

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

**Soutenue publiquement le 23/10/2023  
Par M. FONTANA PAUL**

---

**L'apport des nouvelles technologies dans la prise en charge du patient  
diabétique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur DINE Thierry, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur DURIEZ Patrick, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** Monsieur TERNAUX François, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Maroeuil.

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

#### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

**Maitres de Conférences des Universités (MCU)**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>	<b>Section CNU</b>
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## **Remerciements**

A Monsieur Patrick Duriez, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de la rédaction de cette thèse.

A Monsieur Thierry Dine, je vous remercie d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.

A Monsieur François Ternaux, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A mes amis, qui ont toujours su me rappeler l'importance de devoir respecter les délais pour la soutenance de la thèse.

A ma famille, qui m'a toujours soutenu pour réaliser l'intégralité de mes projets.

A Agathe, qui me supporte depuis plus de 2 ans maintenant.

## Table des matières

Remerciements .....	10
Abréviations .....	12
Introduction .....	14
I. Diabète : Maladie et prise en charge .....	16
<b>1. Définition</b> .....	16
<b>2. Epidémiologie en France</b> .....	20
<b>3. Physiopathologie</b> .....	22
<b>4. Diagnostic et dépistage</b> .....	25
<b>5. Complications</b> .....	27
II. Prise en charge de la pathologie .....	38
<b>1. Traitements non médicamenteux</b> .....	38
<b>2. Traitements médicamenteux</b> .....	40
<b>3. Et demain ?</b> .....	44
III. Les innovations technologiques améliorant la prise en charge du patient .....	48
<b>1. Systèmes de surveillance de la glycémie</b> .....	49
<b>2. Dispositifs et stylos connectés</b> .....	51
<b>3. Applications de gestion du diabète</b> .....	56
<b>4. Systèmes d'administration de l'insuline</b> .....	61
<b>5. L'IA : le futur de la prise en charge des patients diabétiques ?</b> .....	63
Conclusion .....	68
Références .....	70

## **Abréviations**

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CGM : Continuous Glucose Monitoring

BGM : Blood Glucose Monitoring

IA : Intelligence Artificielle

GAJ : Glycémie à Jeun

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

LADA : Latent Autoimmune Diabetes of Adults

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

ADO : Antidiabétiques Oraux

MODY : Maturity onset diabetes of the young

INVS : Institut de Veille Sanitaire

ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

HLA : Human Leucocyte Antigens

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

HbA1c : Hémoglobine glyquée

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

IDM : Infarctus du Myocarde

AOMI : Artériopathie des membres inférieurs

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECG : ElectroCardioGramme

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ADA : American Diabetes Association

EMA : European Medicine Agency

SFE : Société Française d'Endocrinologie

AGE : Advanced Glycation Endproducts

HAS : Haute Autorité de Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

R&D : Recherche et Développement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

UE : Union Européenne

FDA : Food and Drug Administration

SUR : Sulfonyl Urea Receptor

MCG : Mesure en Continu du Glucose

BGM : Blood Glucose Meter

TIR : Time In Range

DM : Dispositif Médical

FSL2 : FreeStyleLibre 2

ASG : AutoSurveillance Glycémique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

## Introduction

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui se caractérise par une élévation persistante de la glycémie causée par un trouble de la sécrétion de l'insuline et/ou par un trouble de l'action de l'insuline.

Considérée comme une véritable épidémie aujourd'hui, cette pathologie ne fait que progresser et touche de plus en plus de population aux 4 coins du monde.

En effet, en France, c'est une pathologie extrêmement répandue avec plus de 4,1 millions de patients diagnostiqués diabétiques en France en 2021, ce qui représente plus de 6,3% de la population [1] ! Cette situation inquiétante ne se cantonne malheureusement pas uniquement à la France et s'avère être un problème au niveau mondial.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a indiqué en 2014 qu'environ 422 millions d'adultes dans le monde étaient atteints de diabète, soit environ 8,5% de la population mondiale [2]. Cette même organisation projette une augmentation de plus de 48% du nombre de cas de patients atteints de diabète d'ici 2045, principalement attribuable à des changements de style de vie, notamment la sédentarisation, une alimentation de mauvaise qualité ainsi que le manque d'activité physique [2].

Malgré ce constat, de nombreuses avancées ont été réalisées pour la prise en charge des patients diabétiques, que ça soit au niveau des traitements médicamenteux, l'amélioration de l'éducation thérapeutique ou encore, sujet de cette thèse, l'arrivée des nouvelles technologies. Et pourtant, la prise en charge des patients diabétiques reste un défi majeur pour nos pays, avec une incidence de plus en plus forte, des systèmes de santé (notamment en France) qui manquent cruellement de temps pour accompagner ces patients qui nécessitent de les former à leur pathologie, à leur prise en charge. A cela vont s'ajouter les risques de complications afférents au diabète tels que les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, la cécité, voir même en cas d'atteintes graves, l'amputation d'un membre [3].

Au cours des dernières années, une lueur d'espoir nouvelle est apparue pour les patients diabétiques avec l'essor des nouvelles technologies pour améliorer la prise

en charge ainsi que le quotidien de ces patients, qui trop souvent, subissent une forte charge mentale.

Ces innovations technologiques englobent un grand nombre d'outils et de solutions tels que les « CGM » ou aussi appelé capteur de glycémie en continu permettant au patient de suivre en temps réel sa glycémie et ne plus devoir se piquer sur le bout des doigts comme avec les traditionnels BGM.

En complément de cette innovation, d'autres choses viennent compléter comme la pompe à insuline, qui si elle est couplée à ce fameux lecteur de glycémie en continu et à un algorithme, peut se transformer en « pancréas artificiel » aussi appelé boucle fermée, qui va simuler le fonctionnement normal du pancréas en calculant en temps réel les doses d'insuline à injecter pour maintenir une glycémie stable.

Viennent également les applications mobiles, les solutions de télémédecine, les outils connectés, l'arrivée récente de l'IA...

Toutes ces technologies ont le potentiel d'améliorer grandement la prise en charge des patients diabétiques, autant sur le volet de la surveillance de leur glycémie, celui de l'adhésion au traitement (notamment lors de la mise sous injectable) mais peut également permettre une meilleure éducation des patients, une assistance à la prise de décision pour les professionnels de santé et une meilleure communication avec leurs patients [4].

Dans ce contexte d'incidence croissante du diabète et de sur-sollicitation de notre système de santé, l'intégration de ces solutions devient cruciale mais va mettre en lumière de nouveaux défis, tant en termes d'accès, de coût, de sécurisation des données...

L'objet de cette thèse est de faire le point sur la prise en charge des patients, les innovations disponibles et à venir, et de se projeter sur l'avenir pour les patients atteints de diabète.

# I. Diabète : Maladie et prise en charge

## 1. Définition

Le diabète est une maladie métabolique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque le corps ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit [5]. Cette insuline, hormone produite par le pancréas, permet de réguler à la baisse le taux de glucose dans le sang pour maintenir l'homéostasie glycémique (avec en miroir le glucagon qui a pour rôle d'augmenter la glycémie).

Sans régulation de la part de ces hormones, et notamment de l'insuline, le taux de glucose dans le sang peut augmenter à des niveaux élevés, ce qui peut entraîner un grand nombre de complications à moyens et à long termes.

Pour poser ce diagnostic, il faudra réaliser une prise de sang dosant la glycémie dans le sang avec les résultats suivants :

- Pas de symptômes mais GAJ est supérieure ou égale à 1,26g/L, contrôlée à deux reprises
- Symptômes et que la glycémie à n'importe quel moment de la journée est supérieure à 2g/L

Différents types de diabète existent :

- *Le diabète de type 1 (DT1)*

Ce diabète dit diabète « insulino-dépendant » résulte de trouble de la sécrétion de l'insuline, souvent diagnostiqué pendant l'adolescence ou l'enfance.

C'est une maladie auto-immune où le système immunitaire attaque les cellules du pancréas produisant l'insuline (cellules bêta des îlots de Langerhans), ce qui entraîne une destruction progressive de ces cellules jusqu'à un stade où le patient ne produira quasiment plus d'insuline et par conséquent un besoin immédiat de prise d'insulines (basale et rapide) pour reproduire le schéma physiologique. [6]

Cependant, des innovations de rupture (Tzield (teplizumab)) pourraient profondément changer la prise en charge des patients vivants avec un diabète de type 1 en retardant l'apparition de ce dernier en cas de diagnostic précoce.

Si l'on va plus loin dans la classification du diabète de type 1, on peut le distinguer sous 2 formes :

- ✓ **Diabète de type 1A**, le plus fréquent (5 à 10% des diabètes), il s'agit d'une maladie auto-immune conduisant à une carence totale en insuline résultant de la destruction des cellules beta des ilots de Langerhans. Ce dernier va toucher fréquemment les enfants et adolescents, mais peut survenir chez l'adulte jusqu'à 90 ans (aussi appelé LADA quand il arrive tardivement)
- ✓ **Diabète de type 1B**, moins connu, dit « idiopathique ». Les patients vont présenter une insulino-pénie mais aucun auto-anticorps n'est détecté, la cause est donc inconnue. Ce diabète, bien que rare, touche d'avantage les patients d'origine africaine ou asiatiques que les Caucasiens. On observe chez ces patients des besoins en insuline qui varient dans le temps avec un traitement par insuline qui n'est pas toujours continu

- *Le diabète de type 2 (DT2)*

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique qui se caractérise par une hyperglycémie résultant d'une insulino-résistance et/ou d'une insuffisance de sécrétion d'insuline. Du fait de la résistance et/ou de l'insuffisance de sécrétion, il va en découler un grand nombre de traitements et de mesures hygiéno-diététiques qui seront possibles pour les patients vivants avec un diabète de type 2.

Contrairement au diabète de type 1 où la carence en insuline est liée à la destruction auto-immune des cellules beta des ilots de Langerhans, le diabète de type 2 se développe principalement en raison de facteurs environnementaux (malbouffe, manque d'activité physique...) et génétiques [7].

Ce diabète représente environ 90% des cas de diabète et, comme évoqué précédemment, est fortement associé à des facteurs de risques tels que l'obésité, le manque d'activité physique et une alimentation déséquilibrée [8].

Un grand nombre de complications sont associées à cette pathologie, avec notamment la neuropathie, la néphropathie, les risques de maladies cardiovasculaires...[9].

Une prise en charge adéquate et précoce est essentielle pour éviter toutes ces complications et permettre d'améliorer la qualité de vie des patients. Pour cela il existe un grand nombre de mesure non médicamenteuse (principalement hygiéno-diététiques) ainsi qu'un grand nombre de thérapeutiques pour permettre d'améliorer l'insulino-sensibilité pour les cas les plus précoces, voir le passage sous insuline en cas d'insuffisance de sécrétion [10].

- *Le diabète gestationnel :*

Le diabète gestationnel est un diabète découvert pendant le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, chez une femme initialement non diabétique [7]. Il est favorisé par une insulino-résistance physiologique qui s'installe à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, principalement lié aux sécrétions placentaires et va disparaître post accouchement.

Le diagnostic va se faire grâce à un test de dépistage entre le 24<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse [7] de 2 façons :

- HGPO classique (dosage GAJ, 1H et 2H après ingestion de 75g de glucose)
- HGPO en 2 temps : d'abord ingestion de 50g de glucose et dosage glycémie 1H après, puis si la glycémie est élevée, HGPO classique demandée

Les critères diagnostiques du diabète gestationnel sont plus stricts que pour les autres patients car le glucose passe la barrière placentaire et une hyperglycémie, même modérée, est néfaste pour le fœtus.

On retrouve donc un diagnostic de diabète gestationnel si une des valeurs suivantes est retrouvée à l'HGPO :

- GAJ supérieure ou égale à 92 mg/dL
- Glycémie 1h après 75 de glucose supérieure ou égale à 180 mg/dL
- Glycémie à 2h supérieure ou égale à 153 mg/dL

Mais pourquoi porter une attention si particulière à ce cas de figure ?

Car les risques pour le fœtus / nouveau-né sont très importants (macrosomie fœtale, prématurité, hypoglycémies à la naissance...) et de plus, à long terme, une femme ayant eu un diabète gestationnel devient dans 30 à 50% des cas diabétique de type 2 dans les 10 ans, et l'enfant sera exposé à un risque plus grand de le devenir aussi.

Pour traiter cela, les ADO étant contre-indiqués, le traitement de référence se fera donc sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à une prise d'insuline.

- *Autres diabètes : diabète monogéniques*

Ces diabètes monogéniques sont rares (<5% des diabètes) et sont dus à une anomalie sur un gène influant sur la fonction de la cellule beta des ilots de Langerhans ou sur l'action de l'insuline.

2 exemples peuvent être cités :

- ✓ **Diabète MODY** qui est basé sur une anomalie de la sécrétion avec (ou non) insulino-résistance. C'est un type de diabète de type 2 dont on ne connaît pas le gène causal.
- ✓ **Diabète néonatal** qui survient avant l'âge de 6 mois, ce diabète peut être transitoire ou permanent. Pour ce diabète, il est très important de connaître l'origine du gène muté pour orienter au mieux le choix du traitement

Pour la suite de ce travail, nous ferons volontairement le choix de ne traiter que le diabète de type 1 dit « 1A » qui est le plus commun des diabètes de type 1 ainsi que le diabète de type 2 classique.

## 2. Epidémiologie en France

Bien que le diabète soit un véritable fléau au niveau mondial (on le qualifiera même de pandémie au vu des projections qui sont alarmantes), nous étudierons dans cette partie l'épidémiologie de la pathologie sur le territoire français, ce qui nous permettra de tirer des conclusions en lien avec l'aspect géographique de cette pathologie.

Tout d'abord, d'où nous viennent les données épidémiologiques en France ?

Principalement de 2 sources :

- Institut de Veille Sanitaire (INVS)
- Des études ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) qui regroupent les données d'une population de 10 000 patients adultes et enfants traités par antidiabétiques oraux ou insuline, tirés au sort parmi les assurés bénéficiaires ou du RSI

D'un point de vue global en France, selon les estimations de l'Assurance Maladie, en 2019, près de 3,7 millions de personnes étaient traitées pour un diabète, ce qui représente une prévalence d'environ 5,6% de la population [11]. La majorité de ces patients (+ de 90%) sont atteints d'un diabète de type 2.

Il est intéressant (ou plutôt inquiétant) de constater que l'incidence du diabète a connu une croissance régulière au fil des décennies, en partie dû à l'augmentation de la prévalence des facteurs de risques tels que l'obésité et le vieillissement de la population [12]. En 2019, environ 200 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués, chiffre qui a doublé par rapport aux années 2000 [13].

Malgré cette régularité dans l'augmentation des cas, des disparités régionales persistent. En effet, des régions comme le Nord et l'Outre-Mer, montrent une prévalence plus importante que dans d'autres régions. Ces différences sont souvent liées à des facteurs socio-économiques et à l'accès aux soins [14].

Tout cela a un impact important pour le système de santé français, qui subit les conséquences des complications liées au diabète (telles que les maladies cardiovasculaires, la rétinopathie ou encore la néphropathie) tant sur le plan financier qu'humain, soulignant l'importance de la prévention et de la prise en charge du diabète [15].

Maintenant, il est intéressant d'aller plus en détail dans l'épidémiologie dans le diabète de type 1 et 2 en France

- *Diabète de type 1 :*

Selon l'INVS, la prévalence du diabète de type 1 sur le territoire est de 13,5 pour 100 000 enfants et adolescents de moins de 15 ans, avec une augmentation régulière depuis 20 ans (+3,7% par an)(malgré des recherches sur le sujet, aucune explication n'est identifiée pour justifier cette progression importante) [16].

Ce diabète de type 1 représente plus de la moitié (54%) des diabètes découverts chez les patients de moins de 45 ans (il devient extrêmement marginal au-dessus de cet âge) avec une moyenne d'âge (à ne pas confondre avec l'âge du diagnostic qui lui va se situer en majorité avant 20 ans) des patients vivant avec un diabète de type 1 de 42 ans [16].

- *Diabète de type 2 :*

Cette forme de diabète est la plus fréquente en France avec plus de 90% des patients traités [17] avec une prévalence maximale qui est observée chez les patients entre 75 et 79 ans [18] et plus élevée chez l'homme que chez la femme.

L'âge moyen des patients vivant avec un diabète de type 2 est de 66 ans et plus d'un quart des patients sont âgés de 75 ans ou plus [17].

Pour compléter cette partie, une donnée est tout aussi intéressante à prendre en compte qu'inquiétante : environ 20% des patients diabétiques de type 2 seraient non diagnostiqués [19] en France ! (en sachant qu'une majorité des cas, la découverte se fait lors d'un dépistage commun comme un bilan, analyse de sang...)

### 3. Physiopathologie

Malgré des complications chroniques communes, le diabète de type 1 et de type 2 n'ont pas les mêmes physiopathologies.

En effet, quand le DT1 sera uniquement lié à un défaut de production de l'insuline, le DT2 peut être lié à la fois au trouble de l'action de l'insuline (insulinorésistance) mais également à un trouble de la sécrétion d'insuline (insulinodépendance).

C'est pourquoi, il est intéressant d'étudier la physiopathologie de chacun de ces diabètes pour mieux en comprendre les traitements par la suite.

- *Diabète de type 1 :*

Nous l'avons déjà vu précédemment, le DT1 est caractérisé par une carence absolue en insuline due à la destruction des cellules bêta pancréatiques (le DT1 se déclare lorsque 80 à 90% des cellules bêta sont détruites) dont le mécanisme le plus plausible est un mécanisme auto-immun avec plusieurs facteurs possibles [20] :

- Prédisposition génétique
- Facteurs environnementaux
- Des processus auto-immuns avec production d'auto-anticorps

Maintenant, si l'on va plus loin sur la partie génétique, on observe une prédisposition génétique (même si dans 85% des cas, il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète de type 1), en d'autres termes, la maladie est peu héréditaire, mais des gènes de susceptibilité au DT1 sont bien identifiés, leur présence est nécessaire mais pas suffisante pour déclencher un DT1 [20].

Les principaux gènes de prédisposition sont les gènes HLA-DR3 et HLA-DR4 qui appartiennent au CMH et qui codent pour des protéines directement impliquées dans la reconnaissance des antigènes par le système immunitaire. On observe également une implication des gènes DQB1\*0201 et DQB1\*0302.

De nombreux autres gènes de prédisposition sont identifiés, tels que des gènes à proximité du gène de l'insuline ou encore le gène codant pour CTLA-4.

Concernant la partie facteurs environnementaux, rien n'est très défini, et différentes hypothèses ont été avancées [20] :

- Des virus ont été incriminés sans preuve formelle
- L'introduction trop précoce du lait de vache dans l'alimentation infantile, mais là encore, aucune preuve formelle
- La théorie hygiéniste qui voudrait qu'un environnement trop propre, trop protégé empêche un développement normal du système immunitaire et favorise l'émergence de l'atopie et des maladies auto-immunes

Enfin, sur la partie processus auto-immun / production d'anticorps, on observe que dans 97% des cas, au moins l'un de ces auto-anticorps est retrouvé au moment du diagnostic [20] :

- Anticorps anti-ICA
- Anticorps anti-GAD
- Anticorps anti-IA-2
- Anticorps anti-insuline (observé avant 15 ans)
- Anticorps anti-ZnT8

Cependant, tous ces auto-anticorps paraissent être des témoins de la réponse immunitaire et non pas les agents responsables de la destruction des cellules beta.

Il semblerait que le rôle des lymphocytes T cytotoxiques, et vraisemblablement des macrophages, soit prédominant.

Dans certains cas (10 à 15%) [20], le diabète de type 1 est associé à d'autres maladies auto-immunes qu'il faut savoir rechercher, par exemple :

- Maladie de Basedow
- Maladie coeliaque
- Maladie de Biermer

Même si tout cela nous laisserait penser qu'un diagnostic précoce soit judicieux, les options thérapeutiques jusqu'à cette année ne permettait pas un quelconque traitement permettant de retarder l'apparition de la maladie. Mais l'actualité dans les traitements de cette année 2023 (rachat de la biotech ProventionBio par Sanofi) pourrait changer la donne dans la prise en charge des patients et nécessiter un diagnostic le plus tôt possible.

- *Diabète de type 2 :*

Le diabète (peu importe le type) est toujours lié à une déficience de l'insuline. La physiopathologie du diabète de type 2 est associée à 2 mécanismes intriqués : des anomalies de l'insulinosécrétion et des anomalies de l'action de l'insuline ou insulino-résistance.

L'altération de la sécrétion de l'insuline chez le patient atteint de diabète de type 2 est due à un dysfonctionnement de la cellule beta qui survient plus généralement chez des individus génétiquement prédisposés. Cette altération est caractérisée par une diminution progressive de la sécrétion d'insuline jusqu'à devenir insuffisante pour normaliser la glycémie.

Cette altération est à la fois qualitative avec une perte du pic précoce qui inhibe la production hépatique de glucose (et qui par conséquent provoquera une hyperglycémie postprandiale) mais également quantitative, avec une perte de la masse des cellules bêta qui va conduire à une diminution progressive et inexorable de la masse des cellules et finira donc par provoquer une insulino-pénie progressive.

L'autre mécanisme qu'est l'insulino-résistance (certainement d'origine génétique mais surtout lié à l'obésité et au mode de vie sédentaire), se caractérise par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles.

Contrairement à l'altération, l'insulino-résistance n'est pas un défaut de « sécrétion » ou de « fonctionnement » des cellules bêta, mais est responsable d'une diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles.

Si l'on observe les effets sur les organes / tissus cibles :

- Au niveau du tissu adipeux, l'adipocyte sera moins sensible à l'activité antilipolytique de l'insuline et conduira donc à une augmentation de la lipolyse adipocytaire et des acides gras libres circulants
- Au niveau du muscle, les acides gras libres circulants provenant d'un excès de graisse viscérale vont empêcher la translocation des récepteurs GLUT4 et la captation du glucose par le muscle
- Au niveau du foie, cela va se traduire par une incapacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose à jeun et en postprandial

En compensation de tout cela, l'organisme va augmenter la sécrétion d'insuline par les cellules bêta (aussi appelé hyperinsulinisme) et provoquera à long terme l'épuisement des cellules bêta.

#### **4. Diagnostic et dépistage**

Il est crucial de pouvoir diagnostiquer rapidement le diabète pour limiter au maximum la survenue de complications potentielles. En effet, la prise en charge précoce associée à une éducation sur la pathologie, permettra d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter les impacts à long terme.

- *Diabète de type 1 :*

Bien qu'il puisse survenir à tout âge, le diabète de type 1 est généralement diagnostiqué chez des individus plus jeunes [21].

Les symptômes typiques qui vont orienter le diagnostic sont appelé la « triade diabétique » :

- Polyurie : augmentation de la miction
- Polydipsie : soif excessive
- Perte de poids inexplicée

Tous ces symptômes (on peut aussi ajouter parfois une acidocétose diabétique [22]) orientent le diagnostic et dans le cas d'une suspicion de DT1 doivent conduire à la réalisation d'une GAJ.

Un résultat supérieur ou égal à 7,0 mmol/L lors de la prise de sang ainsi qu'une HbA1c supérieure à 6,5% sont indicatifs d'un diabète [23].

Il existe également des tests complémentaires comme la recherche des anticorps anti-cellule des ilots de Langerhans (anti-GAD65 ou anti-insuline) peuvent renforcer le diagnostic en montrant une origine auto-immune [24].

Comme évoqué précédemment, l'arrivée de nouvelles thérapies telles que Tzielid (Teplizumab) permettant de retarder l'apparition du diabète de type 1 vont obligatoirement conduire à revoir la politique de dépistage du diabète de type 1 qui aujourd'hui n'est clairement pas la priorité des autorités de santé.

- *Diabète de type 2 :*

Contrairement au diabète de type 1, le DT2 se développe le plus souvent chez les adultes, bien qu'en raison de l'épidémie d'obésité [25] le diagnostic se fait de plus en plus chez les jeunes.

Toujours en opposition au diabète de type 1, les symptômes peuvent être beaucoup plus subtiles, voir absent au début de la pathologie, ce qui complexifie parfois la prise en charge des patients qui ne se rendent pas forcément compte de la gravité de la pathologie ainsi que des risques de complications associés.

Le dépistage du DT2 est recommandé pour les individus à risques, tels que ceux ayant une surcharge pondérale, une histoire familiale de diabète ou encore une origine ethnique à risque [26].

Tout comme pour le DT1, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7,0 mmol/L ou une HbA1c supérieure à 6,5% confirment le diagnostic [23]. Pour cela un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut également être utilisé (après ingestion de 75g de glucose, une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L à 2 heures confirme le diagnostic) [23].

## 5. Complications

Quel que soit le type de diabète, l'hyperglycémie chronique provoquée par ce dernier entrainera au long cours des complications de différents types (notamment chroniques, aiguës...).

En effet, cette hyperglycémie va entrainer une altération des vaisseaux sanguins, à l'origine de nombreuses complications (cela est fonction du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition, d'où l'importance de la prise en charge précoce !)

Nous allons donc dans cette partie étudier les complications, qui peuvent se définir de la façon suivante :

- Les complications chroniques : qui comprennent les complications micro et macrovasculaires
  - Les complications aiguës : comprenant celles liées au diabète (acidocétose, coma..) et celles liées au traitement (hypoglycémies...)
  - Les autres complications : pathologies associées, cancer, démence...
- *Les complications chroniques du diabète :*

Selon la taille des vaisseaux atteints, il existe 2 types de complications :

- Les complications dites « microvasculaires » (ou microangiopathie diabétique) qui vont toucher les petits vaisseaux et les capillaires de nombreux organes, mais plus particulièrement la rétine, le rein et le système nerveux périphérique
- Les complications dites « macrovasculaires » (ou macroangiopathie diabétique) qui vont toucher les gros vaisseaux et qui sont de nature athéromateuse (l'hyperglycémie est un facteur de risque d'athérome)(vont provoquer des AVC, IMD, AOMI...)
- Une complication particulière, le « pied diabétique », est au croisement des complications microvasculaires et macrovasculaires et peut aboutir jusqu'à l'amputation du pied du patient

Il est important d'avoir en tête que toutes ces complications chroniques du diabète sont sévères et fortement invalidantes pour le patient, voir fatales. Il est donc nécessaire de sensibiliser le patient et de l'accompagner au mieux pour limiter au maximum la survenue.

✓ *Complications microvasculaires :*

Contrairement à la macroangiopathie, l'atteinte des tout petits vaisseaux est spécifique du diabète, quel qu'en soit le type. En d'autres termes, le facteur principal dans la survenue des lésions est le taux élevé de glucose.

La physiopathologie de la microangiopathie est complexe, l'excès de glucose dans les artérioles et les capillaires artériels vont entraîner une accumulation de composés ayant fixé du glucose de façon irréversible. Ces composés vont ralentir le flux sanguin et perturber les échanges entre le sang et les tissus.

La survenue des lésions est fonction du temps et de l'équilibre glycémique, en général, il faut au moins 5 ans d'hyperglycémie chronique pour voir apparaître les premières lésions cliniquement significatives. Comme nous l'avons évoqué, même si cela touche tous les petits vaisseaux, les conséquences sont plus importantes au niveau de la rétine, des glomérules rénaux et des nerfs périphériques.

Ce qui va nous conduire à l'apparition des complications suivantes :

La **rétinopathie diabétique**, qui évolue silencieusement pendant de nombreuses années et peut conduire à la cécité (5<sup>ème</sup> cause de cécité et de malvoyance en Europe de l'Ouest [27]). Cette complication provient de 2 processus, l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux ainsi qu'une occlusion pouvant conduire à un œdème ainsi qu'une ischémie.

Il est donc très important de sensibiliser le patient à être rigoureux notamment sur le suivi ophtalmologique, malgré une complication qui peut être totalement sans symptômes pendant un certain temps.

La **néphropathie diabétique**, qui est liée à l'atteinte des capillaires glomérulaires, et qui peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique (risque d'autant plus élevé que le sujet est âgé ou avec une hypertension artérielle [28]). La physiopathologie de cette complication est complexe, elle va entraîner une augmentation de la pression dans les capillaires glomérulaires (entraînant d'abord une augmentation du DFG), puis la membrane basale des glomérules va s'épaissir au fil du temps, laissant passer de plus en plus d'albumine, enfin, petit à petit, les glomérules se sclérosent et la filtration

glomérulaire s'abaisse jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale nécessitant la mise sous dialyse ou la transplantation.

Cette complication était en 2011 la 2<sup>ème</sup> cause de mise en dialyse en France [29] et la 1<sup>ère</sup> cause d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux avec 25 à 50% des patients diabétiques qui arrivent au stade d'insuffisance rénale terminale.

Une fois de plus, il est donc important de sensibiliser sur l'importance de la prévention (avec notamment un dépistage obligatoire 1 fois par an via dosage de la créatininémie et de l'albuminurie).

La **neuropathie diabétique**, complication très fréquente, dont les manifestations cliniques sont tardives, avec une prévalence assez variable, on peut retenir qu'elle concerne 50% des patients diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

On en distingue deux grands types :

- Neuropathie périphérique : liée à l'atteinte des nerfs périphériques qui commandent la motricité volontaire et la sensibilité
- Neuropathie autonome : liée à l'atteinte des nerfs du système nerveux végétatif qui commandent le fonctionnement des différents organes dont il est impossible d'intervenir volontairement

Le dépistage se fait par un examen neurologique systématique tous les 3-4 mois par le médecin généraliste ou le diabétologue en réalisant un interrogatoire ainsi qu'un test au monofilament.

✓ *Complications macrovasculaires :*

Avant de détailler les complications macrovasculaires du diabète, il est important d'avoir en tête que le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire parmi d'autres. Ces facteurs de risque cardiovasculaires augmentent le risque d'avoir une maladie cardiovasculaire liée à la formation de plaques d'athérome sur les parois des artères.

La plaque d'athérome est le résultat d'une réaction inflammatoire, conséquence de l'infiltration du cholestérol dans la paroi artérielle. L'hyperglycémie chronique fragilise la paroi interne des artères (endothélium) et favorise le développement de la plaque d'athérome, de plus, des protéines enrichies en sucres se déposent sur les parois artérielles et participent au dépôt athéromateux.

Les différentes complications qui vont découler de cela sont :

**L'ischémie myocardique**, atteinte coronaire qui est plus fréquente chez le patient diabétique, son pronostic est également plus mauvais chez le patient diabétique. L'ischémie est souvent silencieuse, ce qui implique de faire preuve d'une grande prudence en cas de symptômes tels que la gêne digestive, douleurs dorsales, dyspnée d'effort...

**Les accidents vasculaires cérébraux** sont également plus fréquents chez les patients diabétiques, en 2013, près de 17 200 patients diabétiques ont été hospitalisés pour un AVC, soit 1,6 fois plus que dans la population non diabétique [30].

**L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs**, correspond quant à elle à l'obstruction plus ou moins totale des artères des membres inférieures (classiquement révélée par des douleurs à type de crampes survenant à l'effort et cédant au repos). Une fois de plus, les patients diabétiques sont plus sujets à ce type de complications avec environ 4 à 6 fois plus d'artérites des membres inférieurs chez les patients diabétiques [31]. Cette complication peut également conduire à une amputation (souvent lié à une gangrène due à une nécrose ischémique), il faut donc faire preuve d'une grande prudence et sensibiliser les patients sur le sujet.

En résumé, toutes ces complications cardiovasculaires doivent être recherchées à chaque consultation (tous les 3-4 mois), l'examen d'un patient diabétique doit comporter systématiquement [32] :

- Interrogatoire, à la recherche d'angor, de dyspnée, d'une claudication intermittente, d'un accident cérébral ischémique
- La palpation des pouls pédieux et tibiaux postérieurs à la recherche d'une AOMI
- L'auscultation vasculaire
- La prise de tension artérielle, à la recherche d'une hypo ou hypertension artérielle

Un ECG de repos doit être également réalisé une fois par an, à la recherche d'une ischémie myocardique [32].

Un bilan lipidique doit être également réalisé une fois par an chez le sujet diabétique de type 2 [32] :

- Mesure du cholestérol total
- Mesure du HDL et LDL cholestérol
- Triglycérides

Pour prévenir ou ralentir la progression de ces complications (en plus des mesures hygiéno-diététiques), le traitement pourra comporter (en plus des traitements pour la glycémie) :

- Un antihypertenseur en cas d'hypertension artérielle
- Une statine pour le cholestérol
- De l'aspirine en prévention du risque thromboembolique
- Un IEC si microalbuminurie

✓ *Le pied diabétique :*

Cette complication, particulièrement sévère sur la qualité et la durée de vie du patient, est à la croisée des complications micro et macrovasculaire. En effet, le pied diabétique est considéré comme la conséquence de l'association « neuropathie – artériopathie » et +/- une infection.

La perte de sensibilité liée à la neuropathie va entraîner une insensibilité, et la moindre ampoule, le moindre durillon, ongle mal coupé peuvent devenir des plaies chroniques, porte d'entrée aux infections et dont la cicatrisation est retardée en raison de l'artériopathie, ce qui est particulièrement grave puisque cela peut engendrer la gangrène et des amputations.

En France, en 2013, près de 20 500 patients diabétiques ont été hospitalisés pour plaie du pied, et près de 8000 pour amputation du membre inférieur (ce qui correspond respectivement à 5 et 7 fois plus que la population non diabétique) [33].

Pour pallier à cela, il est très important de sensibiliser le patient à l'auto-surveillance quotidienne et la surveillance médicale régulière des pieds doivent faire partie du suivi du patient diabétique.

On identifie 4 grands facteurs de risque de lésion du pied chez le patient diabétique :

- L'existence d'une neuropathie périphérique
- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- La présence de déformation(s) du pied
- Les antécédents d'ulcération et/ou d'amputation

La recherche de ces différents facteurs permet de déterminer la classe de risque auquel appartient le patient pour prendre des mesures de prévention adaptées.

- *Les complications aiguës du diabète :*

Les complications aiguës du diabète sont des complications métaboliques, considérées comme aiguës car pouvant s'installer rapidement, en quelques heures ou quelques jours (contrairement aux complications chroniques qui s'installent sur plusieurs années) et constituant une urgence thérapeutique.

Nous verrons dans cette partie que les complications aiguës peuvent être :

- Liées au diabète : l'acidocétose diabétique chez le DT1 et le DT2, le coma hyperosmolaire chez le DT2
- Liées au traitement du diabète : l'hypoglycémie chez le patient DT1 et DT2, l'acidose lactique chez le patient DT2 traité par biguanide

- ✓ *Complications liées au diabète :*

**L'acidocétose** est un désordre métabolique qui traduit la carence en insuline (absolue ou relative), cette complication met en jeu le pronostic vital.

Cette carence en insuline va favoriser :

- D'une part, la production hépatique de glucose, donc l'augmentation de la glycémie
- D'autre part, la lipolyse et la libération d'acides gras libres dans le sang, dont le métabolisme dans le foie produit des corps cétoniques

Ce qui, in fine, provoquera l'augmentation de la glycémie (qui au-delà de 1,8g/L sera responsable d'une glycosurie et entraînera elle-même une polyurie qui conduira à une déshydratation du patient) et entraînera également l'accumulation de corps cétoniques qui favorisera l'apparition d'une acidose (qui est responsable des troubles de la conscience).

Si le début de l'acidocétose est en général brutal chez l'enfant, la femme enceinte, la personne âgée ou lors de l'arrêt du fonctionnement d'une pompe à insuline, elle apparaît classiquement en quelques jours, précédée d'une phase de cétose simple (caractérisée par une haleine avec une odeur de pomme).

En l'absence de prise en charge, l'évolution se fait inexorablement vers la phase d'acidocétose qui se caractérisent par les signes suivants :

- Dyspnée dite de Kussmaul, ample et bruyante associée à une polypnée
- Troubles de la conscience d'intensité variable
- Déshydratation importante avec risque de collapsus cardiovasculaire

Cette complication justifie une hospitalisation urgente (parfois en service de réanimation si acidose majeure) et demande une réhydratation et une correction de la carence en insuline et de la glycémie (insulinothérapie en perfusion intra-veineuse à la seringue électrique).

**Le coma hyperosmolaire** est une complication aiguë à mortalité élevée car touche majoritairement des patients âgés diabétiques de type 2, contrairement à la précédente complication, la carence en insuline n'est pas au premier plan, il s'agit ici d'une déshydratation majeure extra et intra cellulaire. Cela est lié à l'hyperglycémie qui entraîne une glycosurie qui, par son pouvoir osmotique, entraîne avec elle de l'eau provenant du sang, cela provoque donc une hypovolémie et une déshydratation extracellulaire. Si cette perte d'eau n'est pas compensée par des apports hydriques, l'osmolarité sanguine augmente et attire l'eau des cellules entraînant donc cette déshydratation intracellulaire qui est responsable des troubles de la conscience, et parfois de troubles neurologiques.

Le coma hyperosmolaire est caractérisé par :

- Une déshydratation majeure
- Une hyperglycémie majeure supérieure à 6g/L et pouvant dépasser les 15g/L
- Une glycosurie importante
- Une cétonurie très modérée, voire absente

Le traitement est donc extrêmement urgent avec la mise en place d'une voie veineuse sûre pour réhydrater (car plusieurs litres de solutés doivent être apportés dans les 24 heures) et transfert en réanimation. L'insulinothérapie est importante mais doit être secondaire à la réhydratation qui est la priorité première.

✓ *Complications liées au traitement du diabète :*

**L'hypoglycémie** est la complication la plus fréquente chez le patient diabétique traité notamment par insuline, qui rappelons-le, est la seule hormone hypoglycémisante.

Des traitements peuvent donc provoquer des hypoglycémies :

- L'insuline apportée par voie exogène (toujours présente dans le traitement du diabète de type 1 mais aussi à un certain stade du traitement du diabète de type 2)
- Les traitements dits « insulinosécréteurs » qui augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta, utilisés dans le traitement du patient diabétique de type 2 dont les cellules bêta sont encore fonctionnelles

Il n'existe pas de définition consensuelle quant au seuil de glycémie en deçà duquel on parle d'hypoglycémie :

- Pour l'**OMS** : le seuil définissant l'hypoglycémie est une glycémie inférieure ou égale à 0,54 g/L
- Pour l'**ADA** : le seuil est défini si la glycémie est inférieure ou égale à 0,7 g/L
- Pour l'**EMA** : même seuil que pour l'ADA pour définir l'hypoglycémie, et qui est utilisé comme seuil dans les essais cliniques [34]
- Pour la **SFE** en France : le seuil est déterminé si glycémie de 0,6g/L

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie sont de 2 types :

- Adrénergiques : tachycardie, palpitations, pâleurs, sueurs, nausée, anxiété, tremblements...
- Neuroglucopéniques : correspond à la carence cérébrale en glucose, se caractérisent par une dysfonction focale ou généralisée du système nerveux

Si l'on revient à la définition du seuil des hypoglycémies, l'EMA recommande d'utiliser les définitions suivantes [34] :

- Hypoglycémie sévère : tout événement ayant nécessité l'intervention d'une tierce personne pour administrer au patient du sucre ou toute autre mesure corrective
- Hypoglycémie symptomatique, documentée : symptômes mesurés avec une glycémie inférieure ou égale à 0,7g/L
- Hypoglycémie asymptomatique : glycémie inférieure ou égale à 0,7g/L non accompagnée de symptômes ou signes cliniques

L'ADA ajoute à ces 3 définitions [35] :

- L'hypoglycémie symptomatique probable : absence de mesure de glycémie mais présence de symptômes présumés être causés par une glycémie inférieure ou égale à 0,7g/L
- La pseudo hypoglycémie : personne qui décrit les symptômes de l'hypoglycémie alors que sa glycémie mesurée reste supérieure à 0,7g/L mais proche de ce seuil.

Il est donc important de bien connaître les origines de ces hypoglycémies et de sensibiliser le patient et son entourage sur la conduite à tenir pour y remédier, c'est-à-dire de pratiquer le resucrage, arrêter l'activité en cause et en cas de trouble de la conscience, injection sous cutanée de glucagon voire perfusion intraveineuse de glucose.

✓ *Autres complications du diabète :*

Les patients diabétiques présentent très souvent des pathologies autres que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, venant s'ajouter aux complications chroniques, perturber le contrôle du diabète, voire aggraver son pronostic.

Dans ses recommandations de 2014, l'ADA a identifié 9 pathologies fréquemment associées au diabète et auxquelles il faut être particulièrement vigilant :

- Cancer
- Troubles cognitifs
- Dépression
- Stéatose hépatique
- Fractures
- Testostéronémie basse chez l'homme
- Apnée du sommeil
- Parodontite

Les **infections bucco-dentaires** sont fréquentes chez les sujets diabétiques [36], avec 3 principales types de lésions :

- La carie dentaire
- La gingivite

- La parodontite : qui peut influencer sur l'équilibre glycémique en induisant une insulino-résistance (via la production de cytokines et l'amplification de la capacité des macrophages à répondre aux AGE)

**Les fractures** osseuses sont des complications fréquentes du diabète, en particulier du diabète de type 1.

En effet, chez le patient DT1, le risque de fracture de hanche est 6 fois plus important qu'en l'absence de diabète.

Chez le patient DT2, le risque de fracture de hanche est 1,7 fois plus important qu'en l'absence de diabète.

Ce risque est par ailleurs parfois lié au traitement, dû au fait du risque hypoglycémique de certains médicaments pouvant provoquer des chutes, notamment chez les personnes âgées.

**Les cancers** sont également plus à risque de se développer chez les patients atteints de diabète, notamment l'association diabète de type 2 et cancer est sans doute en grande partie liée à la présence de nombreux facteurs de risques communs tels que l'âge, l'obésité, les habitudes alimentaires, la sédentarité [37].

Néanmoins, un lien direct entre diabète et cancer n'est pas exclu, même si les mécanismes de genèse de la tumeur sont hypothétiques.

**La démence** est également une complication qui peut être associée au diabète et qui augmente avec l'âge : elle touche 8% des patients entre 65 et 74 ans et 18,3% des plus de 75 ans.

En conclusion pour cette partie, il faut donc avoir en tête que l'enjeu principal face à un patient diabétique est de réussir à prévenir au maximum l'apparition de ces complications, car un diabète mal géré nuit progressivement à tous les organes vitaux du patient.

## **II. Prise en charge de la pathologie**

Nous avons pu le voir au cours des précédentes parties, le diabète est une pathologie complexe avec un nombre important de paramètres à prendre en compte pour le traiter de façon efficace et pour réduire au maximum la survenue des complications.

Pour cela, les sociétés savantes et les autorités ont mis en place des stratégies thérapeutiques avec des arbres décisionnels permettant aux professionnels de santé de s'y retrouver parmi le volume important de traitements possibles et également sur le suivi et le dépistage des patients.

Cependant, en France, les recommandations de la HAS datent de 2013 (malgré un projet de refonte de ces dernières) et ne sont plus forcément d'actualité à la vue de l'évolution des traitements existants (insulines de nouvelles générations, nouvelles classes thérapeutiques...). C'est pourquoi il est important de prendre en considération les recommandations européennes et internationales, notamment provenant de l'EASD et de l'ADA qui vont faire des mises à jour plus régulières.

La majorité des recommandations se font sur le diabète de type 2, sur lequel on observe plus de diversité sur les traitements, que pour le diabète de type 1 qui lui est directement traité par la mise sous insuline.

### **1. Traitements non médicamenteux**

Avant tout traitement médicamenteux (hors patients diabétiques de type 1 qui doivent être mis sous insuline dès le diagnostic), il est impératif de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques avant tout traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge même lorsqu'un traitement médicamenteux est indiqué.

Ces mesures reposent principalement sur trois piliers :

- L'activité physique (très importante chez le patient sédentaire)
- Le régime alimentaire
- L'éducation thérapeutique

**L'activité physique** doit être régulière, d'une intensité suffisante et adaptée au mode de vie du patient. Elle contribue à diminuer la glycémie car le muscle consomme du glucose au cours de l'effort, mais également après l'effort, pour reconstituer le stock de glycogène musculaire [38].

Pour tous les patients diabétiques, une activité physique de 3 heures par semaine au moins (au mieux 45 minutes par jour) est recommandée.

**Le régime alimentaire** doit être équilibré pour tous les patients diabétiques :

- Pour favoriser un meilleur équilibre nutritionnel, les apports caloriques et notamment glucidiques doivent être répartis en 3 repas et/ou collations par jour
- Les glucides doivent représenter 50 à 55% de l'apport calorique total, tout en favorisant les glucides complexes et les fibres (légumes), et en diminuant la consommation de sucres dits « raffinés » qui provoquent des pics hyperglycémiques
- Les lipides doivent représenter 30 à 35% de l'apport calorique, avec réduction des apports en acides gras saturés athérogènes
- La ration protidique doit être normale (10 à 20% de l'apport calorique), sauf en cas d'insuffisance rénale où elle doit être diminuée
- Enfin, les erreurs alimentaires qualitatives doivent être corrigées (suppression des sodas et jus de fruits, diminution consommation alcool) et suppression du grignotage entre les repas
- Le régime doit être expliqué au patient et non distribué sous forme de feuille standardisée, il doit être adapté aux habitudes alimentaires du patient
- Importance également de faire le choix d'aliments avec l'index glycémique le plus bas possible pour limiter l'ampleur des épisodes hyperglycémiques post-prandiaux

**L'éducation thérapeutique** est également un volet fondamental de la prise en charge de tout patient diabétique. Elle doit être mise en œuvre dès la découverte du diabète par des professionnels de santé (médecins ou paramédicaux formés à cette activité). Elle s'inscrit dans le parcours du patient, avec une prise en charge possible dans le cadre des programmes autorisés par les ARS [39]. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de permettre au malade chronique de gérer de manière optimale sa vie avec la maladie.

## 2. Traitements médicamenteux

Il existe un grand nombre de traitements médicamenteux pour le diabète, avec notamment ceux administrés par voie orale (réservés à la prise en charge du diabète de type 2 ou injectable (pour la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 nécessitant une insulinothérapie).

- *Les antidiabétiques oraux :*

Les antidiabétiques oraux diffèrent par leur mode d'action, leurs contre-indications et leurs effets indésirables. Ces différents facteurs seront déterminants dans le choix de la classe thérapeutique pour normaliser la glycémie.

A ce jour il y a 6 classes thérapeutiques d'antidiabétiques oraux :

- ✓ **Biguanides (Metformine) :**

La metformine permet de réduire la glycémie basale et la glycémie post-prandiale par l'intermédiaire de 3 mécanismes :

- Au niveau hépatique : la metformine diminue la production de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse
- Au niveau musculaire : la metformine augmente la sensibilité à l'insuline en favorisant la captation et l'utilisation du glucose
- Au niveau intestinal : la metformine retarde l'absorption du glucose

Cette molécule ne stimulant pas la sécrétion d'insuline par le pancréas, elle n'entraîne donc pas de risque d'hypoglycémie.

2 médicaments sont très représentés :

- Glucophage® : indiqué chez l'adulte en monothérapie ou en association avec d'autres ADO ou avec l'insuline (traitement du diabète de type 2 en particulier en cas de surcharge pondérale)
- Stagid® : indiqué chez l'adulte en monothérapie ou en association avec l'insuline

✓ **Sulfamides hypoglycémiantes :**

Les sulfamides hypoglycémiantes agissent en se liant à un récepteur spécifique sur la membrane des cellules bêta (sans entrer dans la cellule) et ont provoquer une augmentation de la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas. Ils stimulent la sécrétion basale d'insuline (à jeun) et potentialisent l'insulinosécrétion induite par le glucose (en période post-prandiale). Du fait de leur mécanisme d'action, un risque hypoglycémique existe.

Les principaux sulfamides hypoglycémiantes sur le marché sont :

- Glibenclamide (Daonil®)
- Glipizide (Glibenese®, Minidiab®)
- Glimépiride (Amarel®)
- Gliclazide (Diamicron® LM)
- Glipizide LP (Ozidia®)

✓ **Glinides :**

Les glinides sont des antidiabétiques oraux apparentées aux sulfamides hypoglycémiantes, ils représentent une classe thérapeutique à part d'insulinosécréteurs n'appartenant pas à la classe des sulfamides.

Ils agissent directement sur la cellule bêta, en se liant au récepteur SUR (même récepteur que celui des sulfamides hypoglycémiantes, mais au niveau d'un site différent). La particularité des glinides par rapport aux sulfamides est leur action rapide et de courte durée adapté au contrôle des glycémies post-prandiales. Il n'existe en France qu'un seul glinide commercialisé : le repaglinide (Novonorm®).

✓ **Inhibiteurs des alpha-glucosidases :**

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent en inhibant de manière compétitive les alpha-glucosidases intestinales au niveau de la bordure de la brosse de l'intestin. Cela permet donc de retarder l'absorption des glucides et de diminuer les glycémies post-prandiales (pas d'action sur la sécrétion d'insuline donc pas de risque hypoglycémique et n'entraîne pas de prise de poids)

Seules deux molécules sont commercialisées en France :

- Acarbose (Glucor®)
- Miglitol (Diastabol®)

✓ **Gliptines (inhibiteurs de la DPP4) :**

Les gliptines font partie des incrétinomimétiques qui, comme le nom de la classe l'indique, miment l'effet des incrétones. Ils vont se lier à la DPP-4 et empêcher son action de dégradation des incrétones, de ce fait, les concentrations circulantes des incrétones actives augmentent ce qui permet de maintenir leur activité sur la stimulation de la sécrétion d'insuline.

Trois molécules sont commercialisées en France :

- Sitagliptine (Januvia®, Xelevia®)
- Vildagliptine (Galvus®, Jalra®)
- Saxagliptine (Onglyza®)

✓ **Inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 :**

Les « gliflozines » agissent en inhibant le co-transporteur SGLT2, co-transporteur de réabsorption du glucose et du sodium (Na<sup>+</sup>) dans le tube contourné proximal. Il s'agit d'une classe thérapeutique assez récente en France (moins de 2 ans).

Les patients diabétiques de type 2 exprimant un nombre plus important de SGLT2 que les sujets non diabétiques, la réabsorption du glucose au niveau rénal est augmentée chez les diabétiques de type 2, ce qui contribue à auto-aggraver l'hyperglycémie.

L'inhibition sélective des SGLT2 entraîne donc une inhibition de la réabsorption rénale du glucose. Le glucose est donc davantage éliminé dans les urines et la glycémie baisse.

A date, deux molécules sont commercialisées en France :

- Dapagliflozine (Forxiga®)
- Empagliflozine (Jardiance)

- *Les antidiabétiques injectables :*

Les antidiabétiques injectables comprennent les analogues du GLP-1 (famille des incrétinomimétiques) ainsi que les insulines.

**Les analogues du GLP-1** agissent en augmentant la sécrétion d'insuline et en inhibant la sécrétion de glucagon de façon glucodépendante (mécanisme d'action similaire aux inhibiteurs de la DPP-4) et n'entraîneront donc pas d'hypoglycémies lorsqu'ils sont utilisés seuls. De plus, ils ont des actions extra-pancréatiques ayant un effet favorable sur le poids.

Il existe actuellement de nombreux analogues de GLP-1 sur le marché, pouvant être injecté une fois par semaine (Ozempic® / Trulicity®) ou une fois par jour (Victoza®). De nouvelles molécules dans cette classe thérapeutique sont en cours de développement, nous les verrons dans la prochaine partie.

**Les insulines** ont un effet important sur la réduction de l'HbA1c, puisque l'insuline est une hormone hypoglycémisante. Selon l'ADA, leur effet hypoglycémiant est le plus important, néanmoins à mettre en lumière avec la survenue d'hypoglycémie et une potentielle prise de poids, effet secondaire le plus fréquent et redouté des insulines. Il existe différents types d'insulines, les insulines à action rapide (principalement à administrer au moment des repas) et les insulines à action lente que l'on peut coupler dans le cadre d'un traitement de type basal bolus pour un patient diabétique de type 2 (obligatoire pour le patient diabétique de type 1 ne sécrétant plus du tout d'insuline).

Au sein de ces insulines, notamment les insulines à action lente, il existe de nouvelles insulines dites de « dernière génération » permettant une libération plus longue et prolongée de l'insuline au cours de la journée (notamment l'insuline degludec Tresiba® commercialisée par NovoNordisk ou encore l'insuline glargine Toujeo® commercialisée par Sanofi)

Pour « simplifier » le choix dans tous ces traitements, il existe depuis 2013 une stratégie médicamenteuse sur le contrôle glycémique du diabète de type 2 mis en place par la HAS qui permet de mieux appréhender l'étendue des traitements et comment les associer pour une prise en charge efficace du patient diabétique de type 2 [38].

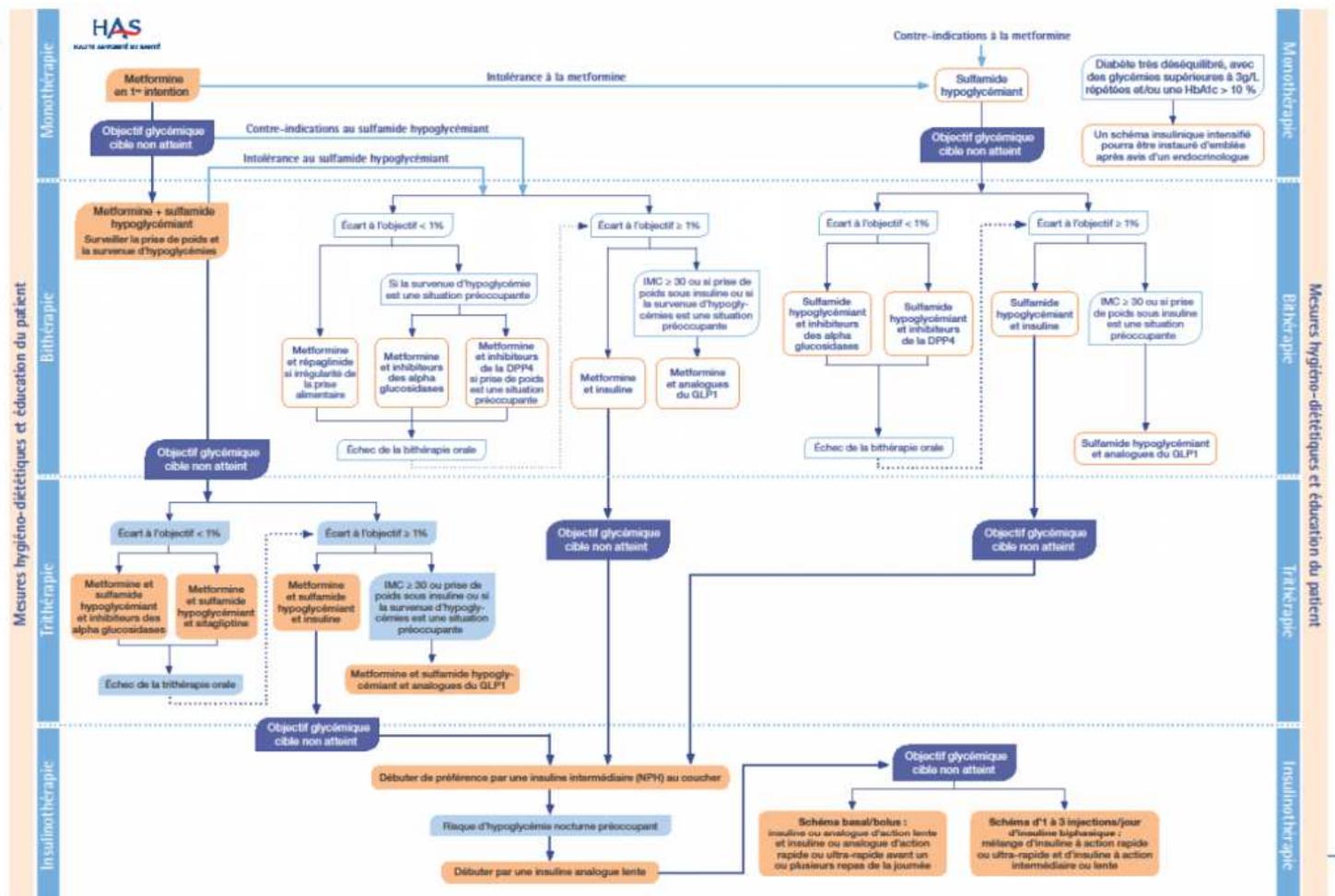


Figure : Algorithme de décision pour la prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2

### 3. Et demain ?

Malgré un grand nombre de molécules et de classes thérapeutiques disponibles, il existe de nombreuses molécules en cours de développement, voir quasiment sur le marché pouvant contribuer à améliorer la qualité de vie des patients, voire de changer le paradigme de la prise en charge des patients diabétiques, autant de type 1 que de type 2.

Nous allons voir dans cette partie comment ces molécules peuvent provoquer un tournant dans la prise en charge des patients diabétiques.

- *L'insuline hebdomadaire :*

Le traitement actuel consistant à s'injecter de l'insuline est considéré par les patients comme une contrainte, en effet, pour un schéma basal-bolus, un patient diabétique peut se faire jusqu'à 4 injections par jour (1 injection d'insuline à action lente et 3 injections d'insuline rapide au moment des repas).

C'est pourquoi des entreprises pharmaceutiques ont lancés divers programmes de R&D pour palier à cette problématique et proposer une insuline pouvant s'administrer une fois par semaine (à l'image de ce qui est fait pour les analogues de GLP-1 à injection hebdomadaire).

A l'heure actuelle, seul NovoNordisk a annoncé des résultats probants [40] concernant son insuline dite « weekly » Icodec® pour laquelle une demande d'enregistrement auprès des autorités de santé européennes devrait être faite dans les mois à venir.

Il s'agit ici clairement d'une probable révolution dans le monde des patients traités sous insuline de façon quotidienne, qui pourraient voir leur nombre d'injections diminuer de façon considérable.

- *Double agoniste des récepteurs GLP-1 / GIP :*

Une nouvelle classe thérapeutique basée sur un mécanisme d'action double est en train de voir le jour et devrait arriver sur le marché français sous peu.

En effet, le tirzepatide (nom commercial Mounjaro®) développé par le laboratoire américain Eli Lilly va également prendre une place importante dans le traitement des patients diabétiques de type 2.

Son mécanisme d'action double [41], agissant à la fois comme agoniste des récepteurs du peptide-1 glucagon like (GLP-1) et du glucagon permet d'augmenter la sécrétion d'insuline, de diminuer la sécrétion du glucagon postprandial et ralentit la vidange gastrique. Ces effets combinés permettent de réguler la glycémie chez les patients diabétiques mais pas que.

En effet, en plus d'avoir démontré une efficacité supérieure sur la réduction de l'HbA1c dans le diabète de type 2 par rapport à des analogues du GLP-1, le tirzepatide a démontré une perte de poids significativement plus importante avec des effets indésirables similaires [42].

Déjà commercialisé aux Etats Unis, le tirzepatide a obtenu le 15 septembre 2022 son AMM européenne, dans l'attente de sa commercialisation dans l'UE.

Cette nouvelle molécule représente une avancée prometteuse dans le diabète de type 2 de par son mécanisme d'action unique combinant les effets de deux hormones, offrant une nouvelle approche pour le contrôle glycémique et la perte de poids chez les patients diabétiques.

- *Immunothérapie et diabète de type 1 :*

Le diabète de type 1 a longtemps été considéré comme « délaissé » au niveau de la recherche clinique, dans la mesure où le seul traitement possible est l'insulinothérapie.

Cependant, le 27 avril 2023, Sanofi annonce l'acquisition de la société américaine ProventionBio [43], propriétaire de la molécule teplizumab (Tzielid®), premier traitement approuvé [44] (en novembre 2022 par la FDA) permettant de retarder l'apparition de la phase 3 (phase à laquelle les symptômes cliniques se manifestent) du diabète de type 1.

Le Teplizumab est un anticorps monoclonal développé pour le traitement et la prévention du diabète de type 1, il va cibler spécifiquement les lymphocytes TCD3, qui jouent un rôle clé dans la destruction auto-immune des cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas. En se liant spécifiquement, le teplizumab va donc modérer l'activité de ces lymphocytes, permettant de retarder la dégradation des cellules bêta [45]. Les études cliniques ont démontré un « retard » moyen d'apparition de 2 ans de la maladie par rapport au groupe placebo, ce qui en termes de gain de qualité de vie et de coût à la société représente un gain très important.

Maintenant, ce nouveau paradigme amène avec lui son lot de questions notamment sur le dépistage du diabète de type 1, qui dépister ? quand dépister ? Ces questions sont en train d'être discutées, mais malgré cela l'ADA a mis à jour son « Standards of Care in Diabètes – 2023 » en y incluant le teplizumab comme option thérapeutique pour le patient DT1, preuve de l'évolution des pratiques.

De plus, une étude récente (pour laquelle les résultats ne sont pas encore publiés) évalue l'efficacité de teplizumab chez des patients diabétiques de type 1 diagnostiqués récemment sur le maintien de la fonction des cellules bêta.

Si les résultats sont positifs, nous serions en mesure d'ajouter une nouvelle option thérapeutique chez les patients diabétiques de type 1 avec une molécule pouvant « inverser » le cours de la maladie.

Le teplizumab offre donc une nouvelle approche prometteuse pour retarder ou prévenir l'apparition du diabète de type 1 chez les individus à haut risque. Son mécanisme d'action unique, axé sur la modulation de la réponse immunitaire, représente une avancée significative dans le domaine du diabète auto-immun.

- *Autres innovations thérapeutiques :*

Il existe également d'autres thérapeutiques à des stades plus précoces qui pourront demain faire évoluer la prise en charge.

**Les triple agonistes** des récepteurs du GLP-1, GIP et du glucagon avec une molécule qui a montré un profil de sécurité suffisant en phase 1b pour passer en phase 2 [46]. Au vu de l'efficacité des « simples » agonistes du GLP-1 en pratique clinique, de l'efficacité démontrée comme étant encore meilleures du tirzepatide (double agoniste GLP-1 / GIP), on peut imaginer qu'un triple agoniste soit encore plus performant et améliore la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

**Les agonistes des récepteurs du GLP-1** sous forme orale sont également une innovation importante, pas tant sur l'évolution de la classe thérapeutique, puisqu'il s'agit d'une molécule déjà utilisée sous forme injectable.

En effet, la forme orale offre l'avantage de la commodité par rapport aux injections permettant d'améliorer l'observance des patients (avec la même efficacité [47]).

Il existe aujourd'hui un seul agoniste du GLP-1 par voie orale commercialisé en France : Rybelsus® (sémaglutide) de chez NovoNordisk.

### **III. Les innovations technologiques améliorant la prise en charge du patient**

Nous l'avons vu dans les parties précédentes, la prise en charge du diabète a connu de nombreuses évolutions au cours des dernières décennies, première en date, l'introduction de l'insuline dans les années 1920 [48].

Toutefois, bien que des révolutions aient été opérées sur la partie médicamenteuse et que d'autres sont à venir dans les prochaines années, la technologie du 21<sup>ème</sup> siècle promet des avancées sans précédents pour la prise en charge des patients diabétiques.

L'intégration des nouvelles technologies, de l'intelligence artificielle, des dispositifs médicaux connectés offrent désormais de nouvelles opportunités inédites pour une prise en charge personnalisée et optimisée des patients.

Ces innovations permettent non seulement d'améliorer la surveillance glycémique (appareil de MCG...), d'apporter des outils d'éducation thérapeutique, de suivi à distance et d'aide à la décision pour les professionnels de santé [49].

L'utilisation des applications mobiles, par exemple, a prouvé son efficacité dans l'auto-surveillance et la régulation de la glycémie, réduisant ainsi le risque de complications à long terme [50].

Cependant, l'arrivée de toutes ces innovations / technologies va également générer un grand nombre de questions sur :

- Comment assurer la mise à disposition au plus grand nombre ?
- Peut-on les coupler à des médicaments pour améliorer l'observance / efficacité ?
- Comment accompagner les patients et professionnels de santé sur leur utilisation ?

Nous allons donc étudier dans cette partie quelles sont ces innovations technologiques l'apport de ces dernières aux patients vivant avec un diabète.

## 1. Systèmes de surveillance de la glycémie

La prise en charge du diabète repose en grande partie sur la capacité des patients à effectuer la surveillance de leur glycémie pour adapter en conséquence le traitement ou encore l'alimentation.

Historiquement, cette surveillance de la glycémie était basée sur des méthodes invasives, nécessitant des prélèvements sanguins fréquents.

Cependant, au fil du temps, les évolutions technologiques ont permis de faire évoluer radicalement la manière dont les patients diabétiques suivent leur glycémie.

Dans les années 1970 et 1980, une première révolution fut l'apparition des glucomètres traditionnels, qui nécessitaient une goutte de sang prélevée par une piqure au bout du doigt [51].

Ces appareils aussi appelés « BGM » ont progressivement évolué avec de plus en plus de fonctionnalités intégrées, pour aller jusqu'à être associé à des applications mobiles. Mais malgré ces évolutions, le besoin régulier en mesure de glycémie obligeait les patients à se piquer le bout des doigts régulièrement, ce qui est douloureux et à terme peut provoquer des insensibilités sur le bout des doigts.

Il existe un grand nombre d'acteurs commercialisant des modèles de lecteur de glycémie avec notamment :

- Gamme OneTouch® commercialisée par LifeScan
- Gamme MyStar® commercialisée par Sanofi
- Gamme AccuCheck® commercialisée par Roche Diagnostics

Dans les années 2000 ont été introduits de nouveaux appareils dits de « Mesure en continu de la glycémie » permettant au patient (et pas que) de suivre en temps réel l'évolution de sa glycémie.

Cette technologie est basée sur des capteurs insérés sous la peau qui mesurent la glycémie interstitielle toutes les quelques minutes [52].

En plus de réduire la nécessité de faire des prélèvements réguliers, ces dispositifs ont permis d'avoir une meilleure vision des variations glycémiques tout au long de la journée (ce qui a d'ailleurs permis l'émergence de nouveaux paramètres de suivi de

la glycémie avec l'apparition du TIR, aussi appelé temps passé dans la cible suivant l'évolution de la glycémie sur une période dans un intervalle de glycémie cible).

De plus, ces dispositifs vont permettre aux patients de diminuer leurs épisodes d'hypo et d'hyperglycémie. En effet, grâce à la lecture en temps réel (disponible par exemple sur l'application FreeStyle Libre, leader du marché), les patients peuvent intervenir rapidement pour corriger des valeurs anormales, réduisant ainsi le risque d'événements hypoglycémiques sévères [53].

Les CGM fournissent également des informations sur la manière dont les facteurs tels que l'alimentation, l'activité physique ou le stress affectent la glycémie, permettant ainsi une meilleure gestion et planification [54].

La qualité de vie du patient est impactée très positivement par ces outils qui nécessitent moins de piqûres (le lecteur se change environ tous les 10-12 jours avec un système d'aplicateur indolore) mais qui sont également dotés de fonctions d'alerte informant les patients des écarts glycémiques.

Enfin, si l'on prend l'exemple du capteur FreeStyle® commercialisé par Abbott (leader sur le marché), il existe 3 applications mobiles associées :

- FreeStyle LibreLink : pour le patient
- FreeStyle LibreView : pour le médecin
- FreeStyle LibreLinkUp : pour les proches

Cet écosystème permet au médecin de mieux connaître les fluctuations de glycémie du patient et ainsi adapter le traitement et les conseils en conséquence, aux proches de mieux comprendre les fluctuations et d'être informés en cas d'hypoglycémie nécessitant une intervention.

L'évolution rapide de cette technologie et surtout l'intégration avec d'autres dispositifs tels que les pompes à insuline promettent encore de futures améliorations vers une prise en charge automatisée du diabète chez ces patients DT1 sous pompe [55].

Mais cet intérêt n'est pas réservé que pour les patients diabétiques de type 1, puisque les autorités de santé françaises ont décidé d'étendre le remboursement FreeStyle Libre 2 aux patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non intensifiée en 2023.

En conclusion, l'évolution des systèmes de surveillance de la glycémie a eu un impact profond sur la prise en charge du diabète.

Les patients bénéficient désormais d'outils plus précis, moins invasifs et plus intégrés pour gérer leur condition, conduisant à une meilleure qualité de vie.

## **2. Dispositifs et stylos connectés**

- *Pourquoi développer des dispositifs connectés ?*

Lorsqu'on s'intéresse à la prise en charge du diabète, et plus précisément à l'insulinothérapie, on se rend rapidement compte de la complexité pour les patients à suivre correctement leur traitement.

Si l'on dresse l'état des lieux des lieux des patients sous insuline, le constat n'est pas très bon, seul une faible proportion de patients atteint la cible d'HbA1c [56] en raison d'une gestion difficile de l'insulinothérapie et d'un manque d'observance [57] des patients :

- Schémas insuliniques complexes, en multi-injections
- Risque d'hypoglycémie
- Décision d'effectuer ou non l'injection repose sur la volonté du patient
- Mauvaise adhésion au traitement

La non-adhésion à l'insuline concerne 2/3 des patients diabétiques !

C'est donc un enjeu majeur qu'il faut adresser, notamment en identifiant les profils types de patients « non-observants » présentant les caractéristiques suivantes :

- Oubli d'injections d'insuline
- Erreur sur le type d'insuline injectée
- Peur des hypoglycémies
- Risque de surdosage
- Lassitude à la réalisation des injections

D'autres données viennent conforter le manque d'observance évident des patients, avec notamment 1/3 des patients qui manquent d'observance concernant les doses et horaires d'injection des insulines [58] avec toutes les conséquences liées : survenue de complications, hyperglycémies, augmentation de l'HbA1c, baisse du TIR...

Un comportement intentionnel de non-observance de la posologie est associé à des épisodes d'hypoglycémie et la diminution des doses est plus élevée chez les patients à risque d'hypoglycémie [57].

C'est pour cela que les DMs connectés peuvent contribuer à l'amélioration du contrôle glycémique, une meilleure adhésion au traitement en :

- Enregistrant et stockant les doses injectées
- Possibilité de surveiller les injections en temps réel

- *Quel intérêt pour ces dispositifs dans la prise en charge du patient ?*

Du point de vue du **professionnel de santé**, l'ajout d'un dispositif connecté peut permettre de résoudre les problématiques suivantes :

- Fossé entre adhésion autodéclarée du patient et adhésion réelle à son traitement
- Données incomplètes ou inexactes rapportées par le patient
- Sans données, difficulté pour l'ajustement du traitement et optimisation du contrôle glycémique

Du point de vue du **patient**, l'ajout d'un dispositif connecté peut être considéré si :

- Le patient se dit observant à son traitement alors que les chiffres indiquent le contraire
- Utilisation sub-optimale de l'insuline
- Autogestion du diabète difficile
- Besoin non satisfait concernant le soutien

Cela permettra donc d'avoir un dialogue ouvert, engagé et éclairé entre le professionnel de santé et son patient, d'améliorer la prise en charge du patient et permet de plus l'impliquer dans la gestion de son diabète, ce qui, in fine, va améliorer son observance.

- *Quels sont les dispositifs connectés sur le marché ?*

Actuellement, il existe 2 principaux types de dispositif disponible pour accompagner le patient sous insulinothérapie, les stylos connectés et capuchons connectés.

- ✓ *Les stylos connectés :*

Il s'agit ici des stylos à insuline réutilisable, avec notamment le stylo NovoPen® 6 commercialisé en France depuis avril 2022 par NovoNordisk.

Ce stylo possède les fonctionnalités suivantes :

- Mémoires de doses (nombre d'unités injectées)
- Enregistrement du temps écoulé depuis la dernière injection
- Enregistrement de l'historique des injections des 3 derniers mois
- Transmission de l'historique à un smartphone afin de conserver un journal d'injection personnel
- Réutilisable
- Pas d'affichage de la quantité d'insuline à injecter

La connectivité permet également de partager les données au professionnel de santé pour assurer le meilleur suivi pour le patient.

- ✓ *Les dispositifs médicaux connectés :*

Il existe plusieurs DMs connectés développés par différentes entreprises.

**Le Tempo®**, développé par Eli Lilly, en attente de commercialisation en France, possède les fonctionnalités suivantes :

- Enregistrement des doses d'insuline
- Enregistrement du type d'insuline
- Enregistrement de la date/heure de chaque injection
- Transmission de la date/heure des injections à une application compatible Tempo®
- Stockage des données dans l'application
- Non rechargeable

Ce DM n'est compatible qu'avec les stylos Tempo Pen de Eli Lilly et se connecte via le Bluetooth.

**Le Mallya®** développé par Roche et Sanofi et déjà commercialisé en France, présente les caractéristiques suivantes :

- Signal de fin d'injection
- Enregistrement de la dose sélectionnée
- Enregistrement de la date/heure de chaque injection
- Transmission de la date/heure des injections à une application mobile
- Mode autonome (sans application) pour signaler la fin des injections
- Charge complète : 2 heures
- Autonomie : 2 semaines

Ce DM n'est compatible qu'avec les stylos jetables NovoNordisk (Flexpen®), Lilly (Kwikpen®) et Sanofi (SoloStar®) et se connecte via Bluetooth.

**Le SoloSmart®** développé par Sanofi, prévu pour être commercialisé en France durant l'année 2023, présente les caractéristiques suivantes :

- Enregistrement des informations concernant la dose d'insuline injectée
- Enregistrement de l'heure et de la date de chaque injection
- Transmission des données via Bluetooth à une application mobile compatible
- Charge complète : 2 heures
- Autonomie : 1 semaine

Ce DM est exclusif à Sanofi et compatible uniquement avec les insulines Sanofi avec les stylos SoloStar® et DoubleStar®.

Ce qui est intéressant dans le lancement de ces nombreux dispositifs médicaux connectés est (au-delà de la simple collecte des données d'insuline) toute la notion de données qu'il y a autour et de la connectivité avec des applications tierces pour les exploiter afin d'améliorer la prise en charge du patient.

Il y a également, en plus de la partie données, une volonté de la part des industries pharmaceutiques de proposer plus qu'un « simple » traitement, surtout pour les maladies chroniques, mais d'aller plus loin en proposant une offre de services complète accompagnant le patient dans sa prise en charge, appelé aussi stratégie « Beyond the pill » (au-delà du traitement) [59].

✓ *Autre dispositif : les montres connectées*

Et si la « vraie » révolution dans les dispositifs connectés se jouait du côté des montres connectées ?

Initialement réservées à la pratique sportive, les montres connectées se sont largement démocratisées avec l'avènement de l'Apple Watch qui a permis au grand public de pouvoir porter au quotidien un appareil concentrant une technologie extraordinaire. En effet, au cours de la dernière décennie, ces appareils sont devenus essentiels dans la promotion de la santé et du bien-être, avec le suivi de paramètres basiques tels que le rythme cardiaque, la qualité du sommeil, le nombre de pas...

Ces produits se sont développés et permettent maintenant (notamment l'Apple Watch) la mesure de la température (qui va pouvoir informer les femmes de leur cycle d'ovulation), la mesure du taux d'oxygène dans le sang voir même de générer un ECG ! Il s'agit pourtant d'Apple, firme internationale basée plutôt sur des produits high tech que des produits de santé.

A plusieurs reprises, les rumeurs ont mentionné la possibilité qu'Apple propose prochainement le suivi de la glycémie sur l'Apple Watch, ce qui au vu des chiffres de ventes actuels (à date il y aurait environ 100 millions d'Apple Watch en circulation dans le monde) en ferait un acteur incontournable face aux fabricants « classiques » de lecteurs de glycémie.

Tout cela pour dire que si un acteur tel qu'Apple se met dans la course au dispositif connecté, un bouleversement pourrait avoir lieu sur la prise en charge des patients, qui à date, doivent s'y retrouver entre les différentes marques de lecteur de glycémie, les différentes marques de dispositifs connectés (stylos, capuchons...), les différentes applications, qui ne communiquent pas toujours ensemble.

Ce qui, au vu des capacités d'Apple à créer des écosystèmes digitaux fonctionnant en synergie, pourrait provoquer une vraie révolution dans la prise en charge des patients diabétiques.

### **3. Applications de gestion du diabète**

Comme nous l'avons vu précédemment, la technologie a largement favorisé l'apparition de nouvelles solutions permettant d'améliorer de façon significative la prise en charge des patients diabétiques.

En plus des innovations sur les dispositifs médicaux, de nombreuses applications ont été développées par les industries pharmaceutiques, les associations de patients (souvent en partenariat avec les industriels), les professionnels de santé... avec toujours l'objectif de simplifier et réduire au maximum la charge mentale du patient.

Ces applications offrent une grande variété de fonctionnalités, allant de la surveillance de la glycémie et des rappels pour prendre les médicaments, à la planification des repas et à la formation [60].

De plus, la capacité à partager des informations en temps réel avec les professionnels de santé a renforcé la continuité du parcours de soin des patients en permettant une intervention plus rapide en cas de besoin [61].

Nous allons voir dans cette partie les applications de façon « isolée » par catégorie, mais il faut bien garder en tête que dans la réalité, les patients sont de plus en plus connectés et ont un grand nombre d'applications pour gérer leur diabète.

De même, toutes les solutions présentées dans cette partie sur les innovations technologiques sont de manière générale « interconnectée » et n'ont d'intérêt que si un « écosystème » est proposé au patient, ce qui est particulièrement visible chez les patients diabétiques de type 1 pour lesquels un pancréas dit « artificiel » peut être recrée lorsque l'on couple ensemble les capteurs de CGM, la pompe à insuline, les algorithmes d'intelligence artificielle ainsi que des applications de suivi (ce qui sera l'objet d'une partie entière de ce travail).

Il existe un grand nombre d'applications disponibles en France que nous allons passer en revue dans cette partie.

- *Les applications de suivi de la glycémie :*

Le suivi de la glycémie est certainement un des défis les plus importants dans le quotidien du patient diabétique. En effet, c'est de cette glycémie que vont découler les adaptations de traitement, de mode de vie, d'alimentation...

Heureusement, avec l'essor de la technologie, des outils (à la fois dispositifs médicaux comme vu précédemment avec le développement des capteurs en continu) sont disponibles pour faciliter cette surveillance glycémique. Les applications de suivi de la glycémie se sont avérées particulièrement bénéfiques, offrant aux patients une solution pratique pour enregistrer (et en finir avec le carnet de suivi glycémique papier, sur lequel il pouvait d'ailleurs « tricher » et fausser les résultats), analyser et partager leurs glycémies avec les professionnels de santé.

Les principales fonctionnalités de ce type d'applications vont au-delà du simple enregistrement des niveaux de glycémie. Elles proposent généralement des graphiques pour aider à identifier les tendances et les anomalies, des rappels pour effectuer des tests, ainsi que la capacité d'ajouter des notes ou des contextes (repas, activité physique...). Certaines applications peuvent également calculer des moyennes sur plusieurs jours, ce qui peut être utile pour les RDV médicaux ou pour la prise de décision concernant les ajustements de traitements.

La grande force de ces applications réside dans la connectivité avec les dispositifs médicaux permettant le suivi de la glycémie, notamment avec les fabricants de capteurs en continu (cela existait également avec des lecteurs BGM, notamment le lecteur MyStar® développé par Sanofi qui a une application dédiée MyStarPlus®) qui ont développé des applications associées avec notamment :

- **FreeStyleLibre 2®**, application développée par Abbott associée au capteur FreeStyle® permettant de vérifier en temps réel sa glycémie, d'avoir une tendance sur l'évolution de la glycémie, et (comme évoqué dans une autre partie) d'autres applications associées pour les professionnels de santé et entourage du patient diabétique
- **Dexcom G6®**, application développée par Dexcom associée au capteur Dexcom G6®, ayant sensiblement les mêmes fonctionnalités que l'application FSL2

- **OneTouch Reveal®**, application développée par OneTouche associée au capteur OneTouch Verio Reflect®, présentant les mêmes caractéristiques que les deux précédentes applications, avec une volonté de simplification des courbes pour une meilleure compréhension de la glycémie par le patient

- *Les applications de journal alimentaire et de comptage des glucides :*

Autre défi crucial pour les patients diabétiques, (ré)apprendre à s'alimenter correctement (notamment pour les patients diabétiques de type 2 en surpoids devant suivre des mesures hygiéno-diététiques) mais également apprendre à compter ses glucides (dans le cas des patients insulino-traités en schéma basal bolus) pour adapter les doses d'insuline rapide [62].

De nombreuses applications ont été développées pour améliorer le suivi de son alimentation (parfois spécifique pour le diabète, parfois non) ainsi que le comptage des glucides avec notamment, pour les plus connues d'entre elles :

- **Gluci-Check**, application développée par le laboratoire Roche, est certainement une des applications les plus téléchargées en France permettant à la fois de calculer les glucides présents dans les repas et de proposer un journal d'ASG (bien que cela ne soit plus indispensable pour les patients sous CGM ayant une application)
- **Mon GlucoCompteur**, application développée par le laboratoire Sanofi en collaboration avec le CHU de Toulouse, permet de calculer simplement les glucides présents dans l'assiette. Elle permet également d'estimer l'apport en graisse, les calories, le sel et l'indice glycémique de l'assiette du patient
- **EkiYou Carbs**, application développée par la start-up française DiappyMed, qui se veut dans un premier temps dédié aux patients diabétiques de type 1, permet de compter les glucides présents dans l'assiette (via une base de données alimentaires de plus de 100 000 aliments).  
L'objectif final de la start up est de proposer une fonctionnalité d'adaptation de dose d'insuline en fonction du repas ingéré par les patients insulino-traités

- *Les applications d'éducation sur le diabète :*

L'éducation est un pilier essentiel dans la prise en charge du diabète, à la fois pour le patient diabétique, mais également pour son entourage qui ne connaît pas forcément la maladie et les conduites à tenir.

Plusieurs applications existent pour soutenir, éduquer les patients sur leur maladie, les traitements et la gestion quotidienne :

- **Barnabé à un diabète**, application développée par Sanofi, ayant pour objectif d'expliquer la maladie à une population jeune de diabétique de type 1 via un dessin animé avec des personnages fictifs présentant la maladie, le traitement...
  - **DiabVoyage**, application développée par Sanofi, pour accompagner les patients diabétiques lors de leurs voyages, notamment via des conseils sur les spécificités des régimes alimentaires des différents pays, des informations pratiques en cas d'urgence, des mots / phrases clés à connaître pour s'exprimer dans les langues locales
  - **Gluci-Check**, au-delà de la partie comptage de glucides, l'application intègre également des modules éducatifs. Les patients peuvent accéder à des conseils alimentaires, des astuces pour la gestion du stress...
- *Les applications de communication avec les professionnels de santé :*

La prise en charge du diabète est quelque chose de complexe et chronophage, or l'accès aux professionnels de santé, et notamment aux spécialistes pour la prise en charge du diabète, est de plus en plus complexes pour un grand nombre de raisons.

C'est pourquoi des entreprises ont développées des applications que l'on peut qualifier de « télémédecine » permettant un suivi plus important du patient sans forcément devoir reprendre rendez-vous.

Ces dernières permettent une circulation des informations de santé des patients sécurisées et fluides avec pour objectif des prises de décisions plus rapides pour changer / adapter les traitements ou même faire évoluer les comportements du patient.

On peut citer comme exemples, les applications suivantes :

- **Diabeo**, une des premières et plus connues des applications dédiées à la télémédecine pour le diabète en France. Elle permet non seulement de suivre la glycémie, mais aussi d'ajuster le traitement en temps réel grâce aux

conseils d'une équipe médicale. Les patients peuvent même échanger directement avec des diabétologues sur l'application

- **MyDiabby**, initialement développé pour le suivi du diabète gestationnel, l'application s'est diversifiée en proposant également des fonctionnalités pour les diabétiques de type 1 et de type 2. La « force » de cette application est de pouvoir regrouper le plus grand nombre de données possibles (glycémie, journal alimentaire, activité physique, HbA1c, poids...) en étant connecté à un certain nombre de dispositifs connectés (capteurs de CGM, capuchons connectés...) pour permettre le suivi le plus exhaustif possible de la part des équipes soignants de leurs patients diabétiques
- **TeleDiab**, portail unique de télésurveillance mettant en relation les patients diabétiques et spécialistes. Grâce à TeleDiab, les patients peuvent obtenir des consultations à distance, partager leurs données de santé et recevoir des recommandations adaptées

Les applications présentées dans cette partie ne constituent pas une liste exhaustive de ce qui est à disposition des patients, le choix a été fait de présenter les applications les plus connues / téléchargées en France par les patients. De plus, il s'agit ici d'applications uniquement dédiées au diabète, il existe également tout un panel d'applications plus « généralistes » permettant de suivre son alimentation, de suivre son activité physique... qui peuvent être tout autant utilisé chez les patients diabétiques pour favoriser le suivi des mesures hygiéno-diététiques.

## 4. Systèmes d'administration de l'insuline

Vraie révolution dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 1, les pompes à insulines ont fait leur apparition dans les années 1970 en France. Cette technologie a rapidement été reconnue en France comme une innovation thérapeutique de rupture pouvant changer profondément la prise en charge des patients diabétiques de type 1, tant sur l'amélioration de la qualité de vie que de la réduction des complications du fait d'une meilleure gestion du diabète.

Les pompes à insuline sont des dispositifs médicaux électroniques conçus pour délivrer une quantité précise d'insuline au patient à un moment précis. Elles se composent d'un boîtier électronique, d'un réservoir d'insuline et d'un ensemble de tubulure aboutissant à un cathéter sous-cutané et permettent l'administration d'insuline de la façon suivante :

- **Dose basale** : la pompe délivre en continu une petite quantité d'insuline à un taux préétabli tout au long de la journée. Cette insuline répliquant l'insuline « basale » permet de remplacer les injections d'insulines à action lente qui maintiennent le taux de glucose stable entre les repas et pendant la nuit
- **Bolus** : lors des repas ou en cas de besoin de correction due à un taux de glucose élevé, le patient peut administrer une dose supplémentaire d'insuline, appelée bolus. La quantité de bolus est généralement déterminée en fonction de la quantité de glucides consommée ou du niveau de glycémie
- **Interface utilisateur** : pour régler tout cela, les pompes à insulines disposent généralement d'un écran et de boutons, ou d'une interface tactile, permettant aux utilisateurs de programmer les doses, vérifier l'historique et ajuster les paramètres

Malgré une base de fonctionnement « commune », de nombreuses pompes à insulines ont été développées au cours de la dernière décennie, avec des fonctionnalités de plus en plus poussées, pour aboutir au système de la « boucle fermée » ou « pancréas artificiel ».

Un grand nombre d'industriels sont présents sur ce marché tels que Medtronic, Tandem, Ypsomed, Insulet, Medtrum, ViCentra...

Comment s'y retrouver dans toutes ces dispositifs disponibles ? On peut les classer de la façon suivante :

- **Les pompes traditionnelles** : disposent d'un réservoir d'insuline intégré et sont généralement portées à la ceinture ou dans une poche. Elles sont reliées au corps par un ensemble de tubulure aboutissant à un cathéter sous-cutané.  
Exemple : Medtronic Minimed
- **Les pompes patch** : ces pompes sont plus compactes et sont directement appliquées sur la peau, éliminant le besoin d'une tubulure externe. Elles sont souvent contrôlées à distance par un dispositif séparé  
Exemples : OmniPod, YpsoPump
- **Les pompes connectées** : les modèles sont conçus pour interagir avec des systèmes de surveillance en continu de la glycémie et peuvent ajuster les doses d'insuline en fonction des données fournies par le CGM, offrant un contrôle plus automatisé et pouvant tendre vers ce qu'on appelle la « boucle fermée »  
Exemples : Medtronic 670G (système en boucle fermée), Tandem

L'innovation dans le système des pompes à insuline ne cesse de progresser, de plus en plus, les recherches et développement de nouveaux produits / fonctionnalités cherchent à re-créeer un « pancréas artificiel » pour permettre au patient de ne plus avoir à penser à l'insuline. Pour cela, la pompe fonctionne en tandem avec les systèmes de surveillance en continu de la glycémie, couplé avec des algorithmes, permettant d'ajuster la dose selon les besoins du patient [63].

Cependant, les limites incluent le risque d'obstruction de la tubulure ou de défaillance technique, qui pourrait conduire à une cétose. Certains patients trouvent le port de ce type de dispositif inconfortable et contraignant.

De plus, malgré le remboursement, le coût des consommables et la nécessité de formations régulières peuvent être des barrières pour certains patients [64].

Cette typologie de dispositifs médicaux ne convient donc pas à tous les patients, qui dans tous les cas devront toujours avoir en « secours » des stylos à insuline en cas de défaillance de la pompe. En effet, selon la HAS, environ 62 500 patients seraient utilisateurs d'une pompe à insuline sur l'année 2020, ce qui est à mettre en lumière avec le nombre de patients diabétiques de type 1 en France (autour des 200 000).

## 5. L'IA : le futur de la prise en charge des patients diabétiques ?

Depuis l'annonce début 2023 du lancement de ChatGPT, il est difficile de passer à côté du raz de marée qu'est en train de provoquer l'intelligence artificielle dans de nombreux domaines, dont la médecine.

En effet, cette dernière se déploie progressivement dans le monde de la santé auprès de tous les acteurs : algorithme pour prédire une pathologie ou aider au diagnostic, machine learning, agents conversationnels (chatbots)...

Cette technologie apporte de nombreux bénéfices dans la prise en charge de maladie chronique comme le diabète, en effet, comme le souligne le CNOM « *elle doit être utilisée pour accompagner le médecin à mieux comprendre, soigner les maladies et épidémies, à soutenir le principe d'autonomie de la personne, à « guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours » les personnes malades, fragiles, dépendants* » [65]

Malgré les nombreuses évolutions technologiques de ces dernières années, l'atteinte de l'équilibre glycémique reste un exercice très complexe pour le patient avec un grand nombre de répercussions tant sur sa qualité de vie que sur les risques de survenue de complications.

De nouvelles solutions basées sur l'intelligence artificielle émergent pour accompagner les patients diabétiques, notamment diabétiques de type 1, dans la prise d'insuline journalière. Comme nous l'avons vu précédemment, les nouvelles pompes à insuline intègrent des systèmes qui automatisent l'administration d'insuline ainsi que les bolus de correction pour aider les patients à éviter plus facilement les hypoglycémies et hyperglycémies.

Au-delà de la gestion des traitements et de l'insuline, l'intelligence artificielle apporte de nouvelles solutions pour le suivi de la pathologie, notamment via des plateformes de télésurveillance, basées sur des algorithmes intelligents, permettant un meilleur suivi des patients par leurs médecins. Via ces plateformes, le patient peut renseigner quotidiennement ses données ainsi que toute information pertinente utile aux professionnels de santé le suivant dans son parcours de soin.

En dehors du suivi de la maladie et du traitement, il existe d'autres formes d'usage de l'intelligence artificielle dans le diabète, notamment au niveau du diagnostic ou de l'information au patient.

Des expérimentations sont menées pour simplifier le diagnostic via l'intelligence artificielle. Pour faciliter le diagnostic précoce, des solutions d'intelligence artificielle sont testées pour déterminer précisément le moment ainsi que la manière dont la pathologie pourrait émerger chez un patient.

L'IA, et notamment le machine learning, permet alors de cartographier et d'anticiper le développement des anticorps produits par l'organisme. Il serait alors possible de prévenir la dégradation cellulaire.

Le machine learning, et plus précisément le deep learning (recherche profonde), est de plus en plus utilisé dans la recherche (publique ou privée) afin de faciliter la découverte de nouveaux traitements ou accélérer les phases de développement.

Pour permettre au patient de rester informé sur sa maladie ou de recueillir des conseils pour mieux vivre le diabète au quotidien, des agents conversationnels (ou chatbots) sont déployés. Il s'agit d'une intelligence artificielle qui permet de communiquer à n'importe quel moment avec un patient, un aidant ou n'importe quelle personne intéressée par la maladie via un service de conversations automatisées. Ces agents permettent notamment au patient d'appréhender sa pathologie de manière pédagogique et ludique ou de briser son isolement.

Pour illustrer tout cela, nous allons voir quelques exemples de ces applications de l'intelligence artificielle au service de la prise en charge du patient diabétique.

- *Hillo : une start-up française partenaire de Sanofi*

Le 14 juin 2023, le laboratoire français Sanofi et la start-up Hillo annonce collaborer dans un partenariat unique consistant au développement de « jumeaux numériques » utilisant l'intelligence artificielle pour les patients traités avec des stylos à insuline.

En quoi consiste ce jumeau numérique ? Chaque patient ayant des habitudes de vie propres et des spécificités physiologiques, la prise en charge idéale consisterait donc à prendre en compte tous les paramètres individuels et spécifiques de chaque patient pour personnaliser la gestion de la pathologie et son suivi.

En partant de ce postulat, Hillo a développé une technologie, qui grâce à l'IA, est capable de générer un jumeau numérique pour chaque patient, à partir des données fournies par les outils utilisés au quotidien (CGM, pompe...).

Cette technologie unique permet d'identifier les facteurs de dérèglement chez un patient et de comprendre l'influence de ses habitudes de vie ou thérapeutiques sur sa glycémie. L'utilisation du jumeau numérique en temps réel permet aussi de prédire avec précision la glycémique du patient jusqu'à 2h dans le futur pour l'aider à mieux anticiper et prévenir les écarts et rester dans sa cible.

En plus de cela, Hillo a développé une plateforme destinée aux professionnels de santé leur permettant lors d'une consultation, grâce à l'intelligence artificielle, de rejouer des événements vécus par le patient, et simuler des modifications de comportement et/ou des ajustements de traitement pour en visualiser l'impact sur la glycémie.

Cela permettra aux professionnels de santé et aux patients d'avoir accès à un nouvel outil de suivi inédit, intégrant le patient comme acteur de sa prise en charge tout au long de son parcours.

- *WeFight : Vik, le chatbot au service des patients*

Fondée en France en 2017, l'entreprise WeFight est spécialisée dans le développement d'assistants virtuels à destination de patient(e)s malades et de leurs proches. L'objectif de l'entreprise est de créer des compagnons qui répondent aux questions des patients et de leurs proches, rendant l'information simple et accessible partout et à tout moment du parcours de soin.

Le service phare de l'entreprise est le « Vik », chatbot développé en partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques, permettant aux patients d'avoir un « compagnon » accessible partout dans la poche pour répondre à ses questions sur la pathologie, le

traitement, obtenir des conseils pour améliorer la prise en charge de la maladie, rappeler les rendez-vous médicaux...

La force de ce chatbot repose sur l'intelligence artificielle qui y est intégrée et qui permet de répondre au patient de façon rapide et claire. De plus, cette IA fait preuve d'une vraie « intelligence » de machine learning en proposant des réponses de plus en plus personnalisées pour le patient selon ses demandes.

A date il existe de nombreux « Vik » pour un grand nombre de pathologies chroniques (sclérose en plaques, dermatite atopique, dépression, MICI, BPCO...) et un VIK spécifique pour le diabète serait en cours de développement, ce qui pourrait être un plus dans l'accompagnement et la prise en charge des patients diabétiques.

- *Et demain ?*

Pour répondre à cette question, quoi de mieux que de poser la question au service d'intelligence artificielle le plus connu du moment, ChatGPT ?

Je lui ai donc posé la question suivante : « Comment l'intelligence artificielle va révolutionner la prise en charge des patients diabétiques dans le monde au cours des prochaines années ? »

***Voici sa réponse :***

L'intelligence artificielle (IA) a déjà commencé à transformer la prise en charge des patients diabétiques, et au cours des prochaines années, nous pouvons nous attendre à des avancées significatives dans ce domaine :

1. **Surveillance en temps réel et prédictive** : Les dispositifs médicaux connectés et les capteurs de glucose en temps réel, combinés à des algorithmes d'IA, permettront aux patients diabétiques de surveiller leurs niveaux de glucose en continu. L'IA analysera ces données pour détecter les tendances et prévoir les fluctuations, aidant ainsi les patients à prendre des mesures préventives.
2. **Systèmes de boucle fermée automatisés** : Les systèmes de boucle fermée, également appelés "pancréas artificiels", combinent des dispositifs de mesure en temps réel et des pompes à insuline automatisées contrôlées par des

algorithmes d'IA. Ces systèmes peuvent réguler automatiquement la dose d'insuline pour maintenir la glycémie dans des plages saines, minimisant ainsi les fluctuations.

3. **Personnalisation des traitements** : Les algorithmes d'IA pourront analyser les données médicales, les habitudes de vie et les préférences individuelles des patients pour élaborer des plans de traitement personnalisés. Cela comprendra des recommandations spécifiques sur l'alimentation, l'exercice, la médication et la gestion générale du diabète.
4. **Prévention des complications** : En analysant les données médicales à long terme de nombreux patients, l'IA peut identifier les facteurs de risque de complications liées au diabète, ce qui permettra aux médecins de prendre des mesures préventives plus efficaces pour éviter les problèmes de santé à long terme.
5. **Télésoin amélioré** : L'IA facilitera la téléconsultation en permettant aux patients de partager leurs données de santé en temps réel avec les professionnels de la santé, qui pourront ainsi offrir des conseils et des ajustements de traitement à distance.
6. **Éducation et sensibilisation** : Les applications d'IA fourniront des informations personnalisées aux patients concernant leur condition, les aideront à comprendre les principes de base de la gestion du diabète et leur offriront des ressources éducatives pour améliorer leur qualité de vie.
7. **Accélération de la recherche** : L'IA sera utilisée pour analyser rapidement d'énormes ensembles de données médicales, ce qui permettra de découvrir de nouvelles tendances, d'identifier des sous-types de diabète et de développer de nouvelles thérapies plus ciblées.

Cependant, il est crucial de résoudre des défis tels que la confidentialité des données, la fiabilité des algorithmes et l'accessibilité mondiale aux technologies médicales avancées pour s'assurer que les avantages de l'IA dans la prise en charge du diabète soient réellement répandus et équitables.

## Conclusion

Dans les prochaines décennies, il est clair que le fardeau que représente le diabète fera parler de lui, tant sur la prévalence (n'oublions pas que l'OMS projette une augmentation de 48% des cas d'ici 2045) que sur l'impact des complications qu'il engendre.

Malgré ce constat pouvant paraître assez pessimiste, des avancées majeures ont eu lieu et vont avoir lieu dans la prise en charge des patients diabétiques.

Que ça soit sur le plan des avancées thérapeutiques, avec l'arrivée de potentielles immunothérapies pour retarder voire inverser le cours du diabète de type 1, l'arrivée de nouvelles molécules dans le diabète de type 2 permettant de coupler le bon contrôle de la glycémie avec une perte de poids significative ainsi qu'une protection cardiovasculaire.

De plus, des innovations galéniques vont permettre d'améliorer la qualité de vie du patient en lui évitant des injections, c'est notamment le cas de Rybelsus, produit développé par NovoNordisk qui est le premier GLP-1 par voie orale.

Le bouleversement majeur semble quand même venir des innovations technologiques, avec des avancées majeures pour les patients qui vont avoir un impact immédiat sur leur qualité de vie.

Pour exemple très récent, fin août 2023, le laboratoire américain Abbott annonce la fin du « scan » sur ses capteurs de glycémie en continu, avec une lecture en continu sur l'application de la glycémie (bien que le fait de devoir scanner son capteur n'était pas très contraignant, cela marque une nouvelle étape dans le souhait de faciliter la vie des patients).

Tous ces éléments concordent dans le sens d'une amélioration majeure, cependant il reste un frein de taille : l'interopérabilité des données.

En effet, comme nous avons pu le voir dans cette thèse, un grand nombre de dispositifs et d'applications existent, permettant de recueillir un nombre très important de données, mais le souci est que très peu de ces solutions arrivent à se connecter ensemble pour permettre le traitement le plus holistique des données.

Le plus grand défi réside donc dans cette « connexion » des éléments existants pour permettre un pas en avant supplémentaire dans la prise en charge des patients, ce qui peut nous laisser penser que des acteurs extérieurs à la santé aient un rôle à jouer (avec des entreprises telles qu'Apple ou Amazon), qui ont la capacité de faire travailler les données ensemble.

Enfin, pour conclure ce travail, prenons une vision, celle d'un patient diabétique de type 1 diagnostiqué bien en amont grâce à l'intelligence artificielle, étant éligible à une pompe à insuline.

Et si, l'algorithme couplé à sa pompe à insuline et à son lecteur en continu lui permettait de ne plus jamais devoir régler lui-même sa dose ?

Et si, l'application de comptage de glucides permettait via une simple photo de définir précisément la quantité de glucides et ainsi ajuster en direct la dose d'insuline à injecter ?

Et si, à l'image de projets réalisés par Google, des lunettes connectées permettaient de réaliser la même chose sans que le patient ne soit obligé de prendre une quelconque photo de ses aliments ?

Et si, un jour le patient n'aurait plus besoin de lecteur de glycémie en continu car son AppleWatch qu'il porte depuis toujours le faisait à la place ?

Et si, grâce aux progrès de l'immunothérapie, le diabète de type 1 devenait une maladie dont le cours serait réversible ?

## Références

- [1] Fédération française des diabétiques. Chiffres clés du diabète. 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-en-chiffres>
- [2] Organisation Mondiale de la Santé. Diabète. 2020. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
- [3] American Diabetes Association. Complications. 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.diabetes.org/diabetes/complications>
- [4] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015;163(5):1079-1094. doi:10.1016/j.cell.2015.11.001
- [5] Organisation Mondiale de la Santé. Diabète. 2020. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
- [6] American Diabetes Association. Type 1 Diabetes. 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.diabetes.org/diabetes/type-1>
- [7] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
- [8] Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083.
- [9] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-188.
- [10] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.
- [11] Assurance Maladie. Le diabète en France : état des lieux, tendances et perspectives. Rapport. 2019.
- [12] INSERM. Diabète : épidémiologie en France. Dossier thématique. 2018.
- [13] Fédération Française des Diabétiques. Chiffres clés du diabète en France. Communiqué. 2019.
- [14] InVS. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique. *BEH*. 2010.
- [15] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*.
- [16] [www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-1](http://www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-1)

[17] ENTRED

[18] INSERM. Boitard P. Diabète de type 2 (DNID) 2014

[19] INVS. Santé Publique France –Données épidémiologiques : Prévalence et incidence du diabète

[20] Sfindocrino.org - Poly2016-Item 245 – UE 8 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.

[21] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.

[22] Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*. 2005;48(11):2195-2199.

[23] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.

[24] Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.

[25] Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st-century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):56-64.

[26] Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.

[27] Référentiel SFD/SFO pour le dépistage et le surveillance des complications oculaires du patient diabétique 2016

[28] HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète – octobre 2014

[29] Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie 7ème édition – Néphropathie diabétique

[30] Mazighi M. et Amarenco P. Accident vasculaire cérébral et diabète in Grimaldi A. *Traité de diabétologie* 2ème édition : p.763

[31] Fredenrich A et al. Artériopathie diabétique des membres inférieurs in Grimaldi A. *Traité de diabétologie* 2ème édition : p.771

[32] HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète – octobre 2014

[33] BEH n°34-35 novembre 2015

[34] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 2012

- [35] Seaquist ER et al. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 1384-95
- [36] HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète – octobre 2014
- [37] Giovanucci E. et al. Diabetes and Cancer a consensus report – *Diabetes care* 2010 ; 33(7) : 1674 – 1685
- [38] HAS Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 – janvier 2013
- [39] HAS ALD n°8 diabète de type 1 et de type 2 -mars 2014
- [40] James-Brown, A., Bohsen, D. M., Rode, J. M. W., & Landsted, D. H. Novo Nordisk A/S: New data show once-weekly insulin icodec met additional endpoints in adults with type 2 diabetes in phase 3a trials.
- [41] Frias, J. P., Nauck, M. A., Van, J., Kutner, M. E., Cui, X., Benson, C., & Urva, S. (2020). Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(11), 898-911.
- [42] Eli Lilly and Company. (2020). Press release: Lilly's Tirzepatide Significantly Reduced A1C and Body Weight in People with Type 2 Diabetes in Two Phase 3 Trials.
- [43] Communiqué de presse: Sanofi finalise l'acquisition de Provention Bio, Inc. - Sanofi
- [44] FDA News Release. (2021). FDA Approves First Drug to Delay Onset of Type 1 Diabetes.
- [45] Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, S. A., Bluestone, J. A., DiMeglio, L. A., Dufort, M. J., ... & Gitelman, S. E. (2019). An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 381(7), 603-613.
- [46] Urva, S., Coskun, T., Loh, M. T., Du, Y., Thomas, M. K., Gurbuz, S., ... & Milicevic, Z. (2022). LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *The Lancet*, 400(10366), 1869-1881.
- [47] Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M., Dungan, K., Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., ... & Buse, J. B. (2019). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 381(9), 841-851.
- [48] Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press; 1982.
- [49] Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2020;43(1):250-260.

[50] Bonoto BC, de Araújo VE, Godói IP, de Lemos LLP, Godman B, Bennie M, Diniz LM, Junior AAG. Efficacy of Mobile Apps to Support the Care of Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(3)

[51] Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83-93

[52] Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-1239.

[53] Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-3162.

[54] 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(14):1464-1476.

[55] Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-1805.

[56] Can Smart Pens Help Improve Diabetes Management?, Sarah L. Sy et al, *Journal of Diabetes Science and Technology* 2022, Vol 16(3) 628-634

[57] Adherence patterns in patients with type 2 diabetes on basal insulin analogues: missed, mistimed and reduced doses, M. Brod et al, *Current Medical Research and Opinion*, 28:12, 1933-1946 ; 4 novembre 2012

[58] Nonadherence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled Pen Cap is associated with Poor Glycemic control, M. Munshi et al ; *Diabetes Care* 2019;42:1129-1131

[59] Jain, S. H. (2015). How pharma can offer more than pills. *Harvard Business Review*, 23.

[60] El-Gayar O, Timsina P, Nawar N, Eid W. A systematic review of IT for diabetes self-management: Are we there yet? *Int J Med Inform*. 2013;82(8):637-652.

[61] Liang X, Wang Q, Yang X, Cao J, Chen J, Mo X, Huang J, Wang L, Gu D. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2011;28(4):455-463.

[62] El Mouttaqui, O. K., Chadli, A., Elaziz, S., & Farouqi, A. (2014, October). Intérêt du comptage glucidique chez le diabétique type 2 (à propos de 31 cas). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 75, No. 5-6, p. 377). Elsevier Masson.

[63] Hovorka R. *Automated closed-loop insulin delivery: the path to physiological glucose control*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(4):584-595.

[64] Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. *Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives*. Diabetes Educ. 2010;36(6):1016-1025.

[65] Médecins et patients dans le monde des data, des algorithmes et de l'intelligence artificielle – Analyses et recommandations – CNOM – Janvier 2018

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : FONTANA**  
**Prénom : Paul**

**Titre de la thèse :** L'apport des nouvelles technologies dans la prise en charge du patient diabétique

**Mots-clés :**

Prise en charge du patient diabétique / Nouvelles technologies / Pompes à insuline / Lecteur de glycémie CGM / Stylos à insuline connectés / Insulines / Intelligence artificielle

---

**Résumé :**

Le diabète, véritable pandémie en devenir dans le monde entier, nécessite une prise en charge complexe, tant sur le volet hygiéno-diététique que sur le volet médicamenteux.

En effet, pour éviter la survenue de complications graves, le patient doit maintenir un équilibre glycémique au quotidien en jonglant entre son alimentation et la prise de traitements médicamenteux parfois complexes. Pour cela, de nombreuses innovations ont fait leur apparition au cours des dernières années, permettant aux patients de diminuer leur charge mentale et d'améliorer la prise en charge de leur pathologie.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Thierry DINE, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Patrick DURIEZ, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** Monsieur François TERNAUX, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Maroeuil.