD	Maternally Inherited Diabetes and Deafness
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDH	Pyruvate déshydrogénase
PEPCK	Phosphoénol pyruvate carboxykinase
PIP3	Phosphatidylinositol triphosphate
PKC-α	Protéine kinase C atypiques
PPR	Photocoagulation panréatinienne
PTB	Phosphotyrosine binding domain
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RR	Risque relatif
SFD	Société Francophone du Diabète
SFE	Société Française d'Endocrinologie
SOCS	Suppressor of cytokine signalling proteins
SUR1	Sulfonylurea Receptor
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

Introduction.

Le diabète est un problème majeur de santé publique, sa prévalence ne cesse d'augmenter au cours de ces dernières décennies, on dénombre plus de 382 millions personnes diabétiques dans le monde [1] dont environ 3 millions en France soit 4,7 % de la population française [2].

Le diabète, est un nom collectif qui désigne un groupe de maladies métaboliques, caractérisées par une hyperglycémie chronique liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux conjuguées. Cette pathologie est associée à de nombreuses complications locales ou générales ayant de graves conséquences sur la santé et la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes.

Les objectifs thérapeutiques chez le patient diabétique, qu'il soit de type 1 ou de type 2, consistent à se rapprocher le plus possible de la normoglycémie, à jeun et en post-prandial, pour réduire le risque des complications, tout en évitant les hyperglycémies postprandiale et le risque des hypoglycémies retardées parfois dangereuses.

Ces dernières années, de nombreuses études montrant que la fréquence des hypoglycémies ainsi que les excursions glycémiques qui en découlent ont un impact négatif sur le développement des complications micro et macroangiopathiques, cela aussi bien chez les diabétiques de type 1 que de type 2. Or l'obtention d'un équilibre glycémique optimal, qui conditionne la protection vis-à-vis de ces complications est un objectif qui reste difficile à atteindre pour les patients diabétiques.

Le développement de l'autosurveillance glycémique (ASG) a constitué, à la fin des années soixante dix, une véritable révolution et un outil d'autogestion du diabète. Elle permet d'atteindre un contrôle glycémique satisfaisant et représente l'un des facteurs clés de l'efficacité et de la sécurité des traitements antidiabétiques.

Mais l'atteinte d'un niveau optimal d'HbA1c (inférieur à 7 %) est liée à la pratique de plusieurs contrôles par jour. Le maintien durable d'une telle ASG se heurte à des obstacles dont la douleur à la réalisation et la discontinuité par nature de l'information collectée par l'ASG, laisse de toute façon des zones d'ombre dans l'appréciation complète du niveau de contrôle glycémique journalier.

L'avènement récent et attendu des nouvelles technologies de la mesure en continue du glucose est un moyen de répondre à ces difficultés. Cette technique permet aux diabétiques la mise à

disposition d'une information continue ou très rapprochée du niveau glycémique, obtenue d'une façon la moins traumatisante possible et compatible avec la vie quotidienne.

Au cours de ces dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés dans ce domaine de la mesure en continu de la glycémie. Ces dispositifs peu invasifs, constituent un outil technologique nouveau pour la prise en charge des patients diabétiques. Les premiers systèmes commercialisés ne permettant qu'une analyse rétrospective des profils glycémiques téléchargés à l'aide d'un logiciel spécifique. En revanche, les derniers systèmes donnent, en temps réel, un accès aux données et offrent la possibilité de programmation des alertes seuils hypoglycémiques ou hyperglycémiques.

D'autre part, la mesure en continue permet d'étudier de nombreuses situations cliniques pour lesquelles l'ASG conventionnelle est prise en défaut, telles que les hypoglycémies asymptomatiques et/ou nocturnes, phénomène de l'aube, difficultés d'adaptation de l'insulinothérapie ou des doses. Ces dispositifs constituent une étape clé vers l'obtention d'un pancréas artificiel, ce dernier permettrait aux diabétiques de ne plus avoir à s'occuper de leur maladie en disposant d'un système permettant de relier les mesures continues de la glycémie à la pompe à insuline grâce à des algorithmes de perfusion d'insuline, faisant ainsi un rêve réalisable.

Cependant, ces derniers dispositifs présentent encore certaines gênes ce qui explique le besoin de développer des dispositifs de surveillance de la glycémie non invasif, qui permettraient de soulager la douleur et la souffrance des diabétiques associés aux fréquentes piqûres lors des prélèvements.

Au cours de ces dernières années, plusieurs recherches ont été menées dans ce domaine dont l'utilisation des propriétés physico-chimiques du glucose qui a permis le développement de plusieurs dispositifs d'auto-surveillance glycémique non invasifs.

Certaines de ces technologies ne sont pas encore exploitées dans un dispositif, tandis que d'autres ont été testées cliniquement et ont conduit à un dispositif au moins dans un état de prototype avancé. Parmi elles, on retrouve la détection à infrarouge en utilisant différentes longueurs d'ondes, la détection électromagnétique et la spectroscopie diélectrique... En outre, l'intégration de biocapteurs de glucose dans les lentilles de contact a récemment été réalisée par plusieurs groupes de recherche, qui ont été en mesure de fabriquer des lentilles de contact bioniques pour la surveillance du glucose dans le liquide lacrymal.

La première partie de ce mémoire est consacrée, tout d'abord à des généralités sur la pathologie et ses complications, puis dans un second temps nous mettons l'accent sur la prise en charge multidisciplinaire dans laquelle nous détaillons les différents outils du traitement.

Dans la deuxième partie, nous vous présenterons les principaux dispositifs de l'ASG conventionnelle, leurs avantages, leurs indications cliniques selon les recommandations de l'HAS et les principales limites d'utilisation de ces dispositifs. Puis, nous décrirons les différents systèmes de mesure du glucose en continu actuellement disponibles sur le marché, leurs indications, leurs modalités d'utilisation, l'éducation à mettre en place pour accompagner les patients dans l'utilisation optimale de cette nouvelle technologie ainsi que leurs limites. Nous aborderons ensuite les perspectives d'avenir dans une éventuelle boucle fermée de rétrocontrôle glycémique.

Enfin, nous décrivons les principales technologies de surveillance non invasive du glucose, les dispositifs les plus pertinentes correspondant ainsi que les défis et les tendances futures.

***Partie I : Épidémiologie, physiopathologie et
prise en charge du diabète.***

I. Epidémiologie.

I-1. Prévalence et incidence du diabète.

➤ Dans le monde.

Le diabète est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques a explosé au cours des dernières décennies. Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre de personnes vivant avec le diabète dans le monde est estimé en 2013 à 382 millions, soit 8,3% de la population adulte mondiale. Si cette tendance se poursuit, le nombre devrait frôler les 592 millions de personnes d'ici 2035, soit 9,9% des adultes, ce qui correspond à la découverte d'environ trois cas de diabète de plus, toutes les 10 secondes (Figure 1) [1].

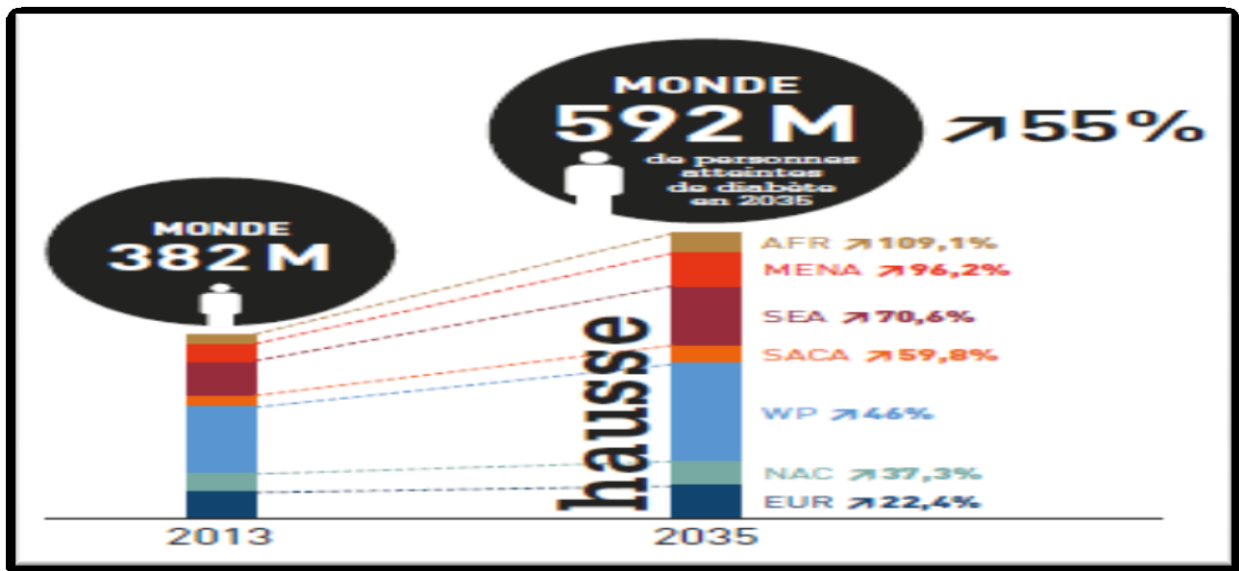


Figure 1 : Prévalence du diabète (20-79 ans) par région de la FID, 2013 et 2035 : AFR : Afrique, MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord, SEA : Asie du Sud-Est, SACA : Amérique centrale et du Sud, WP : Pacifique occidental, NAC : Amérique du Nord et Caraïbes, EUR : Europe [1].

La majorité des 382 millions de personnes atteintes de diabète a entre 40 et 59 ans et 80 % d'entre elles vivent dans des pays à faible et moyen revenu et les personnes socialement défavorisées, quel que soit le pays, sont les plus vulnérables face à la maladie.

Le même rapport fait état de 175 millions de personnes, soit près de la moitié des personnes atteintes de diabète, ne savent pas qu'elles souffrent de cette maladie. Dans la plupart des cas, il s'agit de diabète de type 2 non diagnostiqué. Il faut y ajouter 316 millions de personnes,

ayant déjà une intolérance au glucose, indiquant un état pré-diabétique, soit 6,9 % de la population mondiale adulte, dont un grand nombre deviendront diabétiques. Ainsi que, 21 millions de cas supplémentaires d'hyperglycémie durant la grossesse contribueraient au fardeau mondial du diabète. Cela équivaut à 16.8 % des enfants nés vivants en 2013 de femmes qui présentaient une certaine forme d'hyperglycémie durant la grossesse [1].

Les données épidémiologiques selon la Fédération internationale du diabète (FID) démontrent que les régions sont affectées à des degrés très divers : le Pacifique occidental avec plus de 138 millions de personnes atteintes, abrite la plus forte prévalence de diabète par rapport aux autres régions du monde. A l'autre extrémité du classement régional, c'est l'Afrique qui compte actuellement le moins de personnes atteintes de diabète. Bien que selon les projections, ce nombre devrait plus que doubler d'ici 2035 (Figure 2) [1].

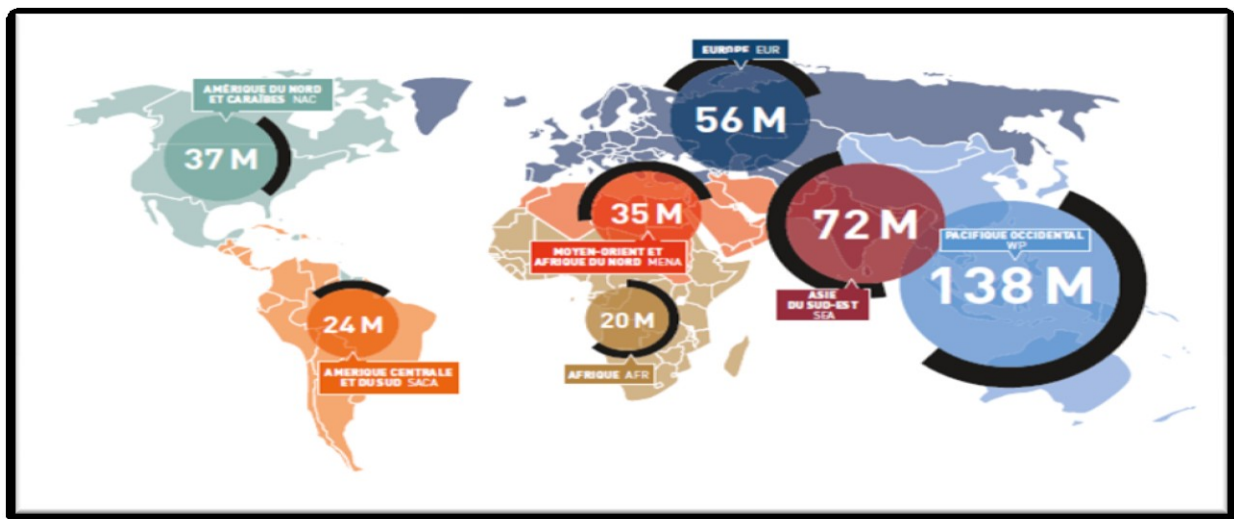


Figure 2 : Nombre de personnes atteintes de diabète par région de la FID, 2013 [1].

Les perspectives sont tout aussi inquiétantes en Amérique centrale et du Sud, où la population atteinte de diabète devrait augmenter de 60 % d'ici 2035. Il est postulé que le développement rapide a entraîné une explosion de l'épidémie de diabète en Asie du Sud-Est, qui compte près d'un cinquième de tous les cas de diabète recensés dans le monde. De même, la richesse et les changements de mode et de style de vie au Moyen-Orient et en Afrique du Nord ont conduit à des proportions élevées de diabète, qui touche un adulte sur dix dans la région.

Il existe peu de différences selon le sexe en ce qui concerne le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde en 2013. Les hommes atteints de diabète sont environ 14 millions de plus que les femmes (198 millions d'hommes contre 184 millions de femmes).

➤ **En France.**

En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement suit la même tendance que partout ailleurs dans le monde, n'a cessé d'augmenter depuis les premières estimations réalisées en 1998, cette augmentation s'explique d'abord par des évolutions démographiques, vieillissement de la population, allongement de la durée de vie et arrivée dans les tranches d'âge à risque majoré de diabète, ainsi, qu'à un meilleur dépistage et l'augmentation de la prévalence de l'obésité [3].

En 2013, la prévalence du diabète est estimée à 4,7 % de la population, soit plus de 3 millions personnes diabétiques [2]. Depuis 2006, la prévalence du diabète continue d'augmenter, le taux de croissance annuel moyen calculé à partir du seul régime général sur la période 2006-2009 était de 4,7% par an [4], mais qui ralentit sur la période 2009-2013 soit 2,4 % par an [2].

Selon l'étude ENTRED (Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) en 2007-2010, la grande majorité des patients diabétiques sont atteints par un diabète de type 2 soit 91,9 %, or 5,6 % ont un diabète de type 1 tandis que 2.5% n'ont pu être classés (Figure 3) [5].

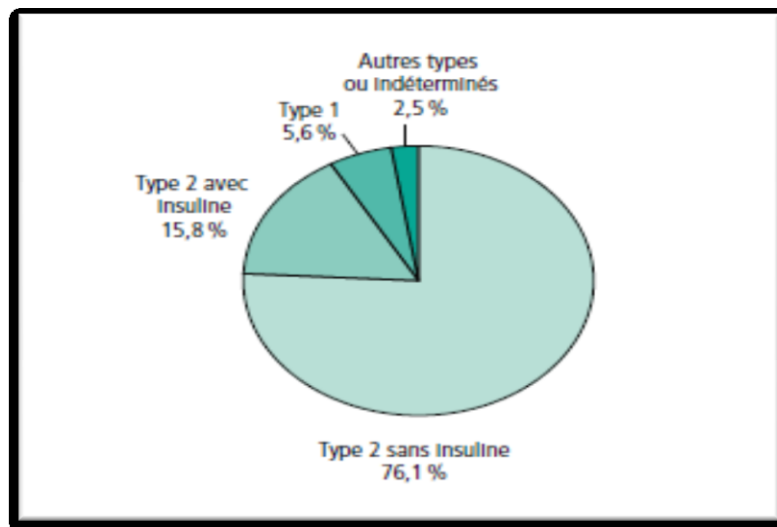


Figure 3 : Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2007-2010 [5].

Le diabète en France est caractérisé par des disparités géographiques importantes avec de fortes prévalences standardisées observées en 2012 dans les régions d'outre-mer (La Réunion 9,8%, Guadeloupe 8,3%, Martinique 9,24%, Guyane 7,12%), dans le Nord et le Nord-Est de la France métropolitaine (Nord-Pas-de-Calais 5,5 %, Picardie 5,46 %, Champagne- Ardenne

5,09 %, Alsace 5,22 %) et dans certains départements d'Île-de-France (Seine-Saint-Denis 6.94% et Val-d'Oise 5,75%). À l'inverse, les prévalences les plus faibles étaient enregistrées à l'ouest (L'Ille-et-Vilaine 2,84%, le Finistère 2,87% et les Côtes-d'Armor 2,94%) (Figure 4) [4].

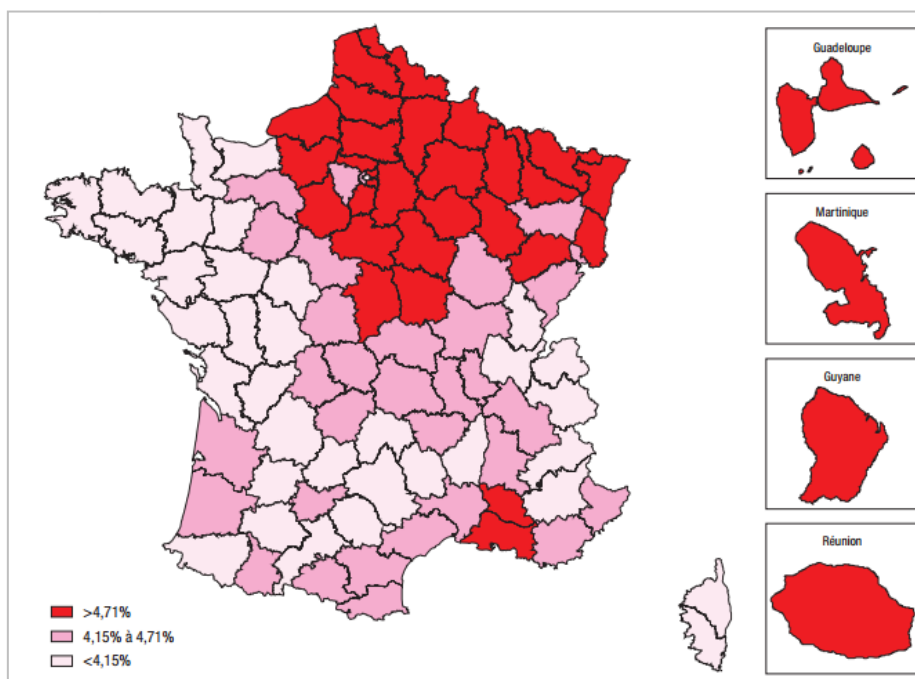


Figure 4 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisée sur la population française 2012 par département en 2012, France [4].

L'analyse des taux de prévalence par classe d'âge montre, que la prévalence du diabète augmente de façon proportionnelle avec l'âge (Figure 5) [5] : les études épidémiologiques démontrent que 5,8 % de patients atteints entre 45-64 ans, 13,3 % entre 65-74 ans et un pic de prévalence de 14,8 % est observé entre 75 et 79 ans [5] [6].

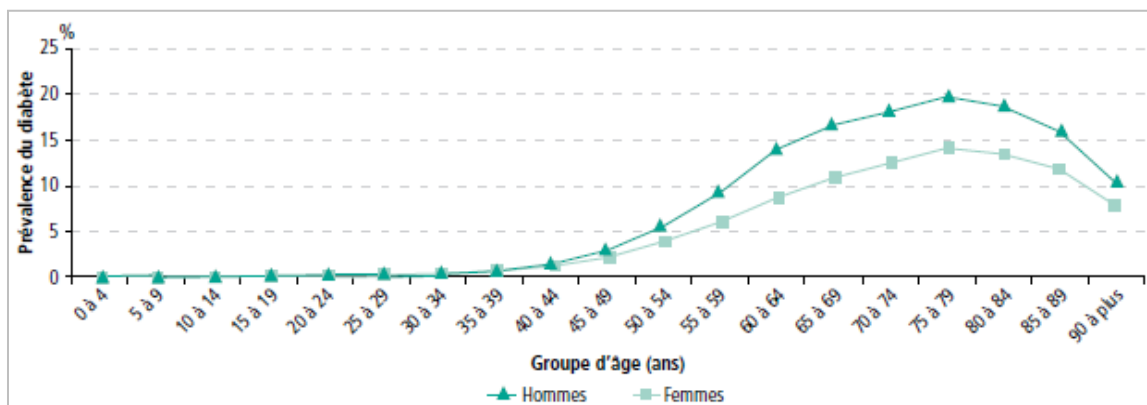


Figure 5 : Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) [5].

À âge égal, la prévalence du diabète traité était plus élevée chez les hommes (5,5%) que chez les femmes (3,8%), sauf en Outre-mer. En plus, il est estimé qu'après 40 ans, il y a un surrisque de diabète de 45 % pour les hommes par rapport aux femmes et près d'un homme sur cinq est diabétique à 75 ans [4]. La prévalence et l'incidence du diabète étaient plus élevées en présence d'un niveau socio-économique moins favorisé, dans certaines catégories socioprofessionnelles et chez les femmes d'origine maghrébine [3].

1-2. Mortalité liée au diabète.

➤ Dans le monde.

Le diabète et ses complications sont des causes majeures de mortalité précoce dans la plupart des pays. L'estimation du nombre de décès dus au diabète est complexe car, d'une part, plus d'un tiers des pays ne disposent pas de données relatives à la mortalité associée au diabète et d'autre part, les statistiques sanitaires courantes existantes sous-estiment le nombre de décès dus au diabète.

Dans le monde, environ 5,1 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans sont décédées du diabète en 2013, soit 8,4 % de la mortalité mondiale, soit 14 000 morts par jour et 1 mort toutes les 6 secondes toutes causes confondues, pour cette catégorie d'âge [1] [7].

➤ En France.

En France, plus de 32 500 décès étaient liés directement au diabète et indirectement via une de ses complications en 2009, soit 6,3 % de l'ensemble des décès [2]. La mortalité liée au diabète est particulièrement difficile à apprécier, car le diabète est associé à une surmortalité, qui est liée essentiellement aux cardiopathies ischémiques, aux maladies cérébrovasculaires et à l'insuffisance rénale, mais aussi à certains cancers, à l'insuffisance hépatique, à la septicémie et à l'hypoglycémie [5].

Le taux standardisé à âge égal de mortalité liée au diabète en causes multiples était estimé à 30,3/100 000 habitants en 2009, les taux étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais l'indice de surmortalité masculine diminue avec l'âge (Tableau1) [2] [5].

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Part du diabète dans la mortalité générale (%)	5,5	5,6	5,8	6,0	6,1	6,1	6,2	6,3	6,3
Taux de mortalité standardisés liés au diabète (pour 100 000 habitants)									
Hommes	41,2	41,6	43,4	41,3	43,1	41,1	40,9	41,7	40,7
Femmes	25,1	25,4	26,3	24,3	24,1	23,2	23,1	22,9	22,6
Total	32,0	32,4	33,7	31,5	32,2	30,8	30,7	30,9	30,3

Tableau 1 : Évolution de la part du diabète dans la mortalité générale et des taux standardisés de mortalité liée au diabète (pour 100 000 habitants) par sexe, France entière, de 2001 à 2009 [2].

Entre 2001 et 2009, la part des décès liés au diabète en causes multiples augmente de 5,5 % en 2001 à 6,3 % en 2009. Cette augmentation de la part du diabète est davantage marquée chez les hommes. De plus, sur neuf années l'âge moyen au décès a légèrement reculé, passant de 77 à 79 ans.

Des disparités géographiques de mortalité liée au diabète étaient observées sur la période 2007-2009 : les taux de mortalité liée au diabète, à âge et sexe égaux, étaient particulièrement élevés dans les régions du Nord-Est et faibles dans l'Ouest de la France [2].

1-3. Dépenses liée au diabète.

➤ Dans le monde.

Tant en termes humains que financiers, le diabète fait peser un lourd fardeau économique sur les personnes qui en sont atteintes et sur leur famille, mais aussi sur les systèmes nationaux de santé et sur les pays.

En 2013, les dépenses de santé mondiales destinées à traiter le diabète et à prévenir ses complications ont atteint au moins 548 milliards de dollars, représentaient 10,8 % des dépenses de santé totales à travers le monde. En 2035, selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète (FID), ce chiffre devrait dépasser 627 milliards de dollars [1].

Les dépenses de santé dues au diabète ne sont pas réparties de manière uniforme entre les catégories d'âge et entre les sexes. Les estimations montrent que 75 % des dépenses de santé mondiales dues au diabète en 2013 concernaient les personnes âgées de 50 à 79 ans. Bien que 80 % des personnes atteintes de diabète vivent dans des pays à faible et moyen revenu, seuls 20 % des dépenses de santé mondiales consacrées à cette maladie ont été réalisées dans ces pays [1].

➤ **En France.**

En France, le coût global de la prise en charge des patients avec un diabète est passé de 7,1 milliards d'euros en 2001 à 17,7 milliards d'euros en 2010. Ce montant représente environ 10 % des dépenses de l'ensemble des régimes de base de la Sécurité sociale pour la branche maladie en 2010 [8]. La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), estime désormais à 7,7 % par an le taux de croissance annuel moyen entre 2000 et 2010 des montants remboursés aux patients diabétiques [9].

Cependant, tous ces remboursements de soins ne sont pas liés directement au diabète, qui touche souvent des patients âgés ayant d'autres pathologies et motifs de recours aux soins. En réalité, le coût dépend du type de traitement et de la gravité des complications. 10 % des patients diabétiques consomment 50 % des remboursements et deux tiers des dépenses de soins liés au diabète sont consacrés au traitement des complications [10]. Les remboursements annuels moyens estimés dans l'étude Entred 2007 s'élevaient à 6 930 euros pour un patient diabétique de type 1, 4890 euros pour un patient diabétique de type 2, 10 400 euros pour un patient diabétique de type 2 insulino-traité et 65 000 euros pour un diabétique dialysé ou greffé rénal [6]. Les facteurs explicatifs tiennent pour une grande partie à l'augmentation des effectifs traités, en 2011 le diabète est devenu la première affections de longue durée (ALD), dépassant en effectifs les cancers : 1 885 382 ALD diabète, 1 861 113 ALD tumeurs malignes. C'est la plus forte croissance plus de 6,5% en ALD diabète [10].

II. Facteurs de risque du diabète.

La présentation clinique des patients montre que le diabète soit de type 1 ou de type 2, ne survient pas chez n'importe qui, n'importe quand et n'importe comment. Une prévention individualisée de diabète nécessite au préalable l'identification des facteurs de risque lors de l'interrogatoire de patients. On distingue classiquement les facteurs de risques modifiables, sur lesquels une action préventive ou curative peut être engagée et les facteurs de risque non modifiables, principalement génétiques ou épidémiologiques [11].

II-1. Facteurs non modifiables.

➤ Héritaire.

Des facteurs génétiques seraient susceptibles d'induire un diabète puisque les apparentés au 1^{er} degré d'un patient qui a un diabète de type 1 ou de type 2, ont un risque accru de développer cette pathologie de l'ordre de 2 à 6% soit 15 fois supérieur à celui de la population générale. Ce risque augmente pour les enfants dont les deux parents ont un diabète et pour les jumeaux monozygotes approche 100%.

Actuellement plusieurs régions génomiques de susceptibilité au diabète de type 1 ont été identifiées. Ainsi, que il est estimé que dans l'ensemble du génome 10% des gènes pourraient être impliqués dans le développement du diabète de type 2, on trouve la séquence codante pour le récepteur à l'insuline, la leptine, ou des enzymes de la glycolyse (glucokinase), ainsi que des facteurs de transcription (HNF) [18] [26].

➤ Antécédent familial.

Il existe une prédisposition familiale à cette pathologie puisque les apparentés au 1^{er} degré ont un risque accru de développer un diabète (risque relatif de diabète compris entre 1,7 et 4,8 selon les études et le degré de parenté).

➤ L'âge.

Au-delà de 45 ans, la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes. Sur un plan physiopathologique, l'âge s'accompagne d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice du glucose et peut être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline qui favorisant toutes l'expression de la maladie. Le

diabète de type 1 est habituellement découvert chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, peut survenir à n'importe quel stade de la vie.

➤ **L'origine géographique.**

On constate des différences de susceptibilité vis à vis du diabète en particulier type 2 selon les ethnies. La prévalence du diabète est plus faible dans les populations caucasiennes ou dans les populations non caucasiennes ayant conservé un mode de vie traditionnel par rapport aux populations d'origine non caucasienne ayant adopté un mode de vie occidental. Par contre les populations africaine, indienne Pimas, asiatique et hispanique ont plus de risque de développer un diabète de type 2.

➤ **Anomalie de la glycorégulation**

Ces troubles de la glycorégulation ou pré-diabète, comme l'intolérance au glucose plus fréquente (définie par une glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose comprise entre 1,4 et 2 g/l), et l'hyperglycémie modérée à jeun (définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l), exposent à un risque de diabète. Le diagnostic biologique de pré-diabète permet d'identifier les sujets qui risquent de développer à moyen terme un diabète.

II-2. Facteurs modifiables.

➤ **L'obésité.**

L'excès pondéral est un facteur de risque de diabète identifié par l'ensemble des modèles d'analyses multi-variées, défini par un IMC ≥ 25 kg/m². L'excès ou la prise de poids favorisent la survenue d'un trouble mineur de la glycorégulation, son évolution vers un diabète en particulier de type 2. C'est l'accumulation de graisse dans le territoire abdominal, marquée cliniquement par un tour de taille excessif, qui entraîne une insulino-résistance.

➤ **Sédentarité.**

La sédentarité est un facteur délétère par réduction de la consommation et du stockage de glucose par le muscle, résultant de l'absence d'activité physique régulière. La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association

régime et activité physique par rapport aux groupes de patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif [11].

➤ **Antécédents du diabète gestationnel et de macrosomie fœtale.**

De nombreuses études, ont montré l'augmentation de la fréquence de diabète chez les femmes ayant un diabète préexistant à la grossesse mais découvert pendant cette dernière (diabète de type 2) qui persistera après l'accouchement et chez des femmes ayant une anomalie de la tolérance glucidique apparue en cours de grossesse et disparaissant en post-partum. Ainsi que les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé (> 4 kg), sont classiquement identifiées comme ayant un risque élevé de développement de diabète. La HAS a considéré qu'il existe un lien entre la macrosomie fœtale et le risque de diabète maternel.

➤ **Hypertension artérielle**

Plusieurs études ont démontré que l'hypertension artérielle traitée ou non traitée, augmente le risque de développer le diabète de type 2, ainsi elle constitue un marqueur de risque de diabète pouvant être utilisé pour sélectionner la population cible.

➤ **Dyslipidémie**

Une dyslipidémie est définie par une HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l (0,9 mmol/l) ou une triglycéridémie > 2 g/l (2,3 mmol/l), traitée ou non traitée. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été discutés pour expliquer l'effet potentiellement délétère d'une dyslipidémie dans la survenue d'un diabète : altération de l'insulinosensibilité et de l'insulinosécrétion.

➤ **Précarité.**

De nombreuses études ont mis en évidence l'impact du niveau socio-économique et du pays d'origine sur le diabète en France [Entred 2007-2010, enquête décennale santé (EDS29) 2002-2003, enquêtes santé et protection sociale (ESPS) 2002-2004 et 2006-2008].

III. Définition du diabète.

Le diabète est un syndrome regroupant un ensemble d'anomalies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique (glycémies plasmatiques à jeun (>8 heures de jeûne) supérieures à 1.26 g/l (7 mmol/l)), résultant d'une anomalie de sécrétion et/ou d'action de l'insuline [12]. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les critères actuels de diagnostic biologique indiquent, qu'un patient est diabétique : dès lors qu'il présente deux glycémies à jeun supérieures à 1.26 g/l (7 mmol/l) ; ou qu'une glycémie sur plasma veineux deux heures après ingestion de 75g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO) est supérieur ou égale à 2.00 g/l ; ou encore lorsqu'il présente de symptômes de diabète (polyurie, soif, polyphagie, amaigrissement...), associée à une glycémie aléatoire (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2.00 g/l (11,1 mmol/l) [13]. Selon l'association américaine du diabète (ADA), le diabète pourrait se définir par une mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure ou égale à 6,5 % [14].

Il existe trois grands types de diabète :

➤ Diabète de type 1.

Le diabète de type 1, ou diabète insulino-dépendant, est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, conduisant à une carence en insuline le plus souvent totale. Il se caractérise par un syndrome cardinal de début brutal associant polyuro-polydipsie (l'augmentation de la quantité d'eau bue par jour et l'augmentation de la quantité d'urines émises par jour), polyphagie (sensation excessive de faim), amaigrissement et asthénie. Cette forme de diabète se manifeste le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent mais de plus en plus de cas sont diagnostiqués à l'âge adulte. Il représente 5 à 10% des diabètes [15].

➤ Diabète de type 2.

Le diabète de type 2, encore appelé diabète non-insulino-dépendant (DNID), est une maladie hétérogène, non auto-immune, caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline. Son apparition est lente, il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour causer les changements pathologiques et fonctionnels dans de nombreux tissus mais sans symptômes cliniques et donc sans être diagnostiqué pendant plusieurs années. Cette forme de diabète s'établit le plus souvent chez des personnes adultes

et très majoritairement en surpoids. Il représente 90 à 95% des diabètes, mais on estime qu'environ 50% des diabètes de type 2 sont méconnus car peu symptomatiques [15].

➤ **Diabète gestationnel.**

Le diabète gestationnel défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse, quelle qu'en soit l'ancienneté et l'évolution dans le postpartum [16]. Cette définition est ambivalente car elle englobe deux situations différentes : le véritable diabète gestationnel, révélé entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée et suivi d'un retour à une glycorégulation normale dans le post-partum immédiat et les diabètes méconnus généralement de type 2, souvent révélé en cours du premier ou en début du deuxième trimestre de la grossesse, avec persistance d'une intolérance au glucose après l'accouchement [17].

Il n'existe pas de consensus en terme de seuil de diagnostic. Les recommandations de bonnes pratiques de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), préconisent d'effectuer un test de dépistage simplifié (test d'O'Sullivan) en dosant la glycémie veineuse une heure après absorption de 50 g de glucose, quelle que soit l'heure du dernier repas ou le moment de la journée. Lors du test d'O'Sullivan, si la glycémie est :

- ❖ ≥ 2 g/l (11 mmol/l), le diagnostic est posé.
- ❖ $\geq 1,30$ g/l (7,2 mmol/l), un test diagnostique est réalisé le lendemain ou dans les jours qui suivent, en demandant à la femme de ne pas modifier son alimentation spontanée.

IV. Physiopathologie du diabète.

IV-1. Pathogénie du diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules bêta (β) des îlots de Langerhans du pancréas, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline. L'hyperglycémie par carence insulinaire, apparaît lorsque plus de 80 % des cellules β sont détruites.

IV-1-1. Histoire naturelle du diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est l'aboutissement clinique d'une cascade d'événements immunologiques séquentiels survenant chez un individu génétiquement prédisposé et déclenchée par des facteurs environnementaux hypothétiques, conduisant à la rupture de tolérance immunitaire et aboutissant à terme à la destruction complète des cellules β des îlots de Langerhans (Figure 6) [18].

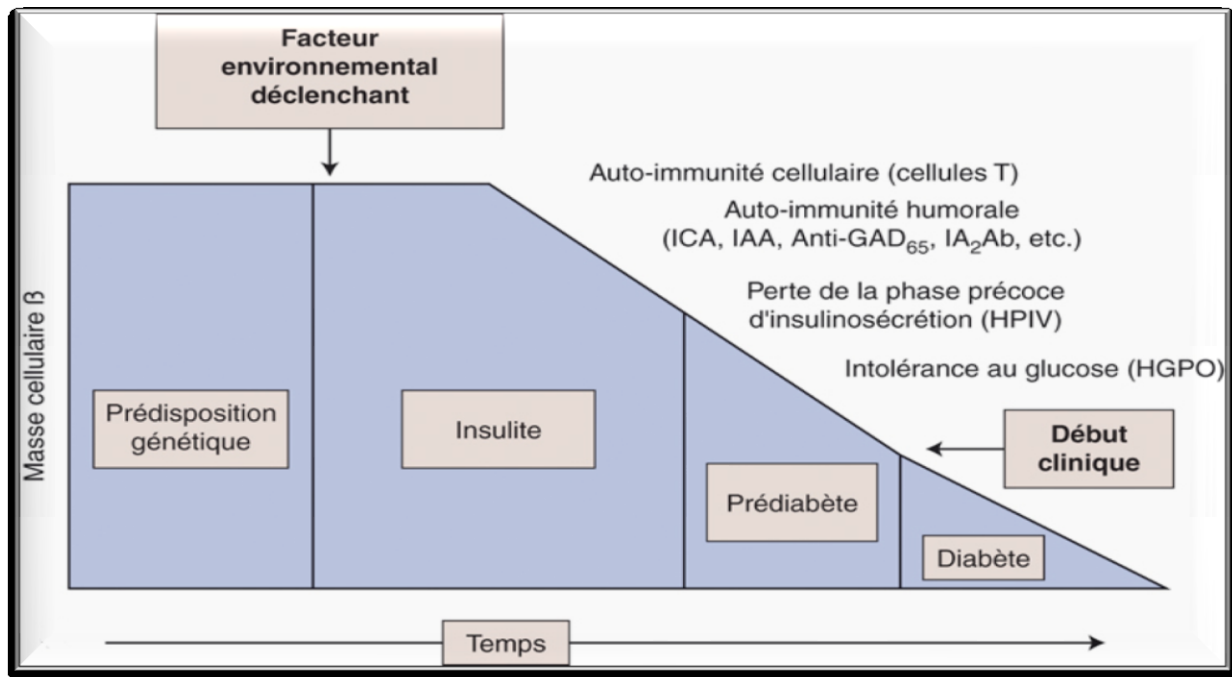


Figure 6 : Histoire naturelle du diabète de type 1. ICA : Anticorps anti-îlots de Langerhans, IAA : Anticorps Anti-Insuline, GAD : Glutamate Décarboxylase, IA2A : Anticorps Anti-tyrosine phosphatase, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, HPIV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse [18].

La maladie se déroule en trois phases successives [18] [19] :

- Une phase de latence, caractérisée par une susceptibilité génétique (interactions déséquilibrées entre gènes de susceptibilité et gènes de résistance).
- Une phase préclinique silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les cellules β des îlots conduisant à l'insulite. S'en suit, l'apparition d'auto anticorps dirigés contre des épitopes antigéniques des cellules β et la destruction progressive des cellules β .
- Une phase clinique hyperglycémique, survenant lorsque ne subsiste qu'un faible pourcentage de cellules β fonctionnelles.

IV-1-2. Facteurs génétiques prédisposant.

Il existe une prédisposition familiale à cette pathologie puisque les apparentés au 1er degré d'un patient qui a un diabète de type 1 ont un risque accru de développer un diabète de type 1, de l'ordre de 2 à 6%, soit 15 fois supérieur à celui de la population générale. Ce risque augmente à 30% pour les enfants dont les deux parents ont un diabète de type 1 et est estimé en moyenne de 33 % pour le jumeau monozygote d'un patient qui a un diabète de type 1 (Tableau 2) [18] [20].

Patient diabétique	Risque
<i>Père</i>	<i>6 % (pour son enfant)</i>
<i>Mère</i>	<i>2 % (pour son enfant)</i>
<i>Père et mère</i>	<i>30 % (pour leur enfant)</i>
<i>Frère ou sœur</i>	<i>5 % (pour le frère ou la sœur)</i>
<i>Jumeau monozygote</i>	<i>33 % (pour son jumeau)</i>
<i>Deux personnes atteintes</i>	<i>30 %</i>
<i>Population générale</i>	<i>0,3 %</i>

Tableau 2: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique [18].

Le terrain génétique de susceptibilité de cette pathologie est d'origine polygénique et est secondaire à l'association de gènes différents qui interagissent entre eux.

Actuellement plusieurs régions génomiques de susceptibilité au diabète de type 1 ont été identifiées. Parmi celles jouant un rôle important dans le développement de la maladie, on retrouve [20] :

- *La région des gènes du complexe HLA (Human Leukocyte Antigen) de classe II*, située sur le bras court du chromosome 6 (6p21), cette région expliquerait 50 % de la susceptibilité génétique au diabète de type 1. Elle contient les gènes codant les molécules DR et DQ (les gènes DQB1 et DRB1), dont la fonction est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4. Certaines molécules sont en effet retrouvées plus fréquemment chez les sujets qui ont un diabète et sont dites « prédisposantes » telles que l'haplotype DR3 (DRB1*03-DQB1*0201-DQA1*0501) et l'haplotype DR4 (DRB1*04-DQB1*0302-DQA1*0301), avec un risque maximal lorsque les deux sont présents. D'autres sont retrouvées plus rarement et sont dites « protectrices » telles que DR2 (DQB1*0602, DQA1*0102). Le polymorphisme allélique des gènes HLA de classe II

contribuerait au risque génétique de diabète en déterminant la sélectivité de la liaison des peptides antigéniques et leur interaction avec le récepteur T (Figure 7) [21] [20].

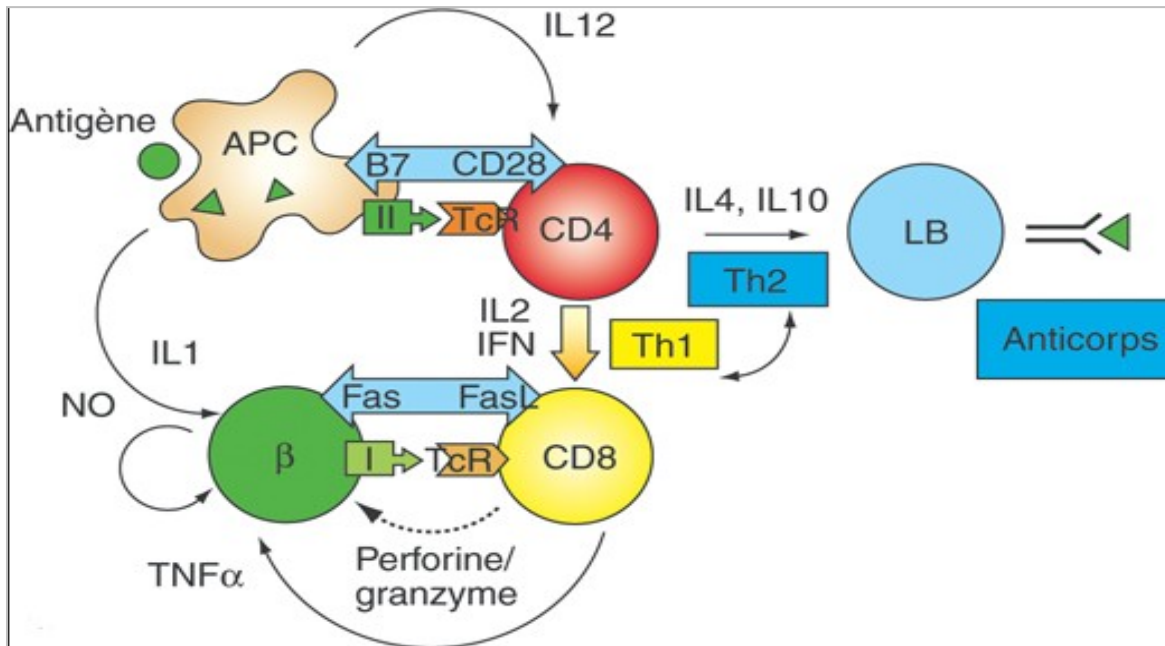


Figure 7 : Phase effectrice de la réponse immunitaire au cours du diabète de type 1[21].

La cellule présentatrice (APC) présente des peptides antigéniques au lymphocyte T CD4. L'activation de ce dernier nécessite l'interaction spécifique entre son récepteur (TcR) et le complexe CMH II/peptide d'une part et entre des molécules coactivatrices (B7, CD28) d'autre part. Deux types d'activation sont ensuite possibles, selon les cytokines produites : la voie Th2 induit l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps. La voie Th1, majoritaire dans le diabète de type 1, induit l'activation de lymphocytes CD8 cytotoxiques. La destruction de la cellule β fait suite à la production de perforine et de granzyme par les lymphocytes T CD8, à l'action de cytokines cytotoxiques (tumor necrosis factor [TNF], interleukine 1 [IL1]) produites par les lymphocytes T CD8 et les macrophages et à la production d'oxyde nitrique (NO) par les macrophages et les cellules β elles-mêmes.

- **La région promotrice du gène de l'insuline (IDDM2)**, située sur le chromosome 11p15, dont le polymorphisme expliquerait 10% à 20 % de la susceptibilité à la maladie en modulant la transcription du gène. Les allèles de classe I, les plus courts, prédisposent au diabète de type 1, tandis que les allèles longs de classe III sont protecteurs. Cette région serait impliquée dans le contrôle de l'intensité de la réponse insulinaire au glucose dans l'îlot de Langerhans et de l'expression du gène de l'insuline dans le thymus [22].

- **La région du gène *CTLA-4* (cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4)**, situé sur le chromosome 2q33. Cette protéine est impliquée dans la modulation de la réponse auto-immune. La molécule CTLA4 est exprimée à la surface des lymphocytes T activés et joue un rôle régulateur négatif de cette activation, induit l'apoptose des lymphocytes T activés limitant ainsi l'expansion de la réponse immune et l'infiltration lymphocytaire massive de tous les tissus, dont le pancréas.
- **La région du gène *PTPN22***, situé en 1p13, codant pour une protéine tyrosine phosphatase spécifique (Lymphoid-specific Phosphatase LYP). Cette protéine est impliquée dans la régulation de l'activation des lymphocytes T. Son interaction avec les kinases associées au récepteur T induit l'inactivation de la transduction du signal lymphocytaire.

IV-1-3. Facteurs environnementaux.

Les facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le développement d'un diabète de type 1, mais il existe une très probable implication de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la pathologie. Plusieurs arguments viennent conforter cette hypothèse, dont seuls 10 à 15% des cas de diabète de type 1 sont familiaux, le taux de concordance pour la maladie de 30 à 70 % chez les jumeaux monozygotes, les fortes variations dans le monde de l'incidence annuelle du diabète de type 1, l'augmentation de l'incidence de la maladie chez les sujets qui migrent d'une région à faible incidence vers une zone de forte incidence et enfin seuls 10% des patients ayant un terrain génétique prédisposant développent un diabète de type 1 [23].

Plusieurs facteurs environnementaux sont évoqués dans le déclenchement du processus auto-immun conduisant au diabète de type 1 mais aucun n'a été démontré formellement et ils sont actuellement encore très débattus la possible implication [21] [23] :

- **Les agents infectieux**, en particulier de nombreux virus, ont depuis longtemps été incriminés dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au diabète de type 1, notamment une infection à Entérovirus (Coxsackie), le rôle de la rubéole congénitale qui se complique d'un authentique diabète auto-immun dans 10 à 20 % des cas après un délai de 5 à 25 ans, avait été démontré avant l'éradication de cette pathologie dans les pays occidentaux [21].

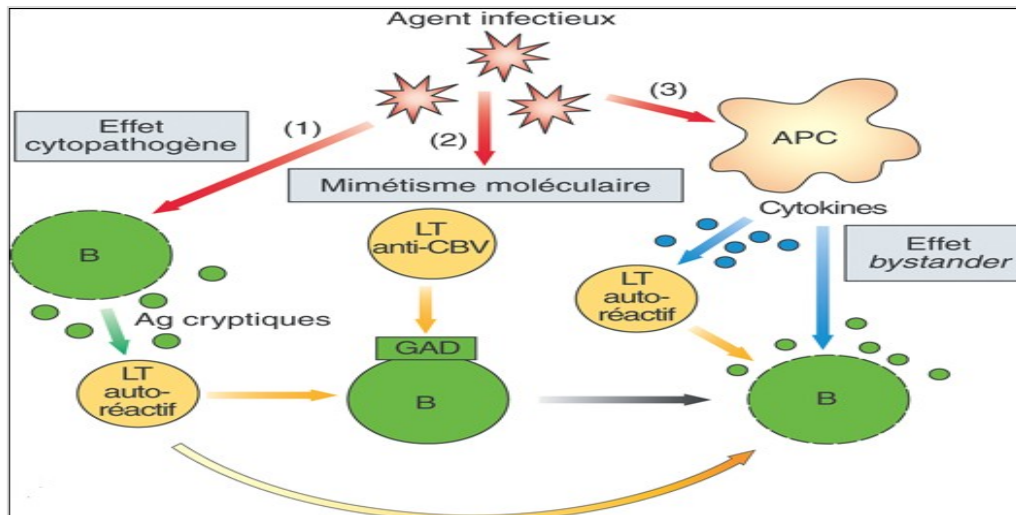


Figure 8 : Rôle pathogène potentiel des agents infectieux dans le déterminisme du diabète de type 1. APC : cellule présentatrice d'antigène [21].

La figure, montre que les agents infectieux sont susceptibles d'induire, d'une part un effet direct cytopathogène, conduisant à la libération d'antigènes cryptiques avec activation secondaire de lymphocytes T, une réponse croisée par mimétisme moléculaire entre des antigènes viraux (virus coxsackie B (CBV)) et des antigènes exprimés par la cellule B (la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD)) et d'autre part une activation non spécifique de lymphocytes T quiescents par libération de cytokines, ces dernières pouvant exercer également un effet cytopathogène direct.

➤ **Mode d'alimentation**, comme l'introduction précoce du lait de vache chez le nouveau-né ayant un terrain prédisposant, ou de céréales avant l'âge de 4 mois, inversement, une étude prospective réalisée en Finlande, a par ailleurs montré que la supplémentation systématique des enfants en vitamine D était associée à un moindre risque de diabète [21] [24].

➤ **Certains facteurs toxiques**, comme l'exposition aux toxines et l'influences climatiques.

Les facteurs d'environnement pourraient intervenir aux différents stades de la maladie, avec des effets variables selon le stade d'intervention, soit déclenchement ou blocage du processus auto-immun, modulation positive ou négative de l'agressivité du processus auto-immun une fois engagé et précipitation de la survenue de l'hyperglycémie à un stade tardif de la réduction de la masse des cellules β .

IV-1-4. Le processus auto-immun.

Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, impliquant essentiellement l'immunité cellulaire et dont le principal agent est le lymphocyte T.

La première étape serait celle d'une inflammation du pancréas appelée insulite, secondaire à une infiltration diffuse des îlots de Langerhans par des cellules mononuclées, principalement des lymphocytes T CD8 dirigés contre des auto-antigènes à la surface de la cellule β (La voie Th1), mais aussi des lymphocytes T CD4, des lymphocytes B et des macrophages. L'immunité humorale est activée dans un second temps et aboutit à la synthèse d'auto-anticorps spécifiques qui sont les témoins et non les acteurs directs de la destruction cellulaire. La détection de ces anticorps permet d'affirmer le caractère auto-immun d'un diabète, c'est également à la base du dépistage du diabète de type 1, on trouve :

- ***Les anticorps anti-cellules d'îlots (islets-cells antibody : ICA)***, dirigés contre plusieurs antigènes intra-cytoplasmiques de la cellule β , présents chez 80% des patients au diagnostic de diabète de type 1, contre moins de 1 % dans la population générale.
- ***Les anticorps anti-GAD, dirigés contre la glutamate decarboxylase (GAD)***, une enzyme exprimée dans les cellules endocrines du pancréas et le cerveau, présents chez 70 à 80% des patients au moment du diagnostic et chez 3 % des apparentés de premier degré.
- ***Les anticorps anti-IA2***, membres de la famille des protéines transmembranaires ayant une activité tyrosine kinase, et retrouvés dans 50% à 70% des cas de diabète au diagnostic, la positivité des anticorps anti-IA2 est associée au risque le plus élevé de survenue d'un diabète de type 1 [19].
- ***Les anticorps anti-insuline (ou anti-IAA)***, présents dans 50% à 80% des cas chez l'enfant au diagnostic. Dans l'histoire naturelle de la maladie, ce sont souvent les premiers anticorps à apparaître [25].
- ***Les anticorps anti-ZnT8***, dirigés contre le transporteur ZnT8, dont l'implication clinique est encore en cours d'évaluation.

Le risque de progression vers un diabète de type 1 est lié à la spécificité des auto-anticorps exprimés, à leur titre, à la présence d'auto-anticorps multiples et à l'âge auquel les auto-anticorps sont exprimés (Figure 9) [18]. Le risque de diabète dans les 5 ans est de 50 % en présence de deux auto-anticorps et de 70 % en présence de trois auto-anticorps. Si l'enfant est jeune (moins de 10 ans), le risque approche le 100 %.

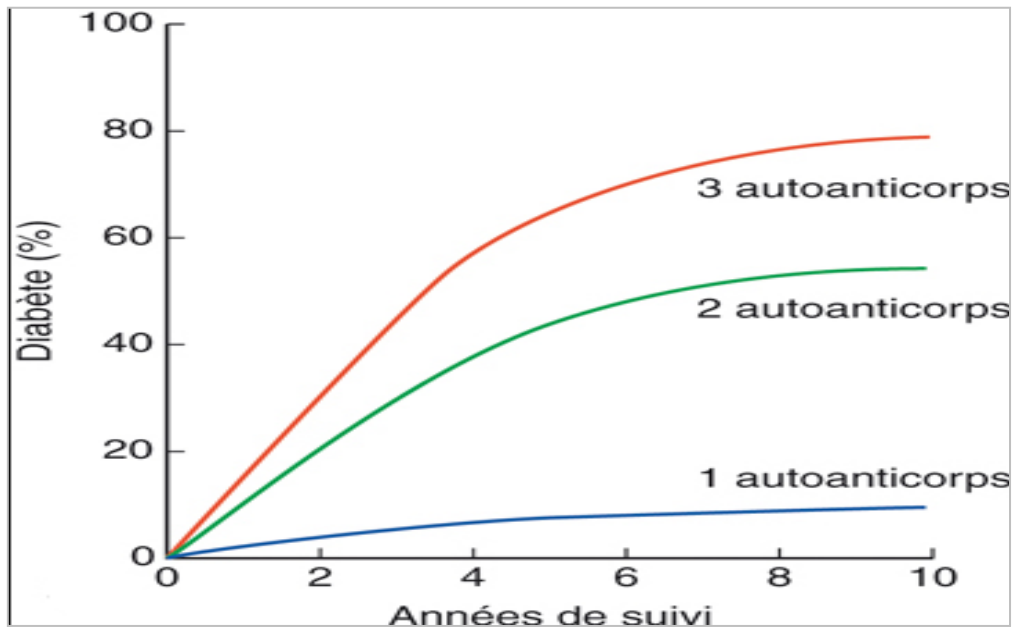


Figure 9 : Risque d'apparition d'un diabète de type 1 en fonction du nombre d'auto-anticorps détectés chez les apparentés du premier degré d'un sujet diabétique de type 1 [18].

IV-2. Physiopathologie du diabète de type 2.

Le diabète de type 2, regroupe à lui seul une multitude de formes différentes : les formes dites monogéniques et les formes polygéniques. Selon la configuration les facteurs génétiques ou environnementaux auront une importance distincte sur les mécanismes d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité impliqués dans ces différentes formes de diabète de type 2 (Figure 10) [26].

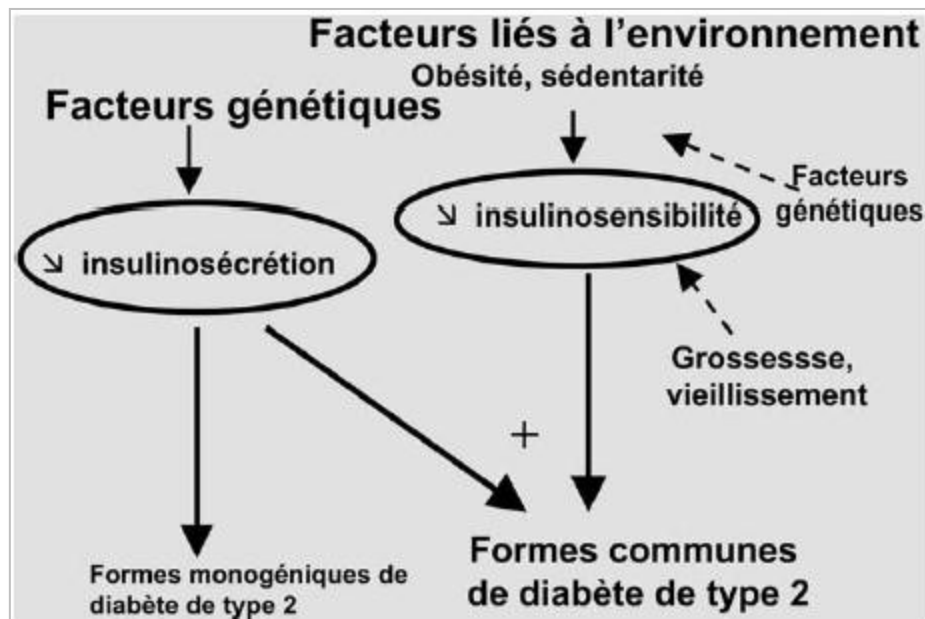


Figure 10 : Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabètes de type 2 [26].

Les formes monogéniques sont liées à un déficit isolé de l'insulinosécrétion. Elles ne représentent que 5 à 10 % des cas de diabète de type 2 et comprennent : Les diabètes de type MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), sont caractérisés par une transmission autosomique dominante mais à pénétrance en principe élevée, un début précoce, avant 25 ans, et un poids normal. Les diabètes mitochondriaux ou MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*), sont habituellement dus à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 3243 (ARN de transfert de la leucine). Ils sont caractérisés par leur transmission maternelle, leur début précoce en moyenne 35 ans et un poids normal ou bas. La place des déterminants liés à l'environnement est ici limitée, voire absente [26].

Les formes polygéniques ou communes, représentent 90 à 95 % des cas, est le diabète de type 2, en pleine expansion. Il s'agit de maladies multifactorielles, où se conjuguent des facteurs

génétiques et des facteurs liés à l'environnement. Ces formes associent, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), deux anomalies métaboliques : un déficit de l'insulinosensibilité ou l'insulinorésistance liée aux habitudes de vie (acquise) et un déficit de l'insulinosécrétion (inné). Ces deux éléments sont étroitement intriqués, avec une interaction réciproque conditionnée par deux facteurs de modulation, l'influence propre de l'hyperglycémie qui résulte de chaque déficit et le facteur du temps.

IV-2-1. Histoire naturelle du diabète de type 2.

La survenue d'un diabète de type 2 est précédée d'une longue phase d'insulinorésistance et d'un endommagement progressif des cellules β pancréatiques. L'histoire naturelle du diabète de type 2, apparaît donc comme un processus en cinq phases (Figure 11) [27].

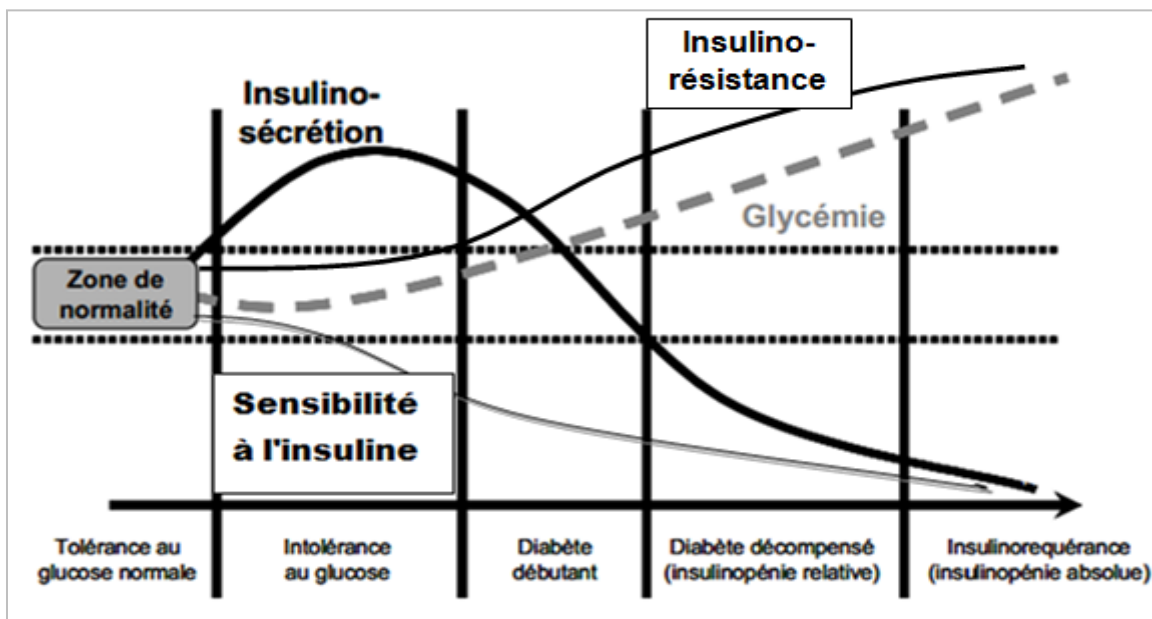


Figure 11 : Histoire naturelle du diabète de type 2. (Modifiée d'après Blicklé J.F 1999)[28].

Durant la première phase, l'insulinorésistance est compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline, qui résulte d'une augmentation de la quantité de cellules β pancréatiques et de l'activité de ces cellules, afin de maintenir la normoglycémie. Lors de la deuxième phase, dite d'adaptation, les cellules β ne sont plus capables de compenser l'insulinorésistance et une hyperglycémie modérée apparaît. La troisième phase est la phase de décompensation : l'insulinorésistance est alors trop importante et l'hyperglycémie va alors s'installer et activer de nombreux mécanismes conduisant à provoqué une glucotoxicité qui empêche la sécrétion

normale d'insuline par les cellules β . Lors de la quatrième phase, la faible sécrétion d'insuline encore présente permet de limiter l'acidocétose due à l'accumulation de corps cétoniques, résultant d'une lipotoxicité. La dernière étape correspond au stade de diabète insulino-requérant ou la décompensation est très sévère : la diminution de la production d'insuline est telle que l'acidocétose ne peut être contenue.

IV-2-2. Altérations de l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance est définie par une diminution de l'efficacité d'action inhibitrice de l'insuline sur la production endogène du glucose et stimulatrice de l'utilisation périphérique du glucose par les tissus insulinodépendants, tel que le muscle, foie et tissu adipeux, ou encore la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale [29]. De plus, l'insulinorésistance des tissus périphériques semble être l'anomalie la plus précoce détectable de 10 à 20 ans avant le diagnostic, même en l'absence d'obésité, mais également la plus prédictive de la survenue d'un diabète de type 2.

Cette résistance s'exerce au niveau des trois principaux tissus cibles de l'hormone : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux (Figure 12) [30]. En pratique, elle se manifeste par une augmentation de la production hépatique de glucose principalement à partir de la néoglucogenèse, une diminution des capacités de captation musculaire de glucose et une lipolyse exagérée avec élévation du taux d'acides gras libres plasmatiques.

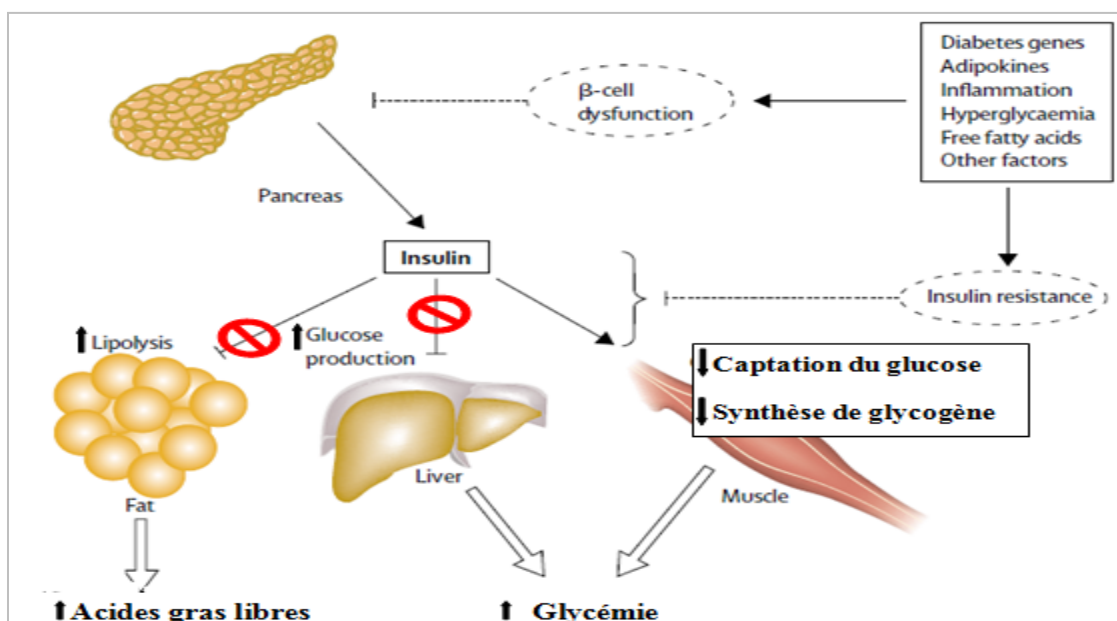


Figure 12 : Principales perturbations métaboliques dus à l'insulinorésistance [30].

➤ **L'insulinorésistance au niveau musculaire.**

Le muscle squelettique est le principal organe impliqué dans la régulation de l'homéostasie du glucose et capte près de 80% du glucose sanguin post-prandial. L'insulinorésistance affecte dans le muscle la signalisation à l'insuline, le transport du glucose, le métabolisme du glucose par une diminution de la phosphorylation, de l'oxydation du glucose, ainsi qu'une déficience en glycogène synthase et concerne également le métabolisme lipidique.

Le défaut de signalisation à l'insuline se manifeste par une forte diminution de la phosphorylation d'IRS-1 (insulin receptor substrate-1) sur ses résidus tyrosine et une diminution de l'activation de la PI3K. Celui-ci a été expliqué par une phosphorylation anormale de la protéine sur des résidus sérine et/ou thréonine au lieu des résidus tyrosine (Figure 13) [31].

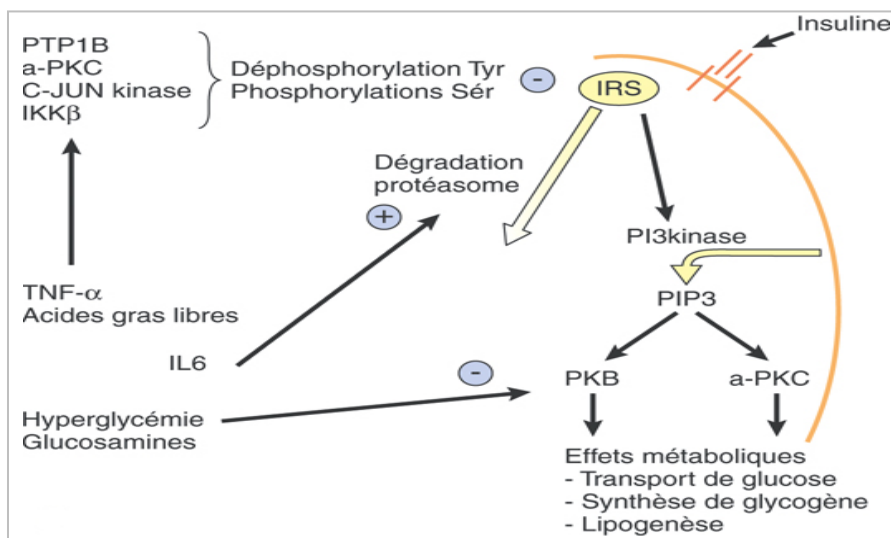


Figure 13 : Mécanisme de la signalisation insulinique et de ses entraves [31].

De nombreux signaux sont capables d'induire cette phosphorylation inhibitrice du signal insulinique, tels la protéine kinase C atypiques (PKC-a), la kinase IKK (inhibitor of nuclear factor kinase), la MAP kinase et la Jun kinase (JNK). Ainsi, en phosphorylant la sérine de l'IRS1, la c-Jun N-terminal kinase (JNK) empêche l'interaction du domaine Phosphotyrosine binding domain (PTB) de IRS1/2 avec la Tyr960 phosphorylée du récepteur et induit un état de résistance à l'insuline. Cette kinase est activée par le TNF- α , les acides gras libres et l'insuline elle-même, ce qui pourrait expliquer l'insulinorésistance associée aux états d'hyperinsulinisme. L'association de la sous-unité régulatrice p85 de la PI3K avec la protéine IRS-1 et l'activation de la PI3K, générant du phosphatidylinositol triphosphate (PIP3) qui

active d'autres protéines kinases : PKB, PKC atypiques. Ces dernières vont mettre en jeu des voies métaboliques majeures : pénétration intracellulaire du glucose avec la translocation membranaire de ses transporteurs GLUT4, synthèse de glycogène et lipogenèse, sont également altérées chez les sujets obèses et chez les individus diabétiques [32].

L'insulinorésistance chez les sujets diabétiques est caractérisée par un défaut de transport de glucose sous insuline. Celui-ci résulte d'un défaut de translocation ou d'activité des GLUT4, principaux transporteurs du glucose en présence d'insuline, mais pas à une diminution de leur nombre [32]. Cette anomalie du transport de glucose musculaire a été attribuée à une dysfonction du métabolisme mitochondrial, via une oxydation incomplète des acides gras, qui provoquerait une accumulation de métabolites néfastes pour la voie de l'insuline dans les myocytes [33].

En condition basale, l'activité du glycogène synthase est altérée chez les sujets diabétiques de type 2 et la capacité de l'insuline à l'activer est également réduite. L'activation du glycogène synthase par l'insuline est également diminuée [32].

Dans le muscle squelettique d'individus diabétiques de type 2, la diminution de l'activité insulino-régulée d'une enzyme clé de la glycolyse, la pyruvate déshydrogénase (PDH), est associée à une augmentation du turnover et de l'oxydation des acides gras qui pourraient, selon le cycle de Randle, inhiber l'activité de la PDH et donc l'oxydation du glucose [32].

L'accumulation de lipides au sein du muscle squelettique fait partie des mécanismes clés de l'insulino-résistance. En effet, plusieurs études ont permis de montrer que la diminution de l'oxydation des acides gras, elle serait en grande partie responsable de l'accumulation des triglycérides dans le muscle squelettique est corrélée au développement de l'insulinorésistance musculaire.

➤ ***L'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux.***

Au niveau de l'adipocyte, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques des acides gras libres, qui stimulent la néoglucogénèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée hépatique. Une hausse de la concentration plasmatique d'acides gras libres (AGL), induit son utilisation comme substrat énergétique par le muscle squelettique au détriment du glucose. Ce mécanisme de compétition porte le nom de « mécanisme de Randle » et conduit à une réduction de

l'utilisation du glucose par les cellules musculaires en particulier le captage, le catabolisme et de sa mise en réserve sous forme de glycogène. Ce mécanisme est donc est une cause d'insulinorésistance [34]. L'accumulation lipidique intracellulaire hors adipocyte conduit à un état inflammatoire chronique de bas grade qui pourrait activer les médiateurs de l'inflammation tels que PKC, IKK β et JNK, vues précédemment et ainsi inhiber la voie de signalisation de l'insuline, cela conduit à une insulinorésistance non seulement dans les muscles mais aussi dans le foie et la cellule β -pancréatique.

En effet, le tissu adipeux est capable de synthétiser et sécréter une variété de molécules appelées adipokines, telles que la leptine, l'adiponectine et la résistine, auxquelles il convient d'ajouter un grand nombre de cytokines comme le tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) et l'interleukine-6. Par ailleurs, le TNF- α est un puissant inhibiteur de la signalisation insulinique. En effet, en se liant à son récepteur membranaire, le TNF- α provoque la phosphorylation sérine-thréonine des récepteurs insuliniques voisins réduisant la signalisation de l'insuline. L'IL-6 quant à elle inhibe la signalisation insulinique en augmentant l'expression des protéines SOCS (suppressor of cytokine signalling proteins), qui augmentent la dégradation des protéines IRS [35].

➤ *L'insulinorésistance au niveau hépatique.*

Le foie est le principal organe producteur de glucose à jeun, mais aussi utilisateur de glucose et il est soumis à l'influence des acides gras libérés par le tissu adipeux viscéral intra-abdominal. Les diabétiques de type 2 présentent à jeun, une production endogène de glucose élevée par rapport à la normale, résulte de l'augmentation du flux de la voie de la néoglucogenèse [36]. En effet, l'auto-régulation hépatique entre les différents flux, de la glycolyse, de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse ou de la glycogenèse, est altérée par l'insulinorésistance. L'altération du signal insulinique n'est pas la seule cause des modifications des flux puisque les acides gras libres contribuent également à augmenter la production hépatique de glucose en activant la néoglucogenèse par un effet allostérique à la fois sur la glucose-6-phosphatase et la glucokinase. En effet, les acyl-CoA seraient capables d'activer la glucose-6-phosphatase et inhiberaient la translocation et l'activité de la glucokinase. Par ailleurs, le glycérol en excès suite au défaut d'inhibition de la lipolyse est capté par le foie et est transformé en glucose par la voie de la néoglucogenèse dont l'enzyme clef est la phosphoénol pyruvate carboxykinase (PEPCK), dont la transcription et l'activité est induit par un excès en cortisol témoignant de l'installation d'une insulinorésistance hépatique.

Au niveau hépatique, les défauts d'oxydation des acides gras entraînent une surcharge métabolique par accumulation d'espèces lipidiques cytosoliques telles que le diacylglycérol (DAG), les céramides et les triglycérides. L'accumulation d'acides gras libres (AGL) dans le foie induit une inflammation intrahépatocytaire et une sécrétion de tumeur necrosis factor alpha (TNF- α) et d'interleukin 6, cytokines inflammatoires systémiques. Le TNF- α auto-entretient l'insulinorésistance en empêchant l'insuline d'inhiber la lipolyse adipocytaire [35].

Au niveau hépatique on retiendra principalement une élévation de la production hépatique de glucose, une diminution de la synthèse de glycogène et une augmentation de la synthèse de triglycérides. A ce jour, l'origine de ces dysfonctionnements hépatiques qui surviennent avec l'insulinorésistance n'est pas totalement élucidée. Toutefois, une altération du fonctionnement mitochondrial est probable.

L'ensemble de ces événements va conduire à une augmentation de la glycémie suivie d'une synthèse d'insuline plus élevée qui va compenser l'insulino-résistance dans les premiers stades de la maladie. Progressivement, l'hyperinsulinémie ne va plus contrecarrer l'effet de l'insulino-résistance, on sera donc en présence d'une hyperinsulinémie associée à une hyperglycémie caractéristique du diabète de type 2.

IV-2-3. Altérations de l'insulinosécrétion.

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabètes. Elles apparaissent tôt dans l'histoire du diabète de type 2, dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun (IFG) et l'intolérance au glucose (IGT), et chez les parents au premier degré de patients atteints de diabète de type 2.

Son origine est probablement génétique, comme le suggère l'existence d'une hypoinsulinémie observée chez des sujets normoglycémiques, mais parents au premier degré de du diabète de type 2 et/ou congénitale. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de l'agression radicalaire, conséquence de la glucotoxicité et de la lipotoxicité. Ces altérations fonctionnelles de l'insulinosécrétion, se déclinent en cinq rubriques regroupées sous le terme de dysfonction insulaire [37].

IV-2-3-a. Anomalies de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline.

L'insuline, comme de nombreuses hormones, est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, elle suit à la fois des pics de périodicité rapides toutes les 5 à 10 minutes, directement dépendantes d'une propriété intrinsèque des cellules β des îlots de Langerhans (type pacemaker) et des oscillations plus amples et plus lentes, toutes les 60 à 120 minutes, résultat des mécanismes de rétrocontrôle de la boucle de régulation glucose-insuline (Figure 14) [38]. Cette libération pulsatile de l'insuline est en corrélation avec les oscillations des concentrations intracytosoliques de Ca^{2++} qui contrôlent l'exocytose des vésicules d'insuline.

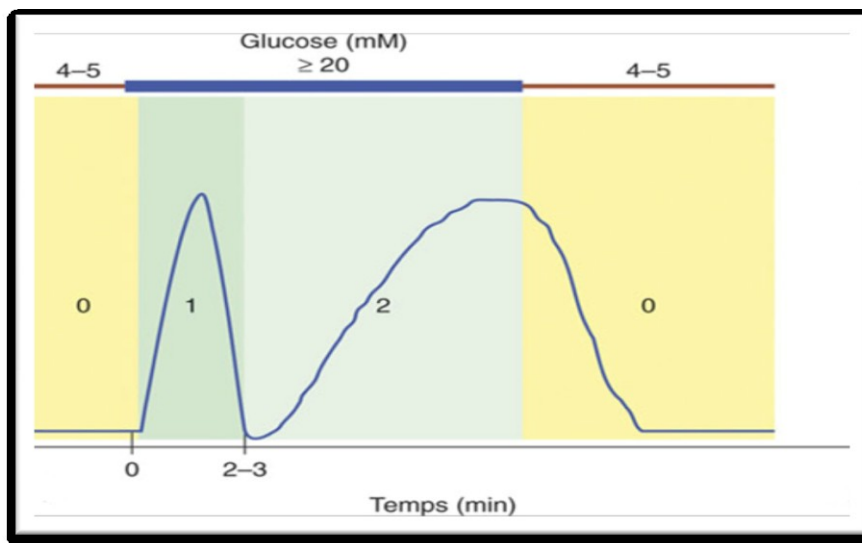


Figure 14 : Sécrétion d'insuline en réponse à un stimulus constant de glucose. 0 : basal et retour au basal, 1 : première phase de sécrétion rapide et transitoire, 2 : seconde phase qui dure tant que le stimulus reste appliqué [38].

Ce caractère oscillatoire pourrait avoir un effet protecteur en limitant les risques de surcharge calcique de la cellule et ainsi éviter le déclenchement de signaux d'apoptose de celle-ci en cas de concentrations élevées et prolongées de Ca^{2+} .

Or, plusieurs études ont montré que ces oscillations contribuent à optimiser les mécanismes de régulation glycémique : les oscillations rapides sont plus efficaces pour inhiber le débit glucosé hépatique, tandis que les oscillations ultradiennes semblent bien être plus actives pour stimuler l'utilisation tissulaire du glucose [26] [39].

Au cours du diabète de type 2, les deux types d'oscillations sont altérés, avec une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline. Celui-ci entraîne des concentrations intracytosoliques élevées de manière prolongée en Ca^{2++} provoquant un effet

délétère pour la cellule β pancréatique. Ces anomalies sont déjà présentes au stade de l'intolérance au glucose et chez les apparentés du premier degré non hyperglycémiques.

IV-2-3-b. Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion.

Chez les sujets normoglycémiques, la réponse insulinaire à une stimulation glucosée intraveineuse, revêt un aspect biphasique, avec une phase précoce qui s'inscrit de manière abrupte 3 à 5 min après le début de la stimulation et dure 10 min, suivie d'une phase tardive, marquée par une ascension plus lente et progressive de l'insulinémie, et qui dure le temps de la perfusion de glucose (Figure 15) [39].

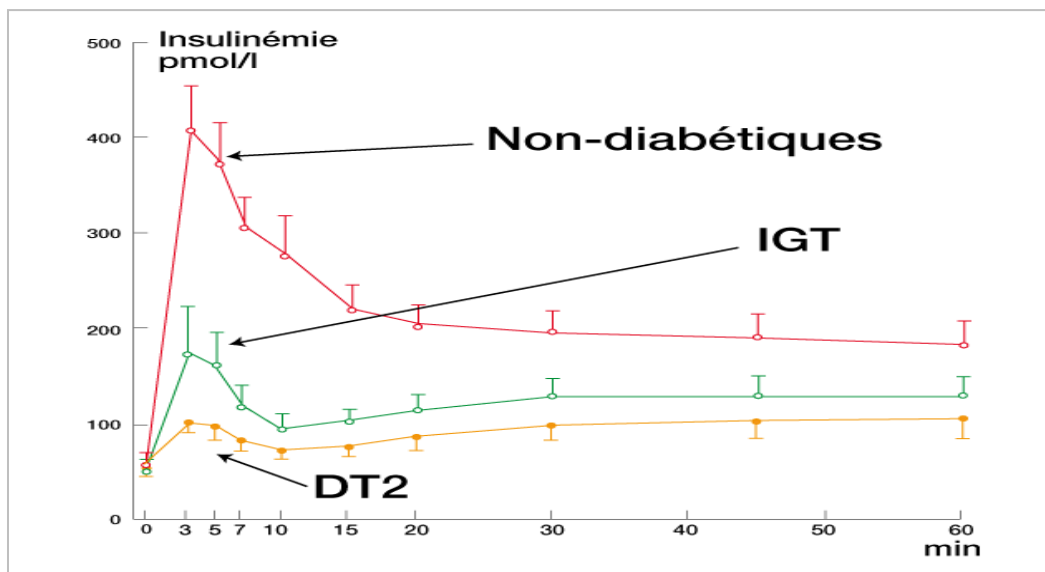


Figure 15: Phase précoce de l'insulinosécrétion après administration intraveineuse de glucose chez des non-diabétiques, des intolérants au glucose (IGT) et des diabétiques de type 2 (DT2) [39].

Dans le diabète type 2, le pic précoce de l'insulinosécrétion est disparu dès que la glycémie à jeun excède 1,15 g/l. Par ailleurs, la phase tardive est réduite et retardée et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie (Figure 15) [39]. Bien que ce soit la deuxième phase qui rend compte de la plus grande partie de l'insuline sécrétée, le pic précoce de l'insulinosécrétion a un rôle pivot dans le passage de l'état de jeûne à l'état nourri en permettant l'inhibition de la production hépatique de glucose, la suppression de la lipolyse et la préparation des cellules cibles à l'insuline. Comme précédemment, ce dysfonctionnement va se développer précocement et marque un risque élevé d'évolution vers le diabète type 2 [39].

IV-2-3-c. Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion.

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule β pancréatique à partir d'une prohormone nommée proinsuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C.

Les diabétiques de type 2, présentent des anomalies de la maturation de l'insuline, ayant comme conséquences principales, d'une part une insulinopénie à l'état basal et après charge en glucose et d'autre part un taux anormalement élevé de pro-insuline et pro-peptides immatures, 40 % sécrétés par la cellules β contre 5 % chez les témoins non diabétiques, ces excès induisant des artéfacts de dosage par la méthode radio-immunologique (IRMA), utilisée dans le passé qui a longtemps laissé penser à tort que le diabète de type 2, était associé à un état d'hyperinsulinisme (Figure 16) [40]. Sans compter que le nombre de cellules β est réduit de 20 à 40 %. Cette sécrétion excessive est elle aussi précoce mais spécifique au diabète de type 2, car elle est absente dans des états d'insulinorésistance primitive avec hyperinsulinémie réactionnelle comme l'obésité ou les troubles de la glycorégulation des hépatopathies (Figure 16) [26] [39].

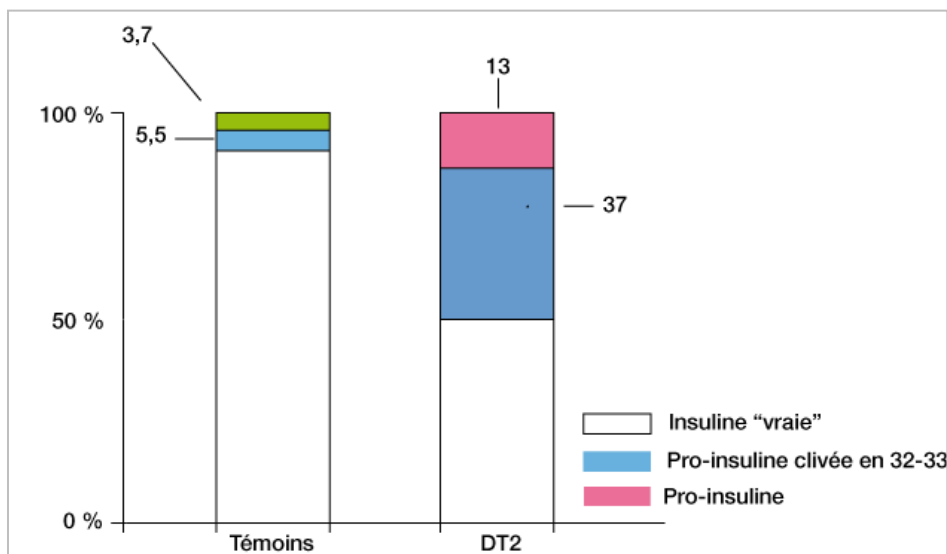


Figure 16 : Proportion anormalement élevée de pro-insuline et de pro-peptides (pro-insuline clivée en 32-33) dans le diabète de type 2 (colonne de droite) vs des témoins non diabétiques (colonne de gauche) [39].

Le dosage spécifique de l'insuline et de ses précurseurs par méthode immunoradiométrique (IRMA) a permis de montrer sans ambiguïté le déficit patent de l'insulinosécrétion au cours du diabète type 2.

IV-2-3-d. Anomalies évolutives de l'insulinosécrétion.

Chez le sujet diabétique de type 2, l'insulinosécrétion est caractérisée par sa réduction graduelle dans le temps et son tarissement programmé, ainsi qu'à une réduction de la masse des cellules β de 20 à 40 %. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré que la capacité résiduelle d'insulinosécrétion de diabète de type 2, soumis au régime seul déjà réduite de 50 % à l'entrée dans l'étude, s'abaisse encore de 15 % après une durée de suivi de 6 ans (Figure 17) [39].

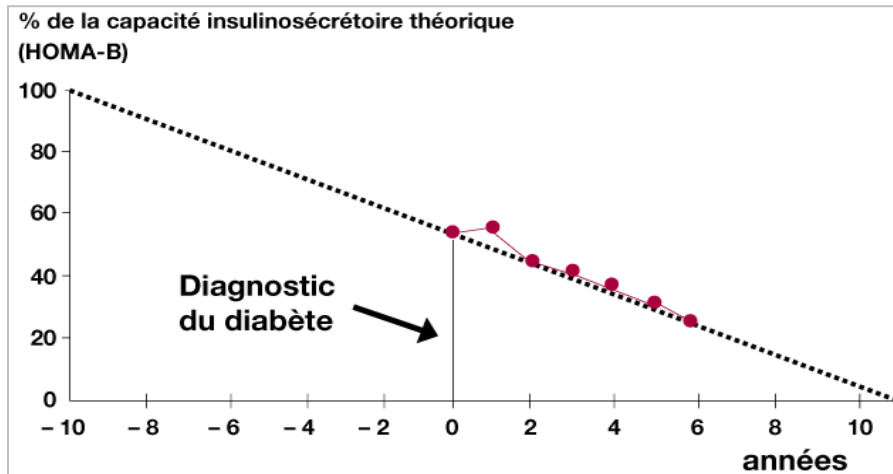


Figure 17 : Évolution de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2 [39].

Il n'est pas impossible toutefois que cette défaillance ne soit tout simplement acquise et liée à la durée et à l'intensité de l'insulinorésistance qui la précède et qui épuiserait le pancréas. On peut estimer que le début réel du diabète remonterait à 10 ans avant le diagnostic et que le passage à l'insulinorequérance surviendrait 10 à 12 ans après celui-ci. Ces données suggèrent que la mort programmée des cellules β du diabétique de type 2 s'étend sur une période de 20 à 25 ans [41].

Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer la défaillance progressive de la fonction cellulaire β pancréatique et la réduction de l'insulinosécrétion avec le temps, notamment les concepts de glucotoxicité et la lipotoxicité [42]. Une hyperglycémie chronique modifie l'expression de certains gènes impliqués dans la différenciation et la prolifération des cellules β et peut induire leur mort par apoptose, elle aurait aussi un effet néfaste sur les cellules β car elle augmenterait la formation de produits terminaux de la glycation des protéines. Ainsi, l'exposition chronique de la cellule β à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose.

IV-2-3-e. Phénomène de compensation de l'insulinorésistance par le pancréas.

Dans des conditions physiologiques, en dehors de toute susceptibilité au diabète de type 2, la cellule β augmente sa production d'insuline en fonction des besoins et pour compenser la réduction de ces effets, permet de maintenir la glycémie à un niveau normal. Il existe de fait une relation hyperbolique entre insulinosécrétion et insulinosensibilité chez des sujets non diabétiques, c'est le phénomène de compensation de l'insulinorésistance par la cellule β afin de maintenir la normoglycémie (Figure 18) [31] [26].

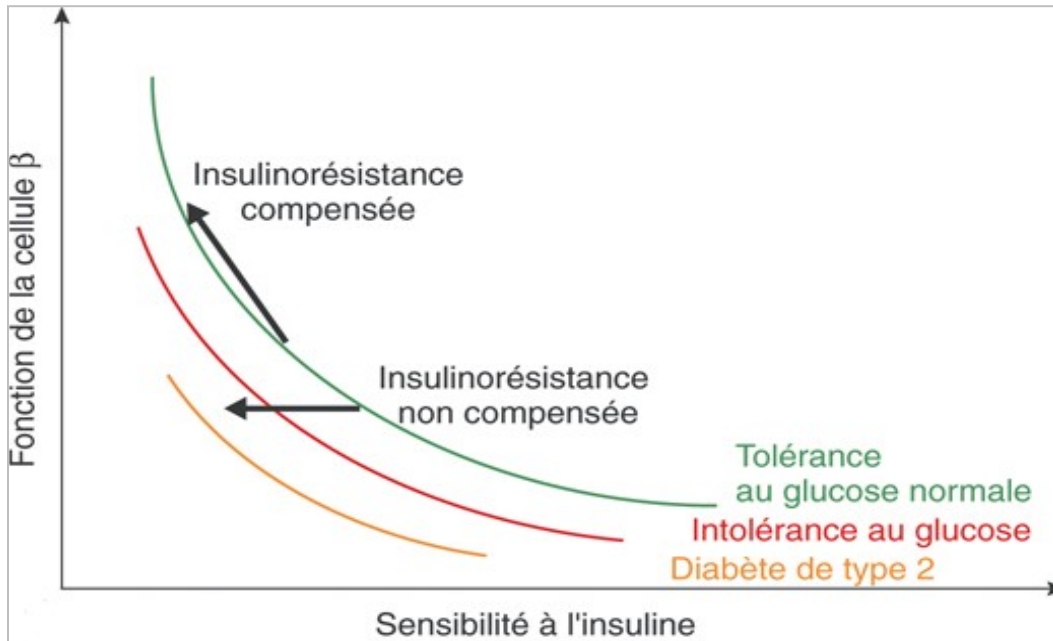


Figure 18 : Relation entre insulinosécrétion et insulinosensibilité [31].

Si la compensation est absente ou simplement incomplète, la glycémie s'élève progressivement. Il apparaît d'abord une simple hyperglycémie modérée à jeun (1,10 à 1,25 g/l) ou une intolérance au glucose, puis basculement dans le diabète de type 2 proprement dit, lorsque les cellules β ne sont plus capables de compenser l'insulinorésistance des tissus est alors trop importante (Figure 18). L'incapacité de la cellule β à ajuster sa sécrétion à des besoins plus élevés rend compte des anomalies de la tolérance au glucose observées dans le contexte physiologique du vieillissement ou de celui de la grossesse.

V. Complications du diabète.

Le diabète de type 1 et celui de type 2 partagent les mêmes complications chroniques, qui en font toute la gravité potentielle. Cependant, les diabétiques de type 2 ont un risque beaucoup plus grand de développer des complications cardiovasculaires car, du fait de leur surcharge pondérale, ils associent extrêmement fréquemment une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie. Les complications chroniques comprennent les atteintes des artères de petit calibre (microangiopathie) et celles des artères de plus gros calibre (macroangiopathie) (Figure 19) [1].

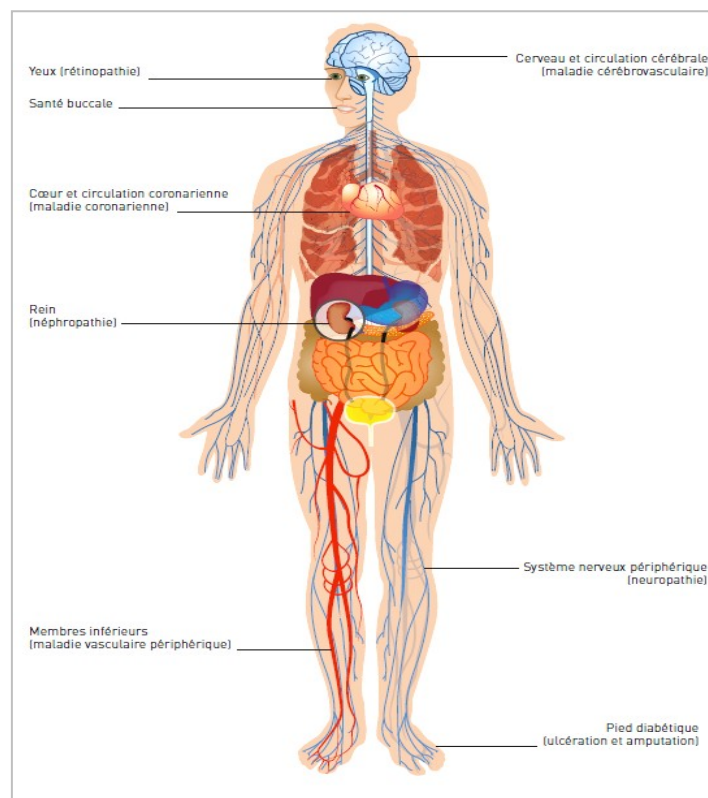


Figure 19 : Les principales complications du diabète [1].

La microangiopathie, spécifique du diabète, peut léser les artères rétiniennes (rétinopathie diabétique), le néphron (néphropathie diabétique) et les nerfs (neuropathie périphérique et neuropathie végétative). La macroangiopathie, dont l'expression clinique est la même pour tous les facteurs de risque cardiovasculaires, comprend principalement l'atteinte des coronaires (risque d'angor et de syndrome coronarien aigu), des artères carotidiennes à destination cérébrale (risque d'accident ischémique transitoire et d'accident vasculaire cérébral) et des artères périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, avec risque de claudication intermittente et de troubles trophiques).

V-1. Complications métaboliques.

V-1-1. Acidocétose diabétique.

L'acidocétose diabétique est la conséquence d'un déficit absolu ou relatif en insuline, qui associée à l'augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, hormone de croissance [growth hormone (GH)] et cortisol), déclenche une cascade métabolique responsable d'une hyperglycémie, d'une diurèse osmotique à l'origine de pertes hydrosodées majeures et d'une production de corps cétoniques plus ou moins importante. Elle se rencontre principalement chez le diabétique de type 1, mais peut s'observer dans 10 à 15 % des cas lors du diabète de type 2 (Figure 20) [43] [44].

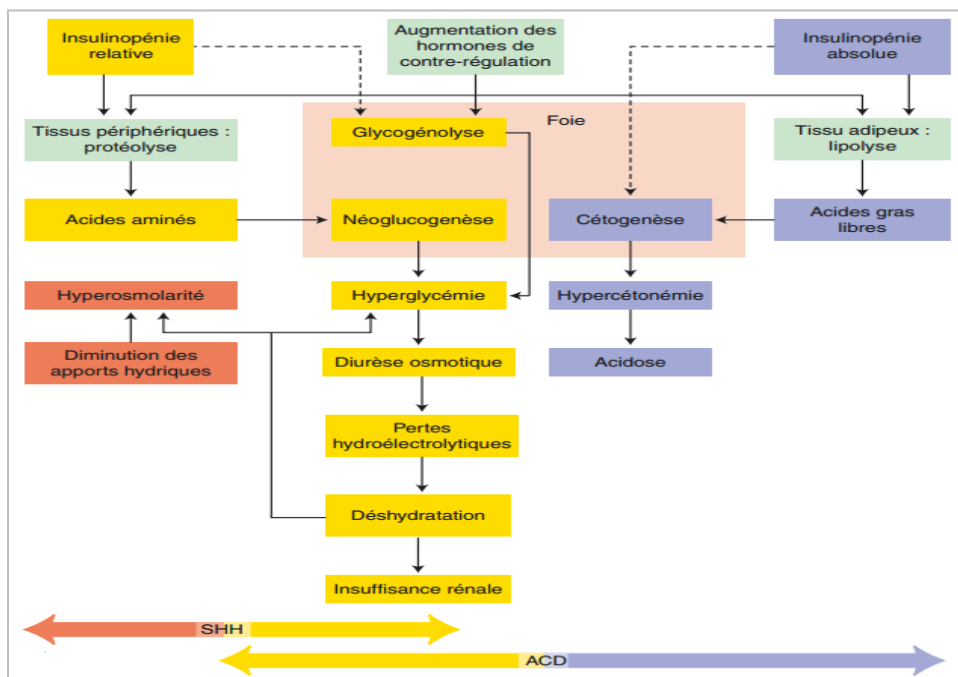


Figure 20 : Mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'acidocétose diabétique (ACD) et du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SSH) [44].

D'une part, la carence en insuline va entraîner une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, de la glycolyse et des hormones de la contre-régulation. S'ajoute une élévation de la cortisolémie qui va stimuler la protéolyse et fournir des acides aminés glucoformateurs (précurseurs de la néoglucogenèse), une hyperglycémie se crée. L'hyperglycémie, va elle même entraîner une glycosurie, une diurèse osmotique et une déshydratation qui vont l'entretenir. Le sujet va donc présenter les signes d'un syndrome polyuro-polydipsique, voir des crampes nocturnes et des troubles visuels.

D'autre part, la combinaison d'une insulino-pénie absolue et d'une augmentation des catécholamines, du cortisol et de la GH vont déclencher la céto-genèse par l'intermédiaire d'une stimulation du catabolisme lipidique : le tissu adipeux libère, à partir des triglycérides et sous l'action de la lipase, des acides gras libres (AGL) seront oxydés dans le foie aboutissant à la formation de corps cétoniques (Figure 20) [44] [45]. La déshydratation va réduire l'élimination de ces composés acides, contribuant à l'installation d'une acidose métabolique.

L'acidose va se traduire cliniquement par une hyperventilation, une haleine à l'odeur caractéristique d'acétone et une intensification de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), voir de troubles de la conscience (seulement 10% des patients) [45].

Sur le plan biologique, on observe :

- ❖ Une hyperglycémie franche (≥ 2.5 g/l).
- ❖ Une acidose métabolique avec effondrement du pH et des ions HCO_3^- .
- ❖ Des corps cétoniques plasmatiques élevés et une cétonurie.
- ❖ Des perturbations métaboliques.

➤ **Traitement de l'acidocétose :**

Le traitement d'une acidocétose doit se faire dans un service habitué à cette prise en charge. Il fait appel à :

- ❖ Une insulinothérapie par intraveineuse en continue.
- ❖ Une réhydratation progressive et administration de solutions de bicarbonate.
- ❖ Une correction des désordres hydroélectrolytiques.

➤ **Prévention**

Pour éviter l'apparition d'une acidocétose, le patient diabétique doit Savoir : reconnaître les situations à risque de cétoacidose : infections, traumatismes physique ou psychologique, tout épisode médical ou chirurgical intercurrent. Reconnaître les manifestations cliniques précoces de cétoacidose : polyurie, polydipsie, hyperglycémie, nausées, vomissements, polypnée, douleurs abdominales et troubles de la conscience. Surveiller régulièrement sa glycémie, rechercher la présence de corps cétoniques dans ses urines dès qu'elle s'élève au-delà de 2.5 g/L et savoir adapter ses doses d'insuline en fonction de la glycémie et de la cétonémie/cétonurie.

V-1-2. Coma hyperosmolaire.

Le coma hyperosmolaire, se retrouve lui, essentiellement chez les personnes diabétiques de type 2, concernant le plus souvent des malades âgés et se définit comme une forme grave de décompensation de ce type de diabète. Il survient lors de l'association d'une hyperglycémie (lors d'une infection, d'un traitement médicamenteux associé...) et d'une déshydratation majeure entraînant des troubles de la conscience, en l'absence d'acidose et de cétonémie.

Comme pour la cétoacidose, il existe un déficit en insuline relative parallèlement à une augmentation du taux d'hormone de contre-régulation. Ces effets entraînent une diminution de la sensibilité périphérique au glucose et une stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique (Figure 20) [44]. Au cours de cette décompensation hyperosmolaire, l'hyperglycémie apparaît prédominante sur la cétoacidose qui reste modérée. La persistance d'un faible niveau d'insulinémie (insulinopénie relative) est probablement la raison principale pour laquelle la décompensation du diabète s'exprime de cette façon, si l'insulinémie ne parvient pas à contrôler l'hyperglycémie produite par la néoglucogenèse, elle est suffisante pour limiter le recours à la lipolyse et donc la cétoacidose [46].

L'absence de cétoacidose et d'acidose métabolique expliquent la longueur de la phase d'installation de plusieurs jours et l'intensité de la déshydratation. Le patient évolue d'une asthénie progressivement intense vers une altération constante, voir profonde de la conscience, observable par un état de torpeur allant jusqu'au coma profond de mauvais pronostic au fil de la déshydratation. Cette dernière quant à elle, peut se traduire par une perte de poids importante, souvent associée à une hyperthermie, une hypotension, pouvant évoluer en collapsus cardiovasculaire puis un état de choc (Annexes 1) [218].

Sur le plan biologique, on observe [46] :

- ❖ Une hyperglycémie majeure supérieure à 6 g/L (N : 0.7 à 1 g/L).
- ❖ Une hypernatrémie supérieure à 155 mmol/L (N : 135 à 145 mmol/L) [80].
- ❖ L'osmolalité est élevée, supérieure ou égale à 320 mOsm/kg pour une normale inférieure à 290 mOsm/kg.

En revanche, le pH est a priori normal car il n'y a pas d'acidose métabolique (pH supérieur ou égal à 7,30).

➤ **Traitement du coma hyperosmolaire :**

La prise en charge d'un coma hyperosmolaire relève d'un service de réanimation. La priorité est la correction rapide de l'hypovolémie et la prévention du collapsus. La réduction de l'hyperosmolalité et de l'hyperglycémie survient dans un deuxième temps par correction lente du déficit hydrique, puis de façon générale, surviendra le traitement de la cause déclenchant et la prévention des complications [46] [47].

- ❖ Réhydratation initialement intense puis plus progressive d'abord par du sérum physiologique à 0.9 % puis par du glucosé 5 %. En cas de collapsus, il faut avoir recours aux solutés de remplissage de type macromolécules et à l'administration d'agents dopaminergiques.
- ❖ Insulinothérapie en perfusion intraveineuse continue par seringue électrique. Les débits sont moindres que ceux utilisés dans l'acidocétose.
- ❖ Héparinothérapie à dose préventive est nécessaire en l'absence de toute contre-indication (hémorragie digestive...).
- ❖ Les mesures de prévention contre la sécheresse buccale (compresses humides, soins de bouche) et conjonctivale (collyre ou gel ophtalmiques) ainsi que la lutte contre l'obstruction bronchique sont indispensables.

V-1-3. Hypoglycémie.

L'hypoglycémie correspond à une baisse anormale du glucose sanguin. On la définit par une glycémie inférieure ou égale à 0,6 g/L (soit 3,3 mmol/L), associée à une symptomatologie évocatrice [48].

Les causes sont multiples et variées, elle peut survenir : chez les patients diabétiques traités par insulinothérapie, le plus souvent la conséquence d'une injection trop importante ou inadaptée d'insuline ou d'une injection accidentelle endoveineuse d'insuline, lors d'une erreur diététique avec absorption inadéquate de glucide, d'effort physique inhabituel, chez certains patients traités par des antidiabétiques oraux tels que les sulfamides, les glinides souvent dues à l'utilisation à des doses trop importantes ou potentialisation par une insuffisance hépatique ou rénale ou encore des interactions médicamenteuses tels que sulfamides antibactériens, antivitamin K, anti-inflammatoires [49] [44].

Les signes cliniques sont nombreux et polymorphes, on les classe en deux groupes distincts selon leur mécanisme d'apparition (Annexes 1) [49] [44] [218] :

- Les symptômes neurovégétatifs résultent de l'activation du système nerveux autonome par la stimulation de centres hypothalamiques sensibles à l'hypoglycémie, tel que des tremblements des extrémités, de l'anxiété, sueurs, sensation de fatigue, faim, nervosité, pâleur des extrémités, du visage et des palpitations.
- Les symptômes neuroglycopéniques résultent de la souffrance du système nerveux central, se caractérisé par des difficultés de concentration, d'élocution, flou visuel, confusion, troubles de l'humeur, troubles psychiatriques, agitation, hallucinations et déficits neurologiques transitoires.
- **Traitement de l'hypoglycémie.**

Le traitement consistera à prendre en charge l'épisode aigu, sa cause et d'en prévenir les récurrences. Il repose sur l'apport de glucose où le mode d'administration dépend de l'état de conscience du patient [44].

- ❖ En l'absence de trouble de la conscience, un apport adapté en sucres d'action rapide par voie orale suivi de sucres d'absorption lente pour maintenir une normoglycémie et éviter une récurrence.
- ❖ En cas de trouble de la vigilance, perfusion intraveineuse lente de sérum glucosé de 30% suivie d'une perfusion de sérum glucosé à 10%.
- ❖ En cas de certitude d'un diabétique traité par insuline, injection sous-cutané ou intramusculaire de 1 mg de glucagon complété d'un apport glucidique par voie orale dès le retour à un état de conscience satisfaisant du patient. Le glucagon n'a pas d'action sur les hypoglycémies induites par l'alcool ou les sulfamides hypoglycémisants. Il peut au contraire entraîner une rechute hypoglycémique profonde par hypersécrétion secondaire d'insuline.
- ❖ En cas d'hypoglycémie provoquée par des sulfamides hypoglycémisants, une perfusion au sérum glucosé sur au moins 24 heures, sous surveillance médicale est impérative.

On comprend alors la nécessité de rappeler au patient d'avoir toujours des morceaux de sucre sur lui et d'informer son entourage sur les conduites à tenir en cas de malaise hypoglycémique.

V-1-4. Acidose lactique [50] [51].

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique liée à une accumulation d'acide lactique par surproduction ou défaut d'utilisation de ce métabolite intermédiaire. Elle se définit par un pH sanguin inférieur à 7,35 (N : 7.35 à 7.45), classiquement associé à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L (N : 0.5 à 2 mmol/L). Elle s'observe essentiellement chez le sujet sous antidiabétiques oraux de la famille des biguanides (metformine), lors du non-respect des contre-indications.

Plusieurs effets de la metformine peuvent aboutir à une accumulation de lactate. La cause principale résiderait dans l'inhibition de la néoglucogenèse à partir de différents substrats dont le lactate. De plus, la metformine augmente la production glycolytique de lactate au niveau intestinal. Finalement, l'hyperlactatémie serait le résultat couplé d'une baisse de son utilisation et d'une augmentation de sa production, désordres qui surviendraient à la faveur d'un surdosage ou d'une défaillance d'organe.

Le tableau clinique ne présente pas de particularités, on retrouve fréquemment un malaise, des myalgies, des douleurs abdominales, une anorexie, une dyspnée, une hypothermie, une hypotension par vasoplégie, une hyperventilation et des troubles du rythme.

➤ Traitement de l'acidose lactique.

La prise en charge médicale doit se faire en urgence. Le traitement consiste à corriger l'acidose et les troubles hémodynamiques, et à réaliser une épuration extra-rénale par hémofiltration continue utilisant un tampon bicarbonate pour éliminer l'acide lactique en excès, la metformine responsable et de contrôler la volémie.

La prévention repose avant tout sur le respect des contre-indications de la metformine (insuffisance rénale, hépatique, hypoxie, sujet très âgé) et le patient doit être informé des signes cliniques d'une acidose lactique et des conduites à tenir en cas d'examen radiologique avec opacification ou d'intervention chirurgicale (arrêt de metformine 48 heures avant et après).

V-2. Complications microvasculaires.

V-2-1. La rétinopathie.

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie avec atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiens. C'est l'une des plus fréquentes complications du diabète de type 1 et de type 2, elle reste dans les pays industrialisés, une des premières causes de cécité avant l'âge de 50 ans [52]. Environ 80% des patients qui vivent avec un diabète depuis 15 ans présentent des signes cliniques de rétinopathie et plus de 10% d'entre eux sont affectés par une perte de vision. En France, 35 à 40 % des personnes diabétiques sont atteintes d'une rétinopathie, soit environ 800 000 personnes. Parmi eux, 2 % perdent la vue et 10 % sont malvoyants [53].

Les éléments qui conditionnent le développement d'une rétinopathie sont la durée du diabète, après 20 ans d'évolution, environ 90 % des patients ont une rétinopathie diabétique et le mauvais équilibre glycémique, l'étude du DCCT (Diabète Control and Complications Trial) a démontré qu'un contrôle glycémique au long terme réduisait l'incidence de la rétinopathie diabétique de 27% et sa progression de 54 à 76% chez les diabétiques de type 1 [54]. Mais également l'hypertension artérielle, l'association à une pathologie rénale et le tabagisme. L'environnement hormonal de la puberté ou de la grossesse tend parfois à l'aggraver.

La pathogénie de la rétinopathie diabétique est complexe et secondaire à une anomalie bien définie, l'hyperglycémie chronique, mais les conséquences de celle-ci sur la rétine sont composites. L'excès chronique de glucose sanguin a des effets de nature variée, intriqués les uns avec les autres et leur enchaînement est mal connu. Les lésions cliniquement observables sont l'aboutissement de nombreux phénomènes coexistant (Figure 21) [52] [55].

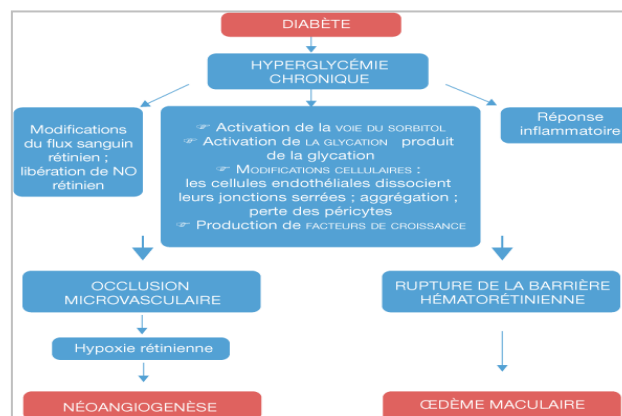


Figure 21 : Différents mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique. NO : monoxyde d'azote [55].

Les principaux mécanismes biochimiques impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique sont l'activation de la voie de l'aldose-réductase conduisant à l'accumulation intracellulaire de sorbitol. L'accumulation de produits avancés de la glycation, pourrait expliquer l'épaississement des membranes basales des capillaires rétiens et la rigidification des tissus par création de liaisons croisées entre protéines (cross-links). Le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie est la surproduction d'anion superoxyde, affectant la régulation du tonus vasculaire et favorisant la dysfonction endothéliale. Ainsi que l'activation du système rénine angiotensine, l'inflammation et la production de facteurs de croissance en particulier le vascular endothelial growth factor (VEGF) joue un rôle important dans la rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) puisqu'il est impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne, de plus stimule la néovascularisation [55] [56] [57].

La rétinopathie diabétique débute par des signes précoces tels que l'épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens, la disparition des cellules de la tunique externe des capillaires et des cellules endothéliales. Puis, apparaissent les microanévrismes, les hémorragies intra rétiennes et les exsudats. Elle se développe à bas bruit sans que le malade ne perçoive pendant longtemps aucun symptôme. C'est pourquoi tout malade diabétique doit être informé sur le risque de rétinopathie et éduqué sur la nécessité du dépistage des lésions rétiennes par l'examen systématique annuel du fond d'œil.

La rétinopathie diabétique peut être subdivisée en deux catégories : non-proliférative et proliférative.

La rétinopathie diabétique non proliférative se caractérise par une dilatation des vaisseaux ainsi que par quelques micro-anévrismes apparaissant comme de minuscules points rouges à l'examen du fond d'œil et de petites hémorragies au niveau de la rétine sont également observées (Figure 22A). Avec le temps, les micro-anévrismes et les hémorragies deviennent de plus en plus fréquents. La rétine est aussi de moins en moins approvisionnée en oxygène et en nutriments. En compensation, de nouveaux vaisseaux se forment à la surface de la rétine (néovascularisation) et on aboutit à la rétinopathie proliférante (Figure 22B). Les nouveaux petits vaisseaux qui se sont formés risquent de se rompre et de provoquer une hémorragie dans l'œil, que l'on appelle hémorragie intra-vitréenne. Dans les cas extrême, un décollement de la rétine peut se produire. Lorsque du sang ou du liquide s'accumulent dans la macula en raison de la perméabilité des vaisseaux qui les transportent, on parle d'œdème maculaire

(Figure 22C). Au fil du temps, l'œdème provoque des lésions des cellules visuelles et une baisse importante de l'acuité visuelle [56] [58].

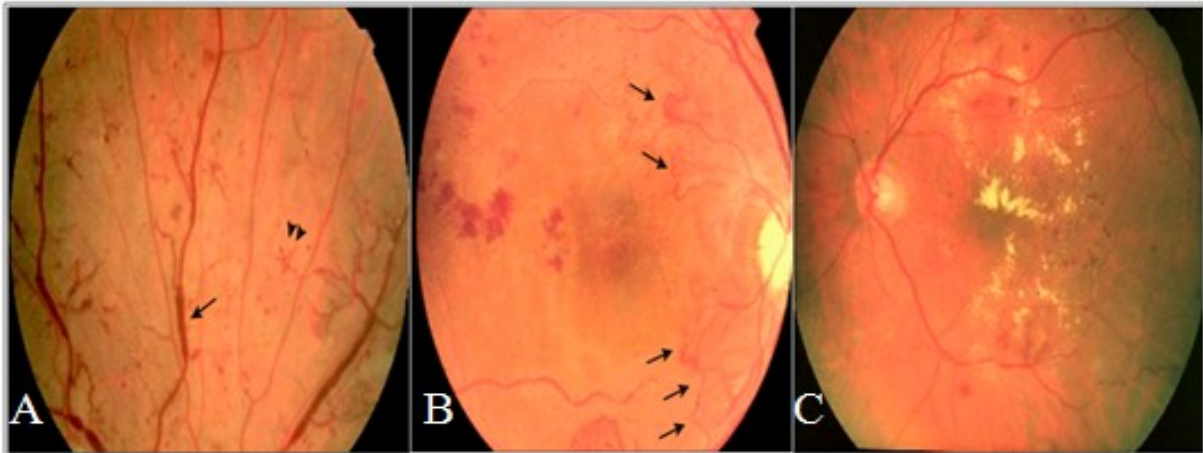


Figure 22 : Fond d'œil de rétinopathie diabétique. A : Rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Veines moniliformes (flèche) et anomalies microvasculaires intrarétiniennes (tête de flèche), témoignant d'une ischémie rétinienne très sévère. B : Rétinopathie diabétique proliférante sévère. Bouquet de néovaisseaux prépapillaires de grande taille (flèches). C : Œdème maculaire focal sévère, constitué de deux couronnes d'exsudats circinés pénétrant la région maculaire [56].

➤ **Traitement de la rétinopathie.**

Le traitement de la rétinopathie est d'abord préventif et repose avant tout sur le bon équilibre du diabète. En effet, l'équilibration stricte de la glycémie et de la tension artérielle, associée à une surveillance annuelle du fond d'œil, est le meilleur traitement préventif de la rétinopathie.

Le traitement curatif repose sur la photocoagulation panrétinienne (PPR) ou focale au laser. Cette technique, permet de détruit la néovascularisation et les tissus ischémiques de façon à limiter la stimulation de l'angiogénèse par des facteurs de croissance, est indiquée dans tous les cas de rétinopathie proliférante. Un traitement par laser est également indiqué pour les personnes atteintes d'œdème maculaire [61] [53]. Dans ce cas, les rayons laser ciblent la zone de la macula dans le but de détruire les anomalies responsables de l'œdème.

Le traitement chirurgical, la vitrectomie est réservé aux personnes atteintes d'une rétinopathie proliférante compliquée d'hémorragie intra-vitréenne ou d'un décollement de la rétine. Cette intervention a comme objectif premier d'enlever le sang et les tissus fibreux dans la cavité vitréenne qui causent une traction sur la rétine et qui pourraient mener à son détachement et si nécessaire à recoller la rétine [61] [59].

Plus récemment, des thérapies pour inhiber l'action du VEGF ont été développées, dont le Ranibizumab (Lucentis®), commercialisé en injection intravitréenne, pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, démontrant une efficacité jusqu'alors inégalée. Ils ont l'avantage de ne pas générer d'hypertonie oculaire ni de cataracte, mais ont une durée d'action plus courte, imposant des injections répétées augmentent les risques d'infection et de toxicité systémique [59] [60].

V-2-2. La néphropathie.

La néphropathie diabétique est définie par une atteinte rénale avec protéinurie persistante, est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète, car elle expose au double risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité cardiovasculaire. Elle concerne à la fois le diabète de type 1 et de type 2, mais l'évolution de la maladie est sensiblement différente dans ces deux cas : le diabète de type 2 fait redouter l'insuffisance rénale en premier lieu, alors que la néphropathie diabétique du type 1 a surtout un mauvais pronostic cardio-vasculaire.

Le diabète s'est hissé à la première place des causes d'insuffisance rénale chronique terminale dans les pays industrialisés, représentant 44 % des causes d'insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis et 22,9 % en France en 2008 [62]. En France, en 2006, 31 % des patients incidents en dialyse étaient atteints d'un diabète de type 2 et seulement 4 % d'un diabète de type 1 [63]. Aujourd'hui le diabète de type 2 est la première cause d'entrée en dialyse. En 2011, 49 % des nouveaux patients nécessitant une dialyse étaient diabétiques. Parmi eux, seulement 6 % étaient des sujets diabétiques de type 1 et donc 94 % étaient des diabétiques de type 2.

La pathogénèse de la néphropathie diabétique est complexe et n'est pas encore totalement élucidée. Plusieurs mécanismes sont impliqués : modifications hémodynamiques, prédisposition génétique, anomalies sur les voies métaboliques du glucose et l'hyperglycémie chronique telle que discutée plus haut. Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie chronique amène l'insuffisance rénale sont complexes, intriqués et souvent incertains.

La néphropathie diabétique débute précocement par une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie) de 30 à 300 mg par jour, témoin initial de l'atteinte glomérulaire avec une progression de 2,8 % par an vers une macroprotéïnémie puis, à un taux annuel de 2,3 %, vers une insuffisance rénale, selon les données de l'étude UKPDS [64].

L'histoire naturelle du développement de la néphropathie diabétique, a été décrite par Mørgensen d'un point de vue histologique et biologique en trois phases et cinq stades (Figure 23) [65] :

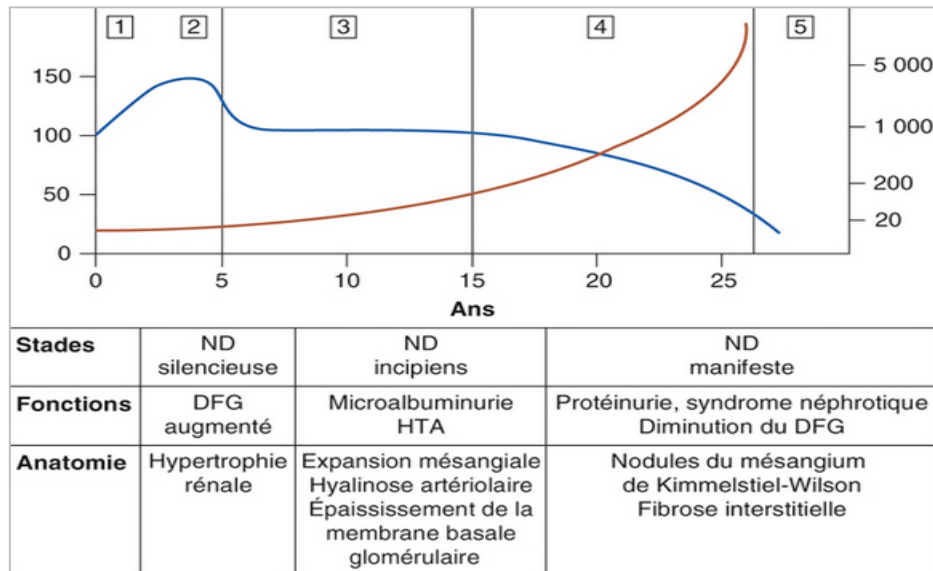


Figure 23 : Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. ND : néphropathie diabétique, DFG : débit de filtration glomérulaire, HTA : hypertension artérielle. 1 à 5 : 5 stades de la néphropathie diabétique [65].

- **Stade 1 ou néphropathie fonctionnelle** : caractérisé par l'augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 20 % à 40 %, associé à une augmentation de la taille et du poids des reins d'environ 20 %. A ce stade la pression artérielle (PA) et la protéinurie sont normales. Ces anomalies sont réversibles avec l'instauration de l'insulinothérapie et la normalisation des glycémies.
- **Stade 2 ou néphropathie silencieuse** : elle survient 2 à 5 ans plus tard. Elle peut durer plusieurs années. L'examen histologique montre un épaississement de la membrane basale glomérulaire, augmentation du diamètre glomérulaire (hypertrophie glomérulaire), augmentation du nombre des cellules mésangiales et de leur taille (expansion mésangiale) sans traduction clinique. Le DFG est élevé ou normal, la tension artérielle et la protéinurie sont normales.
- **Stade 3 ou néphropathie incipiens (débutante)** : défini par une microalbuminurie permanente comprise entre 20 et 200 µg/min ou 30 à 300 mg/24 heures. Elle survient après 6 à 15 ans de diabète. La PA est élevée. Les reins sont augmentés de volume et le DFG reste normal. Sur le plan histologique apparaît un épaississement de la membrane

basale glomérulaire et une expansion mésangiale. C'est donc considéré comme le tournant crucial de la maladie, c'est à ce stade qu'il faut agir par traitement pharmacologique pour ralentir l'évolution voire faire régresser la néphropathie.

- **Stade 4 ou néphropathie clinique** : il apparaît une protéinurie permanente dépassant 500 mg/24 heures, elle détectable par les simples bandelettes réactives. Le risque majeur est son évolution progressive tout en perdant sa sélectivité pour se compliquer chez certains patients d'un syndrome néphrotique et insuffisance rénale terminale, s'installe 5 à 10 ans après la protéinurie et progresse à un rythme dépendant de la qualité du traitement antihypertenseur. Les lésions histologiques sont représentées par des lésions de glomérulosclérose nodulaire. Diminution de la filtration glomérulaire, l'hypertension artérielle est supérieure à 140/90 mmHg.
- **Stade 5 ou insuffisance rénale terminale** : il est atteint en moyenne 5 à 20 ans après l'apparition de la protéinurie. Il est marqué par l'existence d'une protéinurie massive pouvant être responsable d'un syndrome néphrotique et d'une hypertension artérielle sévère. La filtration glomérulaire décroît inexorablement, inférieure à 10 ml/min. Au niveau des anomalies histologiques, les lésions de glomérulosclérose s'associent à des lésions de hyalinose des artéioles afférente et efférente, de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire.
- **Traitement de la néphropathie.**

Le traitement repose tout d'abord sur une stratégie combinée visant à contrôler à la fois la glycémie, la pression artérielle, le bilan lipidique dès le début du diabète et la microalbuminurie. La maîtrise de l'hyperglycémie, surtout efficace au cours des premiers stades de la néphropathie. La microalbuminurie est la cible la plus importante dans la mesure où il a été démontré que sa normalisation était associée à un déclin de la fonction rénale trois fois moindre que lorsqu'elle progressait au stade de macroprotéinémie. Le traitement de l'hypertension est également important, repose principalement sur l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) pour ses effets hypotenseur néphroprotecteur.

Il est fondamental d'identifier précocement l'altération de la fonction rénale par un dosage annuel de la créatinine et de la microalbuminurie afin de proposer une prise en charge intensifiée et corriger tous les autres facteurs de risque [65] [66].

Malgré les progrès de prise en charge des patients présentant une néphropathie diabétique, un grand nombre d'entre eux et surtout des diabètes de type 2 arrivent au stade d'insuffisance

rénale terminale. Les possibilités de traitement substitutif sont alors les mêmes que pour les autres causes d'insuffisance rénale : l'hémodialyse la plus utilisée, généralement initiée lorsque la clairance de la créatinine est de 8 à 15 ml/min, la dialyse péritonéale est actuellement une méthode de substitution bien acceptée et de nombreux patients peuvent survivre grâce à cette méthode durant plusieurs années (5 à 10 ans), et la transplantation est la meilleure alternative de prise en charge. Or la survie des patients diabétiques de type 1 et 2 est meilleure après transplantation rénale que celle des patients diabétiques dialysés [66].

V-2-3. La neuropathie.

La neuropathie diabétique est une complication dégénérative du diabète qui se définit par la présence de symptômes et/ou de signes d'altération nerveuse périphérique, après exclusion des autres causes de neuropathies. Sur le plan physiopathologique, elle correspond à une lésion des fibres nerveuses parfois fonctionnelle, le plus souvent anatomique, ces lésions évoluent sur un mode progressif. Il s'agit d'une démyélinisation segmentaire des axones et une atteinte des cellules de Schwann avec des dépôts lipidiques. Sa prévalence augmente avec la durée d'évolution du diabète, serait d'environ de 7 % lorsque le diabète remonte à moins de 1 an, à 50 % après une durée de 25 ans.

Comme pour la rétinopathie, l'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux mais il peut exister des neuropathies sans rétinopathie. En fait, la physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe et fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa-nervorum.

L'expression clinique est multiple car les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) que le système nerveux autonome (neuropathie autonome ou végétative). On distingue les polyneuropathies diabétiques sensitivomotrices symétriques longueur-dépendantes, les neuropathies végétatives, les neuropathies focales et multifocales [67] [68].

➤ Les polyneuropathies.

Les polyneuropathies diabétiques sensitivomotrices longueur-dépendantes sont les plus fréquentes (80%) et le plus souvent asymptomatique. Les troubles débutent et prédominent au niveau des pieds, par atteinte de la partie distale des fibres les plus longues (longueur-

dépendant), puis les déficits sensitifs se rapprochent de la racine des membres inférieurs du fait de la dégénérescence de fibres de plus en plus courtes. Ensuite les troubles atteignent les membres supérieurs, à leur partie distale au bout des doigts, jusqu'à s'étendre progressivement sur les avant-bras puis les bras. L'évolution des polyneuropathies diabétiques longueur dépendantes ne se fait jamais vers l'amélioration, au mieux elles restent stables. Des complications sérieuses peuvent survenir au cours de cette neuropathie, en particulier d'hyperesthésie cutanée, d'allodynie, de pénibles impressions de brûlures spontanées et des troubles trophiques aggravés par les troubles circulatoires distaux (maux perforants plantaires, ostéoarthropathies nerveuses, fractures...).

➤ ***La neuropathie focale et multifocale.***

Les neuropathies diabétiques focales et multifocales sont beaucoup plus rares. Elles sont l'apanage de diabétique après 40-50 ans. On peut distinguer différentes atteintes : Au niveau des membres inférieurs, sont caractérisées par des douleurs, une perte de sensibilité, un déficit moteur proximal et une amyotrophie quadricipitale uni- ou bilatérale. Ces douleurs sont tenaces, s'exacerbent la nuit, sont insomniantes et déprimantes. Le patient a des difficultés croissantes à monter les escaliers et à marcher du fait du déficit du psoas et du quadriceps. Dans certains cas, la station debout sans aide devient impossible car le genou n'est plus verrouillé en extension. Le tableau s'aggrave sur plusieurs semaines puis se stabilise et les douleurs ont tendance à s'estomper progressivement.

Au niveau des membres supérieurs, l'atteinte est très rare. Comme les atteintes des nerfs du tronc et les nerfs crâniens qui sont assez fréquemment, pour les nerfs moteurs oculaires, mais plutôt exceptionnel au niveau facial. Or l'évolution des paralysies oculomotrices diabétiques est spontanément favorable en quelques semaines ou mois.

➤ ***La neuropathie végétative.***

L'atteinte du système nerveux autonome, encore appelée dysautonomie diabétique, est une des particularités de la neuropathie diabétique. Elle touche de nombreux systèmes et organes et peut mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte cardiovasculaire peut entraîner, une hypotension orthostatique sans variation de la fréquence cardiaque, absence de douleurs de l'angor et IDM. L'atteinte digestive se manifeste, par une gastroparésie le plus souvent asymptomatique mais peut se révéler des fois par des vomissements d'aliments non digérés et par une diarrhée motrice du fait de la diminution de la pression du sphincter anal interne. L'atteinte urologique

se manifeste par atonie vésicale, résidu post-mictionnel et d'incontinence. Ainsi que des troubles sexuels, impuissance chez l'homme et des troubles de la motilité pupillaire avec un ralentissement des réactions pupillaires.

➤ **Traitement de la neuropathie.**

Le traitement des neuropathies diabétiques se présente sous plusieurs aspects. Traitements de la douleur, parfois très intenses, peuvent être nécessaires. AINS, des corticoïdes (CORTANCYL prednisone), des antidépresseurs tricycliques : LAROXYL Amitriptylline, ANAFRANIL Clomipramine), des antiépileptiques : TEGRITOL (Carbamazépine), DIHYDAN (Diphénylhydantoïne) ; NEURONTIN (Gabapentine), LYRICA (Prégabaline).

Les complications de la neuropathie dysautonomique doivent être dépistées et traitées de façon symptomatique en insistant par ailleurs sur la prévention des maux perforants plantaires. Il est fondamental de faire comprendre au diabétique qui présente une neuropathie douloureuse que l'évolution est en général favorable mais qu'il faut être patient.

V-3. Complications macrovasculaires.

Le terme de macro-angiopathie diabétique a été introduit par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macro-angiopathie, l'atteinte des artères de gros et moyen calibre, qui sont des artères musculaires allant de l'aorte aux artères plus distales d'un diamètre supérieur à 200 µm, observées chez le diabétique. La macro-angiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes, d'une part une athérosclérose accélérée et d'autre part une artériosclérose prématurée. Elle regroupe les atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et des artères des membres inférieurs [68] [69].

➤ ***Cardiopathie ischémique.***

La cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses, se pose le problème de la stratégie de dépistage. La dysfonction endothéliale, plus diffuse, favorise la survenue de nouvelles lésions.

➤ ***Artériopathies périphériques.***

Dans les membres inférieurs, ces lésions provoquent une diminution de la lumière des artères (sténose), favorisent la formation d'une thrombose et induisent en conséquence l'ischémie du

membre inférieur. Le risque d'artérite des membres inférieurs, aussi appelée artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) se singularise par l'inconstance des symptômes classiques, abolition des pouls périphériques et claudication intermittente peuvent être absents, en raison d'une atteinte distale des artères de petit calibre. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est un facteur de risque majeur des troubles trophiques du pied. Cette atteinte est très évocatrice de diabète bien qu'elle n'en soit pas spécifique [69] [68].

➤ ***Atteinte cérébrovasculaire.***

L'atteinte des artères cérébrales peut être responsable d'accident vasculaire cérébral (AVC), qui est de 2 à 5 fois plus fréquent chez le diabétique. L'hémoglobine glyquée et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque indépendants.

➤ ***Insuffisance cardiaque.***

Elle est plus fréquente chez les diabétiques, sa prévalence serait multipliée par deux chez l'homme et par cinq chez la femme par rapport aux non-diabétiques. L'insuffisance cardiaque est interprétée comme la conséquence tardive des facteurs promoteurs d'insuffisance cardiaque que sont l'hypertension artérielle et l'ischémie renforcés par les conditions métaboliques. La cardiomyopathie diabétique est une forme particulière d'insuffisance cardiaque non coronarienne caractérisée par une dysfonction diastolique contrastant avec une fonction systolique satisfaisante. Cette complication comporte une altération de la relaxation diastolique longtemps asymptomatique liée à un remodelage ventriculaire, une hypertrophie myocardique avec hyperplasie des cardiomyocytes et une fibrose interstitielle responsable d'une diminution de la compliance ventriculaire [70] [68].

V-4. Le pied diabétique.

Le pied diabétique a été défini par le consensus internationale de 2007 de la manière suivante : « infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied associées à une neuropathie périphérique et/ou une artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs chez le diabétique » [72].

Le pied diabétique est un problème de santé publique majeur à travers le monde en raison du risque évolutif des plaies vers des amputations fréquentes et en raison de l'allure épidémique que prend le diabète et ses complications. On estime que 15 % de la population diabétique présente au cours de sa vie une ulcération des membres inférieurs. En France, plus de la

moitié des amputations réalisées sont attribuables au diabète, on estime l'incidence des plaies chroniques à 2,5 % par an [71].

Les troubles trophiques du pied diabétique sont la conséquence d'une neuropathie périphérique sensitive, d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, d'une infection et des contraintes biomécaniques [72] [73] [68].

- La neuropathie dans toutes ses composantes : la neuropathie sensitive est responsable d'une insensibilité du pied aux traumatismes (chaussage inadapté, soins de pédicurie agressifs, ampoules, brûlures, etc.) et la suppression de symptôme d'alerte douloureuse qui assure habituellement la protection du pied contre les agressions. Cela entraînerait une ostéoarthropathie du pied, une aréflexie achilléenne, des troubles de la sensibilité tactile, positionnelle thermoalgique distale et symétrique, évoluant de manière ascendante dite en « chaussette » et un manque d'amorti lors de la marche. S'y associe un discret déficit des muscles intrinsèques des pieds responsable des déformations telles que les griffes d'orteils, facteurs de zones d'hyperpression et source d'hyperkératose, c'est là aussi qu'apparait le mal perforant plantaire avec risque d'ulcères de friction non ressentis (Figure 24) [72].

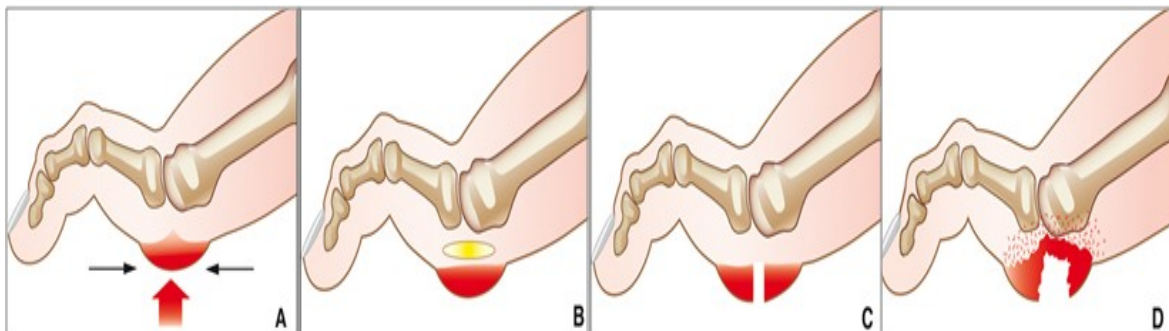


Figure 24 : Physiopathologie du mal perforant plantaire neuropathique avec évolution vers une infection. A : Hyperpression et forces de cisaillement avec hyperkératose. B : Formation d'une poche de décollement sous l'hyperkératose. C : Ouverture et formation du mal perforant plantaire. D : Infection osseuse et des parties molles [72].

La neuropathie végétative est source de sécheresse cutanée et d'hyperkératose, augmentant elles aussi le risque lésionnel et la survenue d'une ostéoarthropathie diabétique.

- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), diminue l'afflux sanguin en distalité, cela réduit l'oxygénation tissulaire et entraîne un ralentissement de la cicatrisation. L'absence de bonne vascularisation favorise l'infection qui en milieu ischémique provoque des nécroses tissulaires, des troubles trophiques et expose au

risque de gangrène, qui peut mettre en péril le pronostic fonctionnel du membre avec recours à l'amputation chez 5 à 10 % des diabétiques.

- Les facteurs biomécaniques jouent un rôle majeur dans l'étiologie des ulcères neuropathiques du pied diabétique. Le facteur essentiel est l'hyperpression plantaire localisée ou pic de pression plantaire, avec influence de l'épaisseur du coussinet plantaire, déformation des pieds, hyperkératose et les forces de cisaillement. L'association d'une neuropathie sensitive à des pressions plantaires élevées est directement impliquée dans le mal perforant plantaire (MPP) (Figure 24).
- L'infection complique l'évolution d'une plaie chronique du pied diabétique 1 fois sur 4, en alourdit considérablement la prise en charge. L'infection touche d'abord les parties molles puis éventuellement l'os dans un second temps si la plaie se chronicise. L'augmentation du risque infectieux liée aux perturbations métaboliques aggrave le tableau en favorisant la dissémination profonde osseuse.

Les lésions les plus emblématiques sont le mal perforant plantaire, se situe sur une zone d'appui le plus souvent une tête métatarsienne, la pulpe d'un orteil ou le talon, longtemps indolent, les ulcérations péri-unguéales entourée d'un halo d'hyperkératose (Figure 25A) [72]. Le pied de Charcot qui est une déformation trapézoïdale ou cubique du pied avec inversion de la courbure plantaire (Figure 25B) [74]. La gangrène est provoquée par une agression extérieure du pied même minime (taille des ongles, frottement de la chaussure, fissure talonnière, mycose interdigitale) qui provoque une tache violette ou une phlyctène. L'absence de bonne vascularisation favorise l'infection qui en milieu ischémique entraîne la nécrose (Figure 25C) [72].

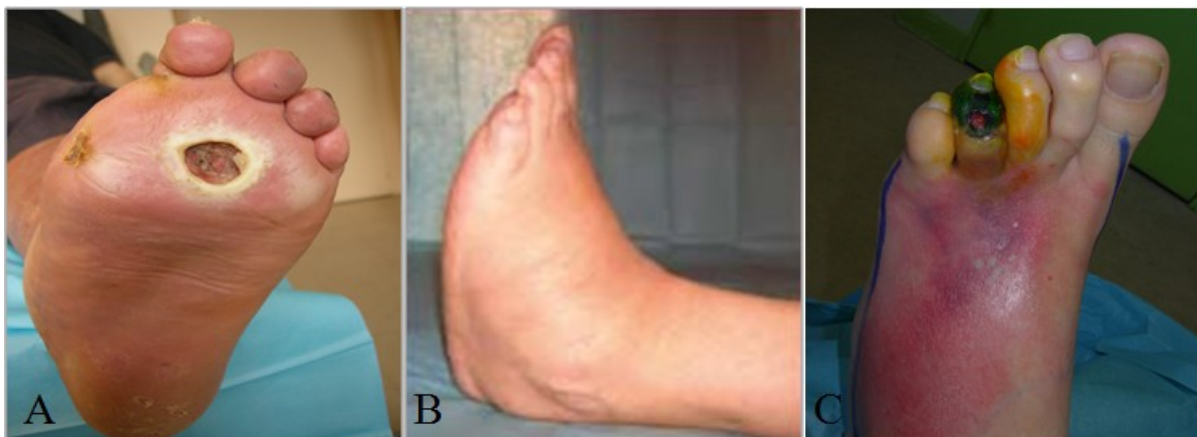


Figure 25 : Principales lésions du pied diabétique. A : Mal perforant plantaire neuropathique [72]. B : Pied de Charcot à la phase aiguë [74]. C : Nécrose avec dermohypodermite sur pied ischémique [72].

Les progrès de ces dix dernières années ont permis de mieux comprendre et appréhender le pied diabétique. En insistant sur les concepts de prévention et d'éducation du patient diabétique, ainsi qu'en améliorant la formation du personnel concerné, nous pourrions diminuer le nombre de complications et d'amputations majeures avec un bénéfice socio-économique considérable.

➤ **Traitement du pied diabétique.**

Le traitement des pieds diabétiques est le plus souvent un traitement pluridisciplinaire impliquant différentes spécialités. Le traitement préventif peut permettre de faire reculer la fréquence des ulcères, des amputations et le coût du pied diabétique. Elle repose sur des mesures générales (équilibre glycémique optimal, lutte contre les facteurs associés de risques cardiovasculaires, tabac...) et sur des mesures particulières (soins podologiques, confection d'orthèses, chaussage adapté et éducation du patient) (Tableau 3) [75].

1	Inspecter quotidiennement, les pieds à la recherche de corne, mycoses ou crevasses.
2	Eviter de marcher pieds nus, même à la maison.
3	Se laver les pieds quotidiennement à l'eau tiède et les sécher soigneusement, y compris entre les orteils pour éviter les mycoses.
4	Gommer prudemment l'hyperkératose (après le bain) avec une pierre ponce.
5	Appliquer un corps gras (lanoline-vaseline) sur les talons et les plantes pour la nuit et du talc entre les orteils le jour.
6	Garder les ongles suffisamment longs et droits, et limer plutôt que couper.
7	Etre attentif aux chaussures (à talons plats et bouts larges) et contrôler leur revêtement intérieur. Porter une semelle orthopédique faite sur mesure, pour soulager les points de pression anormaux.
8	Eviter les chaussettes serrantes.
9	Bannir les coricides et le sparadrap appliqué directement sur la peau, mais consulter un pédicure.
10	Consulter à la moindre lésion des pieds et/ou une coloration suspecte et traiter sans délai toute infection.

Tableau 3 : Traitement préventif du pied diabétique.

VI. Prise en charge du diabète.

Le diabète étant évolutif, leur prise en charge sera réévaluée régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

VI-1. Les règles hygiéno-diététiques.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique efficaces, sont toujours nécessaires au traitement médicamenteux et du contrôle glycémique, et leurs application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge, ainsi que doivent être réévaluées à chaque étape de la stratégie. Dans la majorité des cas, l'alimentation équilibrée et l'activité physique représentent le traitement de première intention surtout chez les diabétiques de type 2 et considéré comme une aide chez les diabétiques insulinotraités [11].

VI-1-1. L'alimentation.

Le diabète est une maladie où la nutrition et la prise en charge nutritionnelle représentent une part importante de la prise en charge thérapeutique. Le diabétique doit dans un premier connaître les aliments pour mieux les choisir et avoir une idée claire sur la différence qu'il y a entre aliments et nutriments. Ces aliments sont répertoriés selon leur index glycémique (IG) qui représente le pouvoir hyperglycémiant des aliments par rapport à une référence (100 % étant l'index du glucose) (Annexe 2) [76]. Il aide à contrôler la ration glucidique, sans exclure d'aliments. Enfin, les notions de densité calorique doivent être connues et chacun doit se souvenir que 1 g de glucide apporte 4 cal, 1 g de lipide 9 cal et 1 g de protide 4 cal.

Les apports quotidiens doivent être variés, ils sont définis, pour chaque patient, en fonction de son type de diabète, de son poids, de son âge, de son sexe, de ses habitudes alimentaires et les conseils nutritionnels doivent être adaptés aux traditions culturelles, ethniques et familiales.

Dans l'immense majorité des cas, le diabétique de type 1 est un sujet de poids normal, il doit donc manger en quantité selon son appétit. Mais la prise en charge nutritionnelle doit assurer une adéquation entre les apports glucidiques et le schéma insulinique. Les diabétiques de type 2 ont le plus souvent, une surcharge pondérale. Donc la réduction pondérale est le premier objectif de la prise en charge diététique. Ces patients ont la double obligation de diminuer les risques liés à l'hyperglycémique et ceux liés au risque accéléré de complications

cardiovasculaires. D'une façon général, l'apport calorique est respecté chez le patient diabétique de type 1 et est réduit chez le patient diabétique de type 2 en surcharge pondérale. L'apport glucidique devrait théoriquement représente 45 à 50 % de la ration calorique totale, pour assure au patient diabétique de type 1 une bonne gestion de son insulinothérapie, mais cela impose une très bonne connaissance des équivalences glucidiques et chez le patient diabétique de type 2, le respect d'une ration glucidique suffisante est un bon moyen de lutter contre l'insulinorésistance (Tableau 4) [77].

Type de diabète	Type 1	Type 2
Poids	<i>Normal</i>	<i>Surpoids</i>
Apport calorique	<i>Respecté</i>	<i>Restreint</i>
% glucidique	<i>45 à 50 %</i>	<i>45 à 50 %</i>
% lipidique	<i>30 à 35 %</i>	<i>30 à 35 %</i>
Apport protidique	<i>Restreint à 0,8 g/Kg/j en cas d'insuffisance rénale</i>	

Tableau 4 : Répartition des aliments-nutriments en fonction du type de diabète [77].

L'apport lipidique doit être restreint le plus en luttant contre les graisses saturées en privilégiant les acides gras mono et polyinsaturés, il ne doit pas dépasser 35 % de la ration calorique, quel que soit le type de diabète. Enfin, un bon contrôle de l'apport protidique au-dessous de 1 g/kg/j est un excellent moyen de préserver une fonction rénale. Un élément très important est la régularité des repas : 3 repas/j à heures aussi fixes que possible, complétés éventuellement par une collation avant un effort physique.

VI-1-2. L'activité physique.

La sédentarité est un facteur délétère par réduction de la consommation et du stockage de glucose par le muscle, il est recommandé de lutté activement contre la sédentarité par l'incitation à une activité physique régulière [11].

L'exercice physique, elle occupe une place importante dans la prise en charge du diabète et doit être le premier stade du traitement. Permet d'améliore la sensibilité des tissus, notamment des muscles à l'action de l'insuline, la diminution et la stabilisation de la glycémie, la diminution de la pression artérielle et améliore la composition corporelle. La mise en place d'une activité physique modérée de 2 h 30 par semaine doit être s'effectue progressivement, doit être poursuivie tout au long du traitement et doit être adaptée aux capacités individuelles et type de diabète.

Avant la réintroduction d'une activité physique, un avis spécialisé (médecin du sport, cardiologue) peut être envisagé pour évaluer l'aptitude à l'activité sportive (ECG, épreuve d'effort), surtout chez les personnes âgées ou à haut risque cardiovasculaire ou souhaitant reprendre une activité intensive.

Chez le diabétique insulino-dépendant, il faut adapter l'insulinothérapie, en particulier diminuer la dose d'insuline couvrant la période de l'effort et ne pas attendre l'hypoglycémie pour prendre un repas ou une collation supplémentaire. Les sports d'endurance (marche, jogging, natation, cyclisme, golf, etc....) doivent être privilégiés. Pour être efficace, 30 à 60 minutes d'activité physique 3 fois par semaine sont nécessaires.

Chez les diabétiques traités par des antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémisants) capables d'induire une hypoglycémie lors de l'exercice physique d'une durée prolongée (> 60 minutes) un ajustement des doses peut être nécessaire, avec une diminution de la posologie, ainsi que la prudence s'impose avec les glinides. Il faut surtout surveiller la glycémie de début et de fin d'exercice et rajouter une collation de 20 grammes de glucides si la glycémie au cours, ou en fin d'exercice, est < 0,80 g/l.

En général il faut réaliser une activité physique régulière simple, adaptée à ses goûts et ses capacités et pas forcément du sport, dont en retirer du plaisir et du bien-être. Les bénéfices attendus chez le sujet diabétique d'une activité physique régulière sont les suivants :

- ❖ Représente une modification du mode de vie efficace pour prévenir ou retarder la survenue du diabète de type 2 chez les sujets à risque ;
- ❖ Prévention ou retard des complications liées au diabète chez le sujet diabétique connu ;
- ❖ Diminution ou stabilisation de la tension artérielle chez le sujet hypertendu ;
- ❖ Diminution des taux sériques des triglycérides et du LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol sanguin ;
- ❖ Augmentation de la dépense calorique, réduction de la masse grasse et augmentation de la masse musculaire permet une réduction du poids corporel ;
- ❖ Sensation de bien-être, amélioration de la confiance en soi, meilleure qualité de vie, réduction de l'anxiété et amélioration de la tolérance au stress.

VI-2. Traitements médicamenteuses.

Le traitement du diabète a pour objectif d'améliorer le bien-être du patient diabétique pour qu'il/elle puisse mener une vie similaire du point de vue qualitatif et quantitatif à celle d'une personne ne souffrant pas du diabète. Concrètement, cela signifie que la prise en charge du patient diabétique, a pour objectifs essentiel de réduire la morbidité, de prévenir les complications aiguës, éviter les complications chroniques et de maintenir l'autonomie du patient. Le traitement n'est pas le même chez tous les patients.

Alors que les sujets diabétiques de type 1 ne peuvent se passer d'une insulinothérapie qui doit être mis en œuvre dès la découverte du diabète et un régime diététique plutôt strict [78].

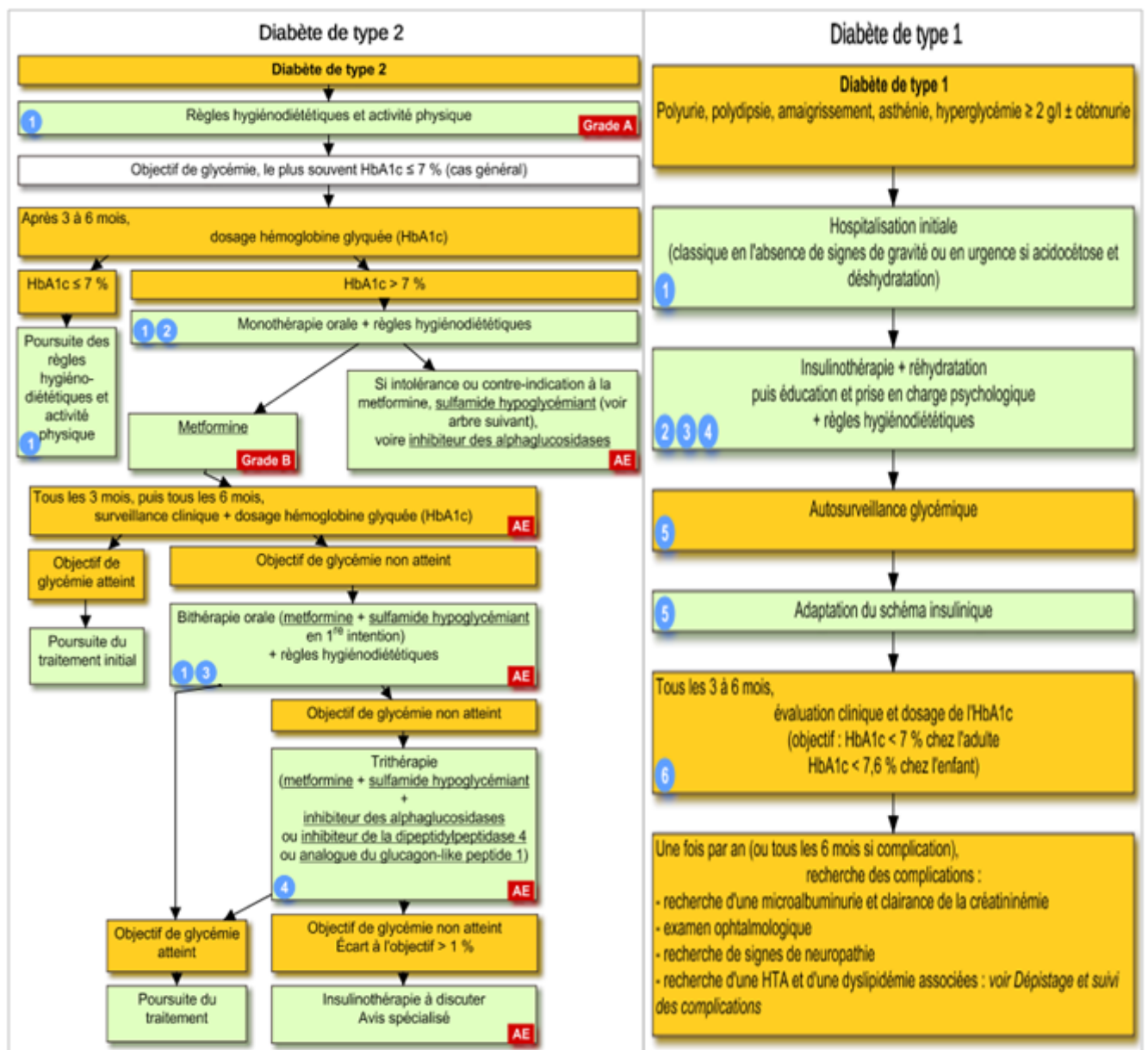


Figure 26 : Prise en charge du diabète de type 2 et type 1 : arbres décisionnels [78].

Ceux atteints de diabète de type 2 la prise en charge doit être précoce, globale, viser à normaliser la glycémie, à corriger l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires amendables et doit être adaptée à chaque patient. Selon les recommandations de la haute autorité de sante (HAS) et l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [79], la prise en charge du diabète de type 2, repose tout d'abord sur des mesures hygiéno-diététiques indispensables et l'instauration d'un traitement médicamenteux suivent le slogan « plus tôt, plus vite, plus fort » : « plus tôt » ➔ monothérapie dès que le taux d'HbA1c reste supérieur à 6% malgré les mesures hygiéno-diététiques, « plus vite » ➔ passage en bithérapie dès que le taux d'HbA1c devient supérieur à 6,5% malgré les mesures hygiéno-diététiques et la monothérapie, « plus fort » ➔ une trithérapie voire une insulinothérapie sont entreprises dès que le taux d'HbA1c devient supérieur à 7% en bithérapie.

VI-2-1. Les antidiabétiques non insuliniques.

VI-2-1-1. Les insulinosensibilisateurs.

VI-2-1-1-1. Biguanides.

➤ Metformine.

La metformine (1,1-diméthylbiguanide hydrochloride) est un biguanide constitué par deux unités guanidiques (Figure 27) [80]. Il s'agit du seul biguanide encore commercialisé sur le marché en France.

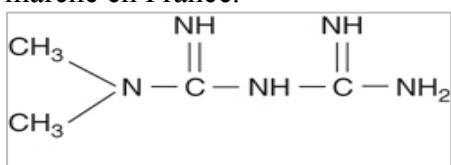


Figure 27 : Formule chimique de la metformine [80].

Bien que la metformine soit largement utilisée depuis des décennies, son mécanisme d'action cellulaire est resté longtemps incertain. Son action antihyperglycémiant est plus marquée sur les hépatocytes que sur les cellules périphériques, résulte essentiellement de la réduction de la production hépatique de glucose, principalement par inhibition de la néoglucogenèse et à un moindre degré, par inhibition de la glycolyse [80] [81].

Au niveau hépatique, la metformine induit de manière primaire une inhibition modérée du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette inhibition entraîne une diminution pondérée du rapport ATP/AMP, mais suffisante pour réduire le flux de la gluconéogenèse et de la lipogenèse. Cette baisse de la charge énergétique intracellulaire s'accompagne d'une

activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase) qui inhibe également, à court terme et à long terme, ces deux dernières voies anaboliques et stimule l'oxydation des acides gras (Figure 28).

Ces effets aboutissent à une réduction de la production de glucose, une amélioration de la stéatose et de la sensibilité à l'insuline hépatique, et finalement à la diminution de l'hyperglycémie [82].

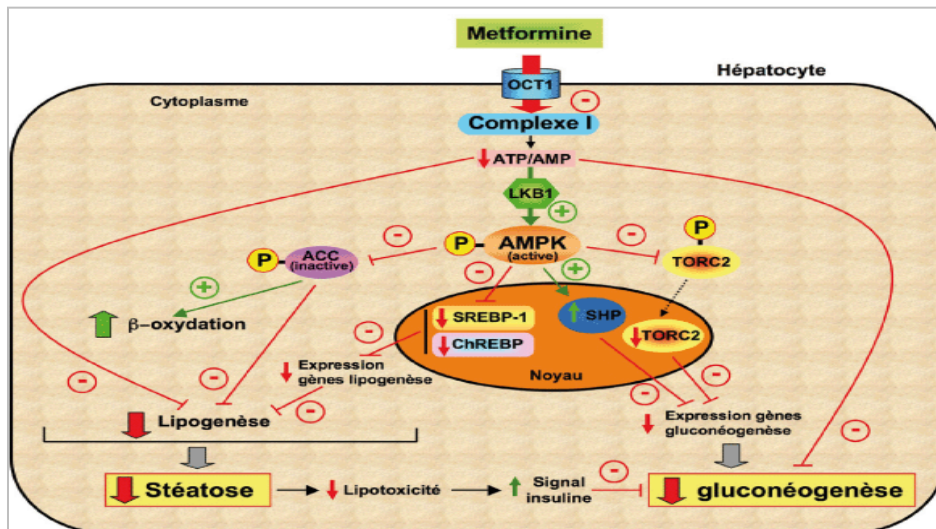


Figure 28 : Mécanismes d'action de la metformine dans l'hépatocyte. ACC : acetyl-CoA carboxylase, AMPK : AMP-activated protein kinase, ChREBP : carbohydrate response element-binding protein, OCT1 : organic cation transporter 1, SHP : small heterodimer partner, SREBP-1 : sterol regulatory element-binding protein-1, ; TORC2 : transducer of regulated CREB activity 2 [82].

La metformine agit en abaissant l'insulinorésistance et en facilitant l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques, a l'avantage de ne pas entraîner de prise de poids et ne stimule pas la sécrétion d'insuline, ce qui n'induit pas d'hypoglycémie. Du fait de ses bénéfices thérapeutiques, la metformine est indiquée en première intention dans le traitement du diabète de type 2 en particulier chez les sujets obèses. Elle demeure une composante essentielle dans les étapes de bithérapie ou trithérapie orale et du traitement insulinique du diabétique de type 1 ou de type 2 devenu insulinorequérant.

Le principal effet indésirable de la metformine est la survenue de troubles digestifs, principalement des diarrhées. Ces effets sont moins fréquentes si le médicament est pris en cours ou fin de repas et si les posologies sont majorées lentement ou limitées chez certains patients. L'acidose lactique est la deuxième complication du traitement par metformine. Cette complication grave est aujourd'hui rarissime si l'on respecte les contre-indications du

médicament qui sont : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance respiratoire clinique et de manière plus générale tous les états d'hypoxie.

La metformine doit être prise au cours du repas pour prévenir la survenue de troubles digestifs. Informer le patient sur l'acidose lactique et ses signes avant-coureurs à savoir crampes musculaires, douleurs abdominales et parésie musculaire. Eviter la prise de boissons alcoolisées.

La metformine est commercialisée sous forme de chlorhydrate (Glucophage[®] titré à 500, 850 et 1 000 mg) et d'embonate (Stagid[®] titré à 700 mg). Des associations fixes comprenant la metformine sont commercialisées avec glibenclamide : Glucovance[®] et avec sitagliptine : Janumet[®], Velmetia[®].

VI-2-1-1-2. Glitazones.

Longtemps utilisées, les glitazones ont été retirés du marché français en raison de leurs effets secondaires. Il s'agissait de la rosiglitazone (Avandia[®] et Avandamet[®]) retirée en septembre 2010 en raison d'une augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et de la pioglitazone (Actos[®] et Competact[®]) en juin 2011 en raison d'une faible augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone [83] [84]. Cette classe thérapeutique n'a désormais plus d'indication en France.

VI-2-1-2. Les insulinosécréteurs.

Deux grandes classes peuvent être distinguées. La première catégorie est constituée par des insulinosécréteurs classiques, qui se fixent sur un récepteur membranaire de la cellule bêta pour stimuler l'insulinosécrétion. Ils sont représentés par deux familles : les sulfonylurées et les glinides. La deuxième catégorie est représentée par les médicaments qui agissent par la voie des incrétines, sont les incrétinomodulateurs (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) et les incrétinomimétiques (analogues du GLP-1).

VI-2-1-2-1. Les sulfamides hypoglycémiantes.

Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées tirent leur dénomination du fait qu'elles possèdent toutes un groupement moléculaire commun, le groupe sulfonylurée. C'est ce groupement qui confère à ces substances la plus grande partie de leur effet hypoglycémiant. En dehors du gliclazide, les sulfonylurées tirent également leur effet antidiabétique d'un deuxième groupement chimique, le groupe benzamidique. Ces groupes benzamidiques sont

assez différents d'un médicament à l'autre, ce qui explique que l'efficacité hypoglycémiante ne soit pas identique entre sulfonylurées (Figure 29) [81].

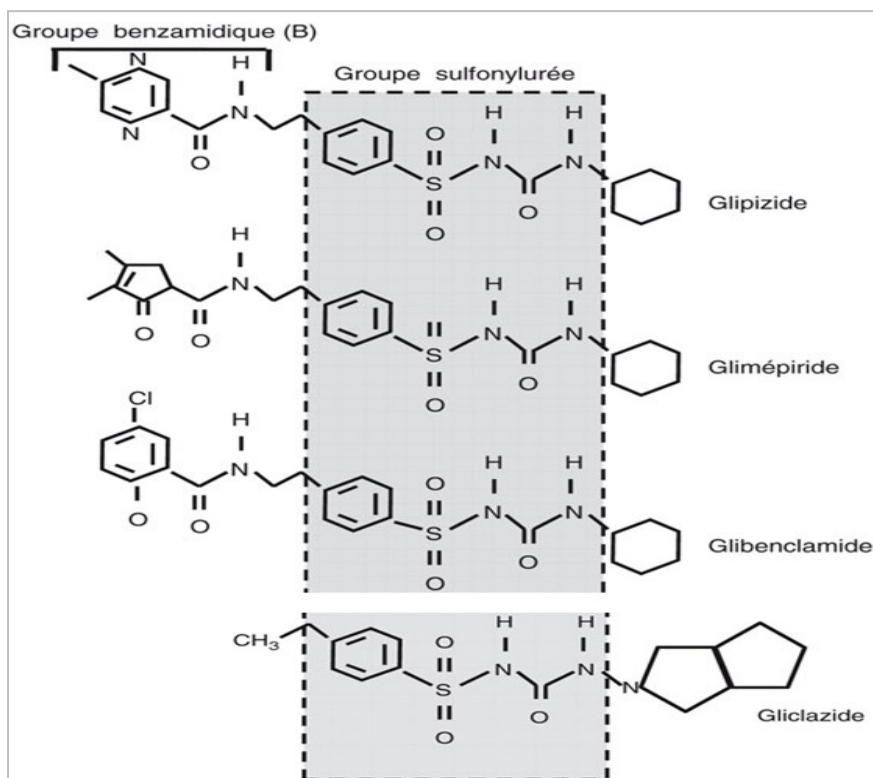


Figure 29 : Structure chimique des sulfonylurées [81].

Les sulfamides hypoglycémiants, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose. Ils se lient à un récepteur spécifique, SUR1 (Sulfonylurea Receptor) situé sur la membrane plasmique et inhibent l'efflux de potassium de la cellule β par fermeture des canaux potassiques adénosine triphosphate (ATP)-dépendants. L'élévation de la concentration de potassium intracellulaire qui en résulte crée une dépolarisation cellulaire suffisante pour déclencher l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'influx de calcium provoqué par cette ouverture conduit à l'exocytose de vésicules d'insuline vers la membrane plasmique (Figure 30). Cet effet insulinosécréteur est potentialisé par le glucose [80] [85].

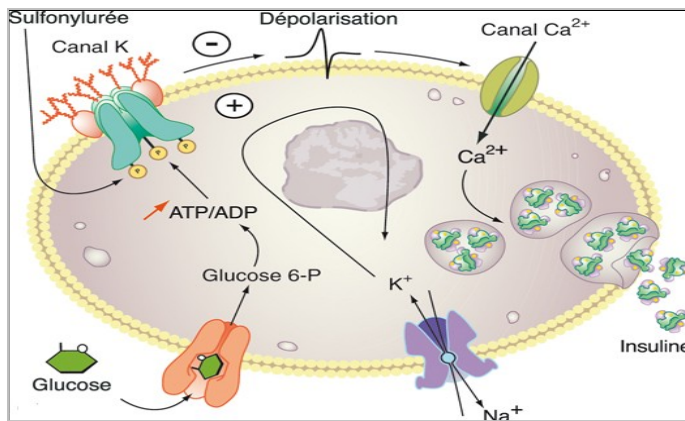


Figure 30: Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes. ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate [80].

Les sulfamides hypoglycémiantes sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 et de diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1% à 1.5%. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré, sur un suivi moyen de dix années, que les sulfamides hypoglycémiantes étaient capables de réduire les complications microangiopathies liées à l'hyperglycémie. En stimulant la sécrétion d'insuline, ils sont responsables d'une discrète prise de poids et peuvent constituer un obstacle à l'amaigrissement [80].

Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent être donnés en monothérapie chez les patients présentant une intolérance ou une contre-indication à la metformine et dont l'HbA1c reste supérieure ou égale à 6,5 % sous régime seul. Leur place de choix est en fait plutôt la bithérapie en association à la metformine ou la trithérapie plus glitazones, afin d'augmenter la sécrétion d'insuline et d'améliorer l'insulinosensibilité. En cas d'inefficacité d'un sulfamide hypoglycémiant à dose maxima, il n'y a aucun bénéfice à essayer un autre sulfamide. Il n'existe pas d'intérêt à associer plusieurs sulfamides hypoglycémiantes ou un sulfamide hypoglycémiant à un glinide.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus sérieux associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes. Les épisodes hypoglycémiques surviennent plus fréquemment avec les sulfamides à durée d'action longue et/ou les plus puissants (Glibenclamide: Daonil[®]) et lors de l'utilisation de la forme galénique retard du glipizide (Ozidia[®]). Cependant tous les sulfamides sont susceptibles d'engendrer des hypoglycémies, surtout lors de l'initiation du traitement.

Il convient d'avertir le patient des symptômes de l'hypoglycémie et des circonstances favorisantes, en cas d'activité physique inhabituel, la diminution de l'alimentation, la prise de boissons alcoolisées et la prise de médicaments potentialisateurs.

VI-2-1-2-2. Glinides.

Les glinides sont des sulfonylurées que l'on a « amputées » de leur groupement sulfonylurée et qui ne gardent que le groupement benzamidique. Un seul représentant de cette classe, le répaglinide commercialisé sous le nom de Novonorm[®], est actuellement disponible en France, dont le groupement sulfonylurée est remplacé par une fonction acide (Figure 31) [81].

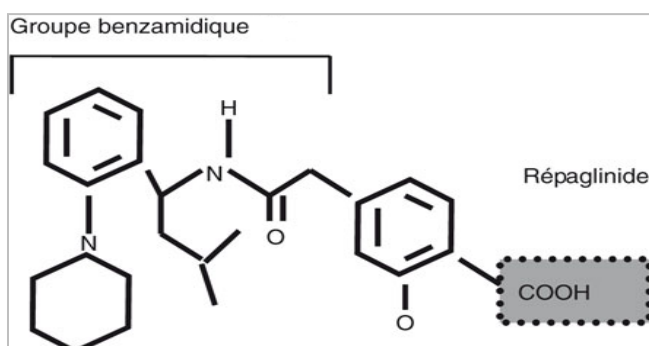


Figure 31 : Formule chimique du répaglinide [81].

L'effet insulinosécréteur du répaglinide, est basé sur le même principe d'action que celui des sulfonylurées, mais la fixation sur le récepteur SUR1 se fait uniquement au niveau du groupement benzamidique, puisque ces substances ne possèdent pas le groupement sulfonylurée et se fait sur un site proche mais distinct des sulfamides.

Les glinides ont un pouvoir hypoglycémiant plus faible et une action plus courte. Ils stimulent le pic précoce d'insulino-sécrétion et ont une action préférentielle sur la glycémie post-prandiale. Ce qui impose une prise avant chaque repas, mais ont l'avantage de réduire le risque d'hypoglycémie par rapport aux sulfamides. Divers essais contrôlés ont démontré l'efficacité du répaglinide sur la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale et la réduction de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 % à 1 % [85].

L'intérêt majeur du répaglinide tient à son élimination essentiellement biliaire lui permet la possibilité de l'utiliser jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale et d'être prescrit chez les patients ayant un mode de vie assez irrégulier et les personnes âgées. L'association du répaglinide et d'un sulfamide hypoglycémiant n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'usage de chacun séparément à sa dose maximale efficace.

Comme pour les sulfonylurées, l'effet secondaire le plus ennuyeux est le risque d'hypoglycémie. La survenue d'hypoglycémies est moins fréquente qu'avec les sulfonylurées car l'action hypoglycémisante est plus courte et moins intense. On peut diminuer le risque d'hypoglycémie en apprenant aux patients à adapter leur prise de repaglinide à leur prise alimentaire (règle du 1 repas = 1 prise) et la prise doit se faire 15 à 30 minutes avant les repas. Il convient d'informer le patient sur les signes cliniques traduisant une hypoglycémie et sur les méthodes de resucrage.

VI-2-1-2-3. Les incrétinomimétiques.

Les incrétinomimétiques ou analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), sont des polypeptides résistants à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Normalement, la DPP-4 entraîne un clivage du GLP-1 qui libère les deux acides aminés N-terminaux de la chaîne polypeptidique : l'histidine et l'alanine. Les modifications de structure sur l'exénatide et le liraglutide ralentissent ou suppriment l'action de la DPP-4 (Figure 32) [80]. Le principe de développement de ces molécules est d'obtenir un allongement de la demi-vie par rapport au GLP-1 natif et une augmentation de l'activité insulinothrompique afin de mieux contrôler la glycémie [86].

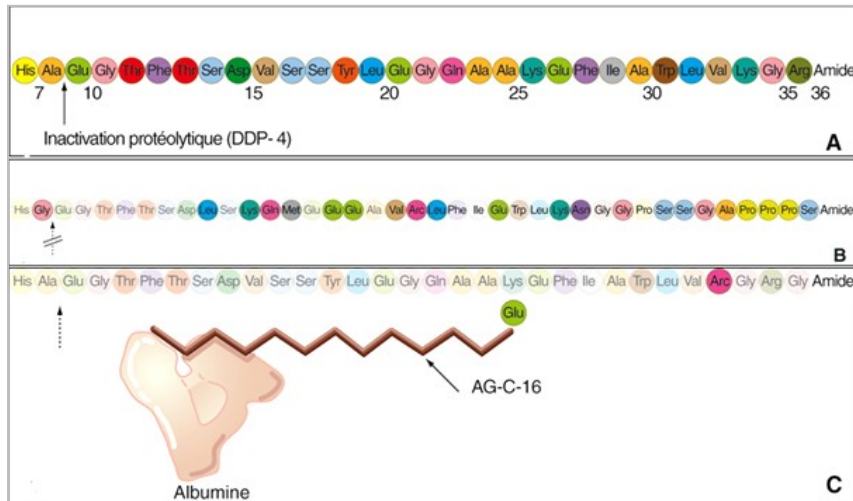


Figure 32 : Formule chimique du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain (A), de l'exénatide (B) et du liraglutide (C). DPP-4 : dipeptyl-peptidase-4 [80].

Son action résulte, sur l'effet anti-glucagon et la stimulation glucodépendante de la sécrétion d'insuline, responsable d'une baisse de la glycémie basale. En outre, l'effet sur la vidange gastrique et la majoration du pic précoce d'insulinosécrétion expliquent l'abaissement des glycémies postprandiales, provoque aussi un effet de satiété ce qui tend à produire une baisse de poids [86].

- ❖ Exénatide (Byetta[®]), il s'agit de la forme synthétique d'un peptide isolé de la salive d'un lézard venimeux d'Amérique, *Heloderma suspectum* (*Gila Monster*), un agoniste du récepteur du GLP-1 qui présente une homologie de structure de 52 % avec le GLP-1, mais l'acide aminé en N2 est de la glycine au lieu d'être de l'alanine, rend la DPP-4 inopérante (Figure 32B) [80]. Il possède une demi-vie de 2,5 heures nécessitant deux injections par voie sous-cutanée par jour grâce à un stylo prérempli semblable aux stylos à insuline. Afin d'obtenir une demi-vie plus long, une forme d'exénatide à libération prolongée (Bydureon[®]) à été mise sur le marché, permet une injection sous-cutanée hebdomadaire [87] [88].
- ❖ Liraglutide (Victoza[®]), est un peptide synthétique analogue du GLP-1 humain natif, substitué sur le résidu 34 et greffé d'un acide gras en C-16 (acide palmitique) sur le résidu lysine 26 (Figure 32C). Ceci permet à la fois au liraglutide de se fixer sur l'albumine plasmatique et à la chaîne carbonée de marquer la zone d'action de la DPP-4. Ainsi, la demi-vie de ces produits est prolongée, 13 heures ne requérant qu'une seule injection par jour [89].
- ❖ Lixisénatide (Lyxumia[®]) 10µg et 20µg, la dose initiale est de 10µg une fois par jour, pendant 14 jours, administrée par voie sous-cutanée. La dose d'entretien est de 20µg une fois par jour à partir du 15^{ème} jour.
- ❖ Albiglutide (Eprezan[®]), est un agoniste du des récepteurs du GLP-1, produit sur des cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant. Il possède une demi-vie de 5 jours, la dose recommandée est de 30mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée.

Les effets indésirables principaux sont d'ordre digestif, en particulier des nausées et des vomissements survenant en début de traitement. Ces troubles auraient tendance à diminuer en intensité et en fréquence après quelques semaines ou mois d'utilisation.

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Pendant l'utilisation, le stylo doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C. Il ne faut jamais laisser le stylo exposé à des températures supérieures à 25°C. Le liquide contenu dans le stylo ne doit jamais être congelé, si le liquide a été congelé, le stylo ne doit pas être utilisé. Lorsque le patient est à l'extérieur ou qu'il voyage, le stylo doit être conservé au frais et protégé de la chaleur et de la lumière.

VI-2-1-2-4. Les incrétinomodulateurs.

Sont des inhibiteurs compétitifs de la DPP-4, qui dégrade le GLP-1 de manière spécifique. Cette inhibition se traduit par une augmentation prolongée des taux de GLP-1 actif, ce dernier effet explique l'action antidiabétique des incrétinomodulateurs et offrent l'avantage de la voie orale. Globalement, on peut distinguer deux types de gliptines selon qu'elles se lient à la DPP-4 de manière non covalente sitagliptine (Figure 33) ou de manière covalente réversible vildagliptine et saxagliptine [80]. Les premières ont une affinité plus forte pour la DPP-4 et une demi-vie plus longue que les secondes.

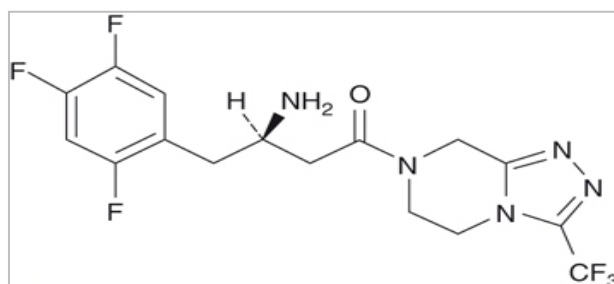


Figure 33 : Formule chimique de la sitagliptine [80].

En augmentant les concentrations circulantes de GLP-1, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 agissent d'une part par des effets glucodépendants et d'autre part des effets plus accessoire sur l'insulinorésistance. Il en résulte une sécrétion d'insuline majorée, d'où une diminution de la glycémie post-prandiale. Contrairement aux sulfamides hypoglycémisants qui sont des insulinosécréteurs mais non glucose-dépendants, les inhibiteurs de DPP-IV sont des insulinosécréteurs intelligents, qui ne stimulent l'insulinosécrétion que lorsque le besoin s'en fait sentir c'est-à-dire lorsque le glucose provenant de l'hydrolyse des glucides alimentaires est absorbé par les entérocytes [80] [90].

En dehors de leurs effets insulintropes, les inhibiteurs de la DPP-4 améliorent l'homéostasie glucidique et peuvent diminuer l'insulinorésistance qui joue un rôle important dans les désordres glycémiques du diabète de type 2. Cet effet est en grande partie médié par la puissante action inhibitrice du GLP-1 vis-à-vis de la sécrétion du glucagon. Les inhibiteurs de la DPP-IV améliorent l'équilibre glycémique, ils sont neutres sur le poids et n'entraînent que peu d'effets indésirables.

Sont commercialisées seul sitagliptine (Januvia[®], Xélévia[®]), Saxagliptine (Onglyza[®]), Vildagliptine (Galvus[®]), Linagliptine (Trajenta[®]), ou sous forme des associations fixes comme Janumet[®], Velmetia[®], composées de sitagliptine (50 mg) et de metformine (1 000 mg), Eucreas[®], contenant 50 mg de vildagliptine et 1 000 mg metformine par prise,

Komboglyze[®] contenant 2,5 mg de saxagliptine et 1 000 mg metformine, Jentaduo[®] composées de Linagliptine (2,5 mg) et de metformine (500 ou 850 ou 1000 mg). Ces formes permettent de simplifier les plans de prise pour les patients et ainsi de renforcer l'observance du traitement.

VI-2-1-3. Inhibiteurs des alphaglucosidases.

Les inhibiteurs des alphaglucosidases ont une structure qui les apparente aux saccharides. L'acarbose (Glucor[®]) est un pseudotétracosaccharide d'origine microbienne, tandis que le miglitol (Diastabol[®]) a une structure de monosaccharide (Figure 34) [80].

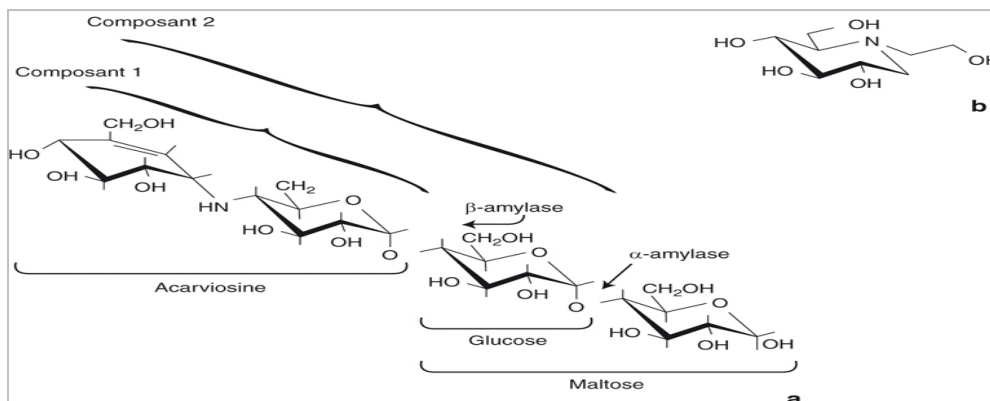


Figure 34 : Formules chimiques de l'acarbose, de ses produits de dégradation (a) et du miglitol (b) [80].

Les inhibiteurs des alphaglucosidases, inhibent de façon compétitive et réversible les α -glucosidases de la bordure en brosse des entérocytes du petit intestin, qui interviennent dans le clivage de nombreux disaccharides alimentaires et des résidus de la digestion des amidons après l'action des amylases, pour permettre l'absorption digestive des monosaccharides produits. L'acarbose est un puissant inhibiteur de la saccharase car son affinité pour cette enzyme est 104 à 105 fois plus élevée que celle du saccharose pour la saccharase. Le miglitol a un effet inhibiteur sur la saccharase encore plus fort que celui de l'acarbose [91].

Il résulte de cette inhibition un ralentissement de l'absorption des glucides alimentaires complexes, permet ainsi une réduction du pic d'hyperglycémie postprandiale et une moindre stimulation de l'insulinosécrétion prandiale. L'effet sur la glycémie à jeun est en revanche modeste. Pour que cette action inhibitrice s'exerce pleinement, il faut qu'ils soient administrés avant chaque repas.

La place thérapeutique de ces agents reste assez mal définie et le recours à cette classe est donc désormais très limité. Leur pouvoir hypoglycémiant est apparaît souvent modeste de

l'ordre de $-0,5$ à -1 % d'HbA1c est obtenue au prix d'effets secondaires digestifs importants. Les inhibiteurs des alphaglucosidases ne peuvent induire d'hypoglycémie par eux-mêmes.

Leur effet indésirable le plus incommode est la survenue de troubles digestifs à type de flatulence, de diarrhées et d'inconfort abdominal. Ils sont liés à la fermentation des hydrates de carbone non digérés. Afin de les éviter, l'acarbose et le miglitol doivent être prescrits de manière progressive. Ainsi qu'il faut éviter les adsorbants intestinaux (en particulier le charbon) qui peuvent diminuer l'action de ces deux médicaments.

VI-2-1-4. Les gliflozines.

Jusqu'à ce jour, toutes les thérapeutiques hypoglycémiantes avaient essentiellement pour objectifs soit de stimuler l'insulino-sécrétion résiduelle (insulino-sécrétagogues), soit de lutter contre l'insulino-résistance (insulino-sensibilisateurs), soit de se substituer à l'insulinopénie (insuline). Les gliflozines constituent l'innovation la plus récente en matière de traitement du diabète de type 2 par les antidiabétiques oraux, sont des dérivés chimiques de la phlorizine, connue comme un agent glycosurique, tel que la dapagliflozine (Figure 35) [92].

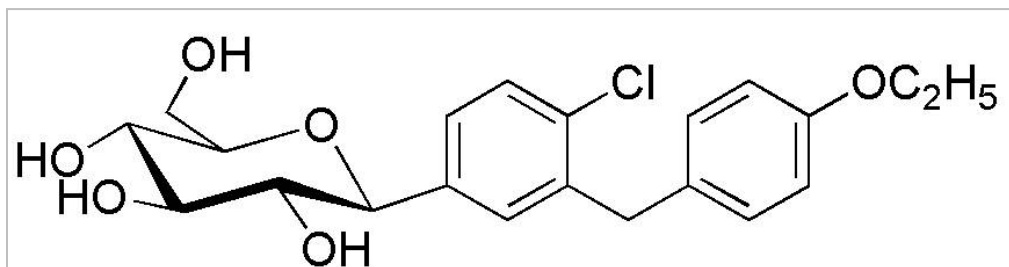


Figure 35 : Formule chimique de la dapagliflozine [92].

Le rein joue un rôle central dans le métabolisme du glucose et la régulation de la glycémie, cet organe réabsorbe au passage le glucose et le réinjecte dans la circulation, via le cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2), situé dans le tube proximal. Les gliflozines sont des inhibiteurs sélectifs du SGLT2, il en résultera une inhibition partielle de la réabsorption du glucose au niveau du tubule rénal proximal et crée ainsi une glycosurie, ce qui entraîne un certain degré de polyurie osmotique, une perte calorique et va permettre de diminuer la glycémie par des mécanismes totalement indépendants de l'insuline, sans risque d'hypoglycémique (Figure 36) [93] [94]. Par ailleurs, les gliflozines offrent l'avantage de réduire le poids corporel, par augmentation de l'excrétion urinaire du glucose, effet appréciable chez les patients en surpoids ou obèses et abaissent la pression artérielle.

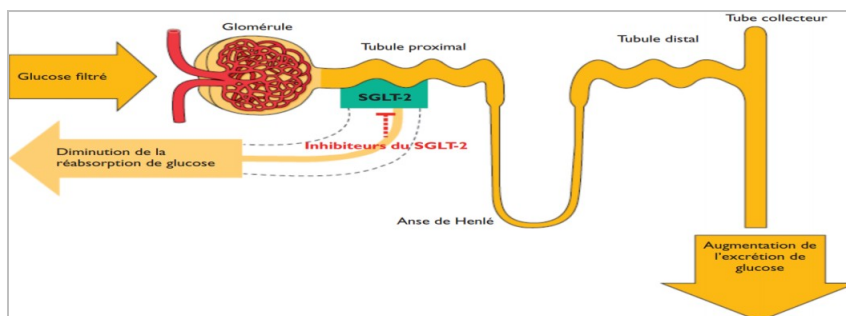


Figure 36: Mécanisme d'action des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) [93].

L'arrivée des gliflozines ouvre le choix, après échec d'une monothérapie par metformine, à une troisième classe potentielle, qui présente l'avantage de favoriser une perte de poids et de faire baisser la pression artérielle, contrairement aux autres antidiabétiques oraux déjà disponibles [42]. Par contre, les gliflozines perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale, sont contre-indiqués si DFG < 45 ml/min/1,73 m² et peuvent exposer à un risque d'infections génitales. Ces particularités peuvent donner quelques éléments d'orientation pour choisir cette classe pharmacologique. Elle paraît être un bon choix chez les patients obèses et hypertendus, et est plutôt contre-indiquée chez les femmes avec antécédents d'infections génitales récurrentes.

Plusieurs inhibiteurs des SGLT2 sont déjà commercialisés aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Europe. La dapagliflozine **Forxiga**[®] 5 et 10mg (AMM européenne en novembre 2012) et son association à la metformine (**Xigduo**[®] 5/850 et 5/1000mg); la canagliflozine **Invokana**[®] 100 et 300mg (AMM européenne en novembre 2013) et son association à la metformine (**Vokanamet**[®] 50/850, 50/1000, 150/850 et 150/1000mg); l'empagliflozine **Jardiance**[®] 10 et 25mg (AMM européenne en mai 2014). Ils ont été proposés dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte âgé de 18 ans et plus en monothérapie, est également indiqué en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, incluant l'insuline [93] [94].

Les effets secondaires des gliflozines, sont dominés par un risque d'infections urinaires et génitales, sans caractère de gravité, dont la fréquence est augmentée chez la femme comparativement à l'homme, ils peuvent favoriser la déshydratation. Des manifestations indésirables liées à une déplétion volémique (hypotension orthostatique) sont rares, mais il convient d'être attentif chez les patients âgés plus fragiles, ou chez les personnes traitées par diurétiques de l'anse de Henlé, aussi des cas d'acidocétose inexplicables ont été notifiés [216].

VI-2-2. Insulinothérapie.

L'insulinothérapie vise à reproduire la sécrétion physiologique d'insuline et à éviter au maximum les hypoglycémies. Constitue le traitement incontournable de diabétique de type 1, puisque le sujet est fortement insulinopénique et reste indispensable pour les femmes diabétiques durant la grossesse ou atteintes de diabète gestationnel lorsque les objectifs glycémiques ne peuvent être atteints malgré des règles hygiéno-diététiques bien conduites.

Dans le diabète de type 2, l'insulinothérapie est donc destinée à compenser le déficit de l'insulinosécrétion qui moins marquée, afin de préserver le capital insulinosécrétoire résiduel et devient indispensable que ce soit de manière transitoire à l'occasion de certains états intercurrents, ou bien de manière chronique lorsque la maladie évolue vers l'échec malgré des mesures hygiéno-diététiques et des thérapeutiques orales à doses maximales tolérées. Cette situation est de plus en plus fréquente compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie et du fait que la sécrétion insulinique s'épuise avec le temps [81] [95].

Deux types d'insuline sont actuellement disponibles en France. Les insulines dites humaines obtenues par génie génétique, présentant une séquence d'acides aminés strictement identique à celle de l'insuline humaine et les analogues de l'insuline dont la séquence d'acide aminés est modifiée par rapport à l'insuline, permettant de modifier les caractéristiques physicochimiques et la cinétique de l'absorption sous-cutanée. C'est la durée d'action des insulines par voie sous-cutanée qui permet leur classification en insulines ultrarapides (analogues rapides de l'insuline : Lispro, Aspart), insulines rapides, insulines à action intermédiaire (NPH : Neutre Protamine Hagedorn), insulines lentes (analogues prolongés de l'insuline : Glargine, Détémir) et les mélanges de rapide-intermédiaire (NPH), d'analogue rapide-intermédiaire (NPL) (Figure37)[96][81].

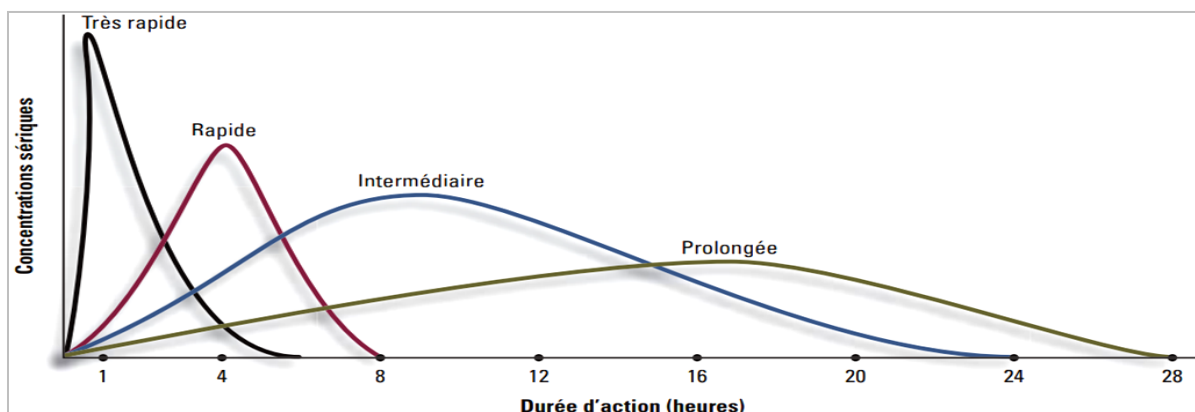


Figure 37: Profils pharmacocinétiques de différents types d'insulines [96].

VI-2-2-1. Schémas thérapeutiques.

Le choix du schéma thérapeutique doit être individualisée selon les objectifs thérapeutiques, le type du diabète, la durée d'évolution du diabète, le mode de vie, l'alimentation, l'âge, l'état général de santé, la motivation, la capacité du sujet de reconnaître l'hypoglycémie et ses aptitudes en matière d'autogestion. Il faut aussi tenir compte de facteurs sociaux et financiers [97].

Dans le diabète de type 1, l'insulinothérapie basale idéale doit couvrir d'une part les repas, d'autre part les besoins insuliniques inter-prandiaux et stabiliser les glycémies. Deux types de schémas physiologiques par multi-injections peuvent être proposés [81] [98].

Les schémas modernes d'insulinothérapie optimisés, dits « basal-bolus » s'appuient sur la physiologie de la sécrétion d'insuline avec une sécrétion basale permanente sur les 24 heures et un pic de sécrétion au moment des repas justifiant l'utilisation d'au moins deux types d'insuline. Le plus classique à quatre injections est celui qui est constitué par une injection d'un analogue lent de l'insuline (Lantus ou Levemir) le soir avant le dîner ou avant le coucher, combinée à trois injections d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas (Figure 38E). Dans certains cas, l'analogue rapide injecté avant le déjeuner n'assure pas les besoins insuliniques dans la deuxième partie de l'après-midi, dans ce cas on peut la remplacer par une insuline biphasique. Dans d'autres cas l'analogue prolongé n'est pas suffisamment long pour assurer la couverture des besoins insuliniques de base sur 24 heures, dans cette situation le thérapeute doit avoir recours à un schéma à cinq injections, 2 injections d'analogues prolongés l'une avant le petit déjeuner, l'autre le soir plus les 3 bolus d'analogues rapides.

Les schémas physiologiques conventionnels, deviennent de moins en moins recommandés, toutefois ils restent utilisés chez les patients qui n'acceptent pas de faire 4 à 5 injections. Des schémas plus simples avec deux injections quotidiennes d'un mélange d'insuline avant le petit-déjeuner et le repas du soir (Figure 38C). Des schémas plus sophistiqués avec trois injections par jour d'un mélange d'insuline avant le petit-déjeuner, le repas de midi et le repas du soir ou mélange matin et soir, et analogue rapide le midi (Figure 38D).

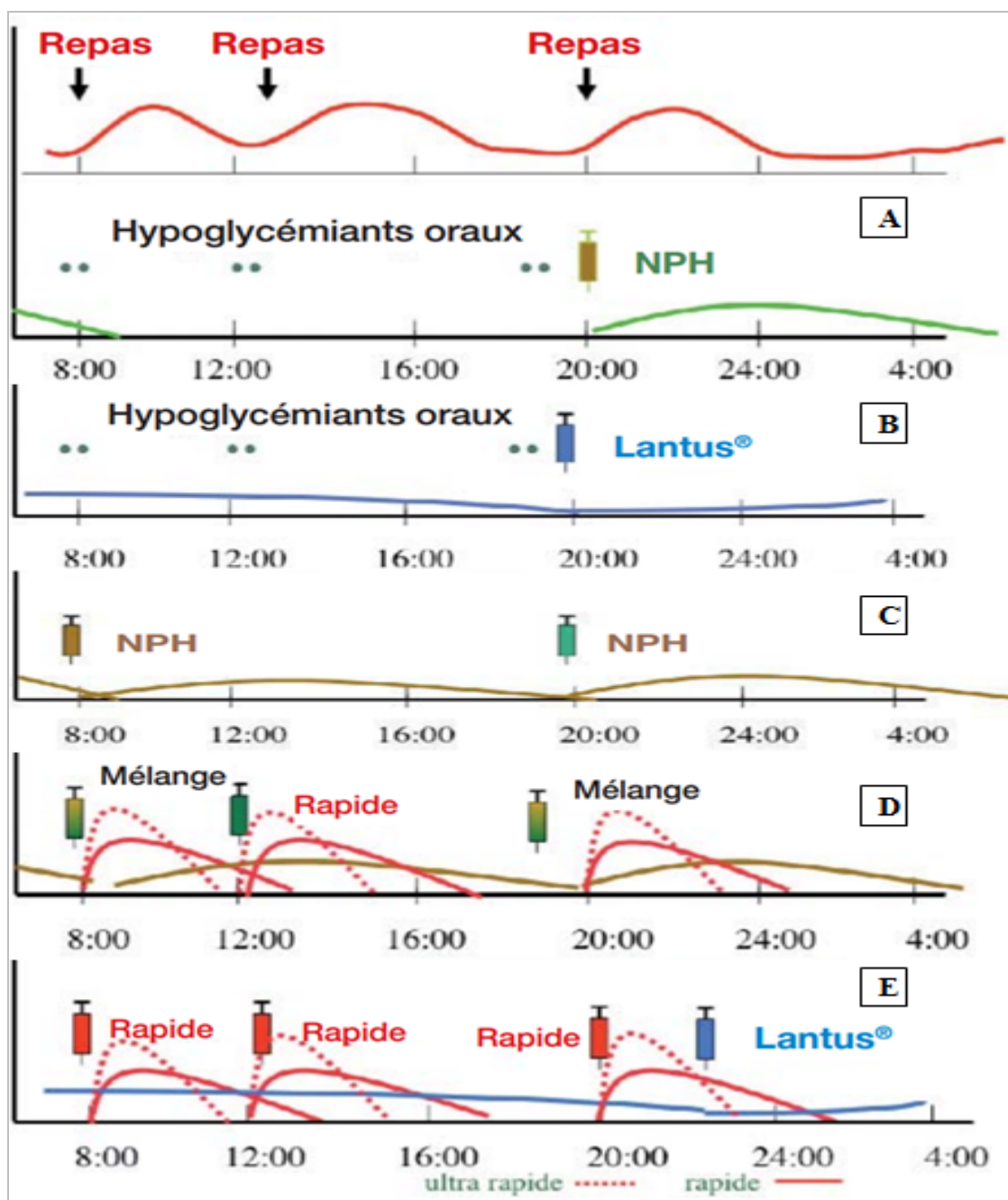


Figure 38: Schémas d'insulinothérapie. A-B : Insulinothérapie à une injection (Bed-Time), C : Insulinothérapie à deux injections, D : Insulinothérapie à trois injections, E : Insulinothérapie à quatre injections (basal-bolus) [98].

En ce qui concerne le diabète de type 2, qui conserve une sécrétion d'insuline endogène résiduelle, les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) [124] et les données actuelles de la littérature, prévoient que les schémas insuliniques de départ soient plus simples et moins urgents, doivent donc se concevoir progressivement, par étape et adapté au profil glycémique du patient. On peut proposer en première intention chez les diabétiques en échec du traitement précédent, un schéma type «Bed-Time », c'est l'adjonction à une bithérapie orale

soit d'une insuline intermédiaire (NPH) (Figure 38A), soit d'un analogue lent de l'insuline au coucher (Figure 38B). En effet, il a été observé que d'ajouter aux des antidiabétiques oraux une insuline basale le soir permet de freiner la lipolyse nocturne, donc la production d'acides gras libres et par là la production hépatique de glucose et de favoriser la récupération de la capacité sécrétoire des cellules β . La diminution de la production hépatique de glucose nocturne va permettre d'améliorer la glycémie à jeun au réveil, favorisant ainsi l'action des antidiabétiques oraux et translatant vers le bas toutes les glycémies de la journée [81] [95].

L'étape suivante est le fractionnement de l'insulinothérapie. Un schéma en deux injections d'une insuline biphasique matin et soir peut être proposé, présente un intérêt chez le sujet âgé car peu contraignant, mais semble d'efficacité limitée. En cas d'échec de l'insuline «Bed-time» ou biquotidienne, une insulinothérapie intensive en multi-injections paraît indiquée, en privilégiant l'utilisation des analogues rapides de l'insuline avant chaque repas [81] [95].

L'opinion sur la méthode à appliquer pour commencer l'insulinothérapie dans le diabète de type 2, reste partagée. Cependant, la combinaison des antidiabétiques oraux et insuline basale, peut être considérée comme un premier choix efficace dans le cadre d'une approche par palier, et adaptée à la défaillance progressive des cellules β . De plus, une seule injection journalière d'insuline basale est probablement attrayante pour les patients, et permettrait ainsi d'améliorer leur adhérence à l'insulinothérapie. Quel que soit le schéma insulinique choisi, il paraît intéressant d'y associer de la metformine en raison de ses effets bénéfiques sur l'équilibre glycémique et la limitation de la prise pondérale.

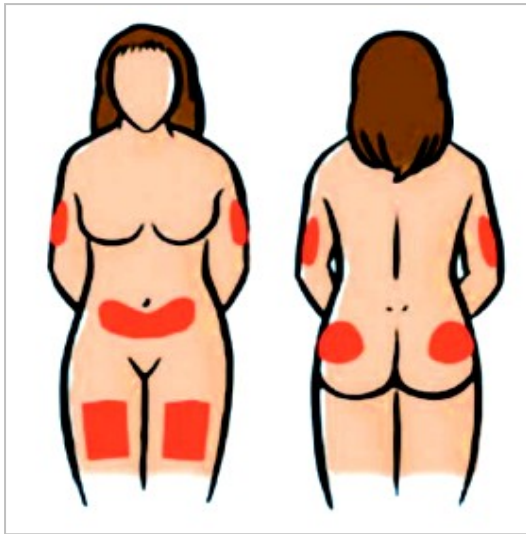
VI-2-2-2. Conseils associés.

Certaines précautions d'utilisation doivent être prises avant, pendant et après l'injection afin de s'assurer que le système d'injection fonctionne correctement, que la totalité de la dose est bien été délivrée. Ainsi, la technique d'injection doit favoriser la reproductibilité de l'efficacité de l'insuline.

➤ *Choix de la zone d'injection [98] [99] [100].*

Afin de garantir une bonne résorption de l'insuline, celle-ci doit être injectée dans le tissu sous-cutané et non dans le muscle ou dans le derme. L'injection intramusculaire permet d'accélérer la cinétique de l'insuline pouvant conduire à une hypoglycémie, et/ou de provoquer une douleur et un hématome. Le risque d'une injection intradermique est de provoquer un reflux de l'insuline ou une réaction inflammatoire (rougeur au point d'injection).

Il faut adapter la zone d'injection au type d'insuline car chaque zone d'injection a une vitesse d'absorption d'insuline spécifique. Il y a quatre types de zones (Figure 39) :



❖ L'abdomen s'avère la région dont le taux d'absorption est le plus constant, c'est la zone préférentielle pour les insulines rapides.

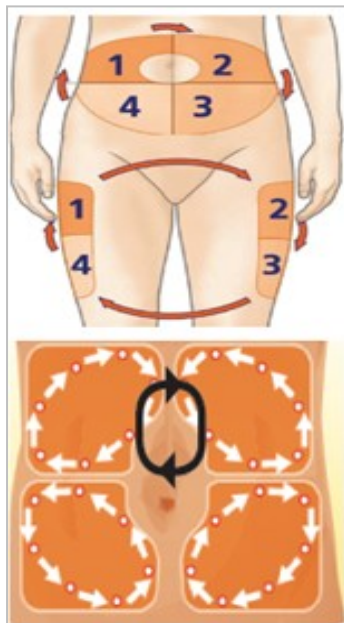
❖ Les fesses et les cuisses sont les zones préférentielles pour les insulines intermédiaires ou lentes.

❖ Les bras dont la vitesse de résorption est moyenne, peuvent être utilisés pour avoir une meilleure rotation des zones d'injection.

Figure 39 : Les différentes zones d'injection de l'insuline [98].

Sur les bras et le côté de la cuisse l'épaisseur du tissu sous-cutané est plus fine, le risque d'injection intramusculaire est plus grand. Ainsi, le bras n'est pas une région privilégiée lorsqu'il s'agit de s'injecter soi-même ce qui peut occasionner une injection intramusculaire.

➤ **Rotation des régions et points d'injection [99] [100].**



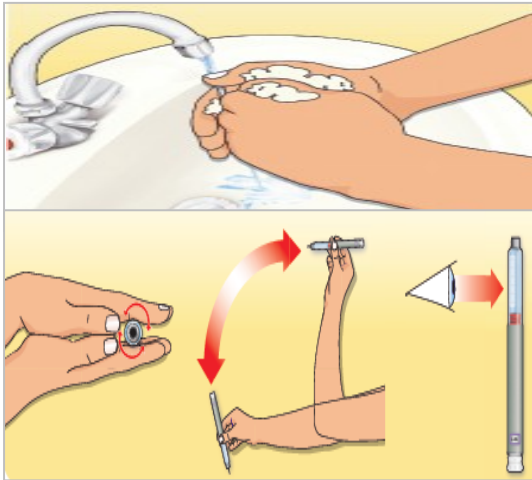
❖ Pour une meilleure reproductibilité de l'action de la plupart des insulines et une bonne organisation des injections, il faut toujours garder les mêmes zones aux mêmes heures d'injection quand effectuer une rotation des zones d'injection.

❖ Afin de prévenir la lipohypertrophie et maintenir une absorption constante, les personnes diabétiques devraient effectuer une rotation structurée et personnalisée de leurs points d'injection dans une même région anatomique et en s'assurant qu'ils soient espacés d'au moins 2 à 3cm l'un de l'autre (2 doigts). Par ailleurs, il faut éviter d'injecter à moins de 3,5cm du nombril.

Il ne faut pas injecter de l'insuline dans une zone où la personne prévoit une activité physique (injection dans le bras avant un match de tennis), puisque l'action de l'insuline est influencée par l'activité musculaire de la zone d'injection.

➤ *Technique d'injection et les principales étapes de l'injection de l'insuline.*

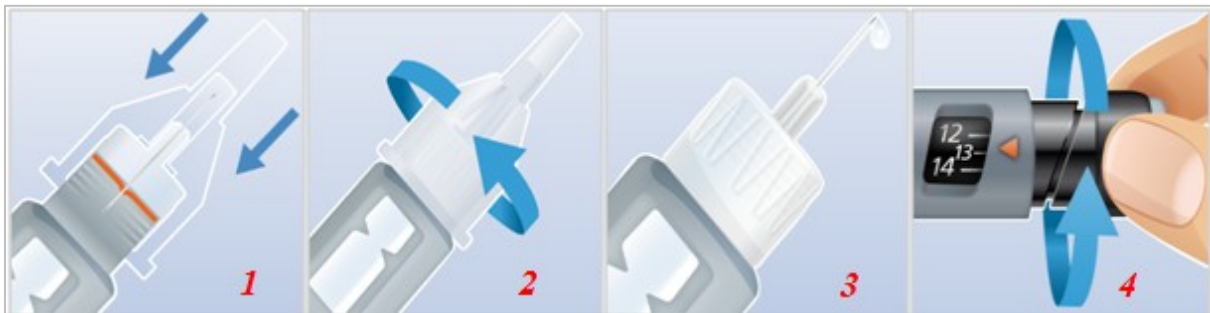
La technique d'injection doit favoriser la reproductibilité et de l'efficacité de l'insuline.



❖ Laver les mains à l'eau tiède et au savon.

❖ Si l'insuline est laiteuse, Rouler doucement le stylo ou le flacon entre les paumes des mains 10 fois retournez délicatement le stylo à 10 reprises puis contrôler visuellement que l'insuline paraisse bien homogène.

✓ *L'injection au stylo.*



1-Fixation de l'aiguille neuve sur le stylo injecteur. **2**-Vissez-la bien en place sans trop serrer et retirez le capuchon. **3**-Purger le stylo cela permet d'éliminer les bulles d'air de la cartouche et de vérifier le bon fonctionnement du système d'injection sélectionnez (2 unités). **4**- Sélectionner la dose : tourner la bague de dosage, un clic audible se fait à chaque unité sélectionnée.

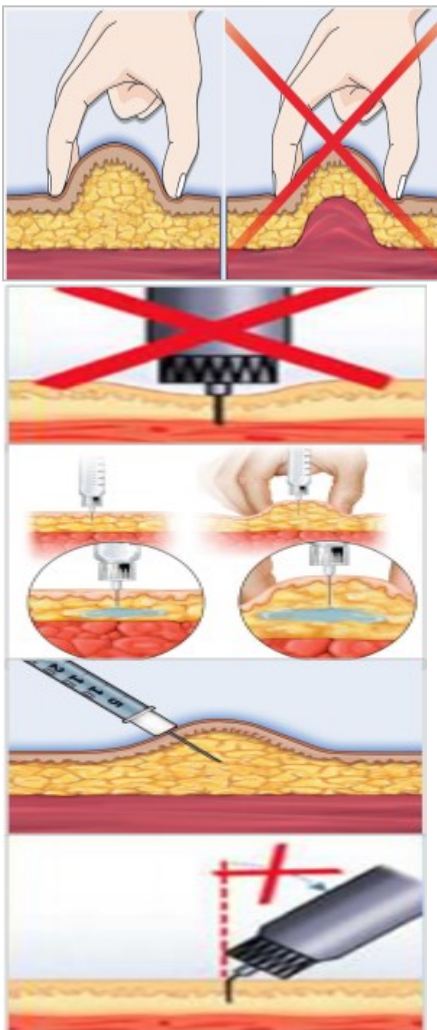
La vigilance du pharmacien est nécessaire lors du calcul de la quantité d'insuline à délivrer. Il doit prendre en compte en moyenne 2 unités supplémentaires qui seront utilisées pour la purge à chaque injection.

✓ *L'injection à la seringue.*



1-Remplit la seringue d'un volume d'air équivalent à la quantité d'insuline à prélever. **2**-Enfonce perpendiculairement l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et pousse le piston de la seringue pour introduire l'air dans le flacon. **3**-Retourner l'ensemble flacon-seringue, tire le piston pour prélever une quantité un peu plus que la dose désirée. **4**-Retirez l'aiguille du flacon. **5**-L'aiguille étant vers le haut tapoter sur la seringue pour faire monter les bulles logées près du piston puis pousser le piston pour chasser l'air.

✓ *Déroulement de l'injection.*



❖ Réaliser un pli cutané adéquat si nécessaire. La méthode est préconisée, lorsque l'on utilise des aiguilles longues (8 ; 12 ; 12,7 mm) et si la personne est mince et ce même avec une aiguille courte. Cela permet de réduire le risque d'injection intramusculaire.

❖ Ne pas appuyer trop fortement le stylo ou la seringue contre la peau afin d'éviter que l'aiguille atteigne le muscle.

❖ Les injections devraient être effectuées perpendiculairement par rapport à la surface de la peau (angle de 90°), sans pli cutané lorsque l'on utilise des aiguilles courtes (4, 5, 6mm) et avec pli cutané si l'individu mince et lorsque l'on utilise des aiguilles longues pour les individus de constitution physique normale.

❖ L'injection à un angle de 45° peut être requise si l'adulte est très mince, lorsque l'on utilise des aiguilles longues ou moyennes et si un pli cutané n'est pas effectué.

❖ Maintenir l'aiguille sous la peau pendant au moins 10 sec, afin que l'insuline puisse diffuser toujours dans le même axe jusqu'au retrait de l'aiguille pour éviter tout risque de torsion.



❖ Ne pas masser la zone où a été pratiquée l'injection, ce qui rendrait variable la libération de l'insuline.

❖ Une seringue devrait être utilisée une seule fois et jetée dans un contenant pour déchets médicaux réglementé et les aiguilles ne doivent jamais être recapuchonnées

➤ ***Conservation de l'insuline.***

Les flacons ou les stylos d'insuline non entamés doivent être conservés dans le bas du réfrigérateur, mais pas au freezer ni au congélateur car le gel dénature l'insuline. Un thermomètre placé dans le réfrigérateur permet d'en contrôler la température.

Les flacons ou les stylos d'insuline entamés doivent être conservés à température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière, afin que l'insuline injectée en sous-cutané soit à une température proche de celle du corps pour diminuer la douleur et réguler la diffusion sous-cutanée.

*Partie II : Autosurveillance glycémique
conventionnelle ou mesure en continu de la
glycémie ? Vers des perspectives non
invasives.*

VII. L'autosurveillance glycémique conventionnelle.

VII-1. Définition.

L'équilibre de la glycémie est un objectif majeur de la prise en charge du diabète. Il permet de prévenir les complications vasculaires à long terme et d'éviter les complications métaboliques aiguës. Les principaux moyens de son suivi sont l'autosurveillance glycémique (ASG) et la surveillance du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

L'autocontrôle est défini par l'ensemble des techniques réalisables par les diabétiques permettant de mesure de la glycémie capillaire, mais aussi la détection du glucose (glycosurie) et des cétones dans les urines (cétonurie). L'autosurveillance glycémique correspond au système global de prise en charge de la maladie par le patient lui-même, elle comprend l'autocontrôle ainsi que l'adaptation de son traitement, de ses activités physiques et de son alimentation en fonction des résultats de l'autocontrôle, avec le plus d'autonomie possible. L'auto-surveillance glycémique, est un élément central du schéma thérapeutique des diabétiques. Le plus souvent réalisé par le diabétique lui-même, l'ASG est également considérée comme un acte infirmier au vu du code de la sante public pouvant se pratiquer à domicile ou dans un établissement de sante [101] [102].

VII-2. Historique [103] [104].

L'autosurveillance glycémique débute qu'en 1940, une vingtaine d'années après la découverte de l'insuline, les contrôles de la glycémie étaient évaluées par une mesure qualitative de la glycosurie, à l'aide de la liqueur de Fehling ou la poudre mise au point par le professeur Lestradet.

La première méthode d'estimation quantitative de mesure du glucose apparut, en 1941 avec le comprimé Clinitest[®] mis au point par le docteur Walter Ames Compton. Cette découverte signe le début de l'ère de l'ASG. Le laboratoire Ames améliore sa technique avec l'élaboration, en 1945 des bandelettes Clinistix[®]. Quelques années plus tard, la recherche des corps cétoniques dans les urines est rendu possible en 1950 grâce au comprimé Acetest[®], puis en 1956 aux bandelettes Ketostix[®].

Cependant, le contrôle de la glycosurie seule n'était pas suffisant pour refléter la glycémie réelle. En effet, ces méthodes n'offrent qu'un reflet retardé et très approximative de la glycémie réelle. Les progrès réalisés depuis le début de l'ASG se sont orientés vers le développement des bandelettes glycémiques et des méthodes d'obtention d'une goutte de sang et surtout la mise au point et le perfectionnement des appareils de lecture de bandelettes et leur miniaturisation.

En 1956, la surveillance glycémique est possible avec la bandelette Glukotest du laboratoire Boehringer-Mannheim. La glycémie est estimée par visualisation directe de la quantité de lumière réfléchi à la surface de la bandelette utilisant le principe de la photométrie met en œuvre la réaction chimique enzymatique encore d'actualité, faisant intervenir le couple glucose oxydase (GOD) /peroxydase.

Quelques années plus tard, ces méthodes d'analyse glycémique ont été largement utilisées, les bandelettes Dextrostix[®] (1966) du laboratoire Ames et Haemoglukotest[®] 20-800 (1979) du laboratoire Boehringer-Mannheim, apportent des améliorations quant à la facilité d'utilisation de ces tests. Les bandelettes Dextrostix[®] nécessitent un contact de 60 secondes avec la goutte de sang, puis un rinçage à l'eau et un essuyage par tamponnement avant une lecture visuelle. Les bandelettes Haemoglukotest[®] 20-800, quant à elles apportent comme avantage l'essuyage avec papier absorbant, deux plages de couleurs différentes, une stabilité de lecture dans le temps et surtout une large échelle de valeurs glycémiques entre 0,2 et 8 g/l.

Malgré son efficacité, ce type de contrôle visuel par photométrie sur bandelette simple sera peu à peu abandonné au profit des techniques plus précises. En effet, La fiabilité de ce type de contrôle glycémique était bonne pour apprécier une glycémie, mais peu fiable lorsqu'une grande précision est nécessaire. Pour un diagnostic fin, elles ont tendance à surestimer les valeurs basses et sous-estimer les valeurs hautes et pose des problèmes de précision, en particulier chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie avec une perturbation de la vision des couleurs.

Le premier lecteur de glycémie portable commercialisé, principalement destiné aux cabinets médicaux et non pas directement au patient, est le Reflomat[®] (utilisant les bandelettes Reflotest[®]) du laboratoire Boehringer Mannheim en 1974. Cet appareil dit portable pour l'époque pèse quasiment 1 kg. Ce réflectance-mètre utilisant le système enzymatique du glucose oxydase/peroxydase reconnu comme fiable, mesurait la glycémie après un temps de

contact de 60 secondes sur la bandelette et un temps d'incubation similaire après essuyage du sang excéda. L'intervalle de mesure des glycémies est limité de 0,7 à 3,5 g/l jusqu'en 1978, année de sortie des bandelettes Reflotest[®] Hypoglycémie, permettent de couvrir la zone de 0,10 à 1,5 g/L. Cette imprécision dans les valeurs extrêmes et le temps de lecture trop important n'ont pas permis de supplanter les bandelettes visuelles. La sortie en 1979 de la bandelette visuelle Hemoglukotest 20-800 par ce même laboratoire montre la volonté de conserver ce mode d'analyse.

Le boom de la technologie de l'ASG a commencé au début des années 80, grâce au développement de techniques simplifiées et ambulatoires de mesure de la glycémie capillaire. Le véritable lecteur portable plus adapté au patient fut le Glucometer[®] I, qui associe la lecture visuelle des bandelettes Dextrostix[®] à un système de réflectométrie du laboratoire Ames.

La suite des années 80 est marquée par l'accélération technologique relative à l'ASG. Juste après la sortie du Glucometer[®] I, Boehringer lance son propre lecteur personnel le Reflux[®] en 1983. Malgré un temps de mesure reste long de 2 minutes, le poids de l'appareil est quand à lui diminué par cinq (192g contre les 1 106 g du Reflostat[®]). Bien que des progrès soient réalisés sur l'aspect portatif et le poids des lecteurs, ces appareils restent sommaires, il n'existe aucune mémoire des glycémies antérieures et aucun message d'erreur en cas de prélèvement sanguin insuffisant. Les seules mentions d'erreurs pour Glucometer[®] I sont relatives à une mauvaise solution de contrôle, une température ambiante inadéquate, une nécessité de changement de bandelette ou de batteries.

Cependant, l'évolution progressive des technologies vont supplanter petit à petit la surveillance par des bandelettes urinaire et avec eux le développement de nouveaux laboratoires qui mettent fin au quasi monopole des deux firmes Boehringer (devenu Roche) et Ames (devenant progressivement Ames Miles, puis en 1990 Bayer).

Ce n'est qu'en 1984 que la technique électrochimique par ampérométrie utilisent l'oxygène comme transporteur d'électrons, ce qui rend la technique de mesure du glucose trop dépendante des variations de concentration d'oxygène, fut adopté pour l'ASG, après la création de la technologie des biocapteurs par la société Genetic International (rebaptisée Medisense en 1988), en partenariat avec le groupe Baxter, ce qui permet d'éviter l'interférence à l'oxygène.

Le premier lecteur utilisant cette technique commercialisé en 1987, il s'agit de l'ExaTech® suivi trois ans plus tard de la forme stylo Medisens®Pen™ ne pesant que 30 g. De nombreux autres lecteurs utiliseront par la suite cette technologie. Les laboratoires Bayer l'utilisent avec le lecteur Esprit Glucomatic, qui est également le premier lecteur avec capteurs intégrés dans l'appareil.

Dans les années 90, Les évolutions suivantes avec le développement de dispositifs composés de deux électrodes, soit les deux dédiés à la mesure du glucose comme ce fut le cas pour le One Touch® Ultra™ de la firme Lifescan (une différence de résultats entre les deux électrodes étant traduite par un message d'erreur), soit une électrode destinée à la mesure du glucose et le seconde permettant la mesure des interférences médicamenteuses (chez la firme MediSense).

Cette nouvelle technique électrochimique va progressivement supplanter la méthode par photométrie. Dès lors, l'évolution des techniques a permis de réduire considérablement le temps d'analyse. La technique la plus rapide est, au départ, l'électrochimie avec l'ExaTech® ou le GlucoPen de Baxter et MediSense, avec seulement 30 secondes de réaction, mais progressivement la rapidité de la technique de colorimétrie est améliorée. La firme Menarini en 1992 lance le premier biosensor avec aspiration de l'échantillon par la zone réactive de l'électrode. En 1993, sortent deux photomètres, le One Touch Basic de Lifescan et l'Accu-Chek Easy de Roche, avec respectivement 45 et 30 secondes de réaction. A la fin des années 90 et au début des années 2000, la durée de lecture moyenne oscille entre 5 et 20 secondes. Au début du XXI^e siècle, le OneTouch Ultra est le premier lecteur permettant la lecture en seulement 5 secondes (2001), rejoint par l'Accu Chek Active de Roche (2002). Un troisième lecteur a été récemment mis sur le marché français, le FreeStyle Papillon de Disetronic. Ce dernier lecteur utilise également la technique dite électrochimique, mais avec mesure colométrique.

Au gain de temps réalisé grâce à la diminution de la mesure de la réaction s'ajoute le moindre volume sanguin capillaire nécessaire à cette mesure et la facilité de prélèvement. Certains lecteurs ne nécessitent que 0,3 à 5 microlitres d'échantillon sanguin.

Parallèlement au développement constant et croissant d'appareils portables de lecture glycémique capillaire, l'évolution dans l'obtention d'une goutte de sang est marquée par la mise sur le marché du premier autopiqueur Autolet par la firme Ames en 1980. Ces premiers

autopiqueurs, qui semblent des méthodes archaïques aujourd'hui et surtout douloureuses. Les différents autopiqueurs actuellement sur le marché permettent des prélèvements plus doux, ils ont souvent plusieurs tailles d'incision cutanée en fonction de la peau et sont plus maniables. Les lancettes sont également affinées sur les 4 biseaux.

Le début des années 2000 offre en effet un nouveau concept, celui du lecteur glycémique sur sites dits alternatifs. Les sites de prélèvement sont essentiellement l'avant-bras, le bras et la base du pouce. Ils permettent un meilleur confort dans l'ASG évitant ainsi les douleurs au niveau des extrémités des doigts. Actuellement, le marché français dispose plusieurs lecteurs de ce type. Le premier commercialisé, le One Touch Ultra de Lifescan, le second, le Softact du laboratoire Abbott MediSens et le troisième, FreeStyle Papillon de Disetronic.

L'innovation majeure du début du XXI^e siècle réside en la mesure continue de la glycémie plasmatique par le biais de capteurs implantés. Malgré l'aspect invasif, cette technique de mesure continue de la glycémie représente une aide en particulier pour la détection des excursions hyper et hypoglycémiques passant inaperçues entre les mesures habituelles de la glycémie capillaire.

Ces récentes technologies vont se développer et s'améliorer comme cela a été le cas pour les lecteurs jusqu'alors. Des méthodes de mesures glycémiques peu invasives et non invasives sont en cours d'évaluation, notamment la technique par iontophorèse inverse de la GlucoWatch du laboratoire Cygnus d'autres ne sont actuellement qu'au stade de la recherche.

VII-3. Intérêts et objectifs de l'autosurveillance glycémique conventionnelle.

VII-3-1. Ajustements thérapeutiques.

L'optimisation du traitement du diabète nécessite l'intensification de l'autosurveillance glycémique, Ces systèmes ils représentent un outil complémentaire mis à la disposition des patients et des soignants pour l'optimisation du traitement du diabète.

Chez les diabétique de type 1, le traitement de référence est l'insulinothérapie intensive qui nécessite au minimum trois injections quotidiennes d'insuline. Il apparait nécessaire de pratiquer quotidiennement plus de 4 mesures de glycémies capillaires, permettent l'obtention d'informations assez complètes sur l'équilibre glycémique. La surveillance glycémique devient alors primordiale pour ajuster le traitement. L'autosurveillance permet deux actions : une adaptation anticipatoire des doses en fonction des apports glucidiques, et surtout un correctif instantané en fonction de la glycémie immédiate [105] [106].

La maîtrise de l'ajustement du traitement nécessite la combinaison judicieuse des différentes méthodes d'adaptation et des objectifs glycémiques clairement précisés à obtenir.

La principale méthode d'adaptation est la méthode rétroactive. Elle consiste à analyser les résultats des jours précédents pour prendre une décision. Ainsi, dans les schémas d'insulinothérapie intensifiée avec 3 ou 4 injections d'insuline par jour, les doses d'insuline rapide ou d'analogue rapide injectées avant les repas seront adaptées en fonction des glycémies postprandiales obtenues les jours précédents, les doses d'insuline intermédiaire ou lente seront quant à elles adaptées en fonction des glycémies préprandiales et nocturnes des jours précédents. De la même façon, bolus et débits de base seront adaptés pour les patients traités par pompe à insuline

La méthode anticipatoire consiste à adapter de façon prévisionnelle la dose d'insuline en fonction d'événements à venir (repas différent, activité physique). Enfin, la méthode compensatoire consiste à ajuster la dose d'insuline rapide sur la glycémie du moment.

Dans le diabète de type 2, l'autosurveillance glycémique est de plus en plus répandue. L'ASG a démontré son efficacité chez des diabétiques de type 2 traités par insuline, du moins lorsqu'on cherche à rapprocher le taux d'HbA1c de 7 %. Le but de l'ASG est alors principalement de titrer l'insuline et de vérifier que les glycémies sont acceptables. Donc sa

place dans la prise en charge du diabète de type 2 insulinotraité est aussi reconnue que pour le diabète de type 1 [107].

Dans le diabète de type 2 non insulinotraité, L'ASG est un outil déterminant pour les soignants comme pour le patient dans la décision de mise à l'insuline. Certes le taux d'HbA1c demeure le paramètre sur lequel est décidée l'instauration d'une insulinothérapie. L'ASG permet auparavant d'analyser la situation de chaque patient et de vérifier que sa dérive glycémique n'est pas principalement due à une observance insuffisante des mesures hygiéno-diététiques ou quant au choix des antidiabétiques oraux et permet d'apprécier l'ampleur des excursions postprandiales avant le passage sous insuline [108].

En effet, un patient sous antidiabétiques oraux, n'a pas la possibilité de modifier lui-même son traitement. A ce stade, il peut être utile de disposer d'une ASG comme outil éducatif. Il devient alors possible pour le patient de vérifier la réussite du traitement et la sécurité annoncée par les soignants, les effets propres de certains aliments et les énormes bénéfices de l'exercice physique même modéré. Pour cela, le patient peut jouer sur l'alimentation, l'exercice musculaire et selon l'horaire.

Dans le diabète gestationnel, la pratique de l'autosurveillance glycémique permet de détecter précocement le moment de la mise en route de l'insulinothérapie, puisque l'insulinorésistance et l'intolérance au glucose tendent à se majorer au cours de la grossesse. L'ASG permet une optimisation thérapeutique permettant un meilleur contrôle des hyperglycémies, notamment postprandiales. En plus, la qualité de l'équilibre glycémique est fondamentale au cours de la grossesse pour réduire les complications, à la fois chez la mère et chez le fœtus, que le diabète soit préexistant ou diagnostiqué pendant la grossesse [109].

Nombreuses études ont montré clairement le bénéfice de l'ASG dans la prise en charge des anomalies métaboliques au cours de la grossesse. Plus récemment, l'étude ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in pregnant women), a montré que l'utilisation de l'autosurveillance glycémique quotidienne (quatre fois par jour jusqu'au moment où les glycémies ont atteint les objectifs, puis une fois par jour à des moments différents de la journée), permet une diminution des complications périnatales sévères, de 67 % comparativement au groupe conventionnel ($p < 0,001$). En ce qui concerne les autres complications, la macrosomie était également réduite de 53 % ($p < 0,001$) (Figure 40) [109].

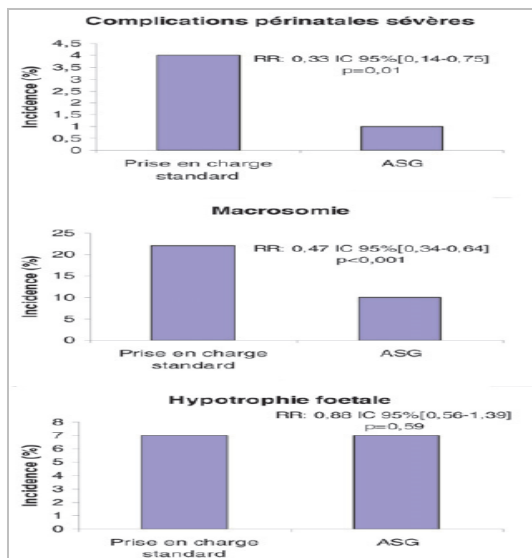


Figure 40: Effet de l'autosurveillance glycémique en comparaison avec une prise en charge standard sur le devenir néonatal chez des patientes avec diabète gestationnel. RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % [109].

VII-3-2. Impact sur l'HbA1c et repousser l'évolution des complications.

Quand bien même l'autosurveillance glycémique reste fondamentale dans l'ajustement du traitement, il n'en demeure pas moins que son utilité est tout aussi primordiale dans la réduction du développement des complications vasculaires. L'impact de l'ASG sur l'équilibre global du diabète est difficilement dissociable d'autres éléments de renforcement de la prise en charge des patients. Quoi qu'il en soit, plusieurs études démontrent l'existence d'une relation inverse entre la fréquence de l'ASG et le taux d'HbA1c [110].

Il est clairement établi de nos jours, surtout depuis les résultats des études DCCT et UKPDS, qu'il existe une relation directe entre la qualité de l'équilibre glycémique et les complications de microangiopathie, et cela aussi bien chez les diabétiques de type 1, que chez les diabétiques de type 2 [110].

L'étude DCCT a clairement montré, qu'une autosurveillance glycémique très stricte (au moins quatre glycémies capillaires par jour), associée à une thérapie intensive qui s'appuie obligatoirement sur un grand nombre d'injections d'insuline, pouvait diminuer l'hémoglobine glyquée et permet une réduction de façon significative l'incidence et l'aggravation des complications micro- et macro-angiopathies.

L'étude ROSSO [111] a évalué la corrélation entre l'ASG et la survenue de complications létales ou non, chez des diabétiques de type 2. Elle est la seule à avoir retenu des critères de

morbimortalité et non des critères de substitution (HbA1c). Cette étude, a été réalisée de façon rétrospective chez 2 515 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 6,5 ans. Elle a montré une corrélation positive entre la pratique de l'ASG et la réduction des complications. Chez les patients non insulinotraités, la mortalité était de 4,3 % (71/1 649) dans la population sans ASG et de 2,5 % (22/866) chez les sujets ayant pratiqué l'ASG, soit une réduction relative du risque (RRR) de 0,54, malgré une élévation de l'HbA1c. La fréquence des complications non létales était de 10,4 % (177/1 707) dans le groupe sans ASG et de 6,7 % (54/808) dans le groupe avec ASG, soit une RRR de 0,60. La réduction du nombre de complications non létales était principalement liée à la réduction des événements cardiovasculaires (incidence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux 5,7 % versus 10,0 % ; $p < 0,001$).

Deux autres études, ont montré que l'ASG permet une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 %, variable selon les patients et le stade du diabète.

La première étude de Schwedes [112] a étudié, pendant 6 mois, 250 patients traités par un régime ou par un seul hypoglycémiant oral et qui avaient un diabète depuis cinq ans en moyenne. Les patients ont été randomisés en deux groupes l'un sans ASG (groupe contrôle), l'autre pratiquant des glycémies capillaires au nombre de six par jour (avant et 2 h après chaque repas) deux jours par semaine, avec ajustement de l'alimentation et de l'activité physique selon l'ASG. L'analyse des résultats a montré une baisse de l'HbA1c de $1,0 \pm 1,08$ % dans le groupe ASG (soit une HbA1c de $8,47 \pm 0,86\%$ en début d'étude et de $7,47 \pm 1,27\%$ en fin d'étude) et de $0,54 \pm 1,41$ % dans le groupe contrôle (soit une HbA1c de $8,35 \pm 0,75\%$ en début d'étude de $7,81 \pm 1,52\%$ en fin d'étude) (Figure 41) [112].

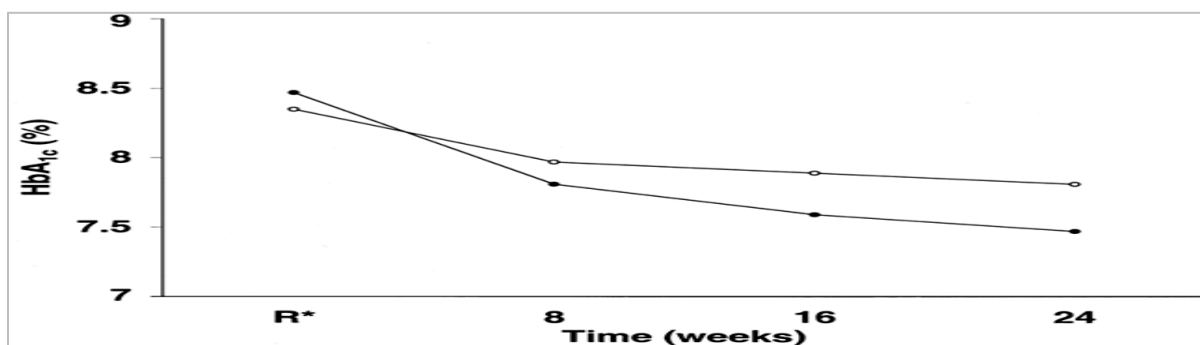


Figure 41 : Changement d'HbA 1c dans la population PP au cours d'une période d'étude de 24 semaines : Comparaison entre l'ASG (●) et le groupe témoin (○), R: Moment de la randomisation [112].*

L'étude ASIA (Auto-Surveillance Intervention Active) [113], il s'agit d'une étude française prospective, réalisée par 265 généralistes qui ont inclus 988 diabétiques de type 2 non traités par insuline et insuffisamment contrôlés par les hypoglycémifiants oraux ($HbA_{1c} \geq 7,5 \%$). Les patients ont été randomisés pendant 6 mois soit pour la pratique d'au moins six glycémies capillaires par semaine réparties sur trois jours différents. A la fin de l'étude, 689 patients ont pu être analysés. Au bout de 6 mois, l' HbA_{1c} s'est abaissée à $8,1 \pm 1,6 \%$ dans le groupe ASG contre $8,4 \pm 1,4 \%$, dans le groupe de contrôle. La pratique de l'ASG était associée à une amélioration de l' HbA_{1c} de $0,28 \pm 1,54 \%$ par rapport au groupe contrôle, l'essentiel de l'amélioration étant obtenu les trois premiers mois (Figure 42) [113].

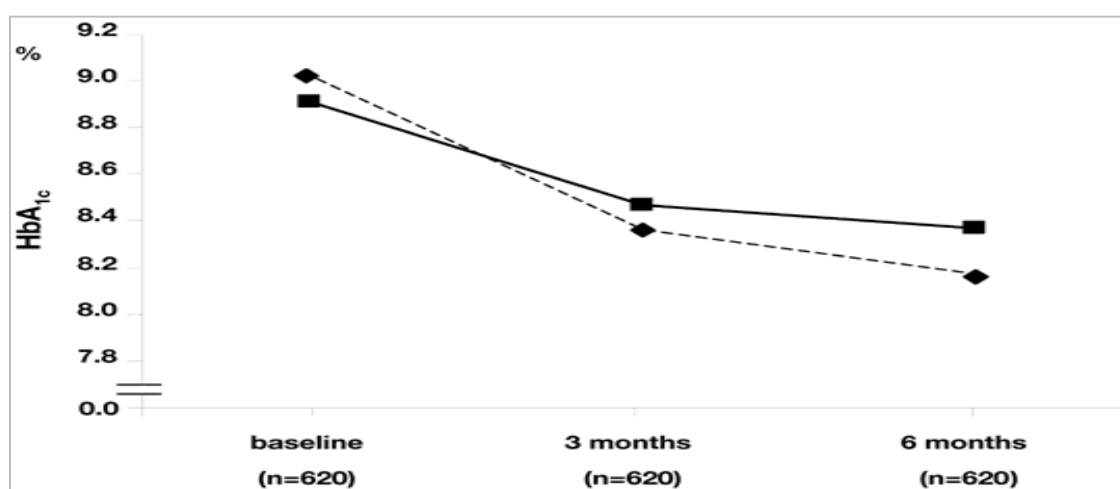


Figure 42 : Variations d' HbA_{1c} entre l'inclusion (620 patients), à 3 mois et à 6 mois d'étude chez les groupes avec ASG (◆) et groupes sans ASG (■) (groupe contrôle) [113].

VII-3-3. Identifier l'hypoglycémie et l'hyperglycémie.

Un diabétique est soumis par son traitement, à des effets indésirables, qui se traduisent le plus souvent par des hypoglycémies ou des hyperglycémies. L'ASG a pour but de les détecter et de les prévenir.

L'hypoglycémie est associée à de multiples signaux (tremblements, sensations de faim, fatigue...), peuvent alerter le patient sans avoir recourt à l'autosurveillance. Toutefois, le seuil de détection de l'hypoglycémie est différent d'un patient à un autre. C'est pour cela que l'ASG est le seul moyen fiable de détection d'une hypoglycémie asymptomatique qui peut passer inaperçue, de confirmer la nature hypoglycémique d'un malaise chez un diabétique et surtout d'en estimer sa sévérité. Cela est importante, car leur survenue entraîne à la longue une

disparition des signes avant-coureurs de l'hypoglycémie et majore le risque de survenue brutale d'une hypoglycémie sévère. En les détectant par l'autosurveillance glycémique, le patient pourra ajuster leur traitement correspondant si elles sont inexplicables par un apport insuffisant de glucides ou une activité physique inopinée [107] [102] [106].

Néanmoins, le profil ponctuel de l'autosurveillance glycémique conventionnelle et l'objectif d'obtenir une stabilité glycémique optimale, rendent les hypoglycémies inévitables.

L'hyperglycémie, quant à elle caractérisée par des symptômes le plus souvent passent inaperçus. Il n'en demeure pas moins que certains patients ressentent rapidement les signes de l'hyperglycémie, comme avoir la bouche sèche, une polyurie et une polydipsie. L'ASG permet de protéger les patients en leur permettant de confirmer immédiatement l'hyperglycémie aiguë. De plus, l'intérêt de l'autosurveillance est d'estimer la qualité du traitement, d'observer si le régime alimentaire convient, mais l'objectif principal reste d'obtenir une stabilité glycémique afin d'éviter l'apparition de complications vasculaires associées aux hyperglycémies répétées [105] [106].

VII-3-4. Outil d'éducation et de compréhension de la maladie.

Une participation active et efficace des personnes diabétiques dans le contrôle et le traitement de leur maladie est un élément essentiel pour des soins aux diabétiques de qualité. Cependant, Il convient d'abord d'apprendre à connaître le patient pour savoir ce qu'il est prêt à faire pour lui-même et sa maladie en tenant compte de ses craintes ou de ses angoisses et d'évaluer ses capacités physiques et intellectuelles (vision, motricité, compréhension, mémoire...) [114] [115].

Dans ce contexte, l'ASG est un outil pratique pouvant aider les diabétiques à comprendre leur maladie, et plus particulièrement l'influence exercée par les événements de la vie (exercice physique, alimentation, stress physique et émotionnel, etc.) et par les hypoglycémies sur leur statut glycémique, leur bien-être et leur qualité de vie. De même, l'ASG peut amener à une prise de conscience de la maladie, représenter un système d'alerte permettant de faire attention, ou encore être un élément de valorisation par rapport à la maladie ou par rapport à son entourage [116] [115].

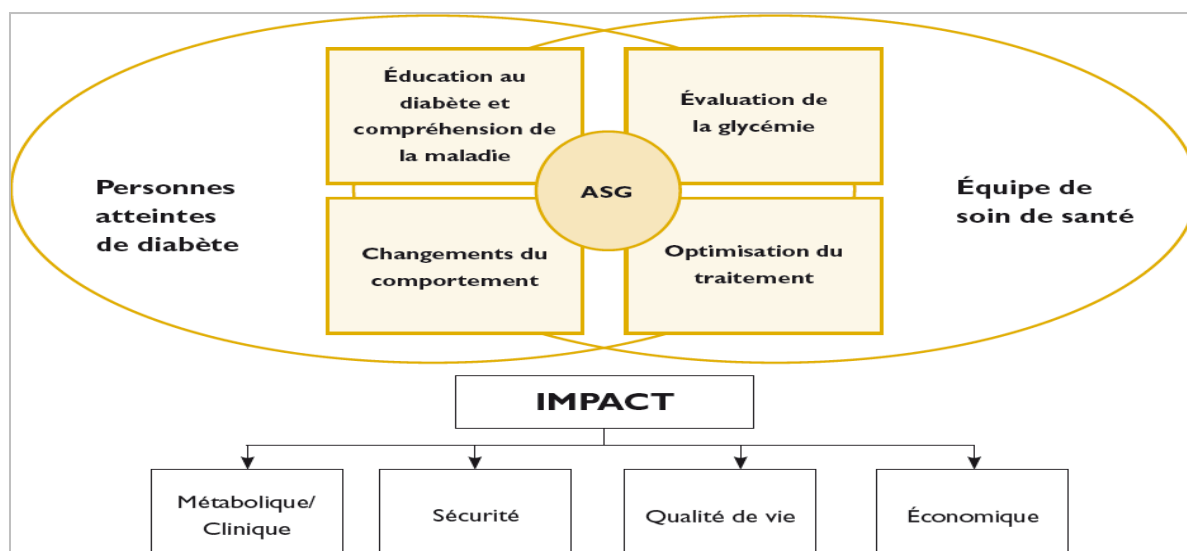


Figure 43 : L'autosurveillance glycémique en tant qu'élément du programme éducatif/thérapeutique [115].

La figure montre comment l'ASG peut avoir une double utilité pour améliorer l'éducation au diabète et la compréhension de la maladie et pour fournir un outil d'évaluation de la glycémie. Ainsi, peut favoriser la confiance en soi et faciliter les modifications du comportement et l'optimisation du traitement nécessaires ainsi que les résultats positifs qui en découlent.

À juste titre, la Haute Autorité de Santé a précisé, que toute ASG doit s'inscrire dans une démarche bien construite où l'éducation du patient est importante. Il est clairement affirmé dans les recommandations de l'HAS que l'autosurveillance passive ne débouchant pas sur des décisions thérapeutiques ne sert à rien si ce n'est à favoriser l'angoisse voire la dépression [101].

VII-4. Indications, prescription et objectifs d'ASG selon les recommandations de la HAS.

L'autosurveillance glycémique, est maintenant largement utilisée pour la prise en charge des différentes formes de diabètes. Considéré comme un des éléments clés de la réussite pour atteindre un contrôle glycémique satisfaisant chez les diabétiques.

La prescription de l'autosurveillance glycémique, au vu des données de la littérature, n'est pas discutée lors du diabète insulino-dépendant, ni lors du diabète gestationnel. Pour le diabète de type 1, comme pour le diabète gestationnel, l'ASG représente un instrument indispensable pour le choix et/ou l'ajustement fin du traitement et il ne vient à l'esprit de personne d'en mettre en doute la pertinence.

Elle est par contre toujours controversée pour le diabète de type 2 non insulino-traité et le débat reste très ouvert quant à son utilité et son usage excessif ou insuffisamment structuré [108], mais sa place dans la prise en charge du diabète de type 2 insulino-traité est aussi reconnue que pour le diabète de type 1 [117].

En janvier 2013, la HAS a émis de nouvelles recommandations concernant la prise en charge médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 et redéfinit la place de l'autosurveillance glycémique en précisant les indications et les modalités d'utilisation. Il est proposé de maintenir le remboursement pour les patients atteints d'un diabète de type 1, pour le diabète qui survient pendant la grossesse [79].

De plus, la HAS émet le souhait d'une prise en charge étendue à certains patients diabétiques de type 2. Cette prise en charge non systématique concernerait les patients traités de façon permanente par insuline afin d'adapter les doses d'insuline, ceux chez qui le taux d'HbA1c > 8 % dont l'insuline est envisagée à court ou moyen terme, ceux traités par insulinosécréteurs (médicaments destinés à stimuler la sécrétion d'insuline), ceux dont l'HbA1c n'est pas interprétable et enfin ceux pour qui cette autosurveillance permettra de mieux apprécier les effets de l'alimentation, de l'effort physique et du traitement. Par contre la réalisation systématique de l'ASG chez les patients sous antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémie n'est pas recommandée.

Ces recommandations renforcent la position de la HAS dans le cadre de l'autosurveillance de la glycémie, déjà réévaluée en 2011 [101] : « L'ASG ne remplace pas la mesure de l'HbA1c,

mais peut la compléter. Elle ne doit être employée que si elle est susceptible d'entraîner une modification de la thérapeutique. [...] Elle ne doit être ni systématique, ni passive. » (Figure 44).

Indications dans le diabète de type 2	Rythme d'ASG suggéré (dans les cas où cette surveillance est indiquée)	
Insulinothérapie en cours	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au moins 4 par jour si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour ■ 2 à 4 par jour si elle n'en comprend qu'une Objectifs glycémiques : <ul style="list-style-type: none"> • avant les repas, 70 à 120 mg/dL ; • en post-prandial (2 heures après le repas) : < 180 mg/dL. 	
Insulinothérapie prévue à court ou moyen terme	■ 2 à 4 par jour	
Traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique	<ul style="list-style-type: none"> ■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum comme outil d'éducation du patient, pour démontrer l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement médicamenteux. 	
Traitement par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques)	<ul style="list-style-type: none"> ■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum ASG à réaliser au moins deux jours par semaine, à des moments différents de la journée, pour affirmer une hypoglycémie et adapter si besoin la posologie des médicaments. 	
Diabète de type 1	■ Au moins 4 par jour	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avant les repas : 70 à 120 mg/dl ■ En post-prandial* : < 160 mg/dl
Diabète gestationnel	■ au moins 4 par jour	<ul style="list-style-type: none"> ■ À jeun : < 95 mg/dl ■ En post-prandial* : < 120 mg/dl

Figure 44 : Indications, modalités et rythme d'autosurveillance glycémique [101]

Le prescripteur doit préciser sur l'ordonnance : L'unité d'affichage souhaitée pour le lecteur de glycémie : mg/dl ou mmol/l. Le nombre d'autosurveillances à réaliser par jour ou par semaine, et non le nombre de boîtes à délivrer, pour que le pharmacien fournisse le conditionnement adéquat [118].

VII-5. Dispositifs du système d'autosurveillance glycémique.

Les systèmes de surveillance de la glycémie sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro utilisés dans la prise en charge du diabète. Ils permettent à l'utilisateur de surveiller son taux de glucose dans le sang et de prendre des mesures pour le contrôler.

Un système d'autosurveillance glycémique est constitué d'un lecteur de glycémie et des réactifs associés (électrodes ou bandelettes) et d'un système permettant l'obtention d'une goutte de sang (stylo autopiqueur avec lancettes ou lancettes à usage unique). Le patient, ou son entourage, peut ainsi évaluer son équilibre glycémique et prendre si besoin des mesures en vue de son amélioration.

VII-5-1. Les lecteurs de glycémie.

De nombreux lecteurs existent en officine. Ces appareils sont garantis par le laboratoire fabricant, agréés selon la norme NF/EN ISO 15197 décrit les exigences relatives aux lecteurs de glycémie destinés à l'autosurveillance glycémique [119].

VII-5-1-1. Méthodes d'analyse.

Les lecteurs de glycémie se différencient principalement par leur méthode d'analyse. Cependant, la majorité d'entre eux évaluent la réaction du glucose avec certaines enzymes contenues dans une bandelette réactive ou électrode, sur laquelle on aura déposé une goutte de sang (extraite du bout du doigt à l'aide d'un autopiqueur). La réaction de révélation peut se faire selon deux procédés : la réflectométrie et l'électrochimie [120] [121] [102].

Méthodes	Enzyme	Intermédiaire	Produits de la réaction	Mode de détection	Glucomètre
Réflectométrie	<ul style="list-style-type: none">➤ Glucose-oxydase/ peroxydase➤ Hexokinase/ glucose-6-phosphate déshydrogénase	Chromogène Cofacteur NADH	Formation d'un dérivé coloré	Colorimétrique	Bandelette réactive
Électrochimie	<ul style="list-style-type: none">➤ Glucose-oxydase	Ferricyanure transporteur d'électrons	Libération d'électrons	Ampérométrique	Electrode

Tableau 5 : Principales méthodes d'analyses utilisées par les lecteurs de glycémie.

➤ **Méthode de réflectométrie.**

La réflectométrie basée sur l'obtention d'une coloration proportionnelle à la glycémie. Cette technique nécessite un entretien constant et rigoureux du clapet et de la lentille optique du lecteur, pour une fiabilité optimale.

Cette technique met en œuvre la réaction chimique enzymatique, faisant intervenir le couple glucose-oxydase (GOD)/ peroxydase. En présence de glucose-oxydase cette enzyme et d'oxygène moléculaire, le glucose est transformé en gluconolactone avec formation d'eau oxygénée, ensuite l'eau oxygénée formée est traitée, en faisant appel à une peroxydase et à un chromogène, ce qui conduit à la formation d'un composé coloré et l'intensité de cette coloration est proportionnelle à la concentration de glucose (mesure colorimétrique) (Figure 45).

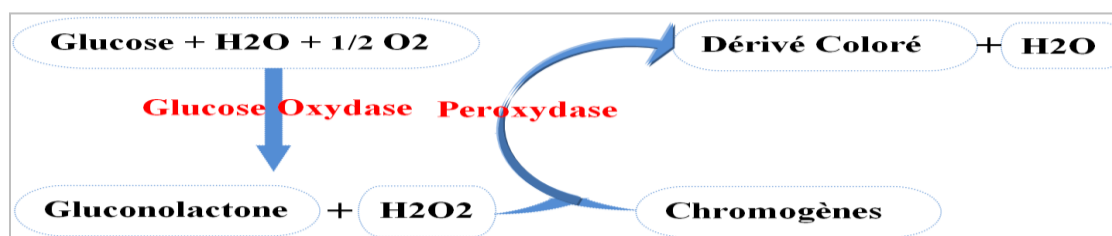


Figure 45: Réaction enzymatique colorimétrique couplée glucose-oxydase et peroxydase.

Certains laboratoires font appel à l'hexokinase et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH). Ces deux enzymes utilisent une coenzyme nicotinique (NAD⁺/NADH⁺) comme indicateur de réaction et la concentration de NADH formée est proportionnelle à la concentration de glucose (mesure spectrophotométrique). L'hexokinase conduit à des valeurs légèrement plus élevées que la glucose-oxydase qui est l'enzyme la plus utilisée. Il convient donc de préciser l'enzyme utilisée pour les dosages même si la méthode à la glucose-oxydase est souvent la référence.

➤ **Méthode d'électrochimie.**

L'électrochimie est basée sur l'obtention d'un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle à la valeur glycémique. Cette méthode met en jeu une réaction électrochimique c'est à dire un échange d'électrons entre une électrode et une substance électroactive en solution.

La technologie des capteurs utilise un transporteur d'électrons artificiel, c'est le ferricyanure afin d'éviter la dépendance à l'oxygène. L'électrode enzymatique contenant la GOD permet, via une double réaction, l'oxydation du glucose sanguin en gluconolactone et la réduction du ferricyanure en ferrocyanure. Le ferrocyanure est ensuite ré-oxydé grâce au courant induit par le chrono-ampèremètre. Cette réaction libère des électrons qui sont captés par l'électrode de mesure. Le courant électrique produit dont l'intensité est mesurée et convertie en valeur glycémique. La mesure de la glycémie est ainsi directement proportionnelle au courant mesuré (Figure 46).

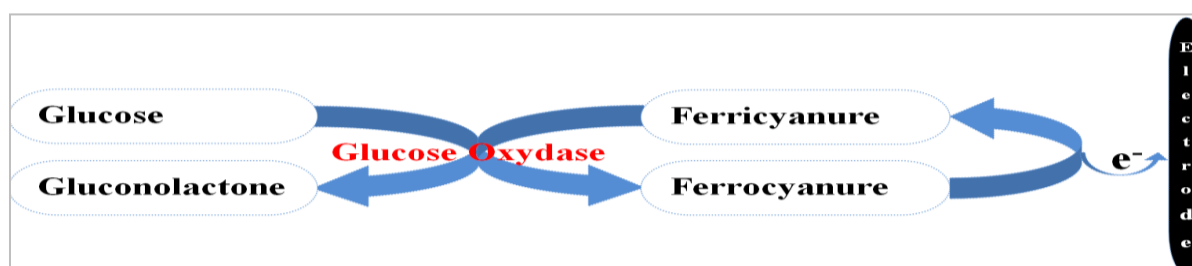


Figure 46 : Réaction électrochimique (ampérométrie) au glucose-oxydase et ferricyanure comme médiateur.

Afin de réduire les interférences dues à la présence de substances oxydables (bilirubine, créatinine, paracétamol, acide ascorbique...) bien souvent une seconde électrode, sans enzyme, permet d'éliminer le courant produit par les substances interférentes.

Ce procédé est utilisé par la majorité des lecteurs et surtout l'ensemble des nouveaux appareils.

VII-5-1-2. Caractéristiques de lecteurs de glycémie.

Pour être commercialisé, un lecteur de glycémie doit répondre aux normes DIN EN ISO 15197 publiées en 2003 par les instances mondiales de normalisation [119]. Ces critères sont basés sur la différence entre la valeur donnée par le lecteur et celle mesurée sur un système de référence, en évaluant l'écart en fonction du niveau glycémique. En pratique, une glycémie inférieure à 0,75 g/l ne doit pas différer de la valeur de référence de plus ou moins 0,15 g/l et une glycémie supérieure à 0,75 g/l ne doit pas différer de plus ou moins 20 % de la glycémie de référence [122].

Une évaluation de l'exactitude de 27 systèmes de mesure de la glycémie, dont tous ne sont pas disponibles en France, a récemment été publiée qui établit que 41,7 % des lecteurs

commercialisés ne répondaient pas à la norme annoncée [122]. Si l'on s'intéresse dans cet article aux lecteurs commercialisés en France, les résultats sont bien supérieurs, avec 85 % des lecteurs conformes aux normes. On peut supposer que le système mis en place en France permet d'éviter l'entrée sur le marché de lecteurs peu fiables. Toutefois, comme tout appareil médical, les systèmes de mesure des glycémies capillaires doivent faire l'objet d'une matériovigilance. Celle-ci relève du patient, mais aussi de ses soignants qui doivent mettre en place un contrôle régulier de la qualité des glycémies capillaires, grâce à une glycémie veineuse tous les six mois.

En France en 2013, l'autosurveillance glycémique représente 20 % du marché du diagnostic in vitro, avec un chiffre d'affaire de 350 millions d'euros [123]. Les leaders du marché mondial de l'ASG sont Bayer diagnostics, Lifescan, Roche diagnostics, Abbott et Johnson & Johnson.

Il existe plusieurs variétés de lecteurs de glycémie sur le marché français. Actuellement, en compte plus de quinze références de lecteurs de glycémie commercialisés en France.

Plus des méthodes analytiques qui se différencier les lecteurs de glycémie, chaque appareil possède des caractéristiques propres. Certains comportent des innovations permettant souvent d'améliorer l'observance. D'autres gardent en mémoire les glycémies précédentes. Des logiciels permettent de tracer les courbes de variation de l'équilibre glycémique.

Ajoute à cela, les caractéristiques techniques principales qui pouvant différencier les lecteurs de glycémie, comme la durée du test, la quantité de sang nécessaire, le système de recueil de la goutte de sang (dépôt ou aspiration), champ de capacité de mesure, les alarmes ou la mémoire disponible, la température d'utilisation et la nécessité de calibrage, actuellement on tend de plus en plus vers la généralisation des lecteurs «no coding», ou l'électrode insérée est automatiquement reconnue (Annexe) [102].

Ainsi, que les caractéristiques pratiques, comme la taille de l'écran et la taille des caractères, l'encombrement du lecteur, le nombre de mémoires, la fonction vocale et/ou un écran large en cas de déficience visuelle, la fonction sans bandelettes de l'Accu-Check Mobile[®] et l'affichage des tendances hypo ou hyperglycémiques... (Figure 47) (Annexe) [124] [125] [217].



Figure 47 : Exemple d'un lecteur de glycémie : Accu-Check Performa [135].

VII-5-1-3. Lecteurs de glycémie spécifiques [126] [125] [102].

Certains lecteurs disposants des caractéristiques spécifiques, sont particulièrement adaptés à certains patients ou dans des situations particulières.

- **Lecteurs de glycémie dotés d'un mode vocal**, sont particulièrement destinés aux patients mal- ou non-voyants, comme : SensoCard[®] Plus, AutoSense[®] Voice (Aximed), One Code[®] Vocal (EvoluPHARM) et Vox[®] (Oscare), Accu-Chek Go[®] (Roche Diagnostic). La vocalisation étape par étape du test de glycémie du le début à la fin, permet aux utilisateurs aveugles ou malvoyants de réaliser celui-ci en totale autonomie sans l'aide d'un tiers.
- Lecteurs de glycémie proposent le prélèvement sur sites alternatifs : Freestyle Papillon Mini[®] (Abbott Diabetes Care), One Touch Ultra[®] et Ultra[®] 2 (Lifescan), Accu-Chek Go[®] (Roche Diagnostic), GLUCOFIX[®] Premium (Menarini) AutoSense[®] Voice (Aximed)....
- **Lecteurs de glycémie permet une double mesure de la cétonémie et de la glycémie**, on trouve : Optium[®] Xceed (Abbott), utilise les électrodes Optium β -Cétone ; GLUCOFIX[®] Premium (Menarini), fonctionne avec des bandelettes Glucofix β -Ketone Sensor et possède une particularité que la mesure de la glycémie ne démarre que lorsque la quantité de sang est suffisante, ce qui permet de limité les problèmes de fiabilité liée à une quantité trop faible de sang ; FreeStyle Optium Neo (Abbott Diabetes Care) fonctionne avec les

électrodes FreeStyle Optium β -Cétone, permet aussi de prévenir le patient sur des hypoglycémies et hyperglycémies grâce à des alertes lumineuses (Figure 48).



Figure 48 : Lecteurs de la glycémie et de la cétonémie : FreeStyle Optium Neo GLUCOFIX® Premium Optium® Xceed [128] [129] [125].

- **Lecteur de glycémie permet l'estimation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), MyStar Extra®**, il est compatible avec les bandelettes BGStar®, donc en complément des données glycémiques, une estimation et sa tendance de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), via son calculateur «A1c estimée». La fonction «A1c estimée» représente un complément utile à la mesure de l'hémoglobine glyquée mais ne la remplace pas, donne un repère au patient sur l'efficacité de son traitement et permet de le sensibiliser à l'importance du suivi de l'HbA1c, mais aussi peut le motiver à prévenir les complications (Figure 49) [130] [131].



Figure 49 : Lecteur MyStar Extra® [130].

VII-5-1-4. Critères du choix d'un lecteur de glycémie [132] [126] [125] [102].

Le choix du lecteur de glycémie est une étape capitale dans l'autosurveillance glycémique. En effet, le test de mesure de la glycémie capillaire est au centre du traitement du diabète et constitue une tâche réitérée plusieurs fois dans la journée, en moyenne cinq à six fois par jour. Cette manipulation est reconnue par les diabétiques comme étant la plus rébarbative et la plus

contraignante. Il est donc important d'alléger cette contrainte en proposant un lecteur adapté aux besoins et aux attentes du patient.

Idéalement, ce choix devrait au mieux être réalisé par le patient lui-même, parce que c'est lui qui aura à l'utiliser de manière quotidienne et parce que le fait qu'il ait participé de manière active à la prise de décision pourrait contribuer à stimuler son utilisation.

La meilleure façon de faire choisir un lecteur est le les essayé. Ce principe est utilisé par les services d'endocrinologie ou de diabétologie pourvus d'équipes d'éducation qui disposent de la majorité des lecteurs commercialisés. Or, tous les patients diabétiques n'ont pas accès à ces services, et la plupart des lecteurs de glycémie sont prescrits par le médecin traitant.

Il serait donc certainement très utile et enrichissant que les pharmaciens d'officine proposent ce service à leurs clients. Dans cette situation, le médecin généraliste peut lui expliquer les différents critères discutés ci-dessus et le patient peut ensuite demander conseil au pharmacien, éventuellement demander à voir plusieurs appareils.

Lors du choix, plusieurs critères vont entrer en ligne de compte et qui peuvent être comparés, dont certains seront plus décisifs que d'autres dans le choix du lecteur.

- ***La durée de la mesure***, qui est comprise entre 5 et 45 secondes selon les lecteurs. Il ne faut pas sous-estimer ce critère car une différence entre 5 et 15 secondes est loin d'être futile, il correspond plus à un temps psychologique, celui de l'attente du résultat. En plus, lorsque l'on a des journées bien remplies et que l'on souhaite parallèlement gérer au mieux son diabète.
- ***La taille du lecteur***, elle est variable selon les appareils disponibles. C'est un critère à prendre en compte chez les personnes jeunes étant habituellement sensibles à l'encombrement du lecteur, donc un très petit lecteur en raison de la discrétion de son utilisation sera très bien perçu. Par contre, du fait de sa petite taille, il peut être plus difficile d'utilisation pour un sujet âgé.
- ***La taille du cadran à l'affichage des chiffres et la taille des boutons sur lesquels il faut appuyer***. Sont des critères qui sont intuitivement pris en compte chez les personnes âgées qui préférant souvent des chiffres et des boutons de grande taille, compte tenu de la baisse d'acuité visuelle liée à des pathologies ophtalmologiques fréquentes à cet âge.
- ***Le volume minimal de la goutte de sang nécessaire***, est également un critère à prendre en compte lorsque les gouttes de sang sont volontiers volumineuses (personnes traitées par

anticoagulants) et que le geste n'est pas très précis et sûr (personnes âgées). A l'inverse, si les gouttes de sang que l'on parvient habituellement à obtenir sont de petite taille, ce qui est souvent le cas chez les enfants ou lorsque l'on utilise son lecteur hors de chez soi (le froid et le stress contribuant à réduire la circulation sanguine dans les doigts). Il faut savoir que les électrodes ont une capacité d'absorption du sang qui est faible, contrairement aux bandelettes colorimétriques et les bandelettes Gluco Touch Plus sont celles qui ont la capacité d'absorption la plus élevée. Certains lecteurs comme GLUCOFIX[®] Premium, la mesure de la glycémie ne démarre que lorsque la quantité de sang est suffisante.

- **La calibration de l'appareil**, il s'agit d'un geste simple mais qui sera gage de la fiabilité de l'appareil. Certains appareils utilisent une puce électronique qui doit être changée à chaque changement de lot de bandelettes, d'autres se calibrent par introduction d'une bandelette de calibration, d'autres ne nécessitent pas d'étalonnage «nocoding» (BGStar[®], OneTouch[®] Verio[®] IQ, OneTouch[®] Vita[®]...). En général, une attention toute particulière doit être accordée aux aptitudes des patients à la manipulation et à la compréhension du mécanisme.
- **La température et l'altitude maximale d'utilisation**, sont des critères à prendre éventuellement en compte pour certains activités (randonnée, ski, haute montagne, voile, la plage...), en effet la température est d'au moins 15 à 30° pour tous les lecteurs et la plupart intègrent une sonde de température qui interdit la mesure lorsque la température n'est pas dans la plage de fonctionnement permettant un résultat fiable, mais cette sécurité n'est pas présente dans certains appareils. Pour l'altitude en fait la réaction chimique des bandelettes ou électrodes dépend un peu ou beaucoup de la pression partielle en oxygène, or la pression partielle en oxygène diminue quand l'altitude augmente. D'ailleurs, tous les lecteurs sont validés à 2200 m, les One Touch Ultra et One Touch Ultra 2, sont validés à 3000 m et les lecteurs utilisant les bandelettes Accu-Chek (Acc-Chek Active, Accu-Chaek Go) sont validés à 4000 m.
- **L'entretien de l'appareil**, il doit être simple et le patient doit en connaître les règles. De toute façon, le lecteur doit rester propre et accessoirement d'usage strictement individuel. Le patient doit également savoir qu'il faut vérifier de temps en temps la fiabilité du lecteur au moyen de solutions de contrôle.

Enfin, certains lecteurs disposants des options supplémentaires qui permettent de démarquer le lecteur de glycémie par rapport à un autre et qui peut être un critère de choix déterminant.

Comme la possibilité de téléchargement grâce un logiciel de suivi et d'analyse des glycémies sur PC, la possibilité de pouvoir réaliser dix mesures sans recharger le lecteur (Ascensia Esprit 2, Ascensia Confirm, Ascensia Breeze 2), la possibilité de mesurer également les corps cétoniques dans le sang et de réaliser un prélèvement sur sites alternatifs (vu précédemment), la possibilité d'avoir un système d'éjection de la bandelette du lecteur (Accu-Chek Go[®]).

Le mieux que le patient puisse faire est de manipuler ces lecteurs pour qu'il rende compte par lui-même. Autrement dit, un lecteur que l'on manipule facilement et correctement dès la première utilisation est préférable à un lecteur ayant d'autres atouts mais dont la réalisation d'une mesure paraît plus compliquée.

VII-5-2. Les autopiqueurs et leurs lancettes [133] [102].

La réalisation d'une mesure de glycémie capillaire est indissociable du prélèvement d'une goutte de sang appartenant au système sanguin capillaire. Ce geste est réalisé à l'aide d'une lancette monté sur un autopiqueur.

Ces appareils peuvent être fournis avec les kits de lecteurs de glycémie mais ils sont également, pour la plupart, disponibles séparément. Ils se présentent soit sous la forme des autopiqueurs rechargeables pour la plupart, soit sous la forme des autopiqueurs à usage unique.

Les autopiqueurs rechargeables se présentent sous la forme d'un stylo avec un embase qui permet de régler la profondeur de pénétration de la lancette selon l'épaisseur de la peau et le site de prélèvement, afin d'obtenir une goutte de sang suffisamment volumineuse, avec un moindre ressenti de la douleur.

Certains sont plus sophistiqués et présentent des caractéristiques remarquables. Comme le stylo, Accu-Chek[®] FastClix à pénétration variable (11 profondeurs différentes), commercialisé depuis mai 2012, qui dispose d'un barillet comprenant six lancettes, avec fenêtre de visualisation des lancettes neuves restant et qui utilise un propulseur de lancettes sans vibrations ni oscillations (Figure 50) [134]. Ce système permet donc de réaliser six prélèvements en évitant les manipulations multiples et le risque de piqûre accidentelle lors de l'insertion des lancettes.



Figure 50: Autopiqueur ACCU-CHEK® FastClix [135].

D'autres possèdent la technologie anti-rebond et anti-vibration, évitant ainsi le risque de double pique (Micolet® 2, OneTouch® Comfort®, BD Optimus®). Il y a aussi, des stylos qui disposent d'une zone de huit picots de massage sur l'embase à l'extrémité du stylo, qui masque la perception de la douleur (GlucoJect Dual®, Autolet Impression®) (Figure 51).



Figure 51: Autopiqueur GlucoJect Dual® [102].

Les autopiqueurs à usage unique sont munis d'une lancette, d'un capuchon de sécurité et d'un système de ressort permettant la pénétration de la lancette lors du prélèvement. Certains possèdent une bague pour régler la profondeur de pénétration de la lancette Accu-Chek Safe-T-Pro Plus® (Figure 52). Ces autopiqueurs jetables sont prêts à l'emploi et évitent tout risque de contamination croisée. Ils sont majoritairement utilisés par le personnel soignant en milieu hospitalier mais peuvent très bien être employés par les patients eux-mêmes.



Figure 52 : Autopiqueur à usage unique Accu-Chek Safe-T-Pro Plus® [135].

La piqûre est réalisée à l'aide d'une lancette à usage unique, insérée dans le stylo sur le porte-lancette. Leur pointe se présente en général en triple biseau. Certaines lancettes sont siliconées

afin de diminuer la sensibilité à la pique (Micolet[®]). Certaines lancettes peuvent s'utiliser avec des stylos de marque différente, mais il faut impérativement s'assurer de la compatibilité stylo/lancette.

Les lancettes sont stériles et ne doivent pas être réutilisées, afin d'éviter une pique plus douloureuse et tout risque de contamination. Donc doivent être jetée à chaque utilisation selon la réglementation d'élimination des déchets d'activité de soin à risque infectieux (DASRI).

Un nouveau système d'autosurveillance glycémique d'Accu-Chek[®] Mobile, ne nécessite pas de bandelette réactive ni de lancette à manipuler et à éliminer lors de chaque mesure de glycémie. Il associe un lecteur fonctionnant avec des cassettes de 50 tests et un autopiqueur à barillets de 6 lancettes.

VII-5-3. Bandelettes réactives et électrodes.

Les bandelettes et les électrodes constituent des supports sur lesquels l'échantillon de sang est déposé, qui permet ensuite de mesurer la glycémie avec un lecteur. Sont spécifiques à un ou plusieurs lecteurs de glycémie.

Il ne faut pas faire de confusion malgré leurs similitudes physiques, or une bandelette n'est pas une électrode (capteur), leur principe de fonctionnement est différent.

Les bandelettes sont quasiment basées sur le même principe. Elles sont constituées d'une couche supérieure absorbante sur laquelle la goutte de sang est déposée. Finement poreuse ou recouverte d'une membrane sur sa face interne, elle retient les globules rouges et laisse diffuser le plasma vers les couches inférieures contenant les réactifs, essentiellement la glucose-oxydase (ou éventuellement l'hexokinase) associée à un chromogène. La coloration obtenue est mesurée par réflectométrie dans le lecteur de glycémie [120].

Les électrodes sont plus petites et demandent moins de sang que les bandelettes. Le sang déposé sur une électrode entraîne une réaction électrochimique générant un courant proportionnel à la concentration de glucose dans l'échantillon qui est interprétés par le lecteur avant l'affichage des résultats sur un écran. Certains appareils sont équipés d'une technologie qui permet à l'électrode d'aspirer par simple contact et de façon instantanée l'échantillon de sang, ce qui est de nature à améliorer la précision et la rapidité de la mesure.

En général, les résultats s'affichent très rapidement avec les électrodes qui sont plus petites et requièrent moins de goutte de sang, contrairement aux bandelettes réactives pour lecture de glycémie.

VII-5-3-1. Conservation des bandelettes et des électrodes [102].

Les bandelettes ou électrodes sont en fait des systèmes techniquement perfectionnés nécessitant des précautions de conservation. Ainsi, il existe un risque de dégradation des bandelettes lorsqu'elles sont exposées à l'air libre, à l'humidité et à des variations de température.

Plusieurs études ont montré que l'exposition des bandelettes à l'air libre peut être responsable de résultats faussement élevés. Avec des bandelettes réactives mélangées dans le même flacon et exposées à l'air, des différences allant jusqu'à 124 % ont pu être constatées entre les résultats du lecteur et ceux du laboratoire.

Les bandelettes ou électrodes doivent être conservées à l'abri de l'air libre, de l'humidité et des variations de température. Leur conditionnement se présente soit sous la forme unitaire en blister pour une meilleure conservation jusqu'à la date de péremption, soit par cinquante dans un tube fermé possédant un couvercle anti-humidité. Elles doivent toujours être conservées dans leur emballage, fermé hermétiquement immédiatement après avoir retiré la bandelette ou l'électrode.

La date de péremption figure sur l'emballage et sur le flacon. De plus, si la notice indique une durée maximale d'utilisation après ouverture, il est indispensable de noter la date de première ouverture sur le flacon de bandelettes ou électrodes pour ne pas dépasser la date limite d'utilisation. Tout flacon de bandelettes ou électrodes entamé doit être utilisé dans les trois mois suivant l'ouverture.

Pour certains lecteurs, chaque boîte de bandelettes ou électrodes contient une puce (un code ou une électrode) spécifique, qu'il est indispensable d'utiliser et de jeter après utilisation de la boîte. Pour un couple donné (lecteur/bandelette ou lecteur/électrode), cet élément permet d'adapter chaque boîte de bandelettes ou d'électrodes au lecteur correspondant. Une mauvaise adaptation lecteur/bandelette ou lecteur/électrode conduit à des résultats erronés.

VII-5-4. Procédure de réalisation d'une glycémie capillaire [102] [136].

Différentes étapes sont indispensables pour garantir des résultats de glycémie capillaire fiables.

➤ **Préparation du matériel dont vous aurez besoin.** Lecteur de glycémie, bandelette, lancette, l'autopiqueur et le collecteur de déchets. Vérification



de la date de péremption du flacon d'électrodes ou des bandelettes.

❖ **Lavez vos mains à l'eau chaude et au savon.** L'eau chaude favorise l'arrivée de sang au niveau des doigts et l'étape de lavage évite les interférences lors de la mesure.

❖ **Séchez vos mains soigneusement.** Ce geste favorise la formation d'une belle goutte sur la peau et évite son étalement.

❖ **Sortez une nouvelle bandelette et insérez-la dans le lecteur.**

❖ **Massez légèrement le doigt ou laissez pendre votre main pour activer la circulation.**

❖ **Insérez une nouvelle lancette dans le stylo autopiqueur.**

❖ **Sélectionnez la profondeur de piqure du stylo.** Presque tous les stylos autopiqueurs sont munis de cette fonction permettant d'adapter la piqûre à la texture de la peau.

❖ **Piquez de préférence sur le côté du doigt.** Pas trop près de l'ongle ni sur la pulpe du doigt car c'est là que sont concentrés les récepteurs sensoriels, afin de diminuer la sensation douloureuse.

❖ **Évitez de piquer le pouce et l'index.** Sont des doigts qui constituent la pince et doivent garder toute leur sensibilité.

❖ **Approchez le lecteur avec la bandelette de la goutte de sang.** Pour la plupart des lecteurs, le sang monte par capillarité, et un signal sonore vous indique que vous pouvez retirer votre doigt.

❖ **Après usage, jetez la bandelette et la lancette dans le collecteur de déchets.**

VII-5-5. Prélèvement sur sites alternatifs.

Certains lecteurs permettent de mesurer la glycémie à partir d'échantillons prélevés ailleurs qu'au bout du doigt, au niveau de la paume de la main, de l'avant-bras, du bras, de la cuisse ou du mollet. Les stylos autopiqueurs correspondants possèdent un embout spécial.

L'intérêt du prélèvement sur site alternatif est la réalisation de glycémies moins douloureuses qu'au niveau de la pulpe des doigts, du fait que le volume de sang nécessaire peut être obtenu par une piqûre de moindre profondeur. Ainsi, que permet de ménager les doigts.

Il faut cependant faire attention, car le sang obtenu sur un site alternatif est du sang issu de la couche la plus superficielle de la peau. Or, quand la glycémie varie, la variation est beaucoup plus tardive dans la couche la plus superficielle de la peau que dans les couches profondes de la peau (bout du doigt et la paume de la main).

Il faut choisir le bon site de prélèvement au bon moment. En effet, les variations de glycémie survenant immédiatement après un repas, un exercice physique ou une prise d'insuline à action rapide peuvent être détectées au bout du doigt avant de l'être sur les sites alternatifs (avant-bras, cuisse...) (Tableau 6) [102].

<i>Moment où le test est pratiqué</i>	<i>Lieu de prélèvement</i>
Régulièrement avant les repas	Doigt ou sites alternatifs
Avant ou plus de deux heures après : ✓ un repas ✓ une injection d'insuline à action rapide ou un bolus de pompe à insuline ✓ un exercice physique	Doigt ou sites alternatifs
Lorsque la glycémie change rapidement, par exemple : ✓ dans les deux heures qui suivent un repas. ✓ dans les deux heures qui suivent une injection d'insuline à action rapide ou un bolus de pompe à insuline. ✓ pendant un exercice physique ou dans les deux heures qui suivent celui-ci	Doigt
En cas de crainte d'une hypoglycémie	Doigt

Tableau 6 : Recommandations pour les lieux de prélèvement capillaire en fonction du moment de réalisation du test [102].

Autrement dit, l'utilisation d'un site alternatif est possible si le repas a eu lieu depuis plus de deux heures, s'il n'y a pas eu d'activité physique importante au cours de l'heure précédente, et s'il n'y a pas de raison de penser que l'on est en hypoglycémie. Il faut donc rester très réservé quant à l'utilisation de ce type de prélèvement chez les diabétiques dont les crises d'hypoglycémie sont asymptomatiques et qu'on risque de passer à côté de ces épisodes car le résultat sera trop élevé par rapport à la glycémie capillaire réelle.

L'autosurveillance au niveau des sites alternatifs semble donc représenter une option utile pour une surveillance de routine avant les repas. Il est vivement conseillé de frotter le site avant le prélèvement sur site alternatif, d'une part car la goutte de sang sera alors plus facile à obtenir, et d'autre part car l'activation de la circulation à cet endroit permet de réduire de façon importante la différence de glycémie par rapport au prélèvement réalisé au bout du doigt.

Il faut donc, avant de procéder à des prélèvements sur sites alternatifs, il convient d'en parler avec son diabétologue ou son médecin traitant qui approuvera ou non cette possibilité.

VII-6. Prise en charge des systèmes d'autosurveillance glycémique.

Les dispositifs médicaux permettant l'autosurveillance glycémique, composées d'un lecteur de glycémie et des réactifs associés (électrodes ou capteurs, bandelettes), inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR), sont pris en charge par l'Assurance maladie [137].

Seuls les lecteurs de glycémie dont l'affichage est limité à une seule unité de mesure (mg/dl ou mmol/l) et garantis au moins 4 ans sont pris en charge. Les lecteurs de glycémie sont intégralement remboursés avec le tarif de remboursement et le prix plafond de vente au public sont fixés à 60,98 euros TTC. Les adultes peuvent bénéficier du remboursement d'un lecteur de glycémie tous les quatre ans, tandis que les enfants de moins de 18 ans bénéficient de la prise en charge de deux lecteurs tous les quatre ans (risque de perte et d'oublis plus important).

Dans le cas particulier du diabète gestationnel, un lecteur est pris en charge tous les quatre ans. Cependant, si une nouvelle grossesse intervient dans les quatre ans, le lecteur prescrit à l'origine doit être réutilisé.

- ❖ Lecteur Finetest du laboratoire Chronolyss, est fourni gratuitement dans un kit contenant le lecteur, 200 électrodes, 200 lancettes et un autopiqueur. Pour se procurer ce lecteur, il faut passer par l'intermédiaire d'un pharmacien qui le commandera auprès du laboratoire Chronolyss, ou directement en téléphonant au numéro vert 0800 69 75 98.

Les lecteurs de glycémie pris en charge sont garantis au minimum quatre ans. La mise en jeu de cette garantie permet le remplacement de l'appareil par son fabricant/distributeur, rendant inutile une nouvelle prescription par le médecin. Les patients doivent conserver tous documents relatifs à cette garantie pour en bénéficier.

Seuls les autopiqueurs garantis au moins 1 an sont pris en charge, la base de remboursement et le prix public imposé sont fixés à 13,72 euros TTC. L'adulte peut bénéficier du remboursement d'un autopiqueur tous les ans tandis que l'enfant de moins de 18 ans peut bénéficier de la prise en charge de deux autopiqueurs tous les ans. En revanche, si les autopiqueurs à usage unique et lancette intégrée bénéficient d'une base de remboursement, leur prix public n'est pas imposé. La prise en charge est assurée pour les conditionnements de 10, 50, 100, 150 et 200 unités.

Les bandelettes ou électrodes sont remboursées intégralement pour le diabète de type 1, le diabète de type 2 sous insulinothérapie ou en vue d'un traitement par insuline à moyen ou long terme et pour le diabète gestationnel.

Dans le cadre du diabète de type 2 non insulinotraités, par arrêté ministériel du 25 février 2011, la prise en charge des bandelettes d'autosurveillance glycémique par l'Assurance maladie est limitée à 200 par an [138].

VII-7. Mesure de l'hémoglobine glyquée.

L'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par fixation non enzymatique et irréversible d'oses simples et principalement de glucose sur les groupements amines libres de la globine. Dans le globule rouge, on trouve l'hémoglobine glyquée sous différentes formes qui peuvent être séparées par chromatographie. L'hémoglobine A1c (HbA1c) est la fraction la mieux caractérisée et constitue la forme majeure de l'hémoglobine glyquée (environ 80 %, soit 4 à 6 % de l'hémoglobine totale) [139] [140].

Compte tenu de la durée de vie des érythrocytes est de 120 jours environ, le taux d'HbA1c est influencé par les glycémies des trois derniers mois, mais les glycémies des 30 jours précédents sont responsables de 50 % de sa valeur (Figure 53).



Figure 53 : Illustration pour expliquer le lien entre la glycémie (G) moyenne et l'HbA1c [141].

L'HbA1c constitue l'outil incontournable du suivi des patients diabétiques, son niveau reflétant l'équilibre glycémique moyen des deux à trois mois passés. Les grandes études d'intervention menées dans le diabète de type 1 (études DCCT), comme de type 2 (études UKPDS), ont bien montré qu'un traitement intensif, fondé sur des objectifs ambitieux d'HbA1c, réduisait à court terme les complications microvasculaires et à long terme les complications micro- et macrovasculaires du diabète [142] [139].

L'HbA1c permet dans la plupart des cas de faire une estimation fiable de la glycémie moyenne au cours des trois derniers mois. Ainsi, que l'HbA1c est un bon indicateur de l'efficacité du traitement et doit être mesurée tous les trois mois quand les objectifs glycémiques ne sont pas atteints et quand on adapte le traitement du diabète. Quand les objectifs glycémiques sont systématiquement atteints, on peut envisager de doser l'HbA1c tous les six mois.

Il existe actuellement plus d'une quinzaine de méthodes utilisées en routine pour le dosage de l'hémoglobine glyquée en France. Elles reposent sur des principes variés et évaluent différentes formes glyquées de l'hémoglobine. En effet, les techniques permettant le dosage spécifique de l'HbA1c exploitent soit les caractéristiques physico-chimiques (chromatographie d'échange ionique, électrophorèse), soit immunologiques de la molécule, soit évaluent toutes les formes glyquées de l'hémoglobine. Ces particularités expliquent les difficultés de standardisation auxquelles s'est heurté ce dosage [143] [139].

Le dosage de l'HbA1c, a fait l'objet d'une standardisation internationale. La méthode de référence, validée par l'International Fédération of Clinical Chemistry and Laboratory Médecine (IFCC), associe une chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse couplée à une électrophorèse capillaire ou à une spectrométrie de masse après protéolyse enzymatique de l'hémoglobine, calibrée avec de l'HbA1c purifiée [143] [120].

L'hémoglobine glyquée se mesure par simple prise de sang. La personne n'a pas besoin d'être à jeun. Le prélèvement est le plus souvent réalisé dans une veine du pli du coude, en tube contenant de l'EDTA. Il est également possible d'utiliser un prélèvement capillaire (prélevé en microcapillaire contenant de l'EDTA ou sur papier filtre) [139].

Le dosage doit être réalisé le plus rapidement possible, de façon à éviter la dégradation de l'hémoglobine ou la poursuite artificielle de la réaction de glycation dans les tubes. Sa valeur est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale. Plus récemment, un consensus international a demandé que les résultats soient rendus en mmol/mmol plutôt qu'en % (Tableau7)[142].

HbA _{1c}		Glycémie capillaire moyenne		Glycémie estimée	
%	mmol/mmol	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
4	20	3.5	65		
5	31	5.5	100	5.4	97
6	42	7.5	135	7	126
7	53	9.5	170	8.6	154
8	64	11.5	205	10.2	183
9	74	13.5	240	11.8	212
10	86	15.5	275	13.4	240
11	96	17.5	310	14.9	269
12	107	19.5	345	16.5	298

*Tableau 7 : Relation entre HbA1c et glycémie moyenne selon le DCCT ou glycémie estimée selon l'étude ADAG. L'HbA1c en mmol/mmol a été calculée à partir des valeurs en % selon la formule $HbA1c\text{ mmol/mmol} = (HbA1c\ \% - 2,15) * 10,929$ [142].*

VII-8. Les bandelettes urinaires.

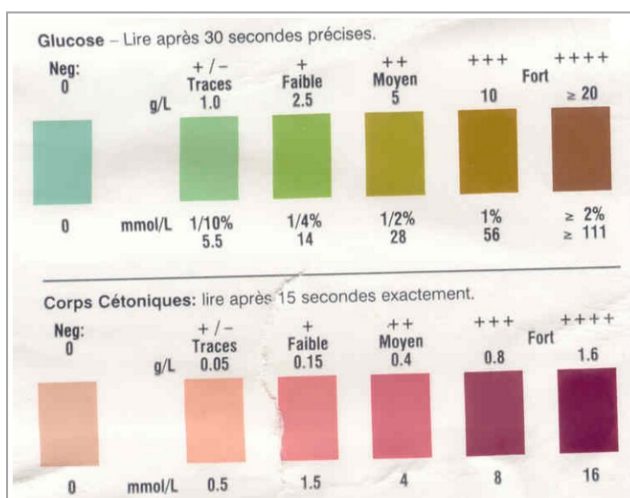
Les bandelettes urinaires appartiennent aux dispositifs d'autosurveillance du patient diabétique. Cette technique était très employée autrefois, lorsque les mesures de glycémie capillaire n'étaient pas encore développées. Elles permettent de dépister et de quantifier le taux de glucose et de corps cétoniques dans les urines.

Par ailleurs, ces tests peuvent être utilisés après une ASG quand la glycémie est supérieure à 2,50 g/L, ou lorsque le patient pense être en hyperglycémie sans disposer de lecteur à sa portée, mais également pour révéler une anomalie de fonctionnement d'une pompe à insuline portable et chez les femmes enceintes et les enfants [102].

Ces tests ont l'avantage de pouvoir se réaliser rapidement et de fournir un résultat facilement interprétable. La détection des différents paramètres peut se faire sur : Des urines fraîches du matin : généralement conseillée aux diabétiques qui ont une glycémie matinale élevée, pour connaître la cause. Des urines de la journée : lorsque les glycémies de la journée sont en permanence élevées, mais doit être systématique si supérieure à 2,50 g/L pour rechercher les corps cétoniques [126] [102].

Les bandelettes urinaires commercialisées mesurent souvent plusieurs composés. Les bandelettes Keto-Diabur[®] Test 5000 (Roche Diagnostics) et Ketio-Diastix[®] sont spécifiques pour réaliser un dosage semi-quantitatif de la glycosurie et l'acétonurie.

Les bandelettes peuvent être trempées dans un verre d'urine ou être passées sous le jet lors de la miction. La durée de contact avec l'urine et le temps d'attente de lecture pour chaque paramètre varient selon les fabricants. La lecture se fait en comparant la bandelette à l'échelle



de mesure graduée ou colorimétrique servant de référence. Selon les spécialités de bandelettes, la détermination de certains paramètres ne sera que qualitative. Parfois, cette échelle n'est pas graduée mais corrélée à un nombre de croix (+/ ++ / +++ /++++), ou à l'échelle de couleur sera «positif/négatif/douteux» ou «présence/absence».

Figure 54 : Echelle colorimétrique de la bandelette Ketio-Diastix[®] [215].

VII-9. Les limites de l'autosurveillance glycémique conventionnelle.

VII-9-1. Non observance à l'autosurveillance glycémique : Limite liée au patient.

L'autosurveillance glycémique (ASG) est un des éléments clés de la réussite pour atteindre un contrôle glycémique satisfaisant chez les diabétiques de type 1 et 2. Mais l'autosurveillance glycémique se heurte à des obstacles dont l'observance de sa réalisation régulière.

L'ASG constitue une des principales contraintes du diabétique malgré les indéniables progrès accomplis pour améliorer la précision des résultats, en simplifier l'usage, en réduire la pénibilité. Parce que, même moins pénible, elle le demeure si on ne sait pas pourquoi on la pratique, si les soignants s'intéressent peu aux résultats, si elle est prescrite de façon non réfléchie, sans en préciser les buts, horaires, ni objectifs, sans expliciter la signification des résultats et encore moins qu'en faire [114].

VII-9-1-1. Négligence des recommandations concernant l'autosurveillance glycémique.

De nombreuses publications démontrent que la pratique de l'ASG est loin d'être optimale.

En France, une étude récente menée sur 3646 adultes diabétique (235 diabétiques de type 1, 635 diabétiques type 2 traités par insuline et 2689 traités par antidiabétiques oraux), a permis d'établir un rapport sur l'observance à l'autosurveillance glycémique (Figure 55) [145].

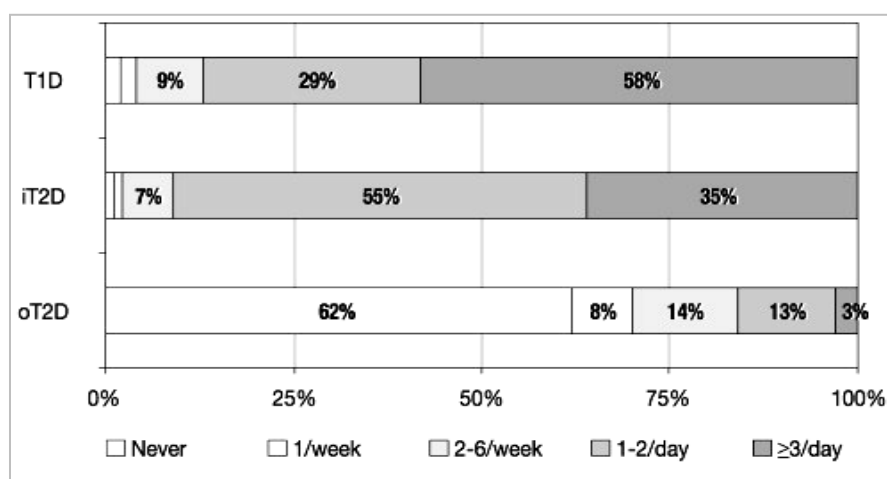


Figure 55 : Fréquence de l'autosurveillance glycémique chez les patients diabétiques de type 1(T1D) ; type 2 traités par insuline (iT2D) et type 2 traités par antidiabétiques oraux (oT2D) [145].

L'analyse des résultats, en ce qui concerne la fréquence de l'ASG par type de diabète et de traitement, montre que 42 % des patients diabétiques de type 1 ne suivent pas les recommandations indiquant au minimum, quatre contrôles par jour. Plus grave encore, plus de 13% des diabétiques de type 1 se contrôlent moins d'une fois par jour.

Le constat est encore plus inquiétant chez 10 % des diabétiques de type 2 traités par l'insuline et 74 % des patients traités par antidiabétiques oraux ne mesurent pas leur glycémie tous les jours. De plus, chez les diabétiques traités par antidiabétiques oraux, on constate que 60% d'entre eux ne se contrôlent jamais leur glycémie.

Or seul 58% des diabétiques de type 1 et 35% des diabétiques de type 2 traités par l'insuline, déclarent se contrôler plus de trois fois par jour.

Aux Etats-Unis, une étude [144], portant sur 2 818 patients présentant un diabète de type 1 et 41363 patients traités par des antidiabétiques oraux, a montré que 60% des personnes atteintes de diabète de type 1 et 67% des personnes atteintes de diabète de type 2 ont déclaré pratiquer l'autosurveillance glycémique moins fréquemment que recommandé par l'American Diabetes Association (de trois à quatre reprises quotidiennes pour le diabète de type 1 et une fois par jour pour le diabète type 2).

En effet, il faut bien convenir qu'il s'agit pour le patient d'une tâche répétitive, ennuyeuse et même douloureuse. Il est évident que s'il n'en voit pas l'utilité, l'observance de la pratique de l'automesure glycémique sera mauvaise, ou bien, tout simplement, il arrêtera de la réaliser. Cependant, existe différentes raisons possibles de la mauvaise observance, qui expliquent que les patients ne mesurent pas aussi souvent qu'ils le devraient leur glycémie.

VII-9-1-2. Manque d'éducation des patients.

L'autosurveillance glycémique n'aura de sens que si elle est intégrée à un programme d'éducation visant à l'acquisition de compétences par le patient : savoir pratiquer l'ASG de façon fiable, savoir interpréter les résultats, savoir prendre des décisions thérapeutiques correctives adaptées. Cela suppose de définir avec le patient la fréquence et l'horaire des mesures, ainsi que les adaptations thérapeutiques qui en découlent [114].

L'apprentissage technique ne suffit pas. Au-delà de l'utilisation du dispositif d'ASG, le patient devra être capable de reconnaître l'intérêt de l'AG, connaître ses propres objectifs glycémiques

et ses modalités d'adaptation thérapeutique. L'ASG doit donc toujours s'accompagner d'une démarche éducative favorisant son utilisation pertinente.

Chez les patients diabétiques traités par l'insuline, l'éducation est basée sur l'insulinothérapie. Il est aisé de leur en expliquer l'intérêt de l'autosurveillance glycémique, est d'adapter les doses d'insuline à injecter en fonction des glycémies et l'apport de glucide. L'éducation porte aussi sur la prévention de l'hypoglycémie sévère, confirmation de la nature hypoglycémique d'un malaise et la détection d'hypo- et d'hyperglycémies [146] [106].

Pour les patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux ou régime, son utilité et son efficacité chez une majorité des patients, restent beaucoup plus flou et encore à démontrer au vu des données actuelles, contradictoires de la littérature. L'éducation peut porté sur le fait que l'ASG permet d'apprécier l'effet hyperglycémiant des différents aliments et ainsi de diversifier le régime, que c'est un moyen au quotidien d'évaluer la qualité du contrôle glycémique, qui se traduira à la fin du trimestre par le niveau d'HbA1c, qu'elle peut aider le médecin à intensifier la prescription des médicaments [147].

Cependant, la situation est rendue plus difficile par le fait que d'un côté, les conséquences pratiques de la mesure sont bien moins claires qu'en ce qui concerne l'adaptation des doses d'insuline et que le niveau de preuve de l'intérêt de la pratique de l'ASG est discuté.

VII-9-1-3. Facteurs émotionnelles et psychologiques.

L'aspect psychologique est surtout la crainte du déséquilibre glycémique et à la peur de ne pas comprendre. La dimension émotionnelle, l'angoisse et la peur que peuvent générer des mauvais résultats de glycémies au-dessus des objectifs vont conduire le patient à stopper l'ASG, ou à tricher en indiquant volontairement de faux résultats sur son relevé glycémique, peur des remontrances du médecin, vis-à-vis de leur régime diététique et leur mode de vie. Cette attitude sera d'autant plus renforcée que le médecin porte une note appréciative, une évaluation de ce qui est bien ou mal fait. Il s'agit typiquement d'un exemple de lutte contre la peur et non contre le danger, qui caractérise le phénomène de déni [114].

Une autre émotion qui peut limiter la pratique de l'ASG est la honte, les patients peuvent être gênés, par le fait de devoir se contrôler devant les autres ou d'aller se cacher pour se contrôler, la peur de se tacher leurs vêtements avec du sang et le jugement de la société vis-à-vis de la maladie. C'est un sentiment, que l'on retrouve principalement chez l'enfant [105].

VII-9-2. Facteurs économiques.

Le coût restant à la charge du patient, lorsqu'il existe, constitue une barrière importante à l'utilisation de l'ASG, particulièrement pour les patients ayant un faible revenu [114].

Bien qu'en France, plus de 90% des diabétiques soient totalement pris en charge par l'assurance maladie et le matériel d'ASG est remboursé à 100 %, dans la mesure où son prix (60,98 euros pour les lecteurs, 2,03 euros pour 5 bandelettes) correspond au tarif de la liste des produits et prestations remboursables. Nombreux pays, n'assurent pas les diabétiques de la même manière, ce qui engendrant des coûts excessifs aux patients.

Nombreuses études, démontrent que le remboursement inexistant ou inapproprié des fournitures destinées à l'ASG a été associé à une utilisation réduite de l'ASG et donc à un contrôle de la glycémie de qualité inférieure chez les personnes à revenus plus modestes, c'est pourquoi chez ces patients on observe une hémoglobine glyquée bien plus élevée que la moyenne.

Une étude a examiné l'effet du paiement des fournitures destinées à l'ASG sur le contrôle de la glycémie, a montré que les patients qui étaient couverts par une assurance pour les fournitures destinées à l'ASG présentaient des concentrations d'HbA1c significativement inférieures à celles présentées par les patients non couverts par une assurance (7,1 % vs 7,4 %, $p = 0,03$) (Figure 56) [148].

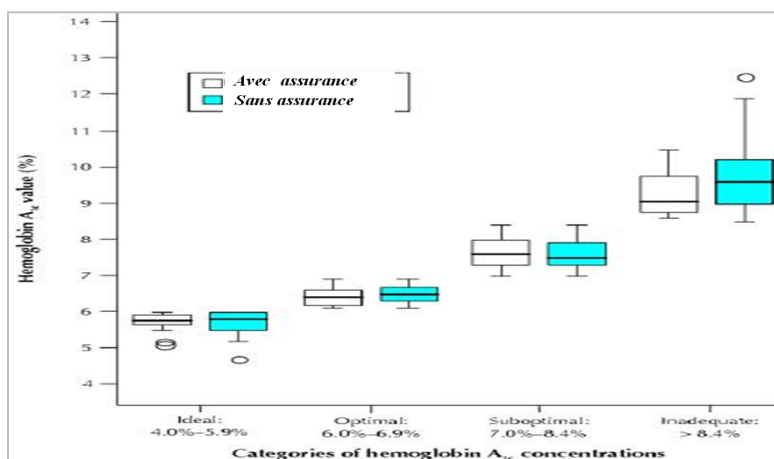


Figure 56 : Evolution d'HbA1c en fonction de la qualité du contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 avec assurance qui couvre les fournitures destinées à l'ASG comparée à des diabétiques de type 2 sans assurance [148].

Dans une autre étude, le fait de donner les bandelettes aux patients s'est accompagné d'une meilleure observance médicamenteuse et d'une amélioration du taux d'HbA1c.

VII-9-3. L'aspect invasif de l'autosurveillance glycémique conventionnelle.

Il ne faut pas sous-estimer l'effet du caractère invasif de la mesure de la glycémie. Malgré le perfectionnement des lecteurs et surtout la réduction maximale de la gêne et de la douleur dans la réalisation du recueil du sang qui ont été nettement améliorés. Les freins liés à la pénibilité, à la douleur et à l'altération des sites de ponction restent encore aujourd'hui un facteur important de non-adhésion à l'ASG [149].

Chez les jeunes enfants, comme pour ses parents, ces prélèvements multiples sont souvent rapportés comme pénibles, voire douloureux. Par ailleurs, les zones habituelles (au bout du doigt) sont de petite taille, la peau plus fine et plus sensible. L'ASG se heurte souvent à un problème d'observance, car elle est souvent perçue comme une agression, en raison de la douleur, même avec les lancettes microfines [105].

Dans la plupart des cas, les patients omettent de changer les lancettes de leur autopiqueur rendant l'obtention de sang plus délicate et la douleur plus intense.

Une étude a utilisé un questionnaire demandant à des patients s'il leur arrivait souvent de ne pas mesurer leur glycémie en raison de la douleur, de la frustration à ne pas obtenir suffisamment de sang, à avoir à se presser le bout du doigt, à avoir à se piquer plusieurs fois, d'avoir l'impression d'être transformé en pelote d'aiguilles, de ne pas avoir de coton ou d'alcool sur soi ou simplement la peur de se piquer. À partir de ce questionnaire, un score d'invasivité a été calculé. Il était associé de manière négative à la pratique de l'ASG ($r = -0,47$; $p < 0,01$) [114].

VII-9-4. Limite technologique : profil glycémique discontinu et informations limitées.

L'autosurveillance glycémique traditionnelle présente un certain nombre de limites. Il ne faut pas non plus méconnaître les limitations pratiques de l'ASG conventionnelle. Même si les contrôles glycémiques capillaires journaliers sont multiples, ne représentent qu'un échantillon du profil glycémique journalier, ils ne peuvent donner que des informations partielles, limitées au moment de leur réalisation. L'ASG traditionnelle peut donc ne pas refléter l'ampleur d'un phénomène continu, ses caractéristiques et/ou son évolution. Ceci est particulièrement vrai pour les épisodes hypoglycémiques, pour les excursions hyperglycémique postprandiale, ou lors d'un exercice physique, et encore moins renseigner

sur les événements à distance des contrôles glycémiques, en particulier les hypoglycémies asymptomatiques et/ou nocturnes et le phénomène de l'aube.

De plus, la régulation de la glycémie est un processus extrêmement complexe, reflété par la variabilité glycémique qui rend fréquemment difficile, pour le patient et le personnel soignant, l'interprétation des multiples résultats glycémiques de l'ASG, tout comme leur corrélation avec les résultats d'HbA1c.

VII-9-4-1. Hypoglycémies et hyperglycémies méconnues.

Les hypoglycémies demeurent un facteur limitant majeur dans la gestion du diabète et l'obtention d'un contrôle glycémique optimal, surtout chez les patients traités par insuline. Tout d'abord, le fait que la fréquence du risque d'hypoglycémie est plus élevée dans cette population et qu'un traitement intensif et une HbA1C basse augmentent le risque d'hypoglycémie mineures et sévères et enfin parce que les hypoglycémies fréquentes sont à l'origine d'hypoglycémies asymptomatiques par dysautonomie qui entravent le succès d'une insulinothérapie intensive en diminuant l'adhérence aux décisions thérapeutiques [149] [105].

Au cours de la prime enfance, les hypoglycémies sont plus fréquentes, volontiers nocturnes, asymptomatiques et sévères. En effet, l'enfant en bas âge présente à la fois une méconnaissance des signes d'alerte, un défaut de perception de ces symptômes, ainsi qu'une difficulté à les communiquer à son entourage (Figure 57) [105].

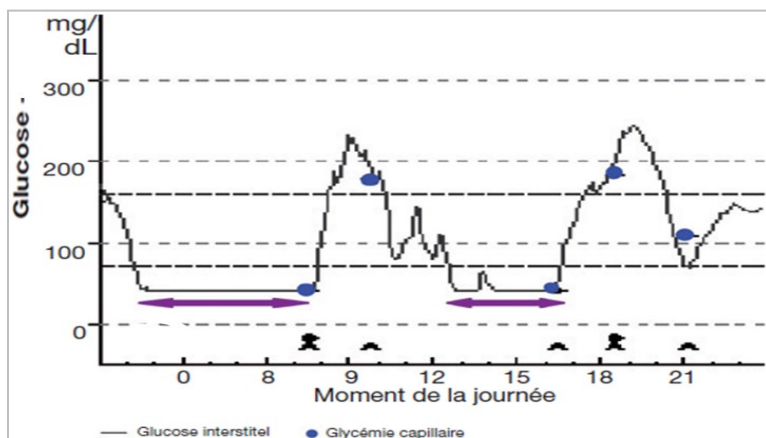


Figure 57 : Limites de l'ASG : les glycémies capillaires réalisées cinq fois sur le nyctémère n'ont pas permis de détecter d'hypoglycémies asymptomatiques pendant la nuit ou la sieste chez un enfant en bas âge (18 mois) [105].

Le dépistage des hypoglycémies nocturnes reste un problème difficile à résoudre du fait de l'intervalle de temps prolongé entre les contrôles glycémiques et de l'émoussement des sensations des patients durant la nuit. De plus, la plupart des diabétiques peuvent se contrôler de façon intense durant la journée, mais rarement durant la nuit. Or, les fluctuations les plus importantes ont lieu la nuit et peuvent ainsi passer inaperçues alors que leur prise en charge pourrait permettre une amélioration du contrôle glycémique.

Cette lacune d'information conduit dans le meilleur cas à ne repérer l'hypoglycémie que sur des symptômes suggestifs, ce qui entraîne une prise glucidique tardive dont les effets sont un rebond hyperglycémique, souvent important par chevauchement probable avec la mise en jeu de la contre-régulation.

Une autre faille de l'ASG est l'absence de capacité d'alerte et donc de prévention, vis-à-vis du risque des excursions hyperglycémies postprandiale, en dehors des contrôles réguliers effectués (Figure 58) [105].

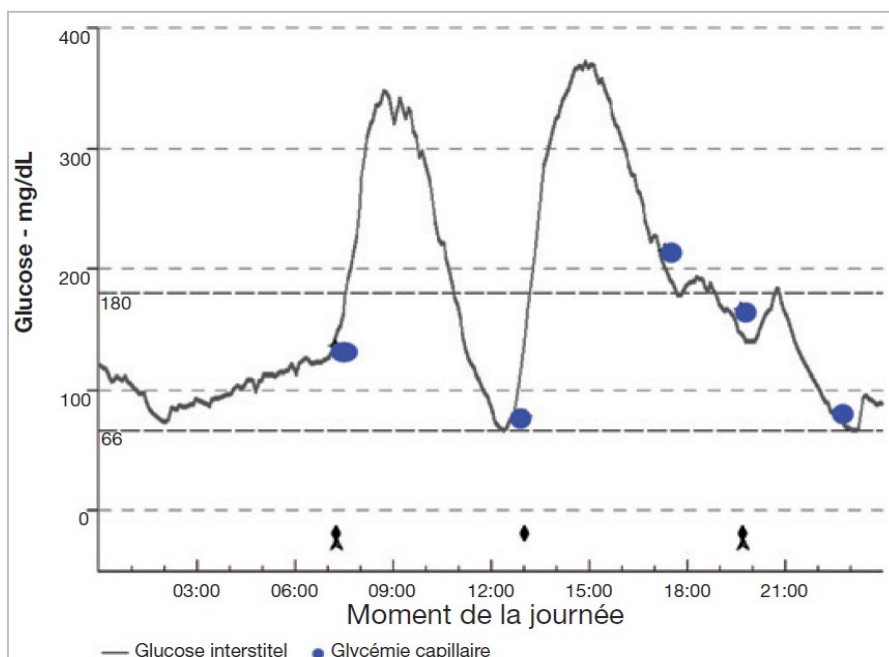


Figure 58 : Limites de l'ASG : les glycémies capillaires réalisées cinq fois sur le nyctémère n'ont pas permis de détecter les excursions hyperglycémies postprandiales importantes après le petit déjeuner et le déjeuner [105].

Or au cours des dernières décennies, les preuves n'ont cessé de s'accumuler en faveur du rôle délétère de l'hyperglycémie dans le développement et la progression des complications diabétiques, en particulier les complications microvasculaires [110].

VII-9-4-2. Le phénomène de l'aube et l'effet Somogyi.

Le phénomène de l'aube est décrit comme une remontée spontanée de la glycémie ou une augmentation des besoins insuliniques en fin de nuit en l'absence de toute prise de glucides alimentaires. Cette altération, décrite au départ dans le diabète de type 1, est pourtant présente chez la moitié des patients diabétiques de type 2 [150] [151].

En fin de nuit, la surproduction de glucose par le foie passe par un maximum, tandis que l'utilisation périphérique du glucose passe par un minimum. Le déséquilibre entre les deux flux de glucose entrant et sortant qui contrôlent la glycémie se trouve donc à son apogée en fin de nuit.

Ces variations circadiennes de la production et de l'utilisation du glucose, peuvent être expliquées par la remontée progressive en cours de nuit, à partir de 3 heures du matin, de la sécrétion du cortisol, de l'épinéphrine et de la norépinéphrine. L'hormone de croissance a, elle-même, un pic nocturne qui se situe entre 3 et 5 heures du matin. Toutes ces hormones ont des propriétés hyperglycémiantes provoquent la libération de glucose par le foie, qui conduit au phénomène de l'aube.

De plus, le phénomène de l'aube est souvent suivi par un pic hyperglycémique qui survient après le petit déjeuner. Ce deuxième phénomène, appelé phénomène de l'aube prolongé, contribue à augmenter la variabilité glycémique, qui semble participer aux complications diabétiques, même si son rôle est moins évident que celui de l'hyperglycémie chronique soutenue (Figure 59).

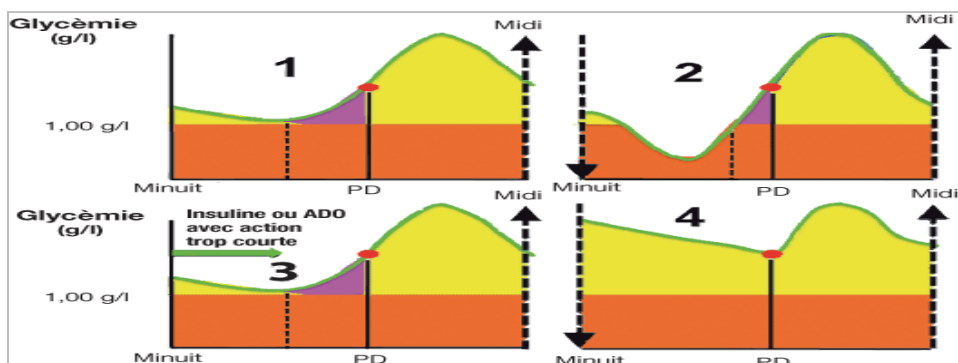


Figure 59 : Les quatre grandes circonstances pouvant expliquer la présence d'une hyperglycémie avant le petit-déjeuner (PD) 1 : vrai phénomène de l'aube, 2 : effet somogyi, 3 : insuline ou antidiabétiques oraux (ADO) avec action trop courte, 4 : absence de phénomène de l'aube [150].

L'effet Somogyi peut être considéré comme un pseudo phénomène de l'aube. Il est caractérisé par une hyperglycémie de fin de nuit qui succède à une hypoglycémie silencieuse nocturne. Il est le résultat d'une correction spontanée de l'hypoglycémie nocturne par une réponse excessive du système hormonal de contre-régulation glycémique, l'adrénaline et le glucagon [150] [152].

Le risque de voir survenir cet effet Somogyi, s'étend lors de l'injection d'insuline NPH, par le pic d'activité qui se produit 4 à 5 heures après l'injection. L'insuline lente qui en général est administré durant la soirée, peut conduire à une hypoglycémie nocturne et donc à un pic hyperglycémiant en début de matinée. Ainsi, que l'épuisement progressif au cours de la nuit des traitements antidiabétiques, qu'il s'agisse d'hypoglycémiant oraux ou d'un analogue prolongé de l'insuline administrée avant le coucher, peut être la cause d'une remontée de la glycémie en fin de nuit.

D'une façon générale, l'ASG n'offre pas la possibilité d'analyser plus finement les variations de l'équilibre glycémique au cours de la journée et plus particulièrement durant la nuit. Comme la mise en évidence d'un phénomène de l'aube ou d'un effet Somogyi. L'ASG classique rend la pratique inconvenable pour le patient, qui se doit d'être réveillé plusieurs fois par nuit.

VIII. Mesure en continu de la glycémie.

VIII-1. Définition.

Les limites de l'autosurveillance glycémique conventionnelle expliquent par conséquent l'intérêt du développement des capteurs à la mesure en continu du glucose. En effet, ces derniers apportent une dimension supplémentaire aux patients en leur permettant d'estimer et de suivre tout au long du nycthémère les variations de leurs glycémies. Il ne s'agit donc plus d'analyser une photographie ponctuelle, mais plutôt d'interpréter un véritable film présentant leur évolution glycémique [153].

D'autre part, la mesure continue permet d'étudier les nombreuses fluctuations glycémiques pour lesquelles l'ASG traditionnelle est prise en défaut : hypoglycémies asymptomatiques diurnes et/ou nocturnes, excursions hyperglycémiques postprandiales, le phénomène de l'aube et les difficultés d'adaptation des doses de l'insulinothérapie. Enfin, d'autres applications sont à l'étude, interventions chirurgicales, soins intensifs et réanimation....

VIII-2. Bref historique.

C'est dans les années 60 que naquit l'idée de mesurer en continu la concentration en glucose, grâce à une électrode dérivée de l'électrode à oxygène décrite par Clark.

Cette méthode a été, dans les années 70, à la base du développement de systèmes appelés pancréas artificiels. Le signal produit par le capteur commandait le débit d'une pompe à insuline. Malheureusement, l'issue en termes d'hémocompatibilité, d'accidents thromboemboliques et de risque infectieux ont eu défaut de celle-ci.

Par conséquent, au cours des dernières années, le domaine de la recherche s'est orienté vers le développement de capteurs implantés sous cutané. Ce domaine a fait des progrès importants, aboutissant au développement de systèmes dont certains sont commercialisés.

Les progrès techniques réalisés dans l'élaboration des capteurs de glucose, implantables dans le tissu sous-cutané, ont conduit au développement du premier système, le CGMS[®] (Continuous Glucose Monitoring System) par Medtronic-Minimed, qui a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1999 pour une utilisation clinique. Ces premières générations, ils n'affichaient pas les résultats en temps réel, mais seulement après téléchargement des données [154].

Fin de l'année 2001, le GlucoDay[®] est commercialisé par Menarini Diagnostics. Ce système de mesure en continue du glucose, utilise la technique de microdialyse du milieu interstitiel [153].

L'évolution a été marquée par le développement, des systèmes donnent un accès aux données en temps réel. En 2004, la firme Medtronic-Minimed développa le Guardian[®] puis le Guardian RT[®], qui permettant d'obtenir en temps réel une mesure de la glycémie toutes les 5 minutes et de disposer d'alarmes d'hypo- et d'hyperglycémie [155]. Puis en avril 2006, le système Paradigm[®] REAL Time (Medtronic-Minimed) est lui aussi approuvé par la FDA. Par la suite, Le STS[®] produit par DexCom est approuvé par la FDA aux États-Unis en juin 2007, permet la mesure et l'enregistrement en continu du glucose pendant une période de 7 jours. Juste après, Abbott Diabetes Care lance son propre capteur le FreeStyle Navigator[®], qui a été approuvé par la FDA aux Etats-Unis en mars 2008. En juin 2010, la société Medtronic, a sorti le nouveau système, iPro2 professionnelle. Dernièrement une nouvelle catégorie de dispositif de mesure du glucose interstitiel appelé FGM (Flash Glucose Monitoring) a été sorti, le FreeStyle Libre pour une utilisation pendant 14 jours sans aucune calibration [153] [156] [157].

Cette révolution conceptuelle donne au patient comme au professionnel qui l'assiste dans sa démarche éducative l'opportunité de réaliser un saut qualitatif dans l'appréhension de l'équilibre glycémique.

VIII-3. Intérêts de la mesure en continu de la glycémie.

VIII-3-1. Effet sur l'hémoglobine glyquée.

Ces dernières années, plusieurs études contrôlées randomisées ont mis en évidence, l'amélioration de l'hémoglobine glyquée, lors du port de capteurs en continu chez certains patients diabétiques.

La première étude à avoir démontré l'efficacité d'une mesure continue du glucose sur l'HbA1c parue en 2006, est l'étude Guard Control réalisée chez 162 patients incluant 81 adultes mal équilibrés ($HbA1c > 8,1 \%$). A précisé l'impact du MCG porté de manière intermittente (trois jours toutes les deux semaines) ou en continu, en comparaison au groupe contrôle (pratiquant une ASG conventionnelle), à montré une baisse significative de l'HbA1c de 0,4 % à un mois et de 0,6 % à trois mois, lorsque le dispositif était porté en permanence, mais absence de bénéfice avec le port intermittent du MCG (Figure 60) [158].

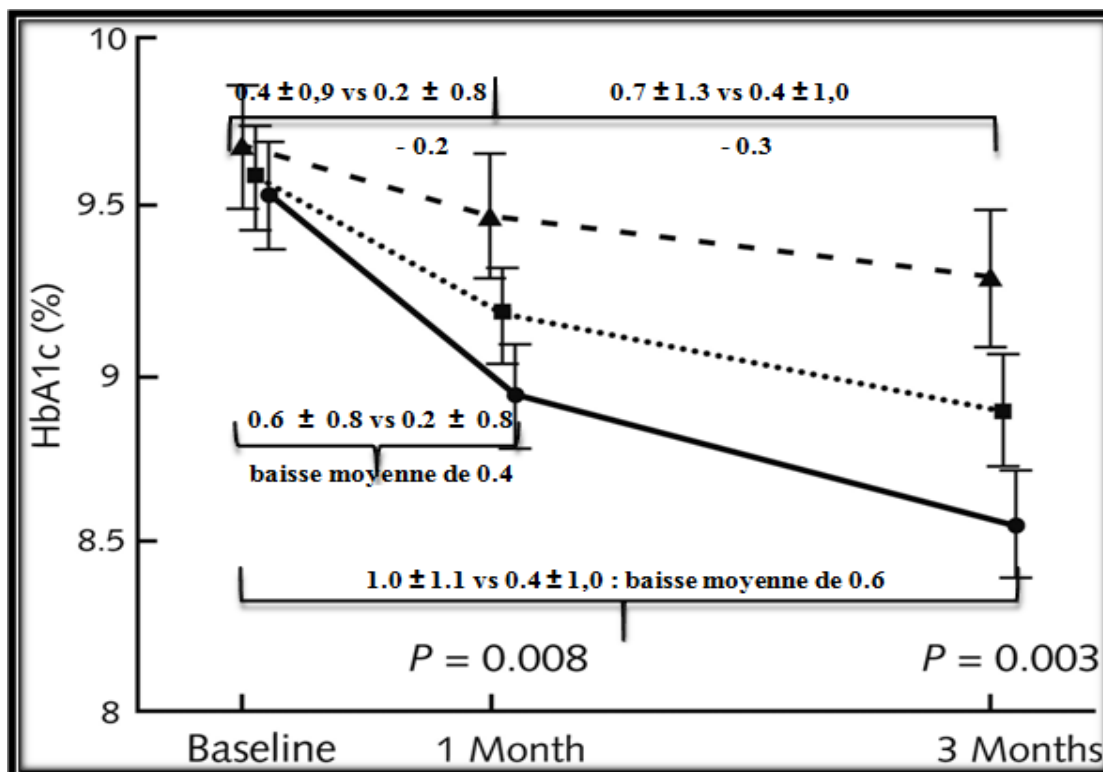
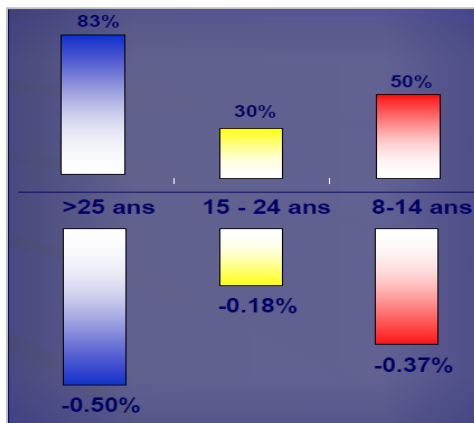


Figure 60: Amélioration de l'HbA1c à 1 et 3 mois par l'utilisation du Guardian RT comparativement à l'auto-surveillance glycémique conventionnelle (n = 162 patients) : ● Groupe utilisant en continu le capteur Guardian RT, ■ Groupe l'utilisant trois jours toutes les deux semaines, ▲ Groupe contrôle pratiquant une ASG conventionnelle [158].

En 2008, une des plus grandes études parue est l'étude JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) a évalué sur une période de 6 mois, l'influence du MCG en comparaison à l'autosurveillance glycémique conventionnelle, chez 322 patients, répartie en trois groupes définis selon l'âge : ≥ 25 ans (n = 98), 15-24 ans (n = 110) et 8-14 ans (n = 114). Les critères d'inclusion principaux étaient un âge ≥ 8 ans et un taux d'HbA1c entre 7 et 10 %. L'étude a montré chez les sujets adultes (la plupart traités par pompe à insuline) une baisse de 0,5 % de l'HbA1c qu'ont utilisé le capteur le plus souvent et le plus durablement pendant les 6 mois de l'étude [159].



➤ % des patients qui ont utilisé la MCG 6 jours par semaine en moyenne pendant 26 semaines.

➤ Réduction de l'HbA1c (%) pour chaque classe d'âge.

En effet, l'étude a confirmé que la complianc au dispositif (port ≥ 6 jours/semaine) conditionnait l'efficacité du dispositif.

L'ASAPS Trial, est une étude australienne parue en 2009 a comparé l'efficacité de la MCG couplée au pompe à insuline sur une période de trois mois, chez 62 patients (50 % d'adultes) dont l'HbA1c était inférieur à 8,5 %, avec un bénéfice du MCG illustré par une baisse de 0,43 % de l'HbA1c et un bénéfice supérieur (baisse de 0,51%) chez les patients utilisant le dispositif plus de 70% du temps [160].

La même année, l'étude Real Trend menée dans huit centres français chez 132 patients dont 69 adultes a évalué l'apport du MCG chez des patients mal équilibrés (HbA1c ≥ 8 %) sous multi-injections lors du passage à la pompe à insuline. Sur une période de six mois, une baisse significative de l'HbA1c (jusqu'à - 0,68 %, p < 0,001), était observée chez les patients compliants au MCG (dispositif porté > 70 % du temps) alors que sur l'ensemble de la cohorte, la baisse d'HbA1c sensiblement identique avec ou sans MCG s'expliquait par le défaut de complianc d'une partie des patients [161].

En 2010, l'étude Star 3 confirme le bénéfice de l'utilisation de la pompe à insuline couplée au capteur de glucose, chez 485 enfants, adolescents et adultes, diabétiques de type 1. L'étude a montré dans tous les groupes une diminution de - 0,6 % de l'HbA1c dès le troisième mois

avec la pompe couplée au capteur en comparaison aux multi-injections d'insuline couplées à l'autosurveillance glycémique traditionnelle ($p < 0,001$), avec un bénéfice important maintenu pendant un an comparativement au groupe traité par multi-injections (-0,7 % vs - 0,4 % respectivement, IC à 95 %, $P < 0,001$) (Figure 61) [162].

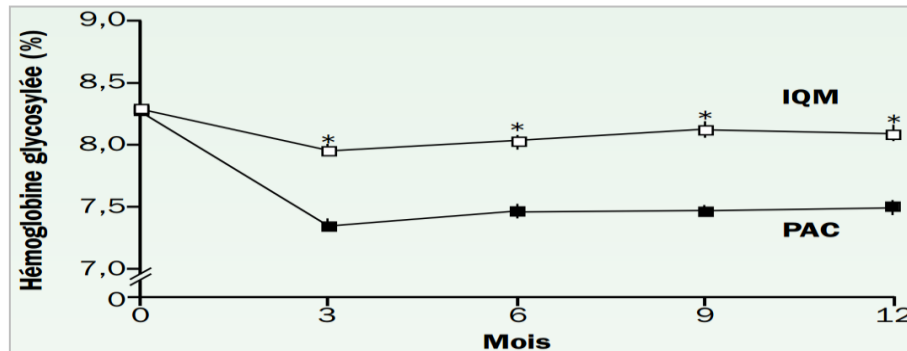


Figure 61 : Étude STAR 3 : Variations du taux d'hémoglobine glycosylée dans les groupes traités par PAC (Pompe à insuline avec Capteur) et IQM (Injections Quotidiennes Multiples) [162].

L'utilisation d'un capteur à une fréquence accrue était associée à une réduction plus marquée du taux d'HbA1c de la période initiale à 1 an ($P = 0,003$) (Figure 62). La proportion des patients atteignant l'objectif d'une HbA1c < 7 % était nettement supérieure avec ce dispositif comparé aux multi-injections (27 % vs 10 % respectivement) [162].

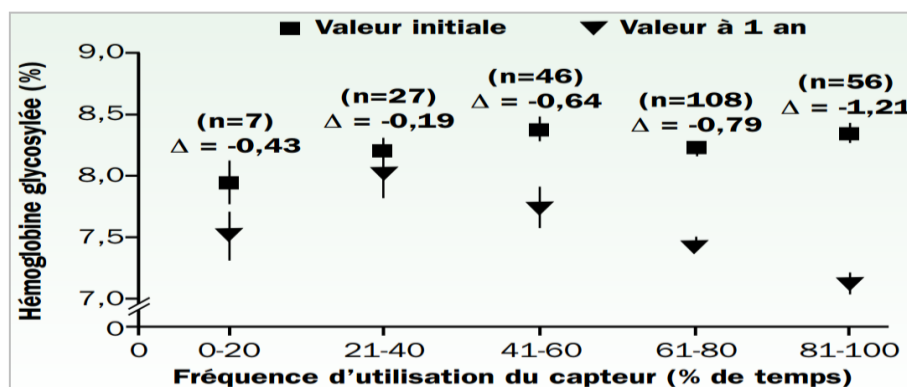


Figure 62 : Étude STAR 3 : Variations du taux d'hémoglobine glycosylée associées à l'utilisation d'un capteur [162].

Toutes les études s'accordent en effet pour dire que l'efficacité sur la réduction de l'HbA1c est corrélée à l'utilisation maximale et donc à l'acceptation du système par le patient. Ainsi, que l'adhésion au système augmente avec l'âge.

VIII-3-2. Identification des hypoglycémies non ressenties.

L'identification de périodes d'hypoglycémie constitue l'un des principaux objectifs du diabétologue et du patient au cours de l'adaptation du traitement. Si la tâche peut être relativement aisée en période diurne, grâce à l'autosurveillance glycémique et aux perceptions des patients, le dépistage des hypoglycémies nocturnes reste un problème difficile à résoudre du fait de l'intervalle de temps prolongé entre les contrôles glycémiques et de l'émoussement des sensations des patients durant la nuit.

Nombreuses études, qu'elles soient comparatives ou prospectives, ont montré la pertinence de la mesure en continu de la glycémie pour visualiser des hypoglycémies asymptomatiques nocturnes ou diurnes, non détectables par une ASG intensive. Mais également la réduction du risque d'hypoglycémie nocturne et la durée des périodes d'hypoglycémies sous MCG [163].

L'étude de Battelino, menée en 2011 sur 6 mois (n = 120, patients sous pompe ou multi-injections ayant une HbA1c initiale < 7,5%), avait pour objectif principal d'analyser l'impact de la MCG sur la réduction des hypoglycémies chez ces patients bien équilibrés, a montré que le port du capteur pendant 6 mois permet une réduction de moitié du temps passé en hypoglycémie (<63 mg/dl, p=0.03) avec parallèlement une baisse de l'HbA1C de 0,27 % (p=0.008) (Figure 63) [165].

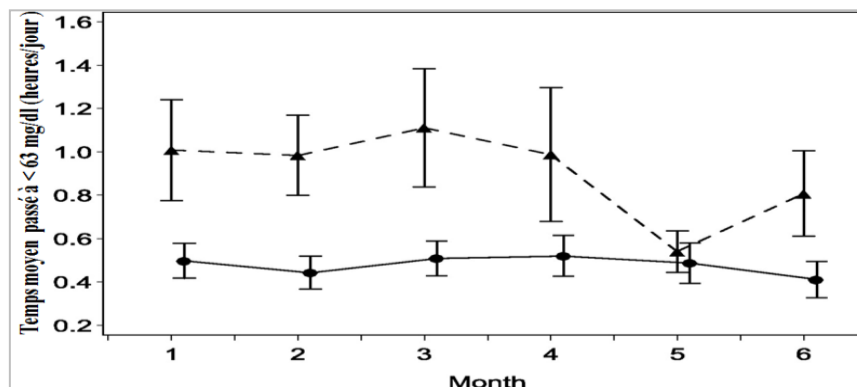


Figure 63 : Temps moyen (heures par jour) passé sous 63 mg/dl par mois, pendant la période d'étude de 6 mois chez le groupe utilisant la mesure en continu de la glycémie (●), et le groupe de contrôle (▲) [165].

Une étude réalisée chez 56 enfants et adolescents diabétiques de type 1, âgés de 2 à 18 ans, ayant un taux moyen d'HbA1c de 7,7 % et des glycémies préprandiales à l'objectif. Avait bien montré l'intérêt de la mesure continue du glucose versus l'autosurveillance glycémique

conventionnelle pour évaluer le profil glycémique sur 3 jours et mettre en évidence la fréquence des hypoglycémies nocturnes, avec une glycémie inférieure à 0,60 g/l chez 68 % d'entre eux et même inférieure à 0,40 g/l chez 32 % et leur durée prolongée en moyenne de 52 min/nuit pour celles (glycémie < 0,60 g/l) et de 65 min/nuit pour celles (glycémie < 0,40 g/l) (Figure 64) [164].

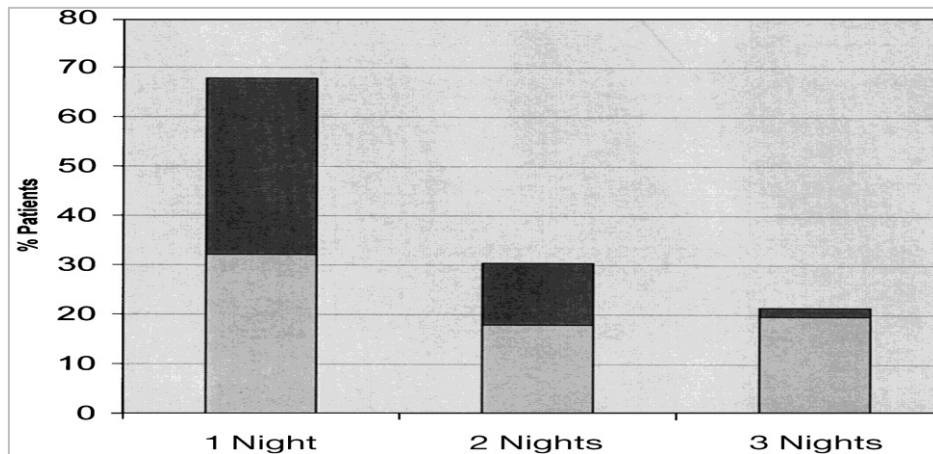


Figure 64 : Pourcentage de patients présentant des hypoglycémies nocturnes pendant les 3 nuits d'utilisation CGMS, dont les taux de glycémie atteints : 41-60 mg/dl (■) et $\le 40 \text{ mg/dl}$ (◼) [164].

La mesure en continu du glucose, elle permet, parfois non seulement d'établir avec certitude le diagnostic d'hypoglycémie nocturne, mais aussi de préciser le moment de survenue de l'épisode et de quantifier sa durée comme le montre l'enregistrement de la glycémie grâce à l'utilisation d'un capteur chez une patiente traitée par pompe à insuline (Figure 65) [166].

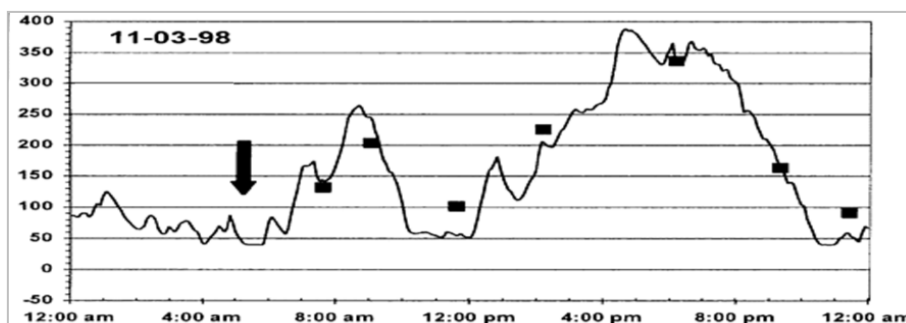


Figure 65 : Hypoglycémie nocturne chez une patiente traitée par pompe externe et analogue rapide de l'insuline [166].

L'impact du MCG sur la survenue des hypoglycémies a été mieux précisé au cours des études randomisées. Contrairement à l'étude de référence du DCCT où l'obtention d'un équilibre

glycémique optimal avec intensification du contrôle glycémique s'accompagnait d'une augmentation de l'incidence des hypoglycémies, le bénéfice métabolique obtenu avec l'utilisation de la MCG dans les études précédemment citées, ont démontré un bénéfice métabolique sans augmentation du nombre d'hypoglycémies par rapport au groupe contrôle.

VIII-3-3. Impact sur la variabilité glycémique.

La variabilité glycémique est un déterminant des complications de l'hyperglycémie indépendant du niveau d'HbA1c. Les excursions hyperglycémiques survenant chez des patients ayant un niveau d'HbA1C satisfaisant ont une influence néfaste sur les complications dégénératives macro- et microvasculaires.

Plusieurs études randomisées et contrôlées, ont montré que la variabilité glycémique diminuée grâce à l'utilisation de la mesure en continu du glucose. Dans l'étude contrôlée de Garg, une baisse de 23% de l'incidence des hyperglycémies post-prandiales sous MCG et une augmentation de 26% du temps passé dans les objectifs glycémiques (0.81-1.40g/L), sans augmentation des hypoglycémies ($p < 0.001$) [167].

L'étude française Real Trend, démontre également une augmentation de temps passé dans les valeurs cibles avec une réduction significative de la variabilité glycémique ($p < 0.005$) [168], avec la mise en évidence d'une réduction de plusieurs indices de variabilité, comme la déviation standard journalière (DSD) et l'indice MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursion) qui est un paramètre qui reflète la variabilité intra-journalière chez un patient. Bénéfice aussi retrouvé dans la cohorte d'adultes JDRF à 12 mois, avec une augmentation du temps passé en normoglycémie (0.71-1.80 g/l, $p = 0.02$) [168].

D'une façon générale, la MCG offre la possibilité d'analyser plus finement qu'avec l'ASG les variations de l'équilibre glycémique au cours de la journée, et plus particulièrement durant la nuit. Il permet de visualiser l'amplitude de ces variations et de définir l'allure générale des fluctuations glycémiques quotidiennes de chaque patient.

Comme montre la figure (66), la mise en évidence sous la MCG d'une augmentation régulière des glycémies au cours de la nuit chez un patient traité par NPH et analogue rapide de l'insuline [166].

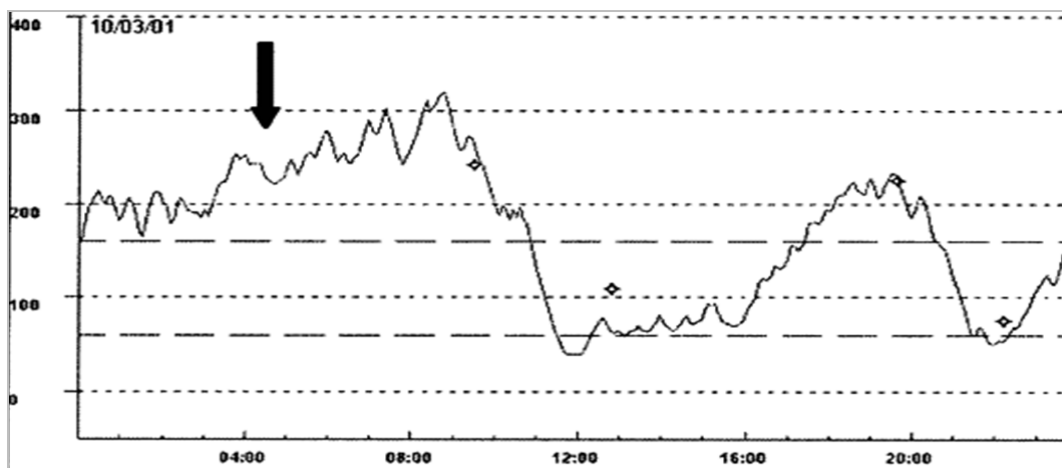


Figure 66 : Hyperglycémie nocturne chez un patient traité par NPH et analogue rapide de l'insuline [166].

VIII-3-3-1. Détection du phénomène de l'aube.

Au vu des simples glycémies capillaires du coucher et du lever, le phénomène de l'aube peut facilement passer inaperçu ou simuler un rebond hyperglycémique secondaire à une hypoglycémie de 2^{ème} partie de nuit et ainsi conduire à une diminution inappropriée de la dose d'insuline du soir. Le système MCG, il paraît être l'outil idéal pour la mise en évidence d'un tel phénomène et permet une adaptation orientée du traitement afin de couvrir de manière optimale la nuit (majoration sans crainte de la dose d'insuline du soir ou décalage de son injection au coucher voire mise sous pompe à insuline avec un débit de base plus élevé en fin de nuit..).

VIII-3-4. Aide à la décision et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Compte tenu de ses capacités à compléter les informations données par l'ASG, un enregistrement continu du glucose est susceptible de fournir une aide précieuse pour l'adaptation thérapeutique du diabète de type 1. Par la prise en compte de l'information dense fournie sur le niveau glycémique toutes les 1 à 5 minutes, le schéma d'insulinothérapie peut être mieux ajusté avec une amélioration de l'HbA1c, en particulier dans le cas des diabètes instables ou d'une auto-surveillance glycémique insuffisante de la part du patient.

La mesure en continu de la glycémie, peut trouver une place de choix pour l'adaptation du traitement de patients chez lesquels une autosurveillance glycémique rigoureuse est difficile à obtenir. Ainsi, l'équipe de Marseille a proposé ce type d'exploration à des adolescents, avec un effet intéressant à la fois sur les résultats glycémiques mais également sur l'implication de ces patients dans la prise en charge de leur diabète, qui s'est traduite par une augmentation de la fréquence de l'ASG [166] [163].

Le MCG a également été proposé avant d'envisager une modification radicale du traitement. Certaines équipes, comme celle de Montpellier, l'ont utilisé pour évaluer l'équilibre nocturne de leurs patients, en recherchant particulièrement un phénomène de l'aube et orienter ainsi la décision vers la mise en route ou non d'un traitement par pompe [166].

La mesure en continu de la glycémie, peut aussi constituer un outil précieux afin d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de certains traitements. Une étude, réalisée chez 26 patients atteints de diabète type 1, a utilisé la mesure en continu de la glycémie pour évaluer l'efficacité de la transplantation d'îlots pancréatiques après transplantation rénale (n = 7), par comparaison à la transplantation rein-pancréas (n = 9) et à l'infusion intra-péritonéale d'insuline par pompe à insuline implantée (n = 10), à restaurer un contrôle glycémique satisfaisant et à diminuer la variabilité glycémique. A partir d'un enregistrement de 72 h, cette étude démontre que la transplantation d'îlots pancréatiques après greffe rénale, était aussi efficace que la transplantation pancréatique pour restaurer un contrôle glycémique satisfaisant et diminuer la variabilité glycémique [149].

VIII-3-5. Outil éducatif et pédagogique du patient.

Contrairement aux résultats donnés par l'ASG conventionnelle, l'analyse des enregistrements fournis par la MCG n'impose pas l'effort d'extrapoler, à partir de quelques valeurs glycémiques et de leur horaire de mesure, l'ensemble des résultats d'une journée. Le tracé d'un enregistrement donne une information complète quel que soit l'instant, dont le caractère visuel est directement compréhensible, en révélant l'ensemble des variations glycémiques, y compris celles se situant entre 2 contrôles capillaires. La présentation graphique des résultats en fonction du temps facilite la perception de certains phénomènes, comme la vitesse d'installation des hypo- ou des hyperglycémies.

Ces éléments font des tracés de la MCG un support particulièrement adapté à la discussion des résultats entre le médecin et son patient qui va pouvoir se concentrer plus facilement sur

la recherche des causes d'un déséquilibre glycémique ou sur les moyens de le corriger. Ainsi, la mise en place de la MCG paraît être indiquée pour tenter de modifier le comportement des patients, qui par crainte des hypoglycémies, se maintiennent en hyperglycémie de sécurité permanente.

Permet au patient de réaliser l'impact de nombreux paramètres sur son équilibre glycémique tels que la durée et le délai d'action de ses différentes insulines, l'effet de l'activité physique, l'influence de l'alimentation, etc...

Il s'agit d'un outil d'éducation extrêmement utile, en particulier chez les enfants, les adolescents, permet d'expliquer pourquoi il est nécessaire d'adapter l'insulinothérapie, de comprendre les tendances glycémiques, de prendre en compte les effets de l'activité physique, de montrer les erreurs, leurs conséquences et de dialoguer avec le patient sur les mesures correctives à mettre en œuvre en pratique. Ainsi que, de justifier et d'encourager le passage à la pompe à insuline.

Le système de la MCG, est également un outil intéressant dans la mise en évidence des conduites inadaptées du patient. En effet, les resucrages excessifs en cas d'hypoglycémies ressenties aussi bien que le maintien des doses d'insuline habituelles en cas d'exercice physique prévisible avec hypoglycémies consécutives sont des situations qui peuvent être mises en exergue. D'autres situations, telles que la non adaptation des doses d'insuline en cas d'excès alimentaire prévisible ou la non modification du schéma d'insulinothérapie en cas de décalage horaire et autant de situations, pour lesquelles l'holter glycémique peut être d'une utilité manifeste [166] [153].

Mais pour être pleinement utile, l'analyse des résultats doit être effectuée le plus rapidement possible après la fin de l'enregistrement, afin de proposer au patient des modifications pertinentes. Dans ce but, la consultation devrait idéalement se situer immédiatement après le retrait du matériel implanté. Par ailleurs, certains tracés sélectionnés peuvent également être utilisés lors de séances d'éducation de groupe pour illustrer des situations caractéristiques et favoriser la discussion.

VIII-3-6. Intérêt de la MCG en soins intensifs.

L'hyperglycémie aiguë est fréquemment rencontrée chez les patients en soins intensifs et résulte des changements hormonaux et humoraux qui accompagnent la réaction dite « de

stress ». Il existe un cercle vicieux entre hyperglycémie, inflammation et hypoxie qui conduit à une exacerbation de chacun de ces phénomènes.

De nombreuses études observationnelles ont confirmé le lien entre hyperglycémie et mortalité accrue chez les patients en situation critique. En plus, depuis la publication de la première étude de Louvain mettant en évidence pour des patients chirurgicaux en réanimation, une réduction de mortalité associée à un contrôle strict de la glycémie à l'aide d'une insulinothérapie intensive par rapport à une quasi-absence de contrôle glycémique, a considérablement modifié les pratiques et réduit la tolérance pour l'hyperglycémie en réanimation [169] [170].

En pratique, la gestion du contrôle glycémique est confiée entièrement aux infirmières, tant en ce qui concerne la mesure des glycémies que l'adaptation du débit d'insuline. La procédure de contrôle glycémique strict a donc inévitablement un impact sur la charge de travail des infirmières déjà très occupés dans ces services. En outre, la surveillance capillaire ne reflète que ponctuellement le profil du patient et n'informe pas sur la durée des hyperglycémies.

La mise en place de capteurs glycémiques en continu, allège considérablement le travail des infirmières et informe immédiatement des variations de la glycémie. Cela permet d'offrir une meilleure efficacité de contrôle tout en assurant un maximum de sécurité et un minimum de charge de travail.

VIII-3-7. Intérêt dans la prise en charge du diabète gestationnel ou pré-gestationnel.

La mesure en continu de la glycémie est un outil extrêmement utile chez des femmes en situation pré-conceptionnelle pour l'obtention et/ou le maintien d'un contrôle glycémique optimal. C'est aussi le cas dans le diabète gestationnel, afin de détecter précocement le moment de la mise en route de l'insulinothérapie, de permettre une meilleure adaptation du traitement insulinique, de réduire la mortalité périnatale et le risque de complications. En particulier, les macrosomies fœtales qui seraient une conséquence des excursions hyperglycémiques non détectées par l'ASG conventionnelle. Il en est de même durant la grossesse chez les patientes diabétiques, en particulier pour identifier les hypoglycémies asymptomatiques, généralement nocturnes, mais aussi pour dépister les hyperglycémies postprandiales et optimiser l'insulinothérapie [170] [171] [172].

VIII-3-8. Intérêt chez les patients diabétiques de type 2.

A la lumière des récents essais d'intervention pharmacologique intensive chez le diabète de type 2 et comme pour le diabète de type 1, la mesure en continu de la glycémie permet de détecter des hypoglycémies asymptomatiques diurnes et/ou nocturnes. Son intérêt potentiel pour évaluer les fluctuations glycémiques, leurs conséquences, pour motiver et initier l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2 en échec de contrôle glycémique sous antidiabétiques oraux a récemment été souligné par Monnier et coll. [173].

L'analyse des fluctuations glycémiques enregistrées dans une population de patients diabétiques de type 2 avec différents degrés de déséquilibre glycémique (définis selon cinq niveaux du taux d'HbA1c : < 6,5 %, jusque > 9 %) permet aussi d'identifier quelles sont les périodes de la journée ou de la nuit en cause dans le déséquilibre glycémique des patients (Figure 67) [170] [174].

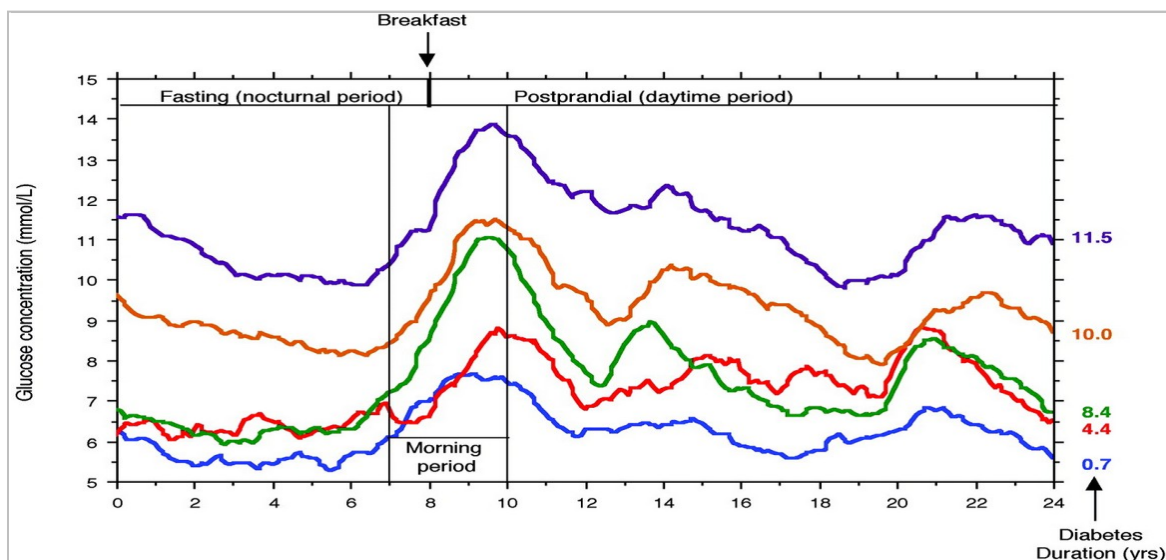


Figure 67 : Variation de la glycémie chez les différents groupes : groupe 1 avec un taux d'HbA1C < 6,5% (courbe bleu) ; groupe 2 : ≥ 6,5% <7% (courbe rouge) ; groupe 3 : ≥ 7% <8% (courbe vert) ; groupe 4 : ≥ 8% < 9% (courbe orange) ; groupe 5 : ≥ 9% (courbe violet) [174].

La figure montre que pour un déséquilibre glycémique modéré, c'est avant tout la glycémie postprandiale du petit déjeuner qu'il convient de traiter ; pour des déséquilibres glycémiques plus marqués, c'est l'ensemble des glycémies postprandiales et/ou l'hyperglycémie de fin de

nuit qui est en cause. Ces observations permettant au clinicien d'adapter au mieux ces choix thérapeutiques selon les mécanismes physiopathologiques impliqués.

Une étude randomisée contrôlée, menée chez 65 patients mal équilibrés (HbA1c 8-10 %), traités par antidiabétiques oraux, insuline ou les deux, avait pour objectif d'analyser l'impact de la MCG en temps réel, comme outil de motivation pour induire un changement de comportement chez le patient. A montré que l'utilisation de la MCG en temps réel a eu un impact favorable sur la baisse d'HbA1c (- 1,1 % vs - 0,4 % pour le groupe contrôle, p = 0,004) et s'accompagnait d'une perte pondérale et d'un changement de comportement (plus d'activité physique et moins d'apports caloriques) [170] [175].

VIII-4. Indication de la MCG : les recommandations actuelles.

La majorité de ces études ont démontré l'intérêt de ce système chez les patients diabétiques de type 1. Les sociétés savantes américaines ont publié, en 2011, des recommandations d'utilisation de la MGC. Ces recommandations se fondent sur les niveaux de preuve fournis par les différentes études [176].

➤ Recommandations de l'AACE.

La mise en place d'une mesure continue du glucose, est recommandée chez les patients diabétiques de type 1 présentant les caractéristiques suivantes [177] :

- ❖ hypoglycémies non ressenties ou hypoglycémies fréquentes ;
- ❖ HbA1c au-dessus de la valeur cible ou présentant une variabilité glycémique excessive ;
- ❖ diminution de l'HbA1c nécessaire sans augmentation des hypoglycémies ;
- ❖ en période pré-conceptionnelle ou en cours de grossesse ;
- ❖ chez les enfants et les adolescents diabétiques de type 1, qui ont atteint l'objectif glycémique HbA1c < 7 % ;
- ❖ jeunes diabétiques de type 1 avec une HbA1c > 7 % et en mesure d'utiliser la MCG sur une base quasi quotidienne.

➤ **Recommandations de l'ADA.**

La mesure continue du glucose, associée à un schéma d'insulinothérapie intensive, peut être un outil utile pour abaisser l'HbA1c chez des patients sélectionnés (âge > 25 ans) atteints de diabète de type 1. Bien que les preuves de diminution de l'HbA1c soient moins fortes chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, la mesure continue du glucose peut s'avérer utile dans ces populations et le succès de cette méthode est corrélé à la compliance et l'observance. La mesure continue du glucose peut être un outil supplémentaire de l'autosurveillance glycémique chez les personnes présentant des hypoglycémies non ressenties et/ou fréquentes [178].

Ces deux recommandations, ont des points communs :

- ❖ Elles concernent uniquement le diabétique de type 1, enfant et adulte traité par pompe à insuline externe ou par multi-injections quotidiennes d'insuline.
- ❖ L'utilisation de la MCG est préconisée en cas d'hypoglycémies fréquentes ou non ressenties, d'une variabilité glycémique importante ou d'une HbA1c cible (7 %) non atteinte.
- ❖ La motivation du patient et l'observance au port du capteur de glucose sont requises.

➤ **Recommandations de l'Endocrine Society [179].**

Proposent les mêmes indications pour l'enfant de plus de 8 ans, l'adolescent et l'adulte. Elles recommandent le port du capteur dès que l'HbA1c < 7 %, afin de maintenir ce taux en limitant les hypoglycémies, mais aussi dès que l'HbA1c dépasse 7 % et que le patient est capable d'utiliser quotidiennement le dispositif. Le patient doit recevoir des directives de traitement lui permettant d'optimiser au mieux les informations rendues par la MCG.

➤ **Les recommandations françaises pour l'usage de la MCG.**

Des recommandations co-rédigées par la Société Francophone du Diabète (SFD), le groupe EVADIAC et la Société Française d'Endocrinologie (SFE), publiées en 2012, précisent les indications de la mesure continue du glucose en temps réel chez les patients atteints de diabète de type 1 et guident les pratiques cliniques [180].

La mesure continue du glucose, est recommandée, chez des patients adultes et enfants ou adolescents atteints de diabète de type 1, qui présentent malgré un traitement intensifié par les multi-injections ou la pompe, une éducation thérapeutique et une autosurveillance glycémique appropriées :

- ❖ un taux d'HbA1c supérieur aux recommandations ;
- ❖ et/ou des hypoglycémies modérées fréquentes en particulier nocturnes ou non ressenties ;
- ❖ et/ou des hypoglycémies sévères ;
- ❖ au cours de la grossesse ou en période pré-conceptionnelle, recommandée l'HbA1c cible non atteint ou atteint au prix d'hypoglycémies modérées fréquentes.

VIII-5. Description du système de la mesure en continu du glucose.

Les systèmes de la mesure en continu du glucose, doivent répondre à un cahier des charges bien défini. Cela fait appel à des qualités de calibration, de linéarité, d'exactitude, de délai, de spécificité de réponse du capteur et de biocompatibilité.

VIII-5-1. Principe de fonctionnement.

La plus part des dispositifs de mesure en continu du glucose fonctionnent sur le même principe. Seule la méthode électrochimique a fait la preuve de son intérêt et de sa fiabilité. La mesure du glucose en continu correspond au taux de glucose contenu dans le liquide interstitiel. Ces mesures sont obtenues grâce à un capteur implanté directement dans le tissu sous-cutané à l'aide d'un guide d'insertion. Le capteur permet de mesurer la concentration de glucose dans le liquide interstitiel à l'aide d'une réaction électrochimique (Figure 68) [181].

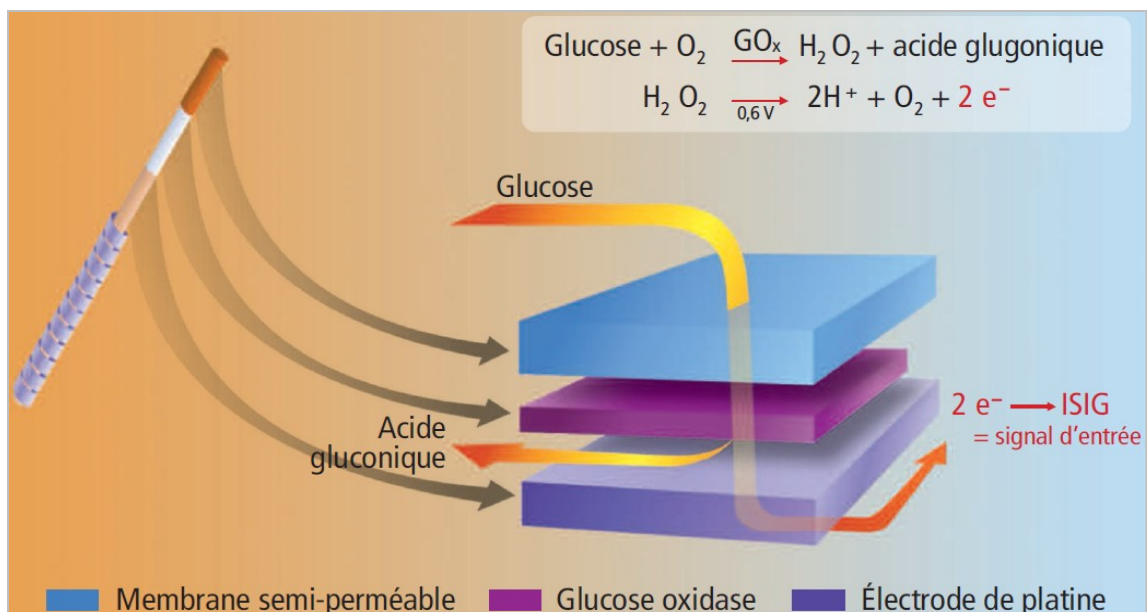


Figure 68 : Mécanisme d'action de la glucose-oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique [181].

Le couple enzymatique à base de glucose oxydase (GOD) présent sur l'électrode du capteur réagit avec le glucose contenu dans l'échantillon prélevé dans le liquide interstitiel. L'enzyme convertit le glucose en un dérivé du glucose qui génère des électrons via une réaction d'oxydo-réduction. Le médiateur est capable de transférer des électrons d'un site à l'autre, ce qui produit un courant électrique. Ce courant est transmis de l'émetteur au récepteur par radiofréquence ou par voie directe, à intervalles de temps réguliers. Ce signal est lui même transformé en concentration de glucose grâce à une étape de calibration obtenue lorsque le patient enregistre une glycémie dans l'appareil. Ainsi une valeur qui correspond à la concentration en glucose dans le liquide interstitiel s'affiche à l'écran du récepteur, qui stocke l'ensemble de ces valeurs.

VIII-5-2. Dispositifs de mesure en continue du glucose.

Le dispositif de mesure en continu du glucose, est toujours constitué de trois parties : un capteur (ou sensor ou électrode) est inséré dans le tissu sous-cutané grâce à un inserteur, un transmetteur (ou émetteur) qui envoie ces données directe (filaire) ou par radiofréquence à un récepteur (ou moniteur).

VIII-5-2-1. Première génération : le holter glycémique.

Les appareils de première génération permettent des enregistrements glycémique de type holter, avec une évaluation rétrospective des données à l'hôpital après 3 à 5 jours de mesure à domicile et correspondent à une démarche diagnostique (dépister les hypoglycémies asymptomatiques et/ou les causes d'instabilité glycémique, démasquer les erreurs d'ajustement thérapeutique).

➤ CGMS[®] (Continuous Glucose Monitoring System), et CGMS[®] System Gold[™].

Le premier dispositif disponible en France depuis 2000 est le CGMS[®]. Il s'agit du premier système de mesure en continu du glucose commercialisé et avec lequel la majorité des études publiées ont été réalisées. Le capteur était relié par un câble au moniteur externe, collé sur la peau de l'abdomen (Figure 69) [156]. Il existait un certain nombre de défauts (durée d'enregistrement écourtée, retard dans l'obtention des glycémies et imprécision des tracés) liés aux conditions techniques (capteur, longueur du câble et délai d'intégration des données) [153].



Figure 69 : Capteur de glucose CGMS[®] type holter (Medtronic) [156].

Le modèle de seconde génération, appelé CGMS[®] System Gold[™], disponible en France depuis juin 2003, a été amélioré sur ces points. Il s'agit d'un holter glycémique à l'usage des médecins [149].

Dans ce modèle, le capteur est constitué d'une électrode de mesure « glucose oxydase », implantée dans le tissu sous-cutané abdominal, relié par un câble à un moniteur externe qui stocke l'ensemble des valeurs mesurés. Le système est implanté pour une période de 3 jours [156].

Afin d'obtenir un enregistrement optimal, au moins quatre glycémies capillaires par jour doivent être réalisées et enregistrées dans le moniteur afin de calibrer le capteur et de maintenir son exactitude de mesure dans le temps.

Les concentrations ainsi estimées sont moyennées toutes les 5 minutes, ce qui correspond à 288 mesures chaque jour. La mesure du glucose interstitiel est possible pour des concentrations comprises entre 40 et 400 mg/dl. Les données enregistrées dans le moniteur peuvent être stockées sous forme compactée sur 14 jours consécutifs. Les données stockées sont ensuite téléchargées sur un ordinateur et analysées à l'aide d'un logiciel spécifique pour obtenir des rapports statistiques, des courbes et des histogrammes.

➤ **iPRO 2[®] CGM.**

La société Medtronic, a sorti en juin 2010, le nouveau système, iPro2, permet de réaliser 288 mesures de glucose par jour, soit une valeur toutes les cinq minutes pendant six jours consécutifs. Il est composé de deux entités : un capteur (Sofsensor ou Enlite) et un enregistreur (iPro2) dont la capacité d'enregistrement est de sept jours, mais avec évaluation rétrospective des données. Il est résistant à l'eau, contrairement à son prédécesseur et fonctionne sans câble ni moniteur (Figure 70) [182].

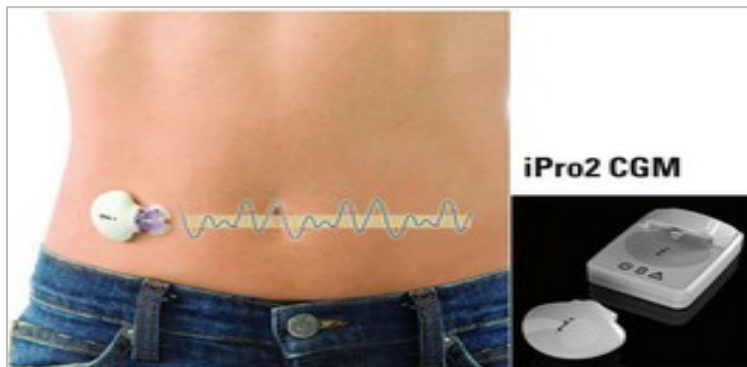


Figure 70 : Capteur de glucose iPRO 2[®] CGM (Medtronic) [182].

Les données enregistrées dans l'iPro2 sont téléchargées dans le logiciel iPro CareLink basé sur une plateforme web, permettant aux médecins d'accéder de n'importe quel ordinateur aux données du patient. On réalise ainsi une évaluation diagnostique sans intervention du patient. Cela implique donc une faible éducation du patient. La principale limite de ces capteurs est le caractère rétrospectif de l'accès aux données.

VIII-5-2-2. Nouvelle génération : mesure en temps réel.

Plus récemment, un grand pas en avant sur le plan technologique a été franchi et de nouveaux dispositifs permettent d'une part un accès permanent aux mesures en temps réel et d'autre part la programmation d'alarmes de valeur (hypo ou hyperglycémie) et de tendance.

➤ **Glucoday®.**

Ce système est disponible en France depuis fin 2002. Le GlucoDay, est un système de mesure du glucose interstitiel en continu, qui lui aussi est basé sur le principe de la glucose-oxydase, mais qui a la particularité d'utiliser la technique de la microdialyse. En effet, plutôt que de mettre le capteur de glucose directement en sous-cutané, on place un microcathéter dans le tissu sous-cutané. Une pompe fait circuler dans ce cathéter un liquide qui, au cours de son trajet sous la peau, se charge en glucose. Le liquide arrive alors dans un capteur externe (biosensor) spécifique du glucose où sera analysé en continu [156].

Cette technique miniaturisée permet de regrouper dans le même système le capteur de glucose et la pompe de perfusion péristaltique de microdialyse (figure 71) [156].

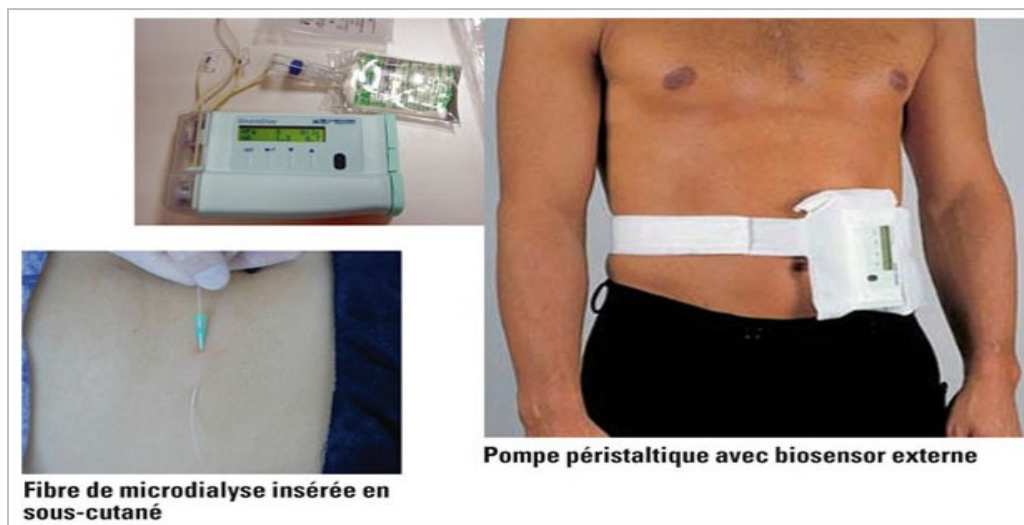


Figure 71 : Capteur de glucose Glucoday® (Menarini Diagnostics) [156].

Le délai d'acquisition des données issues du glucose interstitiel est rapide, de l'ordre de 2 minutes en moyenne. L'étendue de mesure est de 20 à 600 mg/dl, il ne nécessite qu'une seule calibration initiale d'une durée de 2 heures, sur les 48 heures d'enregistrement, ce qui constitue un atout considérable par rapport aux autres dispositifs.

Le capteur fournit toutes les 3 minutes une valeur de glucose interstitiel, soit l'équivalent d'environ 480 données par 24 heures. Les valeurs enregistrées de glucose sont visualisées, soit

en direct sur l'écran du système, soit sur un écran d'ordinateur via un port infrarouge. Un système d'alerte (vibration ou bourdonnement) indique si la glycémie dépasse les seuils d'hypo- et d'hyperglycémie fixes par l'équipe médicale.

En revanche, l'entretien du système de microdialyse demeure contraignant, comportant des solutions de maintenance, des solutions détergentes et de contrôle de perfusion. De plus le coût de cet appareil est plus élevé que celui du CGMS, essentiellement du fait du surcoût lié à la cellule de mesure du glucose.

➤ **Guardian[®] RT.**

Développé lui aussi par la firme Medtronic-Minimed et approuvé par la FDA en 2005, le Guardian[®] RT est une évolution du CGMS[®], utilisant un capteur (Sofsensor) sous-cutané mis en place pour trois jours est relié au transmetteur par un câble, qui transmet les données par radiofréquence toutes les 5 minutes au boîtier receveur (ne nécessitant plus de câble). Ainsi, permettant au patient une information immédiate sur le niveau de glucose sous forme de valeurs numériques, mais aussi de courbe retraçant l'évolution glycémique récente, ainsi que sur les tendances de variations de glucose (stable, en hausse ou en baisse, relative ou importante) (Figure 72) [153].



Figure 72 : Capteur de glucose Guardian[®] RT (Medtronic) [153].

Ces informations en temps réel, permettant au patient de décider, des adaptations de son traitement et/ou de son mode de vie (alimentation, activité physique), selon les variations de glucose observées, et ainsi d'anticiper la survenue des éventuelles, hypo- ou hyperglycémiques en cours de journée et en période nocturne et de la prévenir.

L'étalonnage a pu être réduit à deux calibrations nécessaires par jour, contre quatre par jour avec le CGMS. Un système d'alerte automatique signale les hypo- et hyperglycémies à partir de seuils glycémiques prédéfinis. Un outil d'insertion automatique (Sen-Serter[®]) facilite l'implantation par le personnel soignant ou par le patient.

Capacité de stockage des résultats de 21 jours et les données enregistrées sont consultables à tout moment sur l'écran de l'appareil ou sont téléchargées sur un ordinateur à l'aide de la station de communication ComStation et du logiciel Guardian Solutions.

Le Guardian RT apparaît donc comme le système le plus abouti car permettant au patient une prise de connaissance prospective de ses niveaux de glucose interstitiel, ainsi une adaptation dynamique et réactive de son insulinothérapie.

➤ **Paradigm[®] REAL Time.**

Validé par la FDA en Avril 2006, ce système a les mêmes caractéristiques que le Guardian RT. Il permet désormais de visualiser les résultats de surveillance en temps réel et en continu du glucose interstitiel directement sur l'écran de la pompe Paradigm. Cela permet donc de coupler au sein d'un même appareil un dispositif de mesure en continu du glucose et une pompe délivrant l'insuline par voie sous-cutanée. Le Paradigm[®] Real Time représente certainement une étape majeure dans le développement d'un système d'administration d'insuline "en boucle fermée" (Figure 73) [182].



Figure 73 : Système Paradigm[®] REAL Time : Capteur de glucose Medtronic couplé à une pompe à insuline [182].

➤ **FreeStyle Navigator[®] (Abbott Diabetes Care)**

Approuvé par la FDA aux Etats-Unis en mars 2008, déjà disponible dans plusieurs pays européens et notamment en France. Le système est constitué d'un capteur miniature électrochimique placé dans le tissu sous-cutané, un émetteur connecté au capteur et un récepteur qui reçoit le signal du capteur et fournit le résultat en temps réel. Le capteur est implanté pour 5 jours dans le tissu sous-cutané de l'abdomen ou de la partie haute du bras et la transmission sans fil s'effectue entre le transmetteur et le lecteur dans un rayon de 3 mètres (figure 74) [156].



Figure 74 : Capteur de glucose FreeStyle Navigator[®] (Abbott diabetes care) [156].

Précisons cependant qu'il a l'avantage de délivrer une valeur de glycémie toutes les minutes (vs 5 minutes pour le Guardian RT), avec une étendue des mesures entre 20 et 500 mg/dl et une capacité de stockage des informations atteint ici 60 jours (vs 21 jours pour le Guardian RT).

De plus, le Navigator dispose d'un lecteur de glycémie capillaire intégré permettant une calibration directe sans avoir recours à un lecteur distinct. La calibration doit être réalisée à 1, 2, 12, 24, et 72 heures hors période de variation brusque du glucose, ensuite plus besoin de calibration jusqu'à la fin des 5 jours. Le système est fonctionnel dès la deuxième calibration à 2 heures.

Les alarmes pour la détection des hypoglycémies et des hyperglycémies sont réglables, mais définies par défaut à 65 mg/dl pour l'hypoglycémie et 300 mg/dl pour l'hyperglycémie.

Des tendances de variation du glucose sous-cutané sont également disponibles, renseignant le patient sur l'état de stabilité de son diabète, sur les variations à la hausse ou à la baisse de sa concentration de glucose interstitielle et une visualisation par graphes facilite leur interprétation par le patient. Ainsi, qu'une variation supérieure à 2 (mg/dl)/min traduit une augmentation rapide de la concentration de glucose dans le tissu interstitiel, une valeur entre 1-2 (mg/dl)/min une augmentation modeste et une variation inférieure à 1 (mg/dl)/min témoignée d'un diabète stable. Les données sont téléchargeables sur le logiciel CoPilot Health Management System via un port bluetooth.

➤ **DexCom STS[®]7 ou DexCom Seven Plus[®].**

A été approuvé par la FDA aux Etats-Unis en juin 2007 et commercialisé sur le marché français en début de l'année 2010. Représente l'un des progrès les plus significatifs concerne la mise à disposition de systèmes permettant la mesure et l'enregistrement en continu du glucose pendant une période de 7 jours [182] [183].

Le système se compose d'un capteur (Dexsensor ou Dexsensor G4) de petite taille implanté dans le tissu sous cutané abdominal, permet la mesure de la concentration du glucose interstitiel au rythme d'une mesure toutes les 30 secondes, dont la moyenne est transférée toutes les 5 minutes d'un émetteur au récepteur par téléométrie (figure 75) [182].



Figure 75 : Capteur de glucose DexCom Seven Plus[®] (Novalab) [182].

L'enregistrement sur 7 jours justifie une calibration initiale à 2 heures après l'insertion du capteur, puis toutes les 12 heures, avec des étendues de mesure entre 40 et 400 mg/dl. Les données de glucose sont disponibles toutes les 5 minutes.

Des flèches de tendance indiquent également si l'évolution du glucose interstitiel est stable, à la hausse ou à la baisse et alerte le patient en fonction des limites de niveau de glucose « bas » et « haut » qui ont été définies. Ces tendances sont de la même échelle de grandeur que pour le FreeStyle Navigator[®], avec une précision supplémentaire concernant les augmentations ou les baisses très rapides du glucose lorsque la variation excède 3 (mg/dl)/min.

➤ **FreeStyle Libre.**

Le FreeStyle Libre est le premier représentant d'une nouvelle catégorie de dispositif de mesure du glucose interstitiel appelé FGM (Flash Glucose Monitoring). Il s'agit d'un dispositif hybride entre le MCG professionnel et le MCG personnel [157] [184].

Le capteur de ce système, constitué d'une canule sous-cutanée et d'un transmetteur permettent alors la mesure en continu du taux de glucose interstitiel à l'aide d'une réaction électrochimique, faisant intervenir l'enzyme glucose-oxydase, mais sa technologie et son mode de fabrication parfaitement reproductible permettent une utilisation pendant 14 jours sans aucune calibration grâce à un étalonnage d'usine (Figure 76A) [157].

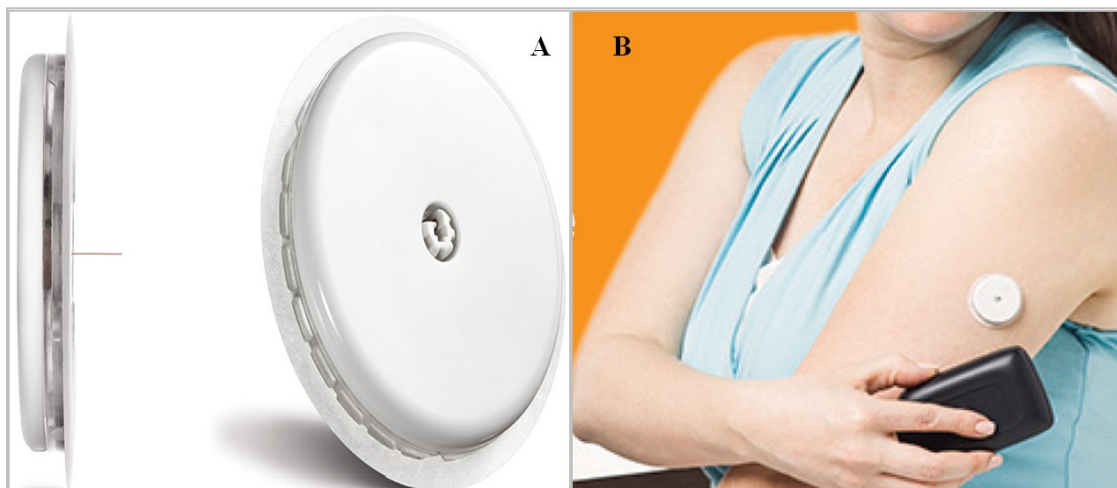


Figure 76 : Capteur de glucose FreeStyle Libre (A), Transfère des données au lecteur par un simple scan (B) [157]

Cette durée d'utilisation particulièrement longue et l'obtention de résultats une heure après insertion du capteur, sans aucune calibration au début ou pendant toute la durée de port font de ce système une exception dans le paysage actuel de la mesure continue du glucose.

Les données restent en mémoire dans le capteur pendant 8 heures et sont transférés au lecteur par un simple scan, si l'utilisateur fait la démarche de les récupérer en approchant simplement le lecteur du capteur à une distance comprise entre 1 et 4 centimètres (Figure 76B) [157].

Bien que le capteur ne dispose que de 8 heures de données en mémoire, le lecteur quant à lui conserve jusqu'à 90 jours de données, sous réserve que des scans réguliers aient permis le transfert des données du capteur vers le lecteur.

Ainsi, les mesures du taux de glucose interstitiel sont accessibles aussi souvent que le souhaite l'utilisateur à chaque scan et délivre les 8 dernières heures d'enregistrement sous la forme d'une courbe et des flèches de tendance indiquent également le sens et la vitesse d'évolution de ce taux (Figure 77).



Figure 77 : Le lecteur FreeStyle Libre [157].

Plusieurs études, ont validé la technologie du capteur FreeStyle Libre, notamment en comparant les résultats avec et sans calibration sur une durée de 14 jours [185]. De plus, la fiabilité de ce système est satisfaisante dans la mesure où 99.7 % des valeurs fournies s'inscrivent dans les zones A et B de la grille d'erreur de Clarke [157].

Ce système fournit donc à l'utilisateur un enregistrement rétrospectif de courte durée (8 heures), accessible de manière itérative, ainsi que les données actuelles au moment du scan. Il s'agit d'un accès intermittent à une mesure continue du glucose. Compte tenu de l'absence de transfert en continu des données du capteur vers le lecteur, le système ne dispose pas d'alertes en temps réel lorsque le taux du glucose interstitiel sort de l'intervalle cible. Ce type d'alerte reste la spécificité du MCG personnel. En d'autres termes, si l'utilisateur ne fait pas la démarche active de scanner pour accéder régulièrement à ses données, le dispositif ne produit aucun résultat.

VIII-6. Mesure continue du glucose couplé à la pompe à insuline : vers un système en boucle fermée ou pancréas artificiel.

Le pancréas artificiel est en effet l'objectif ultime du traitement des diabétiques insulino-traités. Pour y parvenir trois éléments-clés ont été identifiés depuis longtemps comme nécessaires à une insulinothérapie en boucle fermée : un système de mesure de la glycémie en continu, un système de perfusion en continu d'insuline (pompe à insuline) et enfin un système permettant d'adapter la quantité d'insuline à injecter à la glycémie mesurée. Le tout doit être utilisable en ambulatoire, donc compatible avec une activité sociale habituelle et de façon prolongée.

Actuellement, La disponibilité de pompes à insuline sûres et fiables, puis de dispositifs de mesure du glucose en continu, a relancé la mise au point d'une insulinothérapie continue régulée en permanence par le niveau glycémique, dite en boucle fermée. Les efforts récents de la recherche ont porté sur le développement des algorithmes innovants afin d'établir une liaison fonctionnelle sûre et efficace entre la mesure en continu du glucose et la perfusion d'insuline [186].

➤ Paradigm Véo[®].

Avec la pompe Paradigm Véo[®], un premier pas vers une boucle fermée a débuté. Cette pompe regroupe toutes les fonctionnalités des pompes à insuline actuelles et offre la possibilité de couplage à un capteur de glucose interstitiel en continu et en temps réel, dont la sensibilité pour la détection des hypoglycémies (< 70 mg/dl) est de 82 %, avec une spécificité de 96 % et un taux de faux positifs de 3 % [187] [188].

Cet outil permet à la fois une administration continue d'insuline et des mesures continues de la concentration de glucose. Mais il ne s'agit pas encore d'un système en boucle fermée (pancréas artificiel), l'administration d'insuline n'étant pas automatique (Figure 78) [181] [187].

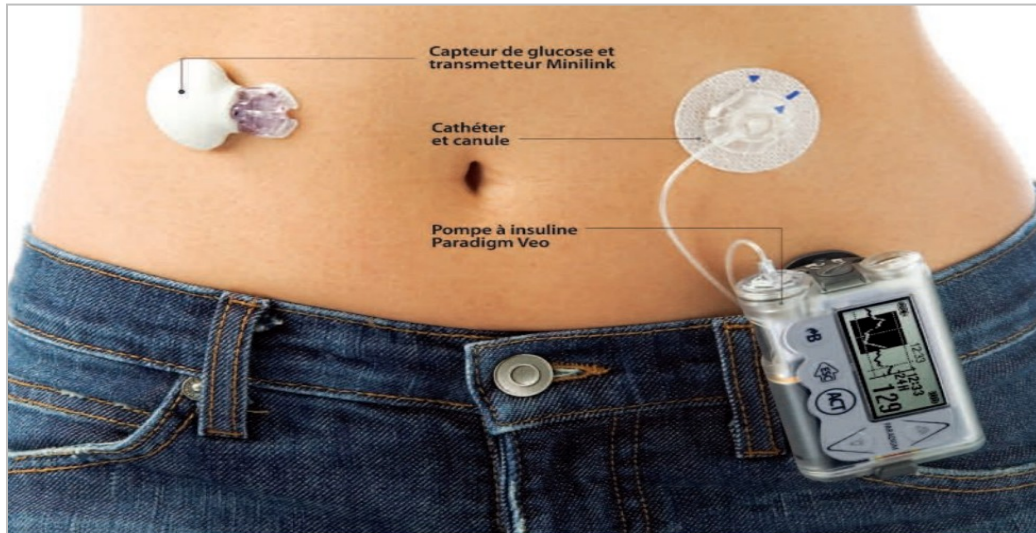


Figure 78 : La pompe Paradigm Véo[®] couplée au capteur de mesure continue du glucose et transmetteur Minilink[®] (Medtronic) [181].

Le couplage au capteur de glucose permet la programmation de six alertes relatives aux valeurs de glucose enregistrées. En plus des classiques alertes de seuil haut et bas, avertissant le patient que sa glycémie franchit un seuil prédéfini, des alertes de vitesse de montée et descente glycémique.

L'innovation majeure porte sur la fonction d'arrêt automatique de la pompe à insuline en cas d'hypoglycémie (AAH). Dans cette situation, la délivrance d'insuline est stoppée de manière automatique, la pompe vibre et affiche le message « Arrêt hypo » et une alarme retentit. En l'absence d'intervention extérieure, l'arrêt se poursuit pendant 2 heures, délai au-delà duquel le risque de décompensation hyperglycémique et cétosique devient trop important, puis le débit basal programmé pour l'heure est repris. Cette fonction constitue un véritable airbag pour les hypoglycémies profondes ou les hypoglycémies nocturnes. En revanche, le patient peut reprendre la main sur la pompe à insuline à n'importe quel moment [187].

De plus, une option rappel bolus oublié permet au patient d'éviter les oublis de bolus et donc de limiter les hyperglycémies post-prandiales et l'option Insuline Active permet d'afficher l'insuline active du précédent bolus.

➤ **Animas® Vibe (Novalab).**

Ce nouveau système en boucle ouverte est commercialisé par la société Novalab depuis l'obtention du marquage CE en juin 2011, fait appel à la technologie DexCom SevenPlus et à la technologie des pompes Animas. Disposant d'un système de mesure continue du glucose, cette pompe sert de récepteur pour le capteur Dexcom G4 validé sur sept jours de pose. L'émetteur Dexmitter G4 fonctionne jusqu'à trois, six mètres de la pompe (Figure 79) [181] [189].



Figure 79 : La pompe Animas® Vibe couplée au capteur de mesure continue du glucose Dexcom G4 [189].

Le système offre aux patients diabétiques des informations en temps réel sur leur niveau de glucose, des alertes de niveaux haut et bas, ainsi que des données sur leurs tendances glycémiques. Ce système est destiné aux patients traités à domicile ou dans un établissement de santé.

VIII-7. Prise en charge de la mesure continue du glucose.

Cette nouvelle technologie est cependant coûteuse, avec un coût mensuel se situe autour de 300 euros, du consommable lors d'une utilisation continue, auxquels s'ajoute l'acquisition du système, ce qui limite la diffusion de son utilisation [163].

Par contre, l'obtention d'une amélioration de l'équilibre métabolique avec une limitation de la variabilité glycémique, laisse penser que la mesure en continu du glucose est rentable en terme de prévention des complications chroniques du diabète. Or un bon rapport coût-efficacité de la mesure en continu du glucose est essentiel, en particulier pour l'obtention d'un

remboursement de l'outil. Il a été estimé dans deux travaux, analysant deux critères d'évaluation, les QALYs (Quality-Adjusted Life Year) et l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), qui permettent de mesurer le rapport coût-efficacité [190] [191]. Elles retrouvaient un gain de QALYs et des ICER comparables et acceptables.

Ainsi, la mesure en continu du glucose est un outil rentable à long terme, bien qu'il reste des incertitudes concernant la pérennité du gain métabolique après plusieurs années d'utilisation de l'outil. Les études Capteur-EVADIAC [192] à 1 an et l'extension de STAR 3 [193] à 18 mois, sont rassurantes à ce titre.

La mesure en continu du glucose est actuellement prise en charge par les systèmes de soins de certains pays d'Europe. La Suède fut la première à s'accorder le remboursement en 2009, suivie ensuite par les Pays-Bas, l'Italie, la Slovénie, Israël et la Suisse. Chaque pays a ses propres indications du remboursement. Ses indications sont réservées le plus souvent aux patients diabétiques de type 1, traités par pompe à insuline, adultes présentant un diabète déséquilibré et/ou des hypoglycémies sévères, enfants, adolescents et femmes enceintes (Tableau 8) [176]. Aux Etats-Unis, la MCG est prise en charge par de nombreuses assurances maladies.

Pays	Date du remboursement	Indications
SUÈDE	Septembre 2009	HbA1c > 10 % Et/ou 2 hypos sévères/an Pompe à insuline Enfants type 1 > 10 SMBG/j Réévaluation de l'efficacité du système à 3 mois
PAYS-BAS	Novembre 2010	HbA1c > 8 % Femmes enceintes types 1 ou 2 Enfants
SLOVÉNIE		Hypoglycémies non ressenties et/ou hypoglycémies sévères (adultes/enfants) Femmes enceintes types 1 ou 2 Enfants jusqu'à 7 ans inclus
ITALIE	Novembre 2010	Pompe avec grande variabilité glycémique Risque élevé d'hypoglycémie
ISRAËL	Janvier 2011	Enfants de type 1 (0 à 18 ans) qui ont des difficultés à atteindre l'équilibre glycémique : - < 8 ans - difficultés de contrôle glycémique - 8 à 18 ans - hypoglycémies non ressenties Femmes enceintes diabétiques de type 1
SUISSE	Juillet 2011	Hypoglycémies sévères ou diabète très instable (intervention d'urgence) HbA1c > 8 % Pompe à insuline Réévaluation de l'efficacité à 6 mois

Tableau 8 : Modalités de remboursement de la MCG en Europe [176].

En France, le remboursement de ces capteurs en cours, est très attendu par les diabétiques insulino-traités. Le dossier de remboursement de la MCG, avance avec les données de la littérature qui se multiplient et une précision des indications.

En 2010, le dossier Paradigm[®] Véo[™] déposée par Medtronic à l'HAS dans le but d'étudier un éventuel remboursement, n'a pas abouti avec une amélioration du service médical rendu (SMR) attendue jugée alors insuffisante [194]. Cependant, l'intérêt potentiel de cette technologie a fait proposer une prise en charge dérogatoire de ce système, durant 18 mois conditionnée à une analyse médico-économique en vue d'une prise en charge ultérieure, au titre d'une nouvelle modalité de financement de l'innovation créée par la Loi HPST en 2009 [195]. Après trois ans d'attente, le projet a finalement été refusé en décembre 2013. La demande a alors été réitérée par une inscription du dossier sur la liste des produits et des prestations remboursables (LPPR), en processus accéléré.

En novembre 2014, la CNEDiMST (Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé), estime que le service attendu est suffisant pour l'inscription du système Paradigm[®] Véo[™], sur LPPR et retient l'indication suivante : enfants ayant un diabète de type 1 et un risque d'hypoglycémies sévères (confirmé par la survenue préalable d'au moins 2 épisodes annuels), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline, depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4 /jour). Le système Paradigm[®] Véo[™], est destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif. Chez l'enfant, quand les hypoglycémies sévères sont définies comme un événement au cours duquel l'enfant a une modification de son état mental (symptômes neuroglucopéniques), il est à moitié conscient, inconscient ou dans le coma (\pm convulsions) et peut nécessiter un traitement parentéral (glucagon ou glucose intraveineux) [196].

VIII-8. Limites de la mesure en continu de la glycémie.

Le système de la mesure en continu de la glycémie, est un outil intéressant dans l'approche de la pathologie diabétique. Les nouvelles indications potentielles procurées par ce système sont nombreuses. Malheureusement, cette approche comporte encore certaines limites.

VIII-8-1. Relation entre le glucose interstitiel et le glucose plasmatique.

La concentration de glucose du liquide interstitiel ne reflète qu'imparfaitement la concentration de glucose plasmatique. La relation entre la concentration de glucose plasmatique et celle du liquide interstitiel est complexe, dépendante de nombreux facteurs dont, le type du diabète, son ancienneté, l'état physiologique du patient (grossesse en particulier) et les maladies chroniques associées mais également le nombre de calibration, tous ces facteurs interviennent différemment selon la technique et le système utilisé (Figure 80) [153] [176] [149] [197] [198].

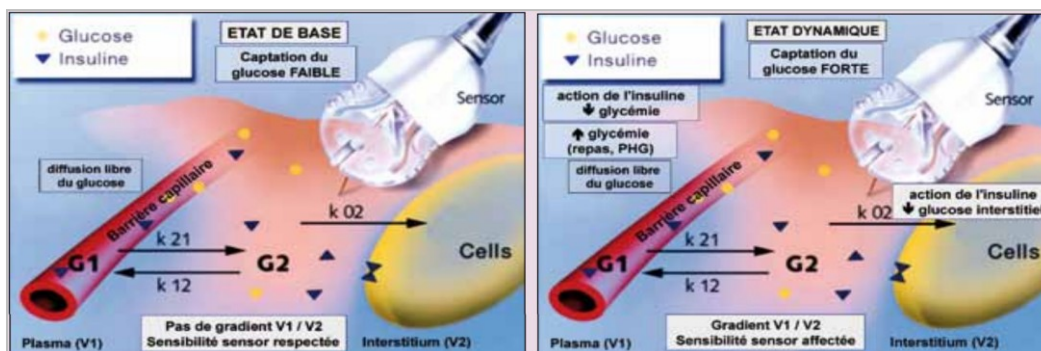


Figure 80 : Echanges du glucose entre les volumes plasmatique et interstitiel et conséquences en termes de sensibilité du capteur [173].

La figure, montre qu'il existe un modèle compartimental de cinétique du glucose entre le plasma (V1) et le liquide interstitiel (V2). Les concentrations de glucose s'équilibrent entre les différents secteurs par diffusion passive selon un rapport de concentrations existant entre le plasma et le liquide interstitiel au niveau duquel est implanté le capteur. Dans des conditions dynamiques où la glycémie varie fortement sous l'action d'une prise alimentaire, de la production hépatique de glucose ou à l'occasion d'une injection d'insuline, le gradient entre les deux secteurs (plasma/ interstitium) augmente, ce qui nécessite de retrouver un nouvel état d'équilibre dans les minutes qui suivent. Ceci explique en partie que la sensibilité du capteur soit affectée et que son exactitude par rapport à une méthode de référence soit prise en défaut [176] [153]

Ainsi, il existe un certain délai physiologique entre la glycémie plasmatique et interstitielle, en moyenne de 5 min environ et peut atteindre 15 min, en particulier lors des fluctuations importantes de la glycémie, mais également une différence dans l'amplitude de ces variations physiologiques (Figure 81) [153] [197] [198].

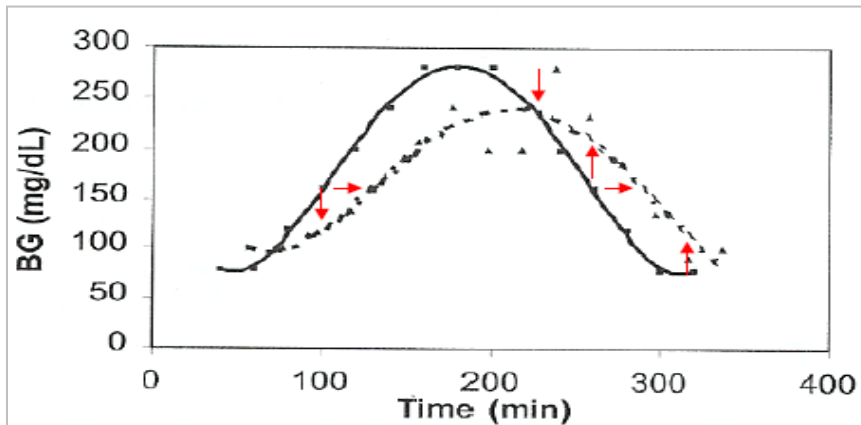


Figure 81 : La relation simulée entre la glycémie plasmatique (ligne continue) et interstitielle (ligne pointillé) [198].

De manière générale, la concentration de glucose interstitiel est inférieure à ce qui est observé au niveau plasmatique, avec un décalage temporel parfois important (Figure 82) [176].

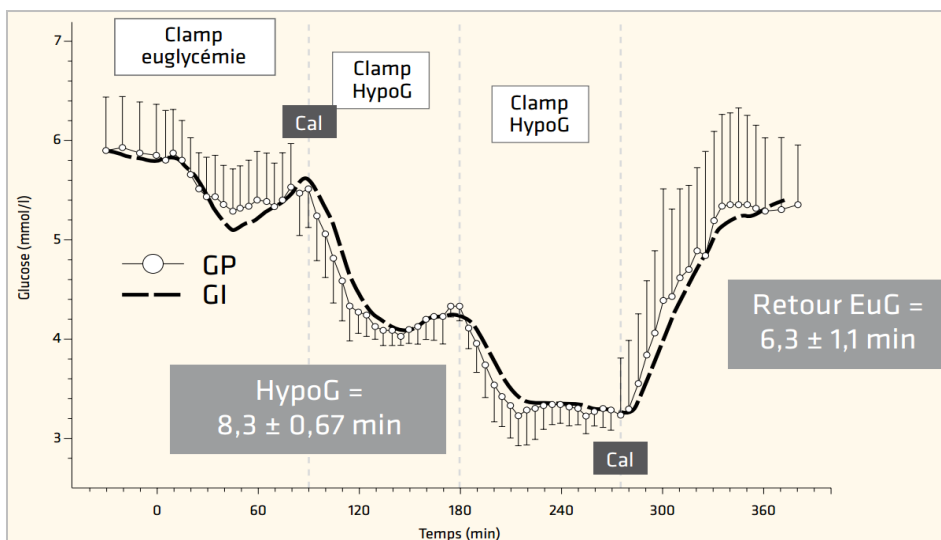


Figure 82 : Décalage temporel entre le glucose plasmatique (GP) et interstitiel (GI) lors d'études de clamps en période d'hypoglycémie prolongée [176].

VIII-8-2. La nécessité de calibrations régulières.

La calibration constitue la difficulté majeure commune à l'ensemble des systèmes de la mesure en continu de la glycémie. Les nombreux facteurs et conditions pouvant intervenir et modifier la corrélation entre le glucose interstitiel et plasmatique, soulignent l'importance et la nécessité d'effectuer régulièrement des calibrations, par un personnel qualifié ou par un patient bien éduqué conformément aux consignes du fabricant du système utilisé, sur la base des glycémies capillaires obtenues à l'aide de l'ASG conventionnelle [153].

Même si le nombre de calibration est moindre qu'auparavant, cette étape est primordiale pour le bon fonctionnement du système. En effet, la sensibilité du capteur varie au cours du temps et peut entraîner une moindre exactitude du système.

Le GlucoDay[®], dont la cellule de mesure du glucose se situe à l'extérieur du corps et non en contact avec les tissus et les éléments circulants dans le milieu interstitiel, ce qui explique que ce système ne nécessite qu'une seule calibration initiale par le personnel soignant et sans aucune intervention du patient, représente de ce point de vue un avantage.

Chez des personnes diabétiques avec un bon contrôle glycémique et en l'absence de variations importantes de la glycémie, la calibration peut être insuffisante et conduire à une estimation de la glycémie inférieure à la réelle, particulièrement en période nocturne, conduisant à une surestimation des épisodes hypoglycémiques. Cette différence semble toutefois nettement moindre avec le procédé de mesure par microdialyse qu'avec les systèmes utilisant un capteur.

Afin de limiter cette imprécision, il est nécessaire de réaliser une calibration rigoureuse et de poursuivre la réalisation de glycémies capillaires pluriquotidiennes, notamment avant chaque prise de décision thérapeutique. Il est souhaitable d'initialiser le capteur de glucose en période de relative stabilité glycémique. Les périodes préprandiales, notamment de fin de matinée sont à privilégier. En revanche, les périodes postprandiales et les situations de risque hypoglycémique sont à éviter. En effet, lorsque la pente de variation du glucose est élevée, la différence de mesure entre la concentration de glucose plasmatique et interstitielle s'accroît de 13 % jusqu'à 19 % [153].

VIII-8-3. La nécessité d'une éducation préalable du patient.

Cette technologie procure beaucoup d'informations continues. Une valeur s'affiche toutes les 1 à 5 minutes, soit environ 300 valeurs par jour, ainsi que des flèches de tendance et alarmes. Une formation pédagogique spécifique du patient est capitale pour garantir le succès et éviter de se noyer dans les données. En effet, une mauvaise utilisation des données fournies par la MCG peut aggraver ou générer une instabilité. Ainsi, des suppléments correctifs et itératifs en période postprandiale, sont susceptibles d'entraîner une hypoglycémie et de favoriser l'instabilité glycémique (Figure 83) [176] [200].

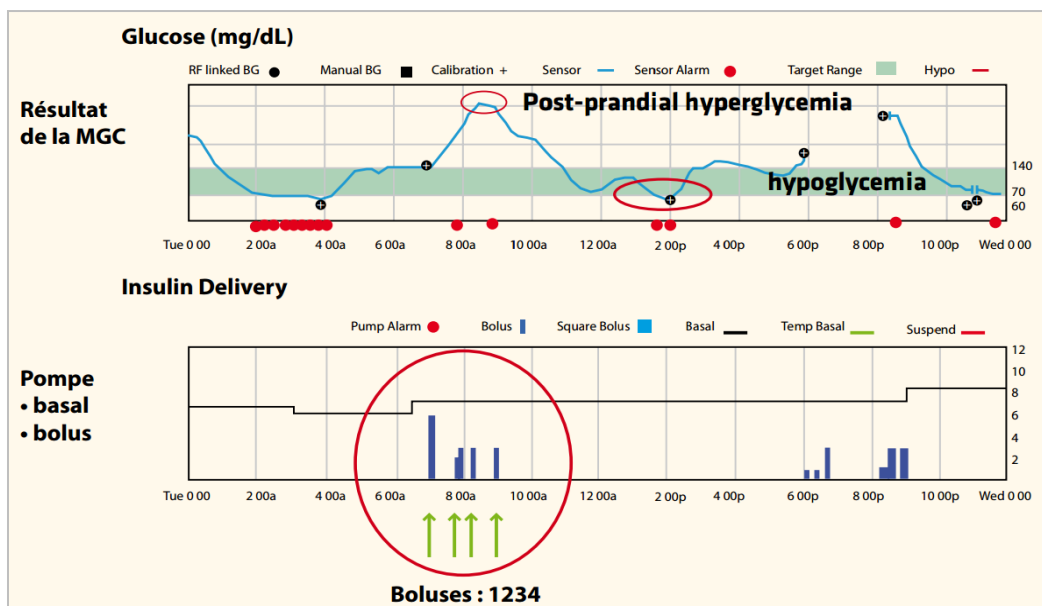


Figure 83 : Mauvaise utilisation possible des données glycémiques disponibles en temps réel avec sur-correction des hyperglycémies post-prandiales [176].

Les différentes options offertes par la MCG doivent être utilisées de manière ciblée, selon les besoins du patient et non systématiquement. Cette technologie est assez chronophage pour le patient et pour l'équipe soignante. Un temps d'éducation initial, mais également un temps supplémentaire en consultation de suivi, doivent être considérés pour l'équipe soignante. Un temps supplémentaire consacré à la maladie incombe au patient.

VIII-8-4. Problèmes techniques.

Les problèmes techniques comme, capteur défectueux, rupture de la microfibre, interruption d'enregistrement et la difficulté de calibration par le patient, sont particulièrement gênants en ambulatoire en l'absence d'un personnel technique formé et apte à les résoudre dans les meilleurs délais. Ils sont susceptibles d'amputer tout ou partie d'enregistrement et peuvent conduire à des enregistrements inexploitable [199]. La mise à disposition de matériel de remplacement, un capteur supplémentaire pour une période de temps donnée est parfois nécessaire, afin de recourir à un remplacement du capteur plus rapidement que prévu.

C'est pourquoi, en ambulatoire, il est fréquemment préconisé de réaliser au moins deux séquences successives ou répétées, ce qui augmente le coût d'utilisation et peut poser des problèmes logistiques.

De plus, des réactions cutanées locales au point d'implantation du capteur peuvent survenir et limiter l'utilisation du système de la MCG.

VIII-8-5. Le coût.

Cette nouvelle technologie a également un coût, environ 300 euros de consommable par mois si utilisé en continu, auxquels s'ajoute l'acquisition du système. Il n'y a, pour le moment ni prise en charge du système, ni cotation de l'acte, pas de reconnaissance du temps investi et ne bénéficie pas encore des recommandations explicites de l'HAS.

IX. Autosurveillance glycémique non invasive.

Actuellement, la technique de l'autosurveillance glycémique semble arrivée au bout de ses possibilités, en termes de miniaturisation des lecteurs, du volume de la goutte de sang nécessaire, du temps de réponse et de précision de la mesure. Les progrès attendus se situent ailleurs.

Bien que les dispositifs de surveillance en continu de la glycémie puissent réduire le nombre de ponctions réalisées pour mesurer la glycémie au bout du doigt, les patients devront continuer à acheter des lecteurs de glycémie et des bandelettes. Un besoin existe de mettre au point des alternatives non invasives de l'autosurveillance glycémique, plus abordables, plus fiables, disposant de capacités en temps réel et d'un confort maximal pour qu'une plus grande acceptation et utilisation de l'autosurveillance glycémique par les patients diabétiques puissent avoir lieu.

Mettre au point une méthode non invasive de la glycémie, ne nécessitant plus de prélèvement sanguin. Ce domaine fait l'objet d'intenses recherches de la part en particulier des firmes impliquées dans l'autosurveillance glycémique [201] [202]. Il faut enfin réaliser l'importance économique du domaine, chaque année ce sont des milliards de bandelettes qui sont utilisées. Cela serait particulièrement utile pour les diabétiques insulino-traités et qui ne peuvent pas tolérer plusieurs prélèvements sanguins au bout du doigt par jour.

IX-1. Surveillance glycémique par iontophorèse : La GlucoWatch®.

La GlucoWatch® est le premier appareil non invasif de mesure en continu du glucose en temps réel, mise au point par la société Cygnus Inc. de Redwood City, en Californie, en 1999. Approuvé par la FDA en mars 2001, pour une utilisation chez l'adulte puis en août 2002, chez l'enfant dès 7 ans [201] [203]. Déjà commercialisé aux Etats Unis et en Grande Bretagne, cette technique de mesure n'est pas disponible actuellement en France. C'est un système de mesure miniaturisé sous la forme d'une montre se portant au poignet (Figure 84) pendant un maximum de 12h à 15h, avec un capteur intégré au contact de la peau, le dessous de ce capteur est muni d'un patch contenant un gel de glucose oxydase et des électrodes, son principe de mesure est basé sur l'iontophorèse [204].



Figure 84: Le système GlucoWatch® Biographer [204].

Cette méthode repose sur une détection transdermique, l'iontophorèse étant le passage d'un courant électrique à travers la peau. Le principe est d'extraire, par un champ électrique, le liquide extracellulaire à travers la peau, dans une chambre dans laquelle se trouvent les deux bornes d'une pile (Figure 85) [205].

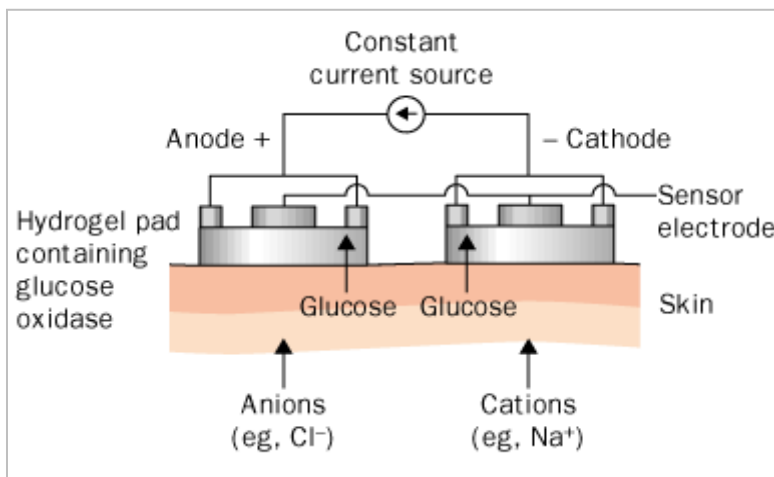


Figure 85: La technique de l'iontophorèse dans le système GlucoWatch® [205].

La peau, chargée négativement, est sélectivement perméable aux cations. Le courant imposé entre l'anode et la cathode permet de provoquer un flux net d'ions qui entraînent les molécules de glucose vers la cathode, où s'effectue une oxydation. La concentration de glucose dissout dans le solvant est mesurée par un capteur placé dans la chambre d'iontophorèse, qui utilise la détection directe de l' H_2O_2 générée par l'oxydation du glucose.

Ce système permet, après calibration à partir d'une valeur de glycémie mesurée à l'aide de l'ASG, d'afficher une valeur de l'estimation de la concentration de glucose toutes les 20 minutes et dans la deuxième génération du système, toutes les 10 minutes pendant 12 heures. Une période de trois heures de stabilisation du système est nécessaire avant l'affichage de la

première valeur. Le temps nécessaire à l'extraction du liquide interstitiel vers la chambre d'iontophorèse induit un délai de 18 minutes entre la mesure et l'affichage de l'estimation correspondante.

Des essais cliniques contrôlés, menés par la société Cygnus, ont comparé les données enregistrées par la GlucoWatch[®] à des glycémies capillaires réalisées sur un lecteur de glycémie chez des sujets diabétiques [206]. Lors de l'analyse par la grille d'erreur de Clarke, 96,8 % de l'ensemble de ces données se retrouvent dans les zones cliniquement acceptables pour une gamme de glycémies entre 40 et 400 mg/dl. Ainsi que l'étude, a regroupé 28 diabétiques hospitalisés de type 1 portant chacun deux GlucoWatch[®] et 12 patients ambulatoires ne portant qu'un à la fois. Le coefficient de corrélation avec la glycémie capillaire était de 90% parmi les patients hospitalisés et 85% parmi les patients ambulatoires. La variation de la mesure entre deux capteurs portés par un même patient n'excédait pas 8%.

Une autre étude [207] publiée en mai 2001 montre une sensibilité de 24% avec une spécificité de 99% (Figure 86), pour une valeur limite d'hypoglycémie de 3,9 mmol/l. D'où la recommandation de programmer l'alarme d'hypoglycémie du GlucoWatch[®] de 1,1 à 1,7 mmol/l au-dessus de la limite réelle.

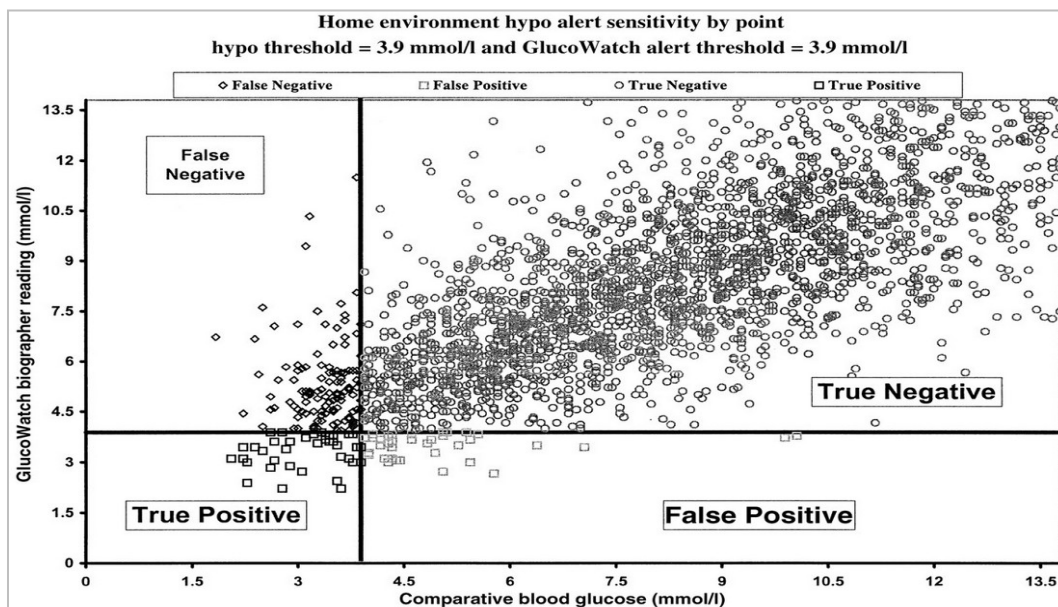


Figure 86 : Corrélation entre les mesures du GlucoWatch[®] et le taux du glucose sanguin dans un cadre ambulatoire, avec la valeur limite pour l'hypoglycémie est située à 3,9 mmol/l [207].

Par contre l'ensemble des études publiées montre un certain effet de la GlucoWatch[®] sur la peau. L'application du système entraîne, pour la majorité des sujets, des irritations cutanées sous forme d'œdème ou d'érythème. La GlucoWatch[®] contient des capteurs de température et de conductance, cette dernière étant liée à la quantité d'humidité présente sur la peau, car les variations importantes de la température et de la sueur peuvent perturber la mesure du glucose interstitiel, ces capteurs permettent donc de détecter les données aberrantes qui ne sont pas affichées. Or, la transpiration est un des symptômes de l'hypoglycémie, ce phénomène paraît donc gênant dans le cadre d'un projet de détection de l'hypoglycémie. Ceci rend son utilisation difficile en pratique. Néanmoins, il fait encore l'objet de recherches et d'études.

IX-2. Des lentilles de contact pour l'autosurveillance glycémique.

Récemment, des recherches ont été menées pour la détermination de la glycémie en utilisant indirectement le liquide lacrymal humain, où un élément de détection du glucose peut être mis en œuvre directement dans une lentille de contact, permettant ainsi une surveillance continue non invasive de la glycémie.

Le plus important pour la fiabilité de ces dispositifs, plusieurs études récentes, ont signalé qu'il pourrait y avoir une corrélation cliniquement utile entre les taux du glucose dans le liquide lacrymal à ceux dans le sang [208] [209] [210]. Récemment Baca et col [211] passé en revue les études de cette corrélation en utilisant différentes méthodes de détection, la conclusion qu'il existe des preuves d'une corrélation. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer l'utilité potentielle des mesures du glucose dans le liquide lacrymal.

Cet objectif sera atteint avec de minuscules composants électroniques flexibles dans la lentille elle-même incorporant des circuits de contrôle, des circuits de communication, des capteurs de glucose et l'antenne. En outre, l'intégration de biocapteurs de glucose dans les lentilles de contact a récemment été réalisée par plusieurs groupes de recherche, qui ont été en mesure de fabriquer à haute performance des lentilles de contact bioniques pour la surveillance du glucose dans le liquide lacrymal [212] [215].

IX-2-1. Description du dispositif.

La lentille de contact bionique intègre un capteur capable de détecter le taux du glucose dans le liquide lacrymal du patient diabétique ainsi qu'une antenne afin de récupérer les données sur ordinateur (Figure 87) [212].

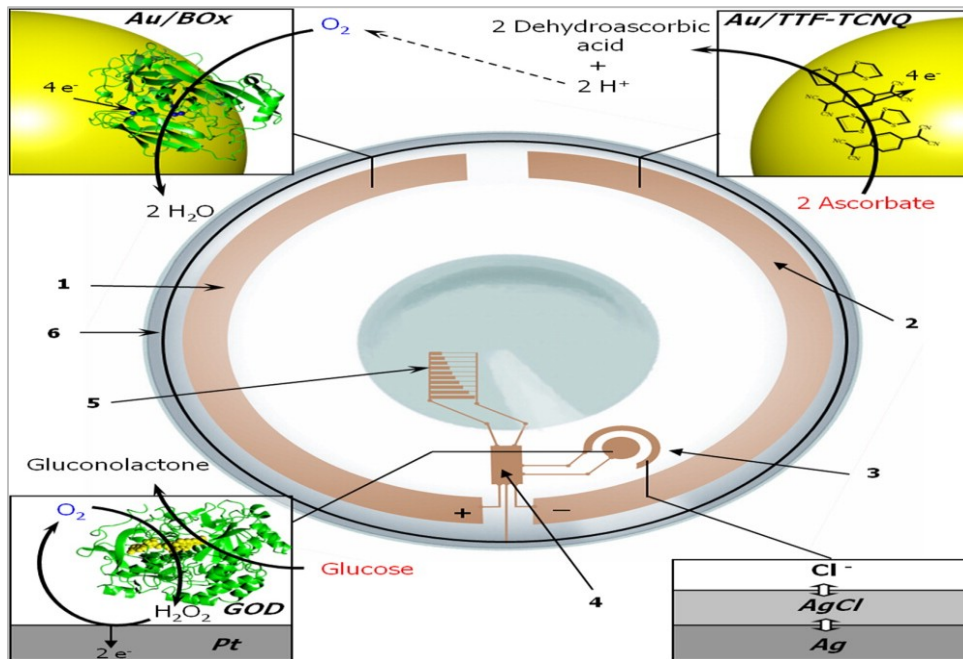


Figure 87 : Schéma conceptuel d'une lentille de contact bionique constitué par : (1) une biocathode, modifiée avec AuNPs et à BOX ; (2) une anode, modifiée avec AuNPs et le complexe TTF-TCNQ ; (3) un biocapteur de glucose ; (4) une puce d'interface ; (5) un affichage simple et (6) une antenne [212].

Le biocapteur comporte une électrode de peroxyde d'hydrogène flexible (Pt de travail et de référence Ag / AgCl / contre-électrodes), qui a été formé sur une membrane mince où a été immobilisé un enzyme le glucose-oxydase (GOD). Le liquide lacrymal s'écoule sur la surface du biocapteur et le glucose présent dans le liquide entre en contact avec l'enzyme située sur la cellule électrochimique. Lorsque l'enzyme transforme le glucose en acide gluconique, il génère des électrons qui sont mesurés.

Afin, de minimiser les réactions croisées une anode stable créer, sur la quelle à été immobilisée le complexe TTF-TCNQ (Tétrathiafulvalène-Tétracyanoquinodiméthane), connu comme l'un des meilleurs catalyseurs pour l'oxydation de l'ascorbate. Ainsi que un biocathode à été modifiés avec un enzyme bien connue, la bilirubine oxydase (BOX), ce qui réduit

efficacement l'oxygène dans des conditions physiologiques et utilisé comme catalyseur pour créer le transfert direct d'électrons.

Une pile à biocarburant a été intégrée dans la lentille de contact bionique, en tant que source d'énergie alternative très attrayante pour l'alimentation de la lentille. La pile alimente les autres composants électroniques en convertissant l'énergie chimique existant dans les larmes en énergie électrique, où l'ascorbate est oxydé en acide déhydroascorbique et l'oxygène est réduit en H₂O, sans influencer la concentration de glucose, créant ainsi une lentille de contact électronique de détection de glucose.

L'approche est prometteuse puisque nombreuses études ont été démontré avoir une sensibilité suffisante pour la détection de faible concentration du glucose dans le liquide lacrymal [213] [214]. Toutefois, ni le rapport inclus validation documentée de précision par rapport à des interférences d'espèces électro présents dans le liquide lacrymal (principalement de l'acide ascorbique), il a donc été quelque peu obscure ce que la fiabilité pratique de ces capteurs.

Mais il reste encore beaucoup de travail à faire pour transformer cette technologie en un système commercialisable, notamment développer des applications qui rendent les mesures disponibles au porteur et aux professionnels de santé. En outre, le travail de fond des industriels pour rendre ces dispositifs plus fiables et leurs qualités s'amélioreront encore sûrement dans les années à venir.

IX-3. Différentes technologies non invasives d'autosurveillance glycémique.

Il ya eu augmentation continue des efforts de recherche au cours des dernières décennies, plusieurs dispositifs non invasives d'autosurveillance glycémique ont été développées en utilisant les propriétés physico-chimiques du glucose.

Parmi les technologies non invasives, on retrouve la détection à infrarouge en utilisant différentes longueurs d'ondes, ou les propriétés d'absorption de la lumière par le glucose peuvent être utilisées par spectroscopie dans la zone proche de l'infrarouge. Ainsi, que la détection par la technologie des ultrasons, qui est basé sur l'utilisation d'une lumière laser pour l'excitation du fluide avec une longueur d'onde qui est absorbée par la molécule du glucose dans le fluide et par conséquent d'une réponse acoustique. On retrouve aussi la détection électromagnétique, la spectroscopie diélectrique, la spectroscopie oculaire... (Figure 88) [201] [202].

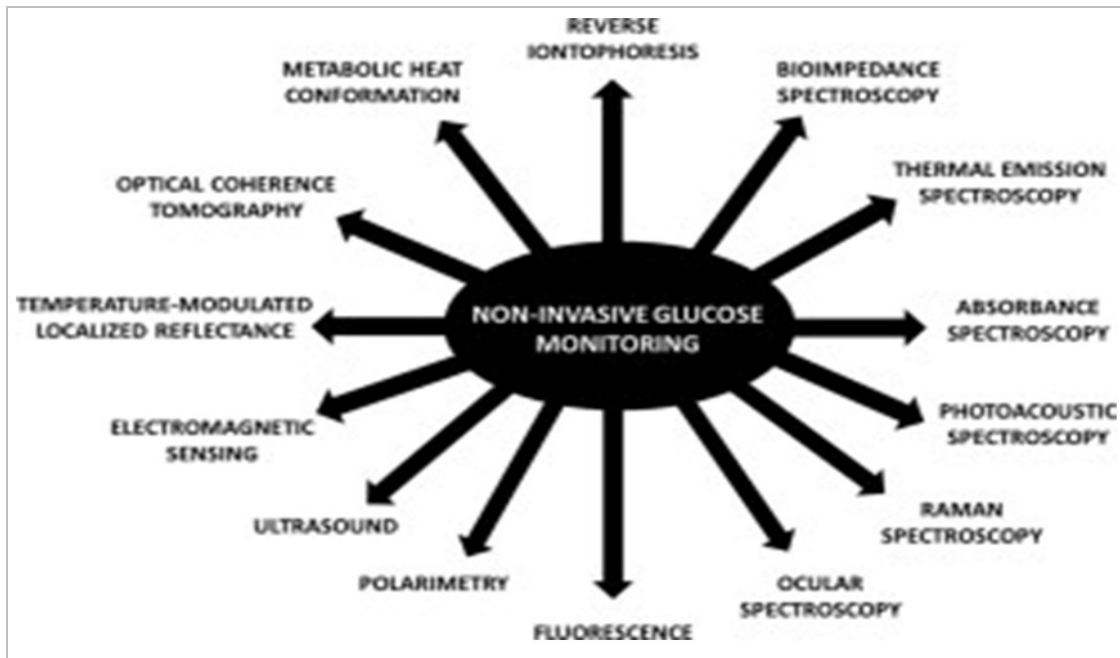


Figure 88 : Résumé graphique des différentes technologies non invasives de l'autosurveillance glycémique [201].

Certaines de ces technologies ne sont pas encore exploitées dans un dispositif, tandis que d'autres ont été testés cliniquement et ont conduit à un dispositif au moins dans un état de prototype avancé. Il faut noter, que pour le moment quelques appareils ont atteint une approbation réglementaire pour la commercialisation aux États-Unis et/ou en Europe (Tableau 9) [201] [202].

Tableau 9 : Principaux Dispositifs non invasifs de la surveillance glycémique [201].

Dispositif	Société	Technologie employée	Site cible	Caractéristiques et approbations
Dispositifs ayant des revendications justifiées.				
Glucowatch	Animas Technologies (Cygnus Inc.)	Iontophorèse inverse	Poignet	Marque CE en 1999. approbation de la FDA en 2001 pour les adultes seulement, en 2002 pour les enfants âgés de 7 à 17 ans.
Diasensor[®]	Inc. FCOM	Spectroscopie proche infrarouge		Marque CE en 2000 (pour la dernière version de l'appareil)
Pendra[®]	Biovotion AG (Solianis Monitoring AG; Pendragon)	Spectroscopie d'impédance	Poignet	Marque CE en 2003, alertes pour hypoglycémie, difficulté de calibrage, bande Pendra doit être changé toutes les 24 h.
Glucotrack[™]	Integrity Applications Ltd.	Ultrason, électromagnétique et la capacité de chaleur	Lobe d'oreille	Haute précision et l'exactitude car il utilise des techniques variées, mais nécessite un étalonnage.
OrSense NBM-200G	OrSense Ltd	Spectroscopie proche infrarouge	Bout des doigts	Marque CE a approuvé, permet la mesure non invasive du glucose ainsi que de l'hémoglobine.
SpectRx Inc.		Laser microporation	Peau	Mesures de glucose dans le liquide interstitiel est bien corrélée à celle dans le sang, mais nécessite un étalonnage.
Symphony[™]	Echo Therapeutics, Inc. (Sontra Medical Corporation)	Prelude [®] SkinPrep System	Peau	Période d'échauffement bref, mesure de la glycémie à chaque min
Dispositifs dépourvus d'essais cliniques bien documentés.				
Glucoband[®]	Calisto Medical Inc.	Spectroscopie d'impédance	Poignet	Le transfert de données via USB, auto-calibrage rapide avant chaque mesure, alertes pour hypo- et hyperglycémie et pas de déchets jetables.
Aprise[™]	Glucon Medical Ltd.	Spectroscopie photoacoustique	L'avant-bras	La société travaille pour atteindre approbation de la FDA. Il prévoit également d'obtenir le marquage CE
SugarTrac[™]	LifeTrac Systems Inc.	Spectroscopie proche infrarouge	Peau	Mesure de la glycémie en moins d'une minute, une étude multi-centre est prévue pour atteindre l'approbation de la FDA
Dream Beam	Futrex médical Instrumentation Inc.	Spectroscopie proche infrarouge	Bout des doigts	Non approuvé, portable, compact et alimenté par batterie, mais nécessitent un étalonnage individuel

Conclusion.

Le diabète est une pathologie chronique complexe, il expose à de nombreuses complications ayant des mécanismes intriqués. En dépit de l'amélioration considérable de la prise en charge du diabétique ainsi que de l'intensification du traitement grâce à l'insulinothérapie et l'introduction de nouvelles classes médicamenteuses, ces complications restent toujours fréquentes. Il est important d'avoir une certaine rigueur de la part du patient et une prise en charge multidisciplinaire de la part des professionnels de santé, afin d'améliorer l'adhésion du patient diabétique aux traitements et de prévenir les complications.

L'une des principales difficultés, auxquelles sont confrontés les patients diabétiques est la variabilité glycémique. Cette dernière pourrait jouer un rôle négatif direct ou indirect sur la survenue des complications micro- et/ou macro-vasculaires. En plus de la mesure trimestrielle du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), l'autosurveillance glycémique soutenue contribue à l'obtention et le maintien d'un équilibre glycémique optimal. Selon les recommandations de l'HAS, cette autosurveillance est pluriquotidienne et incontournable pour les diabétiques insulino-traités. Or, l'HAS a redéfini sa place dans la prise en charge du diabète de type 2 non insulino-traité et a rappelé que l'autosurveillance glycémique ne doit être employée que si elle est susceptible d'entraîner une modification de la thérapeutique, ne doit être ni systématique ni passive et doit être inscrite dans une démarche bien construite où l'éducation du patient est importante.

L'ASG représente un outil très pratique permettant la sensibilisation du patient et la compréhension de l'intérêt des mesures hygiéno-diététiques ce qui rend le patient acteur de sa maladie. De plus, de nombreuses études ont montré clairement le bénéfice de l'ASG dans l'optimisation du traitement du diabète.

Malgré les indéniables progrès techniques accomplis dans le but d'améliorer le confort de ces dispositifs de l'ASG conventionnelle, il persiste néanmoins certains inconvénients.

Le premier élément limitant est le caractère invasif qui reste encore aujourd'hui un facteur important de non-adhésion à l'ASG. Une autre limite de l'ASG est le profil discontinu des informations délivrées, profil ne pouvant pas détecter certains phénomènes tels que les épisodes hypoglycémiques asymptomatiques diurnes et/ou nocturnes ou lors d'un exercice physique, excursions hyperglycémiques postprandiales et le phénomène de l'aube.

L'efficacité de la mesure en continu de la glycémie a été prouvée dans de nombreuses études où l'ASG conventionnelle est prise en défaut. Ce type de mesure permet de pallier à certaines limites de la méthode conventionnelle, incite et motive le patient à une meilleure observance et favorise également l'acceptation du passage à la pompe à insuline chez les diabétiques avec un profil glycémique instable.

Cependant, les dispositifs de la mesure continue de la glycémie présentent des limites liées à l'encombrement, le temps d'analyse et la nécessité d'effectuer plusieurs calibrations, même si leur nombre est moindre qu'auparavant cette étape reste primordiale pour le bon fonctionnement du système. De plus, cette technologie innovante ne bénéficie pas encore de recommandations explicites de l'HAS et n'est donc pas remboursée. Son coût, trop élevé pour les patients et les services de soins constitue un véritable frein à son développement.

La MCG n'est qu'au début de son développement, son usage sera dans une première étape davantage complémentaire de l'ASG conventionnelle que substitutif. Parmi les attentes possibles dans un avenir proche, le couplage à une pompe à insuline permettant un circuit en boucle fermée, mais aussi l'espoir d'un remboursement de cette technique dans certaines conditions et indications bien établies. Cependant, il existe encore de nombreux défis pour le développement d'un système d'auto-surveillance glycémique complètement non invasif, même si certaines de ces technologies sont dans un état de prototype avancé.

Références Bibliographiques.

- [1]. Fédération Internationale du Diabète. Atlas du Diabète de la FID, 6^e éd. *FID, Bruxelles*. 2013: 1-160.
- [2]. Fosse S., Fagot-Campagna A. Prévalence du diabète et recours aux soins en fonction du niveau socio-économique et du pays d'origine en France métropolitaine. Enquête décennale santé 2002-2003 et enquêtes santé et protection sociale 2002 et 2004. Saint-Maurice : *Institut de veille sanitaire*. 2011: 1-78.
- [3]. *Institut de veille sanitaire (InVS)*. Diabète. Données épidémiologiques. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete>, [Consulté le : 10 octobre 2014].
- [4]. Mandereau-Bruno L., Denis P., Fagot-Campagna A., Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014, (30-31) : 493-99.
- [5]. Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (France) : *Institut de veille sanitaire*, novembre 2010, 1-12.
- [6]. Ricci P., Blotière P.O., Weill A., Simon D., Tuppin P., Ricordeau P., Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *Bull Epidemiol Hebd*. 2010, 42-43: 425-31.
- [7]. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013, 100, 2: 277-279.
- [8]. Ministère de l'Économie et des Finances ; ministère des Affaires sociales et de la Santé. Les comptes de la Sécurité sociale. Rapport à la Commission des comptes de la Sécurité sociale. Résultats 2011 Prévisions 2012 et 2013. Rapport, octobre 2012. Disponible sur : www.ladocumentationfrancaise.fr [Consulté le : 21 décembre 2014].
- [9]. Detournay B. Aspects économiques du diabète en France : quelles évolutions ? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2013, 7, 3: 224-227.

- [10]. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS). Propositions de l'Assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2013. Paris : CnamTS ; 2012. 1-136. Disponible sur :
- <http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2013/data/catalogue.pdf>. [Consulté le : 21 décembre 2014].
- [11]. HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS - Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Octobre 2014 : 1-98.
- [12]. Grimaldi A. Diagnostic du diabète. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)*. 2012, 7, 3: 1-5.
- [13]. OMS. Le diabète. Mieux connaître le diabète. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html> [Consulté le : 21 décembre 2014].
- [14]. American Diabetes Association Clinical practice recommendations 2011. *Diabetes Care*. 2011, 34: 1-96.
- [15]. Monnier L. Diabétologie. Issy-les-Moulineaux : *Elsevier Masson*. 2010.
- [16]. Schmitz T. Pour le dépistage systématique du diabète gestationnel. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2008, 36, (5) : 567-569.
- [17]. Cosson E. Critères diagnostiques du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010, 39 : S239-S250.
- [18]. Bouhours-Nouet N., Coutant R. Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*. 2011: 1-20 [Article 4-106-A-20].
- [19]. Achenbach P., Bonifacio E., Koczwara K., Ziegler A. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005, 54 (suppl2): S25-S31.
- [20]. Steck A.K., Rewers M.J. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*. 2011, 57: 176-85.
- [21]. Dubois-Laforgue D. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2007: 1-18 [Article 10-366-C-10].

- [22]. Grant S., Qu H., Bradfield J., Marchand L., Kim C., Glessner J., et al. Follow up analysis of genome-wide association data identifies novel loci for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009, 58: 290-295.
- [23]. Knip M., Veijola R., Virtanen S.M., Hyoty H., Vaarala O., Akerblom H.K., Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005, 54 (Suppl 2): S125-S136.
- [24]. Norris J.M., Barriga K., Klingensmith G., Hoffman M., Eisenbarth G.S., Erlich H.A., et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003, 290: 1713-1720.
- [25]. Barker J., Barriga K., Yu L., Miao D., Erlich H., Norris J., et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89: 3896-3902.
- [26]. Guillausseau P.J., Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*. 2003, 24: 730-737.
- [27]. Weir, G.C, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004, 53, (Suppl. 3) : S16-21.
- [28]. Blicklé J.F. Traitement oraux du diabète. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 10-366-R-20, 1999: 1-14.
- [29]. Virally M., Blicklé J.F, Girard J., Halimi S., Simon D., Guillausseau P.J. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab*. 2007, 33: 231-246.
- [30]. Michael Stumvoll, Barry J Goldstein, Timon W van Haeften. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005, 365: 1333–46.
- [31]. Rigalleau V., Lang J., Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2007: 1-12 [Article 10-366-D-10].
- [32]. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. 2010, 2010: 19 pages. 476 279.

- [33]. Morino K., Neschen S., Bilz S., Sono S., Tsigotis D., Reznick R.M., Moore I., Nagai Y., Samuel V., Sebastian D., White M., Philbrick W., Shulman G.I. Muscles specific IRS-1 Ser->Ala transgenic mice are protected from fat-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Diabetes*. 2008, 57: 2644-2651.
- [34]. Shuldiner A.R., McLenithan J.C. Genes and pathophysiology of type 2 diabetes: more than just the Randle cycle all over again. *J Clin Invest*. 2004, 114: 1414–1417.
- [35]. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005, 115: 1111–1119.
- [36]. Boden G., She P., Mozzoli M., Cheung P., Gumireddy K., Reddy P., Xiang X., Luo Z., Ruderman N. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes*. 2005, 54, 12: 3458-3465.
- [37]. Guillausseau P.J., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M., Medeau V., Kevorkian J.P. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008, 34 (suppl 2): S43-8.
- [38]. Karaca M., Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 10-362-E-10: 2013, 10, 2: 1-17.
- [39]. Guillausseau P.J., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M., Ambonville C., Kevorkian J.P. Insulinosécrétion et diabète de type 2. *Médecine des maladies métaboliques*. 2008, 2, (Suppl 1) : 21-24.
- [40]. Physiopathologie du diabète de type 2. *Diabetes & Metabolism*. 2007, 33, 1: 134-138.
- [41]. Guillausseau P.J., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M., Ambonville C., Bitu J., Kevorkian J.P. Place respective de l'insulinorésistance et de l'insulinopénie dans l'histoire naturelle du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008, 2, S2 : 137-141.
- [42]. Poitout V., Briaud I., Kelpe C., Hagman D. Gluco-lipototoxicité of the pancreatic beta cell. *Ann Endocrinol*. 2004, 65: 37-41.
- [43]. Wang Z., Kihl-Selstam E., Eriksson J. Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes. A population-based study from Northern Sweden. *Diabet. Med*. 2008, 25: 867-870.

- [44]. Lemoël F., Mion C., Levraut J. Urgences métaboliques du diabète sucré. *EMC - Médecine d'urgence*. 2011: 1-19 [Article 25-100-B-10].
- [45]. Kury-Paulin S., Cachot V., Penformis A. Cétoacidose diabétique. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2007: 1-11 [Article 10-366-H-10].
- [46]. Borot S., Kleinclauss C., Penformis A. Coma hyperosmolaire. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2007: 1-8 [Article 10-366-H-30].
- [47]. Kitabchi A., Umpierrez G., Murphy M., Kreisberg R. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2739-2748.
- [48]. Cryer P.E. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003, 52: 2083-2089.
- [49]. Bertherat J. Hypoglycémies de l'adulte. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2006:1-8 [Article 10-364-E-10].
- [50]. Orban J.C., Ghaddab A., Chatti O., Ichai C. Acidose lactique et metformine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006, 25, 10: 1046-1052.
- [51]. Pillon F., Buxeraud J. Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger. *Actualités pharmaceutiques*. 2013, 52, 524: 36-37.
- [52]. Dupas B., Massin P., Gaudric A., Paques M. Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2012, 9, (3) : 1-9 [Article 10-366-K-05].
- [53]. Massin P. Nouveautés sur la rétinopathie diabétique. *Médecine clinique endocrinologie & diabète. Confrontations Endocrinologie – Diabétologie Sud-Franciliennes*. 2006, 32-39.
- [54]. White N., Sun W., et al. Effects of prior intensive therapy en type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC:comparison of adults and adolescent. *Diabetes*. 2010, 59, (5): 1244 - 53.
- [55]. Gallice M., Chiquet C., Romanet J.P., Halimi S. Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2012, 6, 3: 220-224.
- [56]. Dupas B., Massin P. Diagnostic et traitement de la rétinopathie diabétique. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2011: 1-10 [Article 10-366-K-10].

- [57]. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B., Bartoli M., Caldwell R.B., Hartnett M.E. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008, 27, 4: 331-71.
- [58]. Beers M.H. Pathologies de la rétine. Le manuel Merck – Quatrième édition. *Merck Research Laboratories.* 2006, 918-919.
- [59]. Dupas B., Massin P. Rétinopathie diabétique. *EMC - AKOS (Traité de Médecine).* 2012, 7, (2): 1-4.
- [60]. Massin P., Bandello F., Garweg J.G., Hansen L.L., Harding S.P., Larsen M., Mitchell P., Franzco D.S., Wolf-Schnurrbusch U.E.K., Gekkieva M., Weichselberger A., Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010, 33: 2399-2405.
- [61]. Wilkinson-Berka J.L., Miller A.G. Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Scientific World Journal.* 2008, 8: 98-120.
- [62]. Villar E., Zaoui P. Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. *Nephrol Therap.* 2010, 7: 585-90.
- [63]. Couchoud C., Villar E., Frimat L., Fagot-Campagna A., Stengel B. L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008, 43: 414-8.
- [64]. Detournay B., Simon D., Guillausseau P.J., Joly D., Verges B., Attali C., Clement O., Briand Y., Delaitre O. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: Prevalence, influence og glycaemic control and implication for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes & Metabolism.* 2012, 38 : 102-112.
- [65]. de Préneuf H. Néphropathies diabétiques. *EMC - Néphrologie.* 2011: 1-16 [Article 18-055-A-10].
- [66]. McFarlane P., Gilbert R.E., MacCallum L., Senior P. La néphropathie chronique en présence de diabète. *Can J Diabetes.* 2013, 37, (suppl 5) : S504-S512.
- [67]. Saïd G. Complications neurologiques du diabète. *EMC - AKOS (Traité de Médecine).* 2010: 1-8 [Article 5-0945].

- [68]. Schlienger J.L. Complications du diabète de type 2. *Presse Médicale*. 2013, 42, 5: 839-848.
- [69]. Got I. Artériopathie diabétique des membres inférieurs. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2012, 9, (3) : 1-10 [Article 10-366-J-40].
- [70]. Bauduceau B., Bordier L., Chanudet X. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2011, 5, 6: 605-609.
- [71]. Fosse S., Jacqueminet S.A., Duplan H., Hartemann-Heurtier A., Ha Van G., Grimaldi A., et al. Incidence et caractéristiques des amputations de membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006, 10: 71-73.
- [72]. Ha Van G., Hartemann A., Gautier F., Haddad J., Bensimon Y., Ponseau W., Baillet J., Fourniols E., Koskas F., Grimaldi A. Pied diabétique. *EMC - Podologie*. 2011: 1-17 [Article 27-075-A-05].
- [73]. Ducloux R., Altman J.-J. Pied du patient diabétique. *EMC - Angéiologie*. 2012, 7, (1) : 1-8. [Article 19-0550].
- [74]. Vinzio S., Luca F., Taquet M., Schlienger J.-L. Pied de Charcot aigu. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008, 2, 4: 389.
- [75]. Martini J. Le pied diabétique : dépistage et prévention. *La revue de médecine interne*. 2008, 29, (suppl 2) : S260–S263.
- [76]. Battu C. La prise en charge nutritionnelle d'un adulte atteint de diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*. 2014, 533 : 57-60.
- [77]. Gin H. Nutrition et diabète : diététique pratique. *EMC-Médecine*. 2004, 1 : 46-50.
- [78]. **Vidal Recos 2015**. Diabète de type 1 et type 2 : prise en charge. Disponible sur : www.vidal.fr [Consulté le : 15 novembre 2015].
- [79]. **HAS-ANSM 2013**. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013 : 1-23.
- [80]. Blicklé. J.-F. Traitement du diabète en dehors de l'insuline. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2011: 1-20.

- [81]. Monnier L. Diabétologie. Chapitre 7- Thérapeutique des désordres glycémique. Editeur: Issy-les-Moulineaux : *Elsevier Masson*. 2010: 119-174.
- [82]. Foretz M., Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2009, 3, 1: 48-54.
- [83]. *L'Afssaps*. Communiqué de presse : Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos[®], Competact[®]) 9 juin 2011.
- [84]. *ANSM*. Médicaments Avandia et Avandamet : retrait du marché - Point d'information. Disponible sur : www.ansm.sante.fr. [Consulté le : 12 janvier 2015].
- [85]. Halbron M. Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)*. 2009: 1-7 [Article 3-0810].
- [86]. Burcelin. R, Bertolini. M. Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2013, 7, 4: 331-339.
- [87]. Penfornis A., Sauvanet J.-P. Agonistes du récepteur du GLP-1 en une injection hebdomadaire : quelles perspectives pour le patient diabétique de type 2 ? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2014, 8, 6: 612-622.
- [88]. *HAS*. Commission de la Transparence. BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli. *Avis 3 décembre 2014*.
- [89]. Avignon A., Sauvanet J.-P. Liraglutide pour le traitement du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, 3: 313-325.
- [90]. Monnier L., Colette C. Efficacité des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sur le contrôle glycémique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008, 2, (suppl. 1) : S42-S46.
- [91]. Faure S. Inhibiteurs des alphasglucosidases. *Actualités pharmaceutiques*. 2011, 50, 511: 53-55.
- [92]. Charles S., Hummel C.S., Lu C., Liu J., Ghezzi C., Hirayama B.A., Loo D.D.F., Kepe V., Barrio J.R., Wright E.M. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012, 302: C373-C382.

- [93]. Forte Marques A. R., Jaafar J., De Kalbermatten B., Philippe J. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses. *Rev Med Suisse*. 2015, 477: 1227-1233.
- [94]. Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des maladies Métaboliques*. 2015, 9, (Suppl. 1) : S10-S16.
- [95]. Molines L., Darmon P., Jannot-Lamotte M.-F., Schaepelynck P., Treglia C., Raccach D. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2013, 10, (2) : 1-8 [Article 10-366-R-30].
- [96]. Pitre M. L'insulinothérapie. Les types d'insuline. *Le Médecin du Québec*. 2001, 36, 12 : 67-71.
- [97]. Mehta S.N., Wolfsdorf J.I. Contemporary management of patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010, 39: 573-93.
- [98]. Faure S. Insulines. *Actualités pharmaceutiques*. 2012, 51, 512: 49-54.
- [99]. FIT Canada-Forum sur la technique d'injection. Recommandations sur les meilleures pratiques relatives à la technique d'injection. 2011: 1-28. Disponible sur : <http://www.fit4diabetes.com>. [Consulté le : 7 février 2015].
- [100]. Diabète. Technique d'injection. Disponible sur : <http://www.bd.com/fr/diabetes>. [Consulté le : 7 février 2015].
- [101]. *HAS*. Bon usage des technologies de santé, L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. Avril 2011 : 1-2.
- [102]. Mériot C. L'autocontrôle glycémique en pratique. *Actualités pharmaceutiques*. 2008, 478: 16-26.
- [103]. Dufaitre-Patouraux L., Vague P., Lassmann-Vague V. Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique : historique et état actuel. *Diabetes & Metabolism*. 2003, 29, 2 : 7-14.
- [104]. Schlienger J.L. Dans les coulisses de la chimie clinique : histoire de la glycémie et de la glycosurie. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2013, 7, 1 : 81-85.

- [105]. Guilmin-Crépon S., Tubiana-Rufi N. L'autosurveillance glycémique chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S12-S19.
- [106]. Hanaire H. Autosurveillance glycémique et insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1. *Médecine de maladies métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S7-S11.
- [107]. Halimi S., Wion-Barbot N., Lambert S., Benhamou P.Y. Autosurveillance glycémique pour le patient diabétique de type 2 : qu'en attendre selon le schéma thérapeutique ? *Diabetes Metab*. 2003, 29, (Suppl. 2) : S26-S30.
- [108]. Grimaldi A., Sachon C. Autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : pour qui et pour quoi faire ? quelles preuves ? *Diabetes & Metabolism*. 2003, 29, C2 : 42-46.
- [109]. Vambergue A., Fontaine P. Autosurveillance glycémique et diabète : le cas particulier de la femme enceinte. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S20-S25.
- [110]. Slama G. Influence du contrôle glycémique du diabétique de type 2 sur les complications cardiovasculaires : une apparente contradiction. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2009, 3, 5: 527-533.
- [111]. Martin S., Schneider B., Heinemann L., Ludwig V., Kurth H.J., Kolb H., Scherbaum W.A. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006, 49: 271-278.
- [112]. Schwedes U., Mertes G., Siebold M. for the SMBG Study Group. Mealrelated structured self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2002, 25: 1928-32.
- [113]. Guerci B., Drouin P., Grangé V., Bougnères P., Fontaine P., Kerlan V., Passa P., Thivolet C., Vialettes B., Charbonnel B. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) Study. *Diabetes Metab*. 2003, 29, 6: 587-594.
- [114]. Reach G. L'observance à la pratique de l'autosurveillance glycémique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S36-S40.
- [115]. Fédération Internationale du Diabète. Autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 non traité par l'insuline. *FID, Bruxelles*. 2009 : 1-44.

- [116]. Grimaldi A. L'éducation thérapeutique du patient diabétique, ou apprendre à gérer l'incertitude. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2011, 5, 6: 638-642.
- [117]. Grimaldi A. L'autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : faut-il revoir les recommandations ? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S26- S31.
- [118]. **HAS**. Bon usage des dispositifs médicaux, Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Octobre 2007 : 1-4.
- [119]. **HAS**. Service évaluation des dispositifs. Dispositifs médicaux pour autosurveillance et auto-traitement. Janvier 2007 : 1-62.
- [120]. Desch G. Aspects biochimiques et analytiques du diagnostic et de la surveillance du diabète. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2001, 25, 2: 61-72.
- [121]. Marinesco S., Pernot P. Biocapteurs implantables in vivo. *Techniques de l'ingénieur*. 2008, RF108 : 1-13. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr> [Consulté le : 8 mars 2015].
- [122]. Pinget. Évaluation de l'exactitude de 27 systèmes de mesure de la glycémie capillaire selon la norme DIN EN ISO 15197. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S41-S45.
- [123]. Chiffres clés de l'Industrie du Diagnostic In Vitro en France - Edition 2014. Disponible sur : <http://www.sidiv.fr/www1/?p=TPUBLICS&t=3&e=15> [Consulté le : 8 mars 2015].
- [124]. Faure S., Meliani-Pohu M., Marzellier A., Caillement H., Leriérend H. L'autosurveillance glycémique. *Actualités pharmaceutiques*. 2013, 522: 20-26.
- [125]. La glycémie capillaire. 2014. Disponible sur : <http://www.diabsurf.com/diabete/FPrelCap.php> [Consulté le : 8 mars 2015].
- [126]. Battu V. Les lecteurs de glycémie et consommables. *Actualités pharmaceutiques*. 2013, 528: 53-56.
- [127]. **HAS**. Commission Nationale d'Evaluation des dispositifs médicaux et des technologies de sante. *Avis de la CNEDiMTS*. 08 Avril 2014.

[128]. FreeStyle Diabète. Disponible sur : <http://freestyle-optium-neo.fr>. [Consulté le : 8 mars 2015].

[129]. GLUCOFIX[®] Premium. Manuel d'utilisation. Disponible sur : <http://www.menarini.fr>. [Consulté le : 15 mars 2015].

[130]. Actualités. Le premier lecteur de glycémie qui affiche l'HbA_{1c}. *Option Bio*. 2013, 497, 24: 13.

[131]. Un lecteur de glycémie et d'HbA_{1c}. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2014, 465, Part 1: 28.

[132]. Cesbron S.C. Choisir un lecteur de glycémie en milieu hospitalier. *SOiNS*. 2007, 714 : S6-S9.

[133]. Riveline J.P., Halimi S. Les dispositifs de prélèvements capillaires pour l'autosurveillance glycémique. *Médecine des maladies métaboliques*. 2010, 4, (S1) : 46-8.

[134]. Boizel R., Brie-Durain D., Samper M., Gilbert C., Ega M. Évaluation clinique d'un nouvel autopiqueur pour autosurveillance glycémique. *Diabetes and Metabolism*. 2012, 38, (S2) : 96-7.

[135]. Autopiqueurs. Accu-Chek Safe-T-Pro Plus[®]. Disponible sur :

<http://www.roche-canada.com/portal/fr/autopiqueurs> [Consulté le : 15 mars 2015].

[136]. Conseils pratiques pour une piqure presque indolore. Disponible sur :

<https://www.accu-chek.fr/multimedia/gentletesting/index.html> [Consulté le : 22 mars 2015].

[137]. *Haute Autorité de Santé*. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis de la commission. 24 janvier 2007: 1-4. Disponible sur :

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-638.pdf>. [Consulté le : 22 mars 2015].

[138]. Arrêté du 25 février 2011 relatif à la modification des conditions de prise en charge des appareils pour lecture automatique de la glycémie, dits lecteurs de glycémie, inscrits au chapitre 1^{er} du titre I^{er} de la liste des produits et prestations remboursables, prévue à l'article L.

165-1 du Code de la Sécurité sociale. JORF n° 0049 du 27 février 2011, page 3607, texte n° 7. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr/ [Consulté le : 26 mars 2015].

[139]. Gillery P. Hémoglobine glyquée. *EMC - Biologie médicale*. 2009;1-6 [Article 90-10-0510].

[140]. Berthélémy S. Le bilan glycémique. *Actualités pharmaceutiques*. 2014, 536: 59-60.

[141]. Disponible sur : <http://ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/le-suivi/> [Consulté le : 26 mars 2015].

[142]. Largera E., Lemoinea A.Y., Gonfroy-Leymariea C., Borie-Swinburnea C. HbA1c pour le diagnostic et le suivi du diabète : le point de vue du diabétologue. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012, 439, Part 2: 23-26.

[143]. Mario N., Lasnier E. Les difficultés d'interprétation du dosage de l'hémoglobine A1c. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006, 382: 39-43.

[144]. Karter A.J., Ferrara A., Darbinian J.A., Ackerson L.M., Selby J.V. Self-monitoring of blood glucose: language and financial barriers in a managed care population with diabetes. *Diabetes Care*. 2000, 23: 477-83.

[145]. Lecomte P., Romon I., Fosse S., Simon D., Fagot-Campagna A. Selfmonitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France: the Entred Study 2001. *Diabètes Metab*. 2008, 34: 219-26.

[146]. Halimi S. Autosurveillance glycémique : Un outil formidable mais mal utilisé ? Par le patient ou par les prescripteurs ? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, (Suppl. 1) : S5-S6.

[147]. Halimi S. L'autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 non insulino-traité : le contre ! *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008, 2, 4: 417-422.

[148]. Bowker S.L., Mitchell C.G., Majumdar S.R., et al. Lack of insurance coverage for testing supplies is associated with poorer glycemic control in patients with type 2 diabetes. *CMAJ*. 2004, 171: 39-43.

[149]. Guerci B. Enregistrement de la glycémie en continu : quelles retombées ? *Ann Endocrinol*. 2004, 65, (Suppl.1) : S59-S67.

- [150]. Monnier L., Colette C. Le phénomène de l'aube dans le diabète de type 2 : important ou accessoire ? *Médecine des maladies Métabolique*. 2012, 6, 5: 421-428.
- [151]. Lalau J.D., Rouzeau Danis-Bonvalet C., Blondiaux I. Le phénomène de l'aube. *Ethique & Santé*. 2009, 6, 1: 50-52.
- [152]. Rybicka M., Krysiak R., Okopień B. The dawn phenomenon and the Somogyi effect - two phenomena of morning hyperglycaemia. *Polish Journal of Endocrinology*. 2011, 62, 3: 276-283.
- [153]. Catargi B., El Mghari1 G., Sauvanet J.P. Mesure en continu de la glycémie : Pourquoi ? Comment ? Pour quelles indications ? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2008, 2, 4: 400-409.
- [154]. Skyler J. Continuous monitoring - an overview of its development. *Diabetes Technol Ther*. 2009, 11, (suppl. 1) : S5-S10.
- [155]. Wei C., Lunn D., Acerini C., Allen J., Larsen A., Wilinska M. Measurement delay associated with the Guardian RT continuous glucose monitoring system. *Diabet Med*. 2010, 27: 117- 122.
- [156]. Guerci B., Böhme P., Halter C., Bourgeois C. Capteurs de glucose et mesure continue du glucose. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, 2: 157-168.
- [157]. L'auto-surveillance du diabète : une révolution en marche. Paris, le 23 septembre 2014. Disponible sur : <http://femmesdiabetiques.com/documents/2014-DDPFreeStyleLibre-Abbott.pdf> [Consulté le : 4 avril 2015].
- [158]. Deiss D., Bolinder J., Riveline J.P., Battelino T., Bosi E., Tubiana-Rufi N., Kerr D., Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006, 29: 2730-2732.
- [159]. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008, 359: 1464-76.
- [160]. O'Connell M.A., Donath S., O'Neal D.N., et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009, 52: 1250-1257.

- [161]. Raccach D., Sulmont V., Reznik Y., et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: The Real Trend study. *Diabetes Care*. 2009, 32: 2245-2250.
- [162]. Hanna A. L'étude STAR 3 : Des données probantes supplémentaires à l'appui du traitement par pompe à insuline avec capteur de glucose chez les patients atteints de diabète de type 1. *Endocrinologie Actualités Scientifiques*. 2010: 1-4.
- [163]. Sola-Gazagnes A., Riveline J.P. La mesure continue du glucose : présent et avenir. Mesure continue du glucose au long cours en 2012. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2012, 6, 6: 484-489.
- [164]. Boland E., Monsod T., Delucia M., et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001, 24: 1858-62.
- [165]. 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*. 2011, 34, 4: 795-800.
- [166]. Melki V., Hanaire-Broutin H. Intérêt du CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) dans l'exploration du diabète de type 1 de l'adulte. *Diabetes & Metabolism*. 2001, 27, 5: 618-623.
- [167]. Garg S., Zisser H., Schwartz S., et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006, 29: 44-50.
- [168]. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009, 32: 2047-9.
- [169]. Ichai C. Recommandations francophones pour le contrôle glycémique en réanimation (patients diabétiques et pédiatrie exclus). *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010, 4, 4: 478-489.

- [170]. Reznik Y., Joubert M. La mesure en continu du glucose : Quel impact sur l'équilibre glycémique ? Quelles indications ? Comment l'utiliser en pratique ? *Mises au point cliniques d'Endocrinologie*. 2010: 107-123.
- [171]. Yogev Y., Chen R., Ben-Haroush A., Phillip M., Jovanovic L., Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2003, 101, 4: 633-8.
- [172]. Voelmle M.A., Gottlieb P., Ellis S., et al. Fetal outcomes and improved A1c values in pregnant women with type 1 diabetes using Real-time Continuous Glucose sensors. *Diabetes*. 2007, 56, (Suppl.1) : A117.
- [173]. Monnier L., Colette C., Boegner C., et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab*. 2007, 33: 247-252.
- [174]. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007, 30: 263-269.
- [175]. Yoo H.J., AN H.G., Park S.Y., et al. Use of real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008, 82: 73-79.
- [176]. Bekka S., GuerciAgnès B., Sola-Gazagnes A., Lopez S. La mesure du glucose en continu. *Diabète & Obésité*. 2012, 7, 57: 80-98.
- [177]. Blevins T.C., Bode B.W., Garg S.K., et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endoc Pract*. 2010, 16: 730-45.
- [178]. ADA Recommendations: Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011, (Suppl. 1): S4-10.
- [179]. Ionoff D.C., Buckingham B., Christiansen J.S., et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 10: 2968-79.

- [180]. Benhamou P.Y., Catargi B., Delenne B., Guerci B., et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: Consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes & Metabolism*. 2012, 38, (suppl. 4) : S67-S83.
- [181]. Genay S., Fulcrand J., Décaudin B. Pompes à insuline et capteurs de glucose interstitiel. *Le moniteur Hospitalier*. 2012, 243: 25-35.
- [182]. Guerci B., Hanaire H. La mesure continue du glucose : du nouveau dans la surveillance et le traitement du diabète. *Médecine clinique endocrinologie & diabète*. 2011: 48-52.
- [183]. Bailey T., Zisser H., Chang A. New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time. *Diabetes Technol Ther*. 2009, 11: 749-55.
- [184]. Joubert M. Le FreeStyle Libre (système flash glucose monitoring) : une innovation pour l'auto-surveillance du diabète. IPS. 4^e Trimestre 2014, n°12. Disponible sur : http://www.ceed-diabete.org/public_files/prodyn_img/ipss-lettre-12-web.pdf [Consulté le : 4 avril 2015].
- [185]. Hoss U., Budiman E.S., Liu H., Christiansen M.P. Continuous glucose monitoring in the subcutaneous tissue over a 14-day sensor wear period. *J Diabetes Sci Technol*. 2013, 7: 1210-1219.
- [186]. Renard E., Place J., Pelletier M.J., Farret A. Insulinothérapie en boucle fermée : vers le pancréas artificiel ambulatoire. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2012, 6, 6: 490-494.
- [187]. Chevremont A., Collet-Gaudillat C., Duvezin-Caubet P., Franc S., Gouet D., Jan P., Leguerrier A.M., Lopez S., Ozenne G., Plat F., Raccach D., Reznik Y., Thivolet C., Fay R., Guerci B. Pompe à insuline Paradigm[®] Veo[™] avec fonction d'arrêt automatique de perfusion : résultats d'une étude pilote chez des patients diabétiques de type 1 à haut risque d'hypoglycémies. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2012, 6, 6: 531-538.
- [188]. Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ. Accuracy of a New Real-Time Continuous Glucose Monitoring Algorithm. *J Diabetes SciTechnol*. 2010, 4: 111-8.
- [189]. Megne Wabo M., Mosnier-Thoumas S., Xuereb F., Barcos I., Mendes D., Saux M.C., Breilh D., Catargi B. CHU, ARS et CPAM : un trio gagnant pour la prise en charge des capteurs de glucose en aquitaine. *Infusystèmes France*. 2013, 30, 1: 1-8.

- [190]. McQueen R.B., Ellis S.L., Campbell J.D., et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost Eff Resour Alloc*. 2011, 9: 13.
- [191]. Huang E.S., O'Grady M., Basu A., et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010, 33: 1269-74.
- [192]. Riveline J.P., Schaepelynck P., Chaillous L., et al. EVADIAC Sensor Study Group. 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*. 2012, 35: 965-71.
- [193]. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A., Buse J.B., Dailey G., Davis S.N., et al. STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. 2011, 34, (11) : 2403-5.
- [194]. **HAS**. Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Système PARADIGM VEO, pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel. *Avis de la commission*, 21 décembre 2010: 1-30.
- [195]. Prise en charge dérogatoire de l'innovation au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale : le « forfait innovation » Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr/ [Consulté le : 8 mai 2015].
- [196]. **HAS**. Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Paradigm[®] Véo[™], Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe. *Avis de la CNEDiMTS*, 18 novembre 2014: 1-37.
- [197]. Choleau C., Reach G. Mesure en continu de la glycémie : différents sites, différentes ambitions. *Diabetes Metab*. 2003, 29, (suppl. 2): S15-S20.
- [198]. Kulku E., Tamada J.A., Reach G., Potts R.O., Lesho. M.J. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care*. 2003, 26: 2405-9.

- [199]. Vazeou A. Continuous blood glucose monitoring in diabetes treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011, 93, (Suppl 1): S125-130.
- [200]. Wolpert H.A. The nuts and bolts of achieving end points with Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2008, 31, (Suppl. 2): S146–S149.
- [201]. Vashist S.K. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review. *Analytica Chimica Acta.* 2012, 750: 16-27.
- [202]. Tura A., Maran A., Pacini G. Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2007, 77: 16-40.
- [203]. Meinhardt U. Méthodes peu-/non-invasives de monitoring des glycémies. *Paediatrics.* 2003, 14, 1: 43-46.
- [204]. Tamada J.A., Garg S., Jovanovic L., Pitzer K.R., Fermi S., Potts R.O. Non invasive Glucose Monitoring : Comprehensive Clinical Result. *JAMA.* 1999, 282, (19): 1839-1844.
- [205]. Pickup J. Sensitive glucose sensing in diabetes. *Lancet.* 2000, 355, 9202: 426-427.
- [206]. Garg S.K., Potts R.O., Ackerman N.R., Fermi S.J., Tamada J.A., Chase H.P. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999, 22, (10): 1708-14.
- [207]. Pitzer K.R., Desai S., Dunn T., Edelman S., Jayalakshmi Y., Kennedy J., Tamada J.A., Potts R.O. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care.* 2001, 24, (5): 881-5.
- [208]. Yan Q., Peng B., Su G., Cohan B.E., Majeur T.C., Meyerhoff M.E. Measurement of Tear Glucose Levels with Amperometric Glucose Biosensor/Capillary Tube Configuration. *Anal. Chem.* 2011, 83: 8341-8346.
- [209]. Hasslacher C., Auffarth G., Platten I., Rabsilber T., Smith B., Kulozik F., Knuth M., Nikolau K., Muller A. Safety and accuracy of a new long-term subconjunctival glucose sensor. *J. diabète.* 2012, 4, 3: 291-296.
- [210]. Zhang J., Hodge W., Hutnick C., Wang X. Noninvasive Diagnostic Devices for Diabetes through Measuring Tear Glucose. *J. Diabète. Sci. Technol.* 2011, 5: 166-172.

- [211]. Baca J.T., Finegold D.N., Asher S.A. Tear Glucose Analysis for the Noninvasive Detection and Monitoring of Diabetes Mellitus. *The Ocular Surface*. 2007, 5, 4: 280-293.
- [212]. Magnus F., Andoralov V., Silow M., Toscano M.D., Shleev S. Miniature Biofuel Cell as a Potential Power Source for Glucose Sensing Contact Lenses. *Anal. Chem.* 2013, 85, 13: 6342-6348.
- [213]. Kyoung H.C., Jensen G.C., Balijepalli A.S., Cohan B.E., Meyerhoff M.E. Evaluation of Commercial Glucometer Test Strips for Potential Measurement of Glucose in Tears. *Anal. Chem.* 2014, 86, 3: 1902-1908.
- [214]. Chu M.X., Miyajima K., Takahashi D., Arakawa T., Sano K., Sawada S-i., Kudo H., Iwasaki Y., Akiyoshi K., Mochizuki M., Mitsubayashi K. Soft contact lens biosensor for in situ monitoring of tear glucose as non-invasive blood sugar assessment. *Talanta*. 2011, 83, 3: 960-965.
- [215]. Diabète et analyses d'urine. Disponible sur : www.vivreavecundiabete.com [Consulté le : 6 juillet 2015].
- [216]. Halimi J.M. Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2015, 9, (Suppl. 1) : S26-S29.
- [217]. **Fédération Française des Diabétiques**. Contrôler ma glycémie Panorama des lecteurs. Novembre 2015. Disponible sur : www.afd.asso.fr [Consulte le : 10 novembre 2015].
- [218]. Hypo-Hyperglycémie : Signes et symptômes. Disponible sur : www.infiressources.ca [Consulte le : 10 novembre 2015].

Index des Figures et Tableaux.

<i>Figure 1 : Prévalence du diabète (20-79 ans) par région de la FID, 2013 et 2035</i>	<i>19</i>
<i>Figure 2 : Nombre de personnes atteintes de diabète par région de la FID, 2013.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2007-2010.....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 4 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisée sur la population française 2012 par département en 2012, France</i>	<i>22</i>
<i>Figure 5 : Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 6 : Histoire naturelle du diabète de type 1.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 7 : Phase effectrice de la réponse immune au cours du diabète de type 1.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 8 : Rôle pathogène potentiel des agents infectieux dans le déterminisme du diabète de type 1</i>	<i>35</i>
<i>Figure 9 : Risque d'apparition d'un diabète de type 1 en fonction du nombre d'autoanticorps détectés chez les apparentés du premier degré d'un sujet diabétique de type 1.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 10 : Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabètes de type 2.....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 11 : Histoire naturelle du diabète de type 2.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 12 : Principales perturbations métaboliques dus à l'insulinorésistance.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 13 : Mécanisme de la signalisation insulinique et de ses entraves</i>	<i>41</i>
<i>Figure 14 : Sécrétion d'insuline en réponse à un stimulus constant de glucose.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 15 : Phase précoce de l'insulinosécrétion après administration intraveineuse de glucose chez des nondiabétiques, des intolérants au glucose et des diabétiques de type 2... </i>	<i>46</i>
<i>Figure 16 : Proportion anormalement élevée de pro-insuline et de pro-peptides (pro-insuline clivée en 32-33) dans le diabète de type 2 vs des témoins non diabétiques.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 17 : Évolution de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 18 : Relation entre insulinosécrétion et insulinosensibilité</i>	<i>49</i>
<i>Figure 19 : Les principales complications du diabète</i>	<i>50</i>
<i>Figure 20 : Mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'acidocétose diabétique et du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire</i>	<i>51</i>
<i>Figure 21 : Différents mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 22 : Fond d'œil de rétinopathie diabétique</i>	<i>59</i>
<i>Figure 23 : Histoire naturelle de la néphropathie diabétique.....</i>	<i>61</i>

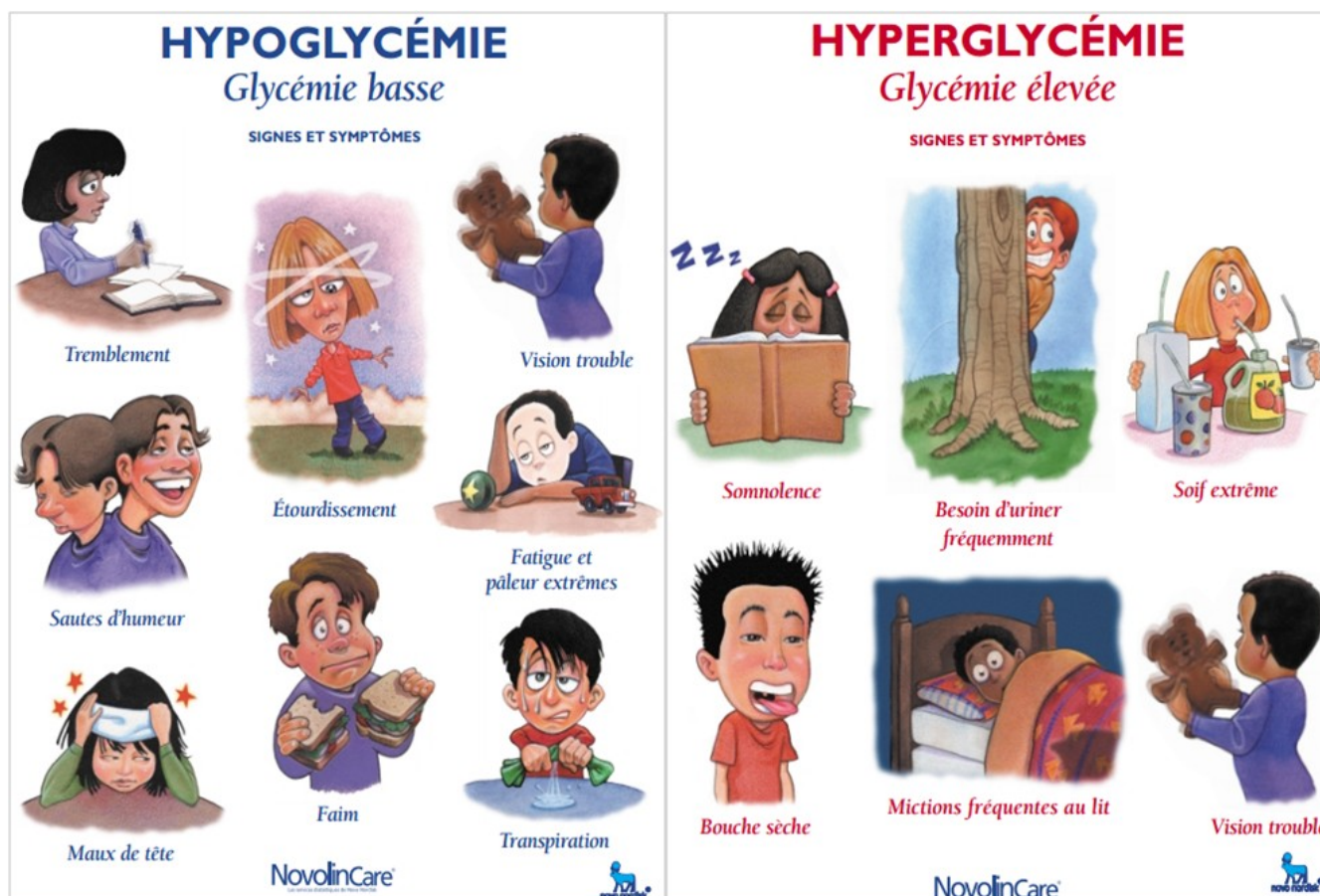
<i>Figure 24 : Physiopathologie du mal perforant plantaire neuropathique avec évolution vers une infection.....</i>	<i>67</i>
<i>Figure 25 : Principaux lésions du pied diabétique</i>	<i>68</i>
<i>Figure 26 : Prise en charge du diabète de type 2 et type 1 : arbres décisionnels.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 27 : Formule chimique de la metformine</i>	<i>74</i>
<i>Figure 28 : Mécanismes d'action de la metformine dans l'hépatocyte.....</i>	<i>75</i>
<i>Figure 29 : Structure chimique des sulfonylurées.....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 30 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes</i>	<i>78</i>
<i>Figure 31 : Formule chimique du répaglinide.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 32 : Formule chimique du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain, de l'exénatide et du liraglutide.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 33 : Formule chimique de la sitagliptine</i>	<i>82</i>
<i>Figure 34 : Formules chimiques de l'acarbose, de ses produits de dégradation et du miglitol</i>	<i>83</i>
<i>Figure 35 : Formule chimique de la dapagliflozine</i>	<i>84</i>
<i>Figure 36 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2).....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 37 : Profils pharmacocinétiques de différents types d'insulines.....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 38 : Schémas d'insulinothérapie</i>	<i>88</i>
<i>Figure 39 : Les différentes zones d'injection de l'insuline.....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 40 : Effet de l'autosurveillance glycémique en comparaison avec une prise en charge standard sur le devenir néonatal chez des patientes avec diabète gestationnel.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 41 : Changement d'HbA1c dans la population PP au cours d'une période d'étude de 24 semaines : Comparaison entre l'ASG et le groupe témoin</i>	<i>103</i>
<i>Figure 42 : Variations d'HbA1c entre l'inclusion (620 patients), à 3 mois et à 6 mois d'étude chez les groupes avec ASG et groupes sans ASG.....</i>	<i>104</i>
<i>Figure 43 : L'autosurveillance glycémique en tant qu'élément du programme éducatif/thérapeutique.....</i>	<i>106</i>
<i>Figure 44 : Indications, modalités et rythme de l'autosurveillance glycémique</i>	<i>108</i>
<i>Figure 45 : Réaction enzymatique colorimétrie couplée glucose-oxydase et peroxydase ..</i>	<i>110</i>
<i>Figure 46 : Réaction électrochimique (ampérométrie) au glucose-oxydase et ferricyanure comme médiateur</i>	<i>111</i>
<i>Figure 47 : Exemple d'un lecteur de glycémie : Accu-Check Performa</i>	<i>113</i>
<i>Figure 48 : Lecteurs de la glycémie et de la cétonémie : FreeStyle Optium Neo GLUCOFIX® Premium Optium® Xceed</i>	<i>114</i>
<i>Figure 49 : Lecteur MyStar Extra®</i>	<i>114</i>

<i>Figure 50 : Autopiqueur ACCU-CHEK® FastClix.....</i>	<i>118</i>
<i>Figure 51 : Autopiqueur GlucoJect Dual®</i>	<i>118</i>
<i>Figure 52 : Autopiqueur à usage unique Accu-Chek Safe-T-Pro Plus®</i>	<i>118</i>
<i>Figure 53 : Illustration pour expliquer le lien entre la glycémie moyenne et l'HbA1c.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 54 : Echelle colorimétrique de la bandelette Ketio-Diastix®</i>	<i>127</i>
<i>Figure 55 : Fréquence de l'autosurveillance glycémique chez les patients diabétiques de type 1 et type 2 traités par insuline et type 2 traités par antidiabétiques oraux</i>	<i>128</i>
<i>Figure 56 : Evolution d'HbA1c en fonction de la qualité du contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 avec assurance qui couvre les fournitures destinées à l'ASG comparée à des diabétiques de type 2 sans assurance</i>	<i>131</i>
<i>Figure 57 : Limites de l'ASG : les glycémies capillaires réalisées cinq fois sur le nyctémère n'ont pas permis de détecter d'hypoglycémies asymptomatiques pendant la nuit ou la sieste chez un enfant en bas âge (18 mois)</i>	<i>133</i>
<i>Figure 58 : Limites de l'ASG : les glycémies capillaires réalisées cinq fois sur le nyctémère n'ont pas permis de détecter les excursions hyperglycémies postprandiales importantes après le petit déjeuner et le déjeuner.....</i>	<i>134</i>
<i>Figure 59 : Les quatre grandes circonstances pouvant expliquer la présence d'une hyperglycémie avant le petit-déjeuner</i>	<i>135</i>
<i>Figure 60 : Amélioration de l'HbA1c à 1 et 3 mois par l'utilisation du Guardian RT comparativement à l'auto-surveillance glycémique conventionnelle.....</i>	<i>139</i>
<i>Figure 61 : Étude STAR 3 : Variations du taux d'hémoglobine glyquée dans les groupes traités par Pompe à insuline avec Capteur et Injections Quotidiennes Multiples.....</i>	<i>141</i>
<i>Figure 62 : Étude STAR 3 : Variations du taux d'hémoglobine glyquée associées à l'utilisation d'un capteur.....</i>	<i>141</i>
<i>Figure 63 : Temps moyen (heures par jour) passé sous 63 mg/dl par mois, pendant la période d'étude de 6 mois chez le groupe utilisant la surveillance continue de la glycémie et le groupe de contrôle</i>	<i>142</i>
<i>Figure 64 : Pourcentage de patients présentent des hypoglycémies nocturnes pendant les 3 nuits d'utilisation CGMS, dont les taux de glycémie atteints : 41-60 mg/dl et ≤40 mg / dl</i>	<i>143</i>
<i>Figure 65 : Hypoglycémie nocturne chez une patiente traitée par pompe externe et analogue rapide de l'insuline.....</i>	<i>143</i>
<i>Figure 66 : Hyperglycémie nocturne chez un patient traité par NPH et analogue rapide de l'insuline</i>	<i>145</i>
<i>Figure 67 : Variation de la glycémie chez les différents groupes</i>	<i>149</i>
<i>Figure 68 : Mécanisme d'action de la glucose-oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique.....</i>	<i>153</i>

<i>Figure 69 : Capteur de glucose CGMS[®] type holter (Medtronic)</i>	154
<i>Figure 70 : Capteur de glucose iPRO 2[®] CGM (Medtronic)</i>	155
<i>Figure 71 : Capteur de glucose Glucoday[®] (Menarini Diagnostics)</i>	156
<i>Figure 72 : Capteur de glucose Guardian[®] RT (Medtronic)</i>	157
<i>Figure 73 : Système Paradigm[®] REAL Time : Capteur de glucose Medtronic couplé à une pompe à insuline</i>	158
<i>Figure 74 : Capteur de glucose FreeStyle Navigator[®] (Abbott diabetes care)</i>	159
<i>Figure 75 : Capteur de glucose DexCom Seven Plus[®] (Novalab)</i>	160
<i>Figure 76 : Capteur de glucose FreeStyle Libre (A), Transfère des données au lecteur par un simple scan (B)</i>	161
<i>Figure 77 : Le lecteur FreeStyle Libre</i>	162
<i>Figure 78 : La pompe Paradigm Véo[®] couplée au capteur de mesure continue du glucose et transmetteur Minilink[®] (Medtronic)</i>	164
<i>Figure 79 : La pompe Animas[®] Vibe couplée au capteur de mesure continue du glucose Dexcom G4</i>	165
<i>Figure 80 : Echanges du glucose entre les volumes plasmatique et interstitiel et conséquences en termes de sensibilité du capteur</i>	168
<i>Figure 81 : La relation simulée entre la glycémie plasmatique et interstitielle</i>	169
<i>Figure 82 : Décalage temporel entre le glucose plasmatique et interstitiel lors d'études de clamps en période d'hypoglycémie prolongée</i>	169
<i>Figure 83 : Mauvaise utilisation possible des données glycémiques disponibles en temps réel avec sur-correction des hyperglycémies post-prandiales</i>	171
<i>Figure 84 : Le système GlucoWatch[®] Biographer</i>	174
<i>Figure 85 : La technique de l'iontophorèse dans le système GlucoWatch[®]</i>	174
<i>Figure 86 : Corrélation entre les mesures du GlucoWatch[®] et le taux du glucose sanguin dans un cadre ambulatoire, avec la valeur limite pour l'hypoglycémie est située à 3,9 mmol/l</i>	175
<i>Figure 87 : Schéma conceptuel d'une lentille de contact bionique</i>	177
<i>Figure 88 : Résumé graphique des différentes technologies non invasives</i>	179

<i>Tableau 1 : Évolution de la part du diabète dans la mortalité générale et des taux standardisés de mortalité liée au diabète (pour 100 000 habitants) par sexe, France entière, de 2001 à 2009.....</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 2 : Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 3 : Traitement préventif du pied diabétique.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 4 : Répartition des aliments-nutriments en fonction du type de diabète</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 5 : Principales méthodes d'analyses utilisées par les lecteurs de glycémie</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 6 : Recommandations pour les lieux de prélèvement capillaire en fonction du moment de réalisation du test</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 7 : Relation entre HbA1c et glycémie moyenne selon le DCCT ou glycémie estimée selon l'étude ADAG.....</i>	<i>126</i>
<i>Tableau 8 : Modalités de remboursement de la MGC en Europe.....</i>	<i>166</i>
<i>Tableau 9 : Principaux Dispositifs non invasifs de la surveillance glycémique.....</i>	<i>180</i>

Annexes.



Fruits Frais	IG	Féculents	IG
1 banane	Moyen	1/6 de baguette	Elevé
1 orange, pêche, pomme, poire	Bon	2 tranches de pain de mie	Elevé
2-3 kiwis	Bon	3 biscottes, 4 tartines craquantes	Elevé
2-3 figues	Bon	1 tranche de pain d'épice	Elevé
2-3 clémentines	Bon	1 càs de purée de pomme de terre	Elevé
3-4 abricots	Bon	2 pommes de terre	Elevé
5-6 prunes	Bon	5 càs de semoule cuite	Elevé
15 cerises	Bon	2 càs de maïs	Moyen
20 raisins	Bon	1 petite assiette de frites	Moyen
1/2 mangue de taille moyenne	Bon	3 petits grillés	Bon
1/6 d'ananas	Bon	5 càs de pâtes cuites	Bon
1/2 melon	Moyen	4 càs de riz basmati cuit	Bon
1/4 de pastèque de petite taille	Elevé	6 càs de légumes secs cuit	Bon
Fruits secs	IG	Produits laitiers	IG
2 figues	Bon	1 briquette de lait	Bon
3 dattes	Elevé	2 petits suisses	Moyen
2 càs de raisins	Moyen	1 yaourt nature sucré	Elevé
3 pruneaux	Bon	1 yaourt aromatisé	Moyen
3 abricots	Bon	3 càs de crème dessert	Moyen

Tableau : Quelques portions d'aliments apportant 20g de glucides et leur index glycémique (IG) : Bon : 0 à 55, Moyen : 56 à 69, Elevé : 70 à 100.

Abbott Diabetes Care N° vert : 0800 10 11 56		Aximed N° vert : 04 72 16 01 01		Chronolys N° vert : 0800 69 75 98	
Lecteurs de glycémie	 * Optium Xceed Medisense®	 Freestyle Papillon Mini®	 Soft Tact®	 * Sensocard Plus®	 * Finetest®
Bandelettes	 Optium Plus 3 sec®	 Freestyle Papillon®	 Medisense Softact®	 Sensocard bandelettes®	 Chronolys®
Stylo autopiqueur	 Medisense Easy Touch®	 Freestyle Papillon Mini®	 Medisense Lancet®	 Virex®	
Lancettes	Medisense Thin Lancet®	Freestyle Papillon®	Medisense Lancet®		
Prélèvement sur sites alternatifs	OUI	OUI	OUI	NON	NON
Logiciel de suivi	Precision Link Direct®				
Avantages	 Prélèvement de 0,3 µL Résultat en 3 secondes Double méthode de dépôt de la goutte : dépôt/aspiration Grand écran Affichage en gros caractères Contrôle de la β-cétonémie Bandelettes emballées individuellement	Petite taille, discret Prélèvement de 0,5 µL (le + faible) Rétroéclairage jusqu'au bout de la bandelette "Look" adapté aux jeunes diabétiques Écran de veille horodaté	Autopiqueur intégré au lecteur de glycémie Contrôle glycémique en 1 clic Écran large	Lecteur parlant procure un gain d'autonomie aux patients malvoyants Lecteur ultraplât	Gratuité du lecteur Simplicité d'utilisation Ouverture et préhension facile des bandelettes dans le flacon
Inconvénients	 Mode de calibration avec bandelette de calibration	Mise en marche manuelle Petit écran Faible visibilité	Problèmes de fiabilité des résultats avec sites alternatifs	Stylo autopiqueur sans intérêt Housse de rangement peu pratique	Faible mémoire Stylo autopiqueur peu performant

* Commercialisé actuellement. Les consommables de tous les autres lecteurs restent disponibles.

Bayer Healthcare N° vert : 0800 34 22 38				Menarini N° vert : 0800 102 602			
Lecteurs de glycémie	 * Ascencia Brio®	 Ascencia Confirm®	 Ascencia Espirit 2®	 * Ascencia Breeze 2®	 Glucomen Glyco®	 * Glucomen Pc®	
	 Ascencia Easyfill®	 Ascencia Glucodisc®			 Glucomen Sensor®		
Stylo autopiqueur	  Ascencia Microlet®			  Glucolect Dual®			
Lancettes	Ascencia Microlet Lancets®						
Prélèvement sur sites alternatifs	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	
Logiciel de suivi		Logiciel WinGlucofacts®			Logiciel Dialogue®		
Avantages 	Simplicité d'utilisation Aucun dérèglement possible Facilité de préhension des bandelettes	Chargement de 10 bandelettes sous forme de disque Système d'éjection de la bandelette	Confidentialité possible du résultat Chargement de 10 bandelettes sous forme de disque Système d'éjection de la bandelette	Aucune étape de calibration des bandelettes Chargement de 6 bandelettes sous forme de disque Système d'éjection de la bandelette	Design agréable Nombreux coloris	Design agréable Large écran Bouton d'éjection de la bandelette Affichage de la tendance de la moyenne	
Inconvénients 	Nécessite un prélèvement très important (3 µL) Peu de mémoire	L'épaisseur du lecteur	Fonctionnement non intuitif	Ses dimensions (très volumineux)	Faible mémoire Résultats après 30 secondes	Lecteur volumineux Bonne ergonomie	

Lifescan N° vert : 0800 459 459				Roche Diagnostic N° vert : 0800 27 26 93			
Lecteurs de glycémie	 One Touch Glucotouch Plus®	 One Touch Ultra®	 One Touch Ultra 2®	 Accu-Chek Active®	 Accu-Chek Go® (1 ^{re} génération)	 Accu-Chek Go (2 ^e génération)	
	 One Touch Glucotouch®	 One Touch Ultra®	 Accu-Chek Active®	 Accu-Chek Go®			
Bandelettes	 Penlet Plus®	 One Touch UltraSoft®	 Accu-Chek Softclix®	 Accu-Chek Multiclix®			
Stylo autopiqueur	 Fine Point®	 One Touch UltraSoft®	 Accu-Chek Softclix®	 Accu-Chek Multiclix®			
Lancettes	NON						
Prélèvement sur sites alternatifs	NON						
Logiciel de suivi	Logiciel One Touch v2.1®						
Avantages 😊	Grand écran Affichage gros caractères Contrôle visuel de la bonne application de la goutte de sang Application facile de la goutte	Petite taille Résultat en 5 secondes Grand écran	Petite taille Écran très lisible Résultat en 5 secondes Mode expert	Résultat en 5 secondes Large écran Deux méthodes de dépôt de la goutte Calibration du lecteur avec une puce	Résultat en 5 secondes Large écran Bouton d'éjection de la bandelette Calibration du lecteur avec une puce Alarmes de rappel	Son "look" Grand écran bien lisible Bouton d'éjection de la bandelette Calibration par puce Alerte sonore en cas d'hypo- ou hyperglycémie Stylo autopiqueur	
Inconvénients 😞	Résultat en 30 secondes Nettoyage du lecteur	Difficulté de prélever une électrode dans la boîte	Difficulté de prélever une électrode dans la boîte	Entretien du lecteur Pochette de rangement encombrante et peu logeable	Entretien du lecteur Faible dépassement de la bandelette => aspiration peu aisée	Nettoyage du lecteur Trousse de rangement peu pratique Faible dépassement de la bandelette	

* Commercialisé actuellement. Les consommables de tous les autres lecteurs restent disponibles.

	Abbott Diabetes Care 0800 10 11 56	Bayer Healthcare 0800 34 22 38	Lifescan 0800 459 459	Menarini 0800 102 602	Roche Diagnostic 0800 26 27 93
Lecteurs de glycémie	 Freestyle Papillon Vision®	 Contour TS®	 One Touch Ultra Easy®	 Glucofix Mio®	 Accu-Chek Performa®
Bandellettes	 Freestyle Papillon Easy®	 Bandellettes Contour TS® Ascencia Microlet®	 One Touch Ultra®	 Glucofix Sensor®	 Accu-Chek Performa®
Stylo autopiqueur	 Freestyle Papillon®	 Ascencia Microlet®	 One Touch® On Touch Ultra®	 Glucolect Dual® Glucofix Lancet®	 Accu-Chek Multiclix® Accu-Chek Multiclix®
Lancettes	Lancettes Freestyle Papillon®	Ascencia Microlet®	On Touch Ultra®	Glucofix Lancet®	Accu-Chek Multiclix®
Prélèvement sur sites alternatifs	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Logiciel de suivi	Diabase®	Ascencia WinGlucofacts®	One Touch v.2.1®	Logiciel Dialogue®	Smart Pix ou Compass®
Avantages	 Le plus faible échantillon sanguin : 0,3 µL Pas de calibration Grande simplicité d'utilisation Grands chiffres, grand écran Deux zones de dépôt sur les côtés de l'électrode	Pas de calibration Discret, large écran	Très grande simplicité d'utilisation Apprentissage aisé "Look" très apprécié Possibilité de choisir le coloris	Pas de calibration Stylo autopiqueur performant	Utilise la technique d'électrochimie contrairement aux autres lecteurs Roche => meilleure fiabilité Calibration par puce
Inconvénients		Mauvaise lisibilité de l'écran	Très peu de mémoires Aucune fonction particulière	Lecteur très volumineux	Accès complexe aux différentes fonctions

3

AXIMED

Tél. : 04 72 16 01 01

Site : <http://www.aximed.com/>Email : info@aximed.com

	Sensocard Plus	Sensocard	AutoSense Voice	AutoSense
Caractéristiques techniques du lecteur				
Signal sonore	Oui	Non	Oui	Non
Alarme programmable	Non	Non	3 alarmes quotidiennes	3 alarmes quotidiennes
Etalonnage	Code sur chaque fiocon	Code sur chaque fiocon	Calibration automatique	Calibration automatique
Mémoire	500 résultats horodatés			
Moyennes	7, 14, 28 derniers jours	7, 14, 28 derniers jours	7, 14, 30, 60, 90 derniers jours	7, 14, 30, 60, 90 derniers jours
Alimentation	2 piles lithium CR 2032	1 piles lithium CR 2032	2 piles lithium CR 2032	2 piles lithium CR 2032
Durée de vie de la pile	1000 tests soit environ 1 an	1000 tests soit environ 1 an	1000 tests soit environ 1 an	1500 tests soit environ 1 an
Dimensions / Poids	4,5 x 9,0 x 1,5 cm / 96 g	4,5 x 9,0 x 0,7 cm / 64 g	5,5 x 10,0 x 2,1 cm / 90 g	5,5 x 10,0 x 2,1 cm / 60 g
Taille écran	3,4 x 3,4 cm	3,4 x 3,4 cm	4,1 x 3,6 cm	4,1 x 3,6 cm
Fonction parlante	Oui (Français/Anglais)	Non	Oui (Français/Anglais/Allemand/Turc)	Non
Taille caractères	Gros caractères			
Connexion à un ordinateur	Oui			
Température de fonctionnement / Altitude	15-35°C / NC	15-35°C / NC	10-40°C / Inférieure à 3000m	10-40°C / Inférieure à 3000m
Garantie	3 ans			
Caractéristiques techniques des électrodes				
Temps de lecture	5 sec			
Unité de mesure	mg/dL			
Volume de l'échantillon	0,5 µL			
Dépôt de sang	Aspiration par capillarité			
Solution de contrôle	Coût : 16,25 euros			
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	Boîte de 50 bandelettes Sensocard	Boîte de 50 bandelettes Sensocard	Boîte de 50 bandelettes AutoSense	Boîte de 50 bandelettes AutoSense
Spécificités				
Rétroéclairage de l'écran	Non			
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode	Oui			
Possibilité de rajouter du sang	NC			
Usage partagé	Oui			
Prélèvement multi-sites	Oui			
Composition du kit de démarrage	1 lecteur de glycémie, 1 notice d'utilisation, 1 manuel en image, 1 autopiqueur, 10 lancettes stériles, 1 bandelette test, 1 étui de transport	1 lecteur de glycémie, 1 notice d'utilisation, 1 manuel en image, 1 autopiqueur, 10 lancettes stériles, 1 bandelette test, 1 étui de transport	1 lecteur de glycémie, 1 notice d'utilisation, 1 manuel en image, 1 autopiqueur, 10 bandelettes, 10 lancettes stériles, 1 étui de transport	1 lecteur de glycémie, 1 notice d'utilisation, 1 manuel en image, 1 autopiqueur, 10 bandelettes, 10 lancettes stériles, 1 étui de transport

4

BAYER

Tél. : N° Vert 0800 34 22 38*

*appel gratuit depuis un poste fixe

Site : <http://www.diabetes.bayer.com>

	Contour® XT	Contour® next	Contour® next USB
Caractéristiques techniques du lecteur			
Signal sonore	Oui		
Alarme programmable	Oui		
Etalonnage	Sans codage		
Mémoire	480 résultats horodatés	800 résultats horodatés	2000 données enregistrées (résultats glycémiques annotés, insuline administrée et glucides consommés)
Moyennes	7, 14, 28 derniers jours		
Alimentation	2 piles au lithium 3V (DL 2032 ou CR 2032)	2 piles au lithium 3V (DL 2032 ou CR 2032)	Batterie rechargeable
Durée de vie de la pile	Environ 1000 tests	Environ 1000 tests	Environ 150 tests
Dimensions / Poids	7,7 cm x 5,7 cm x 1,9 cm / 47,5 g	8 cm x 5,3 cm x 1,27 cm / 45 g	9,7 cm x 3 cm x 1,6 cm / 43 g
Taille écran	3,8 cm x 3,0 cm	3,4 cm x 3,3 cm	5,1 cm x 2,0 cm
Fonction parlante	Non		
Taille caractères	1,5 cm x 0,5 cm	Grands caractères	Grands caractères
Connexion à un ordinateur	Oui (logiciel de gestion gratuit)		
Température de fonctionnement / Altitude	5-45°C / 6301 m		
Garantie	4 ans		
Caractéristiques techniques des électrodes			
Temps de lecture	5 sec		
Unité de mesure	mg/dL		
Volume de l'échantillon	0,6 µL		
Dépôt de sang	Aspiration par capillarité		
Solution de contrôle	Gratuit sur appel au N° vert de l'Espace Diabète		
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	Bandelettes Contour® next, fiocon de 50		
Spécificités			
Rétroéclairage de l'écran	Non	Non	Oui
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode	Non	Non	Oui
Possibilité de rajouter du sang	Oui		
Usage partagé	Oui		
Prélèvement multi-sites	Non	Oui	Oui
Composition du kit de démarrage	1 lecteur de glycémie, 10 bandelettes réactives, 1 autopiqueur, 10 lancettes siliconées, 1 housse de transport et 1 manuel d'utilisation	1 lecteur de glycémie, 10 bandelettes réactives, 1 autopiqueur, 10 lancettes siliconées, 1 housse de transport et 1 manuel d'utilisation	1 lecteur de glycémie, 10 bandelettes réactives, 1 autopiqueur, 10 lancettes siliconées, 1 chargeur mural, 1 câble USB, 1 housse de transport et 1 manuel d'utilisation

6

DINNO SANTE

Tél. : N° Cristal 09 69 393 394*

*appel non surtaxé

Site : <http://www.dinnosante.fr/>CareSens N dans le set
Dinno PAM 2.0CareSens N Pop dans le set
Dinno Tandem

CareSens N dans le set Dinno Lecteur S+

Caractéristiques techniques du lecteur			
Signal sonore	Oui		
Alarme programmable	Oui		
Étalonnage	Sans codage / Heure et date pré-réglées		
Mémoire	1000 résultats horodatés		
Moyennes	1, 7, 17, 30 et 90 avant/après repas	1, 7, 17, 30 et 90 avant/après repas	1, 7, 17, 30 et 90 avant/après repas
Alimentation	2 piles 3V CR2032		
Durée de vie de la pile	1000 tests environ		
Dimensions / Poids	9,5 cm x 4 cm x 1,8 cm / 44 g	9,5 cm x 4 cm x 1,8 cm 412 g	9,5 cm x 4 cm x 1,8 cm / 44 g
Taille écran	2,7 x 3,7 cm	4 x 1,7 cm	2,7 x 3,7 cm
Fonction parlante	Non	Non	Non
Taille caractères	0,5 x 1,8 cm	0,6 x 1,2 cm	0,5 x 1,8 cm
Connexion à un ordinateur	Oui		
Température de fonctionnement / Altitude	10-40°C / 3000 m		
Garantie	4 ans		
Caractéristiques techniques des électrodes			
Temps de lecture	5 sec		
Unité de mesure	mg/dL		
Volume de l'échantillon	0,5 µL		
Dépôt de sang	Aspiration par capillarité		
Solution de contrôle	Gratuite, comprise dans le set		
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	Boîte de 10 bandelettes		
Spécificités			
Rétroéclairage de l'écran	Non	Oui	Non
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode	Non		
Possibilité de rajouter du sang	Non		
Usage partagé	Oui		
Prélèvement multi-sites	Oui		
Composition du kit de démarrage	1 lecteur CareSens N, 1 autotensiomètre de poignet Microlife, 10 bandelettes, 10 lancettes, 1 stylo autopiqueur, 1 housse de transport, 1 carnet de conseil et suivi	1 lecteur CareSens N Pop, 1 lecteur CareSens N, 10 bandelettes, 10 lancettes, 2 stylos autopiqueurs, 2 housses de transport, 1 carnet de suivi	1 lecteur CareSens N, 10 bandelettes, 10 lancettes, 1 stylo autopiqueur, 1 housse de transport, 1 carnet de suivi

5

BEURER FRANCE

Tél. : 01 83 56 10 23

Site : <http://www.beurer.com/>Email : info@beurer-france.fr

Lecteur de Glycémie GL 42

Lecteur de Glycémie GL 44

Lecteur de glycémie GL 50

Lecteur de glycémie GL 50 EVO

Caractéristiques techniques du lecteur				
Signal sonore	Oui			
Alarme programmable	Non			
Étalonnage	Sans codage / Plasma			
Mémoire	Oui 480 valeurs mesurées			
Moyennes	Oui pour 7, 14, 30, 90 jours			
Alimentation	Piles CR 2032	2 piles rondes CR 2032 de 3 V	2 piles rondes CR 2032 de 3 V	Batterie Li-Ion, 160 mAh
Durée de vie de la pile	Plus de 1000 mesures	Plus de 1000 mesures	Plus de 1000 mesures	150 mesures avec la batterie
Dimensions / Poids	8,8 x 5,1 x 1,5 cm / 41 g	5,2 x 9,5 x 1,6 cm / 44 g	12,3 x 2,8 x 1,6 cm / 36 g	12,3 x 2,9 x 1,6 cm / 36 g
Taille écran	Extra large			
Fonction parlante	Non			
Taille caractères	Gros caractères			
Connexion à un ordinateur	Non	Oui	Oui	Oui
Température de fonctionnement / Altitude	10-40 °C / NC			
Garantie	3 ans			
Caractéristiques techniques des électrodes				
Temps de lecture	5 sec			
Unité de mesure	mg/dL			
Volume de l'échantillon	0,6 µL			
Dépôt de sang	Sur l'extrémité de la bandelette			
Solution de contrôle	LEVEL 5 et 6 RÉF 457.11	LEVEL 3 et 4 RÉF 464.16	LEVEL 3 et 4 RÉF 464.16	LEVEL 3 et 4 RÉF 464.16
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	50 bandes de test RÉF 461.15	50 bandes de test RÉF 464.15	50 bandes de test RÉF 464.15	50 bandes de test RÉF 464.15
Spécificités				
Rétroéclairage de l'écran	Oui			
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode	Non			
Possibilité de rajouter du sang	Non			
Usage partagé	Non			
Prélèvement multi-sites	Non			
Composition du kit de démarrage	1 lecteur de glycémie, 1 autopiqueur, 10 Bandes de test, 1 capuchon AST, 1 pile bouton CR2032 de 3 V, 10 aiguilles-lancettes stériles, 1 étui pratique	1 lecteur de glycémie, 1 autopiqueur avec capuchon AST, 10 bandes de test, 10 aiguilles-lancettes stériles, 2 piles rondes CR2032 de 3 V, 1 étui pratique, 1 câble USB	1 autopiqueur, 1 prise USB et appareil de mesure, 1 capuchon AST, 10 bandes de test, 10 aiguilles-lancettes stériles, 2 piles rondes CR2032 de 3 V, 1 étui pratique	1 autopiqueur, 1 prise USB et appareil de mesure, 1 capuchon AST, Capuchon USB, 5 bandes de test, 5 aiguilles-lancettes stériles, 1 étui pratique

7

LIFESCAN

Tél. : N° Vert 0800 459 459*

*appel gratuit depuis un poste fixe

Site : <http://www.lifescan.fr/>

	OneTouch Verio ^{IQ}	OneTouch Verio [®]	OneTouch Verio Flex [™]
Caractéristiques techniques du lecteur			
Signal sonore		Non	
Alarme programmable	Non	Non	Oui via l'application mobile
Etalonnage	Sans codage		
Mémoire	750 résultats en mémoire	500 résultats en mémoire	500 résultats en mémoire
Moyennes	7, 14, 30 et 90 derniers jours	7, 14, 30 et 90 derniers jours	7, 14, 30 et 90 derniers jours (via l'application)
Alimentation	Batterie rechargeable	2 piles AAA	1 pile CR2032
Durée de vie de la pile	NC		
Dimensions / Poids	8,79 x 4,70 x 1,19 cm / 47,06 g	2,52 x 5,18 x 8,0 cm / 85 g	5,2 x 8,8 x 1,6 cm / 50 g
Taille écran	3,2 x 4,0 cm	3,6 x 4,8 cm	3,8 x 2,1 cm
Fonction parlante	NC		
Taille caractères	0,7 x 1,0 cm	0,7 x 1,1 cm	0,7 x 1,2 cm
Connexion à un ordinateur	Oui		
Température de fonctionnement / Altitude	6-44°C / 3048 mètres		
Garantie	4 ans		
Caractéristiques techniques des électrodes			
Temps de lecture	5 sec		
Unité de mesure	mg/dL		
Volume de l'échantillon	0,4 µL		
Dépôt de sang	2 côtés de la bandelette		
Solution de contrôle	Gratuite sur appel au n° vert 0 800 459 459		
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	Fenêtre de confirmation / Technologie OneTouch [®] Verio [®]		
Spécificités			
Rétroéclairage de l'écran	Oui		
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode	Oui	Non	Non
Possibilité de rajouter du sang	Non		
Usage partagé	Non		
Prélèvement multi-sites	Non		
Composition du kit de démarrage	1 lecteur de glycémie, 10 bandelettes réactives, 10 lancettes stériles, 1 stylo auto-piqueur, 1 étui de transport, manuel d'utilisation	1 lecteur de glycémie, 10 bandelettes réactives, 10 lancettes stériles, 1 stylo auto-piqueur, 1 étui de transport, manuel d'utilisation	1 lecteur de glycémie, 10 bandelettes réactives, 10 lancettes stériles, 1 stylo auto-piqueur, 1 étui de transport, manuel d'utilisation

9

OSCARÉ

Tél. : 01 55 85 81 95

Site : <http://www.oscare.fr/>Email : info@oscare.fr

	VOX	VOX
Caractéristiques techniques du lecteur		
Signal sonore	Oui	
Alarme programmable	Non	
Etalonnage	Sans calibrage	
Mémoire	450 résultats horodatés	
Moyennes	7, 14, 21, 28, 60, 90 jours	7, 14, 28 jours
Alimentation	2 piles AAA	
Durée de vie de la pile	500 tests minimum	Plus de 1000 tests
Dimensions	9,6 x 4,5 x 2,3 cm	9,64 x 5,4 x 2,21 cm
Poids	76,15 g	79 g
Taille écran	4,7 x 3,5 cm	3,8 x 3,1 cm
Fonction parlante	Oui (Français/Anglais)	Oui (Français/Anglais/Espagnol/Arabe)
Taille caractères	Gros caractères	
Connexion à un ordinateur	Oui	
Température de fonctionnement / Altitude	10-40° C / 3048 m	
Garantie	4 ans	3 ans
Caractéristiques techniques des électrodes		
Temps de lecture	5 sec	
Unité de mesure	mg/dL	
Volume de l'échantillon	0,7 µL	0,5 µL
Dépôt de sang	Un seul côté	
Solution de contrôle	Une solution à l'intérieur du kit	
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	Glucose Oxydase	
Spécificités		
Rétroéclairage de l'écran	Non	
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode	Non	
Possibilité de rajouter du sang	Non	
Usage partagé	Non	
Prélèvement multi-sites	Oui	
Composition du kit de démarrage	1 kit, 10 lancettes, 10 bandelettes, 1 test AST, 1 solution de contrôle, 1 autopiqueur	1 kit, 10 lancettes, 10 bandelettes, 1 solution de contrôle, 1 autopiqueur

11

SANOFI DIABÈTE

Tél. : N° Vert 0800 10 52 53*

* 24h/24 7j/7 / appel gratuit depuis un poste fixe

Site : <http://www.bgstar.fr/>

	BGStar	iBGStar	My Star Extra
Caractéristiques techniques du lecteur			
Signal sonore	Oui	Non	Non
Alarme programmable	Oui	Oui	Non
Etalonnage	Sans codage	Sans codage	Sans codage
Mémoire	7, 14, 30 et 90 jours	7, 14, 30 et 90 jours (via l'application)	3, 7, 14 jours
Moyennes	1865 résultats horodatés	300 résultats horodatés + mémoire iPhone	1865 résultats horodatés
Alimentation	2 piles ou lithium de 3 Volt (CR 2032)	batterie lithium polymère	2 piles ou lithium de 3 Volts (CR2032)
Durée de vie de la pile	1000 tests ou 250 jours à raison de 4 tests/jour	Rechargeable	1000 test ou 250 jours à raison de 4 tests/jour
Dimensions / Poids	8,3 x 4,6 x 2 cm / 48 g	5,5 x 2,4 x 1 cm / 9 g	9,0 x 5,1 x 1,7 cm / 51 g
Taille écran	3 x 4 cm	1 x 2 cm	3,7 x 3,7 cm
Fonction parlante		NC	
Taille caractères	2,5 x 1,5 cm	0,2 x 0,5 cm sur iBGStar et 0,5 x 0,9 cm sur iPhone	2,5 x 1,5 cm
Connexion à un ordinateur	Oui	Non	Oui
Température de fonctionnement / Altitude	10-40°C / 3048 m	10-40°C	10-40°C
Garantie	4 ans		
Caractéristiques techniques des électrodes			
Temps de lecture	6 sec	6 sec	5 sec
Unité de mesure	mg/dL		
Volume de l'échantillon	0,5 µL		
Dépôt de sang	Extrémité de la bandelette		
Solution de contrôle	Fournie gratuitement sur simple appel du N° Vert		
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge	Bandelettes BGStar		
Spécificités			
Rétroéclairage de l'écran		Oui	
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode		Non	
Possibilité de rajouter du sang		Non	
Usage partagé		Non	
Prélèvement multi-sites	Oui	Oui	Non
Composition du kit de démarrage	1 lecteur BGStar, 1 autopiqueur, 10 bandelettes, 10 lancettes, 2 piles CR2032 au lithium de 3 V, 1 étui de transport compact, un embout transparent pour autopiqueur, un guide d'utilisation, un guide simplifié, une carte de garantie	1 lecteur iBGStar, 1 autopiqueur, 10 bandelettes, 10 lancettes, un étui de transport compact, un embout pour autopiqueur, un guide d'utilisation, un guide simplifié, un adaptateur secteur, un câble USB/micro USB, un embout protecteur du connecteur DOCK, une carte de garantie	1 lecteur MyStar Extra, 1 stylo autopiqueur avec embout, 10 bandelettes, 10 lancettes stériles, 2 piles CR2032, une trousse de transport compacte, un jeu de cartes mémo explicatives des fonctions du lecteur, un guide d'utilisation complet, une carte de garantie

12

YPSOMED

Tél. : N° Vert 0800 883 058*

*appel gratuit depuis un poste fixe

Site : <http://www.ypsomed.fr/>Email : info@ypsomed.fr

	mylife Puro™	mylife Unio
Caractéristiques techniques du lecteur		
Signal sonore		Oui
Alarme programmable	Non	Oui
Etalonnage		Plasma
Mémoire	500 résultats horodatés	1000 résultats horodatés
Moyennes		1, 7, 14, 30, 90 jours
Alimentation		2 batteries CR2032
Durée de vie de la pile	600 tests environ	1000 tests environ
Dimensions / Poids	4,7 x 3,35 cm / 53 g	7,1 x 3,8 cm / NC
Taille écran	3,35 x 4,7 cm	3 x 2,4 cm
Fonction parlante		NC
Taille caractères	NC	1 x 0,4 cm
Connexion à un ordinateur		Oui
Température de fonctionnement / Altitude	10-40 °C / 3000 m	6-44 °C / 3000 m
Garantie	4 ans	
Caractéristiques techniques des électrodes		
Temps de lecture		5 sec
Unité de mesure		mg/dL
Volume de l'échantillon	1 µL	0,7 µL
Dépôt de sang		1 zone de dépôt par aspiration
Solution de contrôle		Oui
Bandelettes/électrodes et nombre de bandelettes par recharge		Bandelette large à contact « or »
Spécificités		
Rétroéclairage de l'écran	Oui	Oui
Rétroéclairage du port d'insertion de l'électrode		Non
Possibilité de rajouter du sang		Non
Usage partagé		Non
Prélèvement multi-sites		Oui
Composition du kit de démarrage	1 autopiqueur, 1 lecteur, 1 embout AST, 1 carte de garantie, 10 bandelettes, 10 lancettes, 1 mode d'emploi, 1 sacoché	1 autopiqueur, 1 lecteur, 1 carte de garantie, 10 bandelettes, 10 lancettes, 1 mode d'emploi, 1 sacoché

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015 / 2016

Nom : RAHHOU
Prénom : El hassane

Titre de la thèse : L'autosurveillance glycémique des patients diabétiques : des méthodes conventionnelles vers des alternatives non invasives.

Mots-clés : Diabète type 1, Diabète type 2, Lecteurs de glycémie, Mesure en continu de la glycémie, Éducation thérapeutique, Méthodes non invasives, Conseils à l'officine.

Résumé : Le diabète est une pathologie chronique, dont la prévalence n'a cessé d'augmenter ces dernières années, dans le monde. Il représente une menace sanitaire sérieuse, qui s'accompagne de graves complications. Il est bien démontré, dans de nombreuses études, que la gestion du diabète nécessite un contrôle glycémique optimal afin d'éviter le développement des complications ou retarder leur progression. L'auto-surveillance glycémique s'est largement développée ces dernières années et est considérée comme un des éléments clés pour atteindre un contrôle glycémique satisfaisant et une optimisation des traitements notamment lorsque ceux-ci font appel à l'insuline et/ou aux insulino-sécréteurs.

Cependant, l'utilité de l'ASG peut être entravée par des freins techniques et psychologiques qui doivent être surmontés. De ce fait, l'avènement récent et très attendu des dispositifs de surveillance en continu de la glycémie apporte une dimension supplémentaire aux patients diabétiques. Ils vont leur permettre d'estimer et de suivre tout au long du nyctémère les variations de leurs glycémies.

Malheureusement, ces dispositifs comportent encore de multiples limites et leur usage sera davantage complémentaire de l'ASG conventionnelle. Les progrès attendus se situent dans le développement d'un système d'administration continue d'insuline régulée en permanence par le niveau glycémique en boucle fermée. Pour les patients diabétiques, il existe un besoin dans la mise au point d'alternatives non invasives de l'autosurveillance glycémique, plus abordable et plus fiable.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Université Lille II, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos - Haubourdin.

Assesseur : Monsieur le Professeur : GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Université Lille II, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières.

Membre extérieur : Monsieur le Docteur : DJAIZ Ahmed, Docteur en Médecine Générale, Lille.
