



HAL
open science

Evaluation du dispositif Freestyle libre® en vie réelle, après prescription hospitalière initiale au Centre Hospitalier Régional de Thionville

Pierre Lahaye

► **To cite this version:**

Pierre Lahaye. Evaluation du dispositif Freestyle libre® en vie réelle, après prescription hospitalière initiale au Centre Hospitalier Régional de Thionville. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297518

HAL Id: hal-03297518

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297518>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Pierre LAHAYE

le 21 décembre 2018

ÉVALUATION DU DISPOSITIF FREESTYLE LIBRE® EN VIE RÉELLE, APRÈS PRESCRIPTION HOSPITALIÈRE INITIALE AU CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL DE THIONVILLE

Examineurs de la thèse :

M. Professeur GUERCI

Président

M. Professeur KLEIN

Juge

Mme Docteur FEIGERLOVA

Juge

Mme Docteur CREA

Directrice



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS Jean DUHEILLÉ - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard
FIEVE - Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN Gérard
HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE -
Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves
MARTINET Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER -
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques
ROLAND
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul
VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLE

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^e sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2° sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur GUERCI,

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d’Endocrinologie, diabète et
maladies métaboliques*

Vous nous faites l’honneur d’accepter la présidence de cette thèse et d’y apporter
votre expertise.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et notre profond respect.

À notre juge

Monsieur le Professeur KLEIN,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À notre juge

Madame le Docteur FEIGERLOVA,

*Maître des Conférences des Universités – Praticien Hospitalier d'Endocrinologie,
diabète et maladies métaboliques,*

Merci pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté à notre travail. Vous nous faites l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

À notre juge

Madame le Docteur CREA,

Chef du service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition du CHR Metz-Thionville

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail passionnant et de m'avoir guidé dans sa réalisation.

Votre culture médicale et générale force mon admiration et mon plus profond respect.

Aux personnes qui ont contribué à mon travail de thèse :

A Dr Christophe GOETZ, pour son aide précieuse dans la réalisation et l'interprétation des analyses statistiques.

Au service d'Endocrinologie et de Diabétologie de l'Hopital Bel Air :

Les infirmières de consultation qui ont suivi les patients : Mme Joëlle NOWAK et Mme Elena LORBER, les secrétaires et les médecins.

A toutes les personnes qui ont contribué à ma formation et à mon attrait pour la Médecine Générale :

A Dr Francis GUSSE, je n'ai pas eu le temps de vous dire au revoir. Vous avez été un médecin de famille comme j'aimerais le devenir. Vous m'avez donné cette vocation depuis mon plus jeune âge et je vous en remercie infiniment.

A mes maîtres de stage : Dr Jean-Michel KNAPP, Dr Doris CARRILLO, Dr Jean-Michel MARTY, Dr Marie-Anne PIDOLLE, Dr Marie-France BAUDOIN, Dr Christine LEFEBVRE, vous avez conforté mon choix pour la Médecine Générale par votre rigueur et votre amour pour cette discipline. Je vous en remercie.

A Dr Emilie KAWSKI et Audrey Cazier, ce fut un plaisir d'apprendre les secrets de la gériatrie à vos côtés.

A Dr Elsa COUPEZ-MAYER et Dr Ludovic COUPEZ, merci de m'avoir fait confiance pour mes premiers remplacements à « l'Olympe ».

Aux pédiatres et à toute l'équipe paramédicale du POSU, j'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en remercie.

Aux urgences de Forbach

Au service de pneumologie de Thionville

A ma famille,

A mes parents, cette réussite est en grande partie la vôtre. J'ai n'ai pas de mots pour vous exprimer ma gratitude pour toutes ces années de soutien, pour votre éducation, votre présence, la confiance aveugle que vous m'avez toujours accordée.

A ma sœur, Stéphanie et Jérémy, mon beau-frère préféré. Je suis fier de vous et de votre petite famille qui va bientôt s'agrandir. *Stéphanie*, merci pour ta complicité, ton aide et le soutien que tu m'as apporté.

A mon filleul, Léo, tu es un petit garçon adorable et j'ai hâte de faire la connaissance de ta petite sœur.

A ma grand-mère, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, tous ces midis à discuter et à manger tes bons petits plats. Je n'oublierai jamais les moments passés avec toi, papi et vos quatre petits-enfants.

A mes oncles et tantes : Francine et (h)Éric, Néné et Rosa, Cathy et Didier, Véronique. J'ai eu la chance de pouvoir vous compter dans ma famille proche, merci d'avoir toujours été présents.

A ma marraine, Geneviève : tu seras assurément flattée d'être citée une deuxième fois. Merci à toi et Rosa d'avoir fait le déplacement depuis la Côte d'Azur.

A mes cousins et cousines : Camille, Vava, Rom, Marion, Jonathan, Yannick et Valérie. A tous ces bons moments de complicité passés ensemble, ça a été un plaisir de grandir à vos côtés.

A mes grands-parents défunts : papi Dédé, papi Gilbert, mamie José, merci pour votre éducation et tous les plaisirs simples partagés avec vous. Je suis persuadé que vous êtes avec nous et que vous êtes fiers de moi.

A mon parrain Jean-Claude, toi qui es parti si vite, tu as fait preuve d'un grand courage, je pense souvent à toi et à toutes tes histoires.

A Coralie, mon amour,

Merci pour ta sincérité, tes petites attentions, ta patience, ton caractère (parfois) bien trempé, pour tous ces merveilleux moments ensemble, déjà passés et à venir.

Je te remercie également pour ton soutien et ton aide (ta grammaire entre autres) si précieuse dans mon travail... Comme dirait l'autre, on est une équipe.

A ma belle-famille,

A Patrick et Nathalie, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre hospitalité. C'est toujours un plaisir de refaire le monde avec vous devant un match de Hand.

A Anaïs, Laurie, Mémère, Anaïs, Philippe, Karine, Fabrice et Théo, merci pour l'accueil chaleureux dans votre famille. C'est un plaisir de partager les dimanches soirs à vos côtés en dégustant les petits plats de Mémère. Merci à Laurie pour ton aide dans la mise en page.

A mes amis,

A ma « Bandida » : Tom, Max, Jul, Arnaud, Camille, Marine, Marion. A toutes ces années passées ensemble, à tous nos fous rires, nos moments de folie, nos soirées et nos moments de partage. Je nous vois encore partir en Espagne avec nos têtes d'ado. Merci d'être là.

Aux « Dards » : Antoine, Orlando, Alex, Max, Beaubert, Victor, Aurélien, Marianne et Aurélie. A toutes nos soirées, nos délires à la fac, nos expressions dont il est impossible de se débarrasser. On n'est pas près d'oublier toutes ces années étudiantes.

A Margaux : à notre externat et toutes ces soirées révisions passées à se marrer, à ton amitié fidèle et à *Christophe*. Merci pour votre soutien et vivement notre escapade finlandaise.

A Ambre et Géraud : nos chers Clermontois. Un plaisir de vous côtoyer, Marzouk' la poisse et Géraud, toujours le mot pour rire.

A nos amis roumains : Nora, Adi et Mada. On est content de vous avoir parmi nous en Lorraine, merci de nous avoir fait visiter votre belle capitale.

A Laurène et Matthieu, les futurs mariés, Laurène tu m'as ouvert la voie à quelques jours près et tu as mis la barre haute.

Aux « copains » : Erwan, Mathilde, Jojo et Ophélie, Popo et Rémi, Thibault et Marine, Jean-Phi et Fanny, Momo et Palina. Merci pour l'accueil dans votre groupe, vivement les prochaines vacances, c'est un grand plaisir de partager des moments ensemble.

Aux dermatos, la dream team thionvilloise : Axelle et Clém, les globetrotteurs, *Camille et Rom*, les chasseurs (la rime en valait la peine) et *Hélène*.

Aux « Plots » : Lucas, Julien, Guillaume, Maxime, Matthieu, Thomas, Cédric, Boti, Nico, John, Louis. Le temps nous a éloigné mais je ne peux oublier notre adolescence passée ensemble.

Aux ostéos,

Baptiste, Vincent, Thomas, Marie, Pauline, Alisson et nos amis Rémois. Merci pour tous les bons moments de formation passés ensemble.

A mes cointernes,

Alex, Marine, Carole, Mathilde, Victor, Julie ; Latifa ; Alexandre ; Aurélien. C'est un plaisir d'avoir pu travailler avec vous, toujours dans la bonne ambiance.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
LISTE DES SYMBOLES	19
TABLE DES TABLEAUX	20
TABLE DES FIGURES.....	21
INTRODUCTION GENERALE - PREAMBULE.....	23
I. DÉCOUVERTE DE LA GLYCOSURIE.....	24
II. MESURE QUANTITATIVE DE LA GLYCOSURIE	25
III. GLYCÉMIE CAPILLAIRE	26
IV. GLUCOMÈTRE	28
V. LA MESURE DU GLUCOSE INTERSTITIEL	34
ARTICLE.....	48
RÉSUMÉ.....	49
I. INTRODUCTION	50
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	52
III. RÉSULTATS	55
IV. DISCUSSION.....	66
V. CONCLUSION.....	71
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE L'ARTICLE	72
ANNEXE.....	75
DISCUSSION-CONCLUSION	77
I. DISCUSSION CONCERNANT LE CHOIX DE L'UTILISATION DE L'HBA1C COMME MARQUEUR DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE.....	77
II. DISCUSSION CONCERNANT LES HYPOGLYCÉMIES.....	79
III. OUVERTURE – PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION	79
BIBLIOGRAPHIE.....	82

Liste des abréviations

ASG	Autosurveillance Glycémique
ARM [®]	Ames Reflectance Meter [®]
ADA	American Diabetes Association
HAS	Haute Autorité de Santé
MCG	Mesure Continu du Glucose
CGMS [®]	Continuous Glucose Monitoring System [®]
LGTS	Low-Glucose-suspend-Threshold-System
LGPS	Low-Glucose-Predictive-System
AGP	Ambulatory Glucose Profile
MARD	Mean Absolute Relative Difference
HbA1c	Hémoglobine glyquée
FSL [®]	Freestyle Libre [®]
ANSM	Agence National de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
CGM	Continuous Glucose Monitoring
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
TIR	Time In Range
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AIT	Accident Ischémique Transitoire
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DQoL	Diabetes Quality of Life

Liste des symboles

μL	Microlitre
g	Gramme
L	Litre
kg	Kilogramme
\$	Dollar
%	Pourcent
mm	Millimètre
°C	Degré Celsius
m	Mètre

Table des tableaux

TABLEAU 1 : CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION.....	57
TABLEAU 2 : MODÈLE DE RÉGRESSION LINÉAIRE POUR EXPLIQUER L'ÉVOLUTION DE L'HBA1C	60
TABLEAU 3 : MODÈLE DE RÉGRESSION LINÉAIRE POUR EXPLIQUER LE TEMPS PASSÉ DANS LA CIBLE RELEVÉ LORS DE L'ÉVALUATION.....	62

Table des figures

FIGURE 1 : CLINITEST [®] , AMES : PREMIÈRE MESURE DE LA GLYCOSURIE	27
FIGURE 2 : CLINISTIX [®] , AMES : PREMIÈRE BANDELETTE RÉACTIVE PERMETTANT LA MESURE DE LA GLYCOSURIE	27
FIGURE 3 : DEXTROSTIX [®] , AMES : BANDELETTE RÉACTIVE POUR MESURE GLYCÉMIE CAPILLAIRE.....	27
FIGURE 4 : HAEMOGLUKOTEST 20-800 [®] , BOEHRINGER MANNHEIM	27
FIGURE 5 : RÉACTIONS ENZYMATIQUES AU SEIN DU BIOCAPTEUR UTILISÉ DANS L'EXATECH [®]	30
FIGURE 6 : AMES REFLECTANCE METER [®] , AMES : PREMIER LECTEUR DE GLYCÉMIE CAPILLAIRE	31
FIGURE 7 : EYETONE [®] , AMES	31
FIGURE 8 : EXATECH [®] , MEDISENSE : PREMIER LECTEUR PROPOSANT UNE TECHNIQUE DE MESURE AMPÉROMÉTRIQUE	31
FIGURE 9 : REFLOFLUX [®] , BOEHRINGER MANNHEIM	31
FIGURE 10 : EXEMPLE D'AMBULATORY GLUCOSE PROFILE (AGP).....	39
FIGURE 11 : PARAMÈTRES REQUIS POUR UN RAPPORT UNIVERSEL STANDARDISÉ DES DISPOSITIFS DE MESURE CONTINUE DU GLUCOSE SELON LE CONSENSUS D'EXPERTS INTERNATIONAUX	39
FIGURE 12 : DESCRIPTION DU LECTEUR FREESTYLE LIBRE [®]	43
FIGURE 13 : DONNÉES OBTENUES LORS D'UN SCAN AVEC LE LECTEUR FREESTYLE LIBRE [®]	43
FIGURE 14 : RAPPORTS DISPONIBLES DIRECTEMENT SUR LE LECTEUR FREESTYLE LIBRE [®]	44
FIGURE 15 : PROTOCOLE D'INCLUSION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE	56
FIGURE 16 : ÉVOLUTION DE L'HBA1C APRÈS POSE DU FREESTYLE LIBRE [®]	59
FIGURE 17 : UTILISATION DU DISPOSITIF SELON LES DONNÉES ISSUES DU QUESTIONNAIRE	64

Ce travail de thèse se compose d'une présentation du contexte bibliographique à l'origine du travail, d'un article présentant les résultats obtenus et d'une conclusion.

INTRODUCTION GENERALE - PREAMBULE

Le contrôle glycémique, un siècle d'évolution : de la mesure de la glycosurie à la mesure du glucose interstitiel

Le diabète est une pathologie connue de longue date, comme le suggère le Papyrus Ebers, datant du XV^{ème} siècle avant notre ère, qui en décrit les symptômes et notamment le syndrome polyuro-polydypsique (1).

La découverte de l'insuline puis des antidiabétiques oraux ont marqué un véritable tournant dans la prise en charge de cette maladie et ont considérablement augmenté l'espérance de vie des patients diabétiques.

Cependant, le diabète reste un problème de santé publique important. En raison du vieillissement des populations et de l'évolution de nos modes de vie, notamment une sédentarité et une obésité croissantes, sa prévalence ne cesse d'augmenter ; la Fédération Internationale du Diabète estime qu'en 2045 le diabète touchera 629 millions de personnes au niveau mondial, soit 1 adulte sur 10 (2). Le dépistage plus performant contribue également à l'augmentation du nombre de patients diagnostiqués.

La survenue des complications du diabète peut être prévenue, dans la plupart des cas, par un bon équilibre glycémique. Grâce au travail des scientifiques et au développement permanent de nouvelles technologies, l'autosurveillance glycémique (ASG) connaît une évolution remarquable depuis ses débuts au XX^{ème} siècle. Ce paramètre est la clé de l'adaptation du traitement des patients insulino-nécessitants, puisqu'on sait maintenant que l'équilibre glycémique est fortement influencé par la qualité de l'autosurveillance glycémique quotidienne (3).

I. Découverte de la glycosurie

Le médecin Thomas Willis remarque en 1674 que certains patients atteints de polyurie présentent des urines qui laissent un résidu blanc avec une odeur de sucre brun après évaporation et ont un goût sucré associé à une saveur mielleuse. Il introduit alors le terme latin « diabetes mellitus » (4), s'opposant au « diabetes insipidus », c'est à dire sans saveur.

Le chimiste Matthew Dobson met en évidence à la fin du XVIII^{ème} siècle (5) la présence d'un goût sucré dans le sang des patients diabétiques et confirme la présence de glucose dans les urines après évaporation de celles-ci.

Dans les années 1850, le chimiste Jules Maumené (6) propose le premier test permettant d'objectiver la présence de glycosurie. Il verse quelques gouttes d'urine sur une laine de mouton, trempée préalablement dans une solution aqueuse contenant du chlorure d'étain, et celle-ci vire au noir en présence de sucre.

La quête vers une mesure de la glycosurie est alors lancée. En 1831, le physicien et chimiste français Antoine Becquerel trouve une réaction basée sur la réduction de l'oxyde de cuivre hydraté qui, en présence de glucose, produit un précipité d'hydroxyde de cuivre anhydreux ; réaction chimique confirmée dix ans plus tard par Trommer (7-9). C'est Charles-Louis Barreswill (1844) qui rend l'application de cette réaction accessible en mettant au point une liqueur bleue dite « cupro-potassique ». N'ayant pas publié ses découvertes, c'est finalement le chimiste allemand Hermann Fehling (1848) qui, en s'appuyant sur les travaux de Barreswill, met au point la liqueur de Fehling (10). Ce substrat permet de détecter la présence de sucre par l'apparition d'un précipité rouge brique, elle est alors utilisée pour la recherche d'une glycosurie.

II. Mesure quantitative de la glycosurie

Il faudra attendre 1941 pour que la première mesure quantitative de glycosurie soit possible grâce au Clinitest[®] (*Figure 1*) inventé par le Dr Walter Ames Compton (11). Il s'agit d'un comprimé réactif composé de sulfate de cuivre. Celui-ci subit une réduction en présence de glucose, entraînant un changement de couleur du mélange obtenu plus ou moins important selon la concentration en glucose (allant du bleu à l'orange en passant par le vert et le jaune). Une analyse semi-quantitative de la glycosurie est alors possible à l'aide d'une échelle colorimétrique.

Quelques années plus tard, Alfred Free et son épouse Helen Murray développent un comprimé permettant de détecter les corps cétoniques appelé Acetest[®]. Free imagine, quelques années plus tard, la réalisation de ces tests sur un papier filtre enduit de substances chimiques où s'y dérouleraient les réactions enzymatiques : c'est le début de l'utilisation de la bandelette réactive. Il met alors au point en 1956 la première bandelette réactive qui servira à détecter et quantifier la glycosurie : le Clinistix[®] (*Figure 2*). Il va utiliser la double réaction enzymatique séquentielle de glucose oxydase et peroxydase. Cette réaction se base sur l'oxydation du glucose en présence de l'enzyme glucose oxydase, produisant ainsi du peroxyde d'hydrogène et du gluconolactone. Le peroxyde d'hydrogène produit ensuite un dérivé coloré en présence de l'enzyme peroxydase et d'un colorant, l'orthotolidine ; la concentration du glucose dans les urines peut ainsi être évaluée à l'aide d'une échelle colorimétrique.

L'utilisation de l'enzyme glucose oxydase est une étape clé dans l'histoire de la mesure glycémique. Elle a été découverte par Muller en 1928 puis décrite de manière détaillée par Keilin et Hartree en 1948 (12). Elle est encore utilisée de nos jours.

Malgré cette importante avancée scientifique, la glycosurie montre des limites qui lui confèrent un intérêt mineur dans le suivi du diabète. En effet, elle se positive uniquement à partir d'un seuil de glycémie capillaire élevé propre à chaque individu, elle est perturbée en cas d'insuffisance rénale, inutile en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie minime (13, 14).

III. Glycémie capillaire

La révolution thérapeutique apportée par la découverte de l'insuline en 1923 incite à développer des méthodes de suivi du diabète plus performantes.

Cette quête marque le début d'une rivalité entre les laboratoires pharmaceutiques Ames et Boehringer-Mannheim.

Le premier commercialise en 1964 la bandelette Dextrostix[®] (*Figure 3*) qui permet une mesure de la glycémie capillaire en se basant sur le principe de la colorimétrie à l'aide d'une réaction glucose oxydase/peroxydase. Ces bandelettes nécessitent l'application d'une goutte de sang capillaire (environ 50-100 μ L) sur le tampon de la bandelette, un rinçage à l'eau après 1 minute d'application puis un essuyage par tamponnement. L'analyse semi-quantitative de la glycémie peut ensuite être réalisée en comparant la couleur du tampon à une échelle colorimétrique.

Certains médecins de l'époque essaient également d'utiliser la bandelette Clinistix[®] pour mesurer la glycémie capillaire mais elle s'avère peu fiable (15).

Les bandelettes Haemoglukotest 20-800[®] (*Figure 4*) de Boehringer-Mannheim font leur apparition en 1979. Le principe d'analyse est le même que son concurrent mais elles présentent les avantages d'une lecture plus simple grâce à deux plages de lecture de couleur différente (une beige et une bleue) à comparer à l'échelle colorimétrique, d'une utilisation simplifiée avec un essuyage à l'aide d'un papier absorbant, d'une stabilité de lecture dans le temps et de valeurs glycémiques analysées plus larges, allant de 0,2 à 8,0g/L.

Malgré la lecture colorimétrique facilitée (16), les bandelettes glycémiques manquent de précision. Elles sont mises en défaut dans les valeurs extrêmes et l'interprétation colorimétrique reste trop dépendante des capacités visuelles du lecteur, elles-mêmes souvent altérées par une rétinopathie diabétique ou d'autres pathologies.



Figure 1 : Clinitest[®], Ames : première mesure de la glycosurie (17)



Figure 2 :Clinistix[®], Ames :première bandelette réactive permettant la mesure de la glycosurie (17)



Figure 3 :Dextrostix[®], Ames : bandelette réactive pour mesure glycémie capillaire (17)



Figure 4 :Haemoglukotest 20-800[®], Boehringer Mannheim (18)

IV. Glucomètre

En 1970, le laboratoire Ames commercialise le Ames Reflectance Meter[®] (ARM[®]) (*Figure 6*) (19), premier lecteur de glycémie capillaire, après dix années de recherche et développement de l'ingénieur allemand Anton Clemens.

La glycémie capillaire est déterminée par un pointeur mobile sur une échelle analogique (20). Le signal transcrit par le pointeur provient de la mesure par cellules photoélectriques de la lumière réfléchiée sur une bandelette Dextrostix[®]. Les premières études sont encourageantes : l'ARM[®] donne des chiffres fiables malgré quelques divergences avec la glycémie capillaire en laboratoire, qui est la technique de référence de l'époque. Sa facilité d'utilisation et la rapidité d'obtention des valeurs glycémiques en font un instrument utile pour le diagnostic et le suivi du diabète (21-23).

Ce dispositif, lourd (1,2kg) et onéreux (650\$), reste un outil réservé à la pratique hospitalière et chez de rares médecins libéraux.

Le second lecteur de glycémie capillaire, l'Eyetone[®] (*Figure 7*), produit par une firme japonaise, Kyoto-Daiichi (24), et commercialisé aux Etats-Unis par Ames, sort en 1972. Il s'appuie sur la même technologie que son prédécesseur mais grâce à son alimentation électrique externe, il est plus léger et moins cher.

Sa performance a été jugée satisfaisante malgré des imprécisions dans les valeurs extrêmes (25).

En 1974, Boehringer-Mannheim riposte en sortant également un réflectance-mètre : le Reflomat[®]. Son poids est comparable à celui de l'ARM[®] et il utilise les bandelettes Reflotest glucose[®] qui requièrent un volume sanguin moins important (20-30 μ L) que leurs concurrentes Dextrostix[®].

Ces bandelettes ont un intervalle de mesure de glycémies restreint, compris entre 0,7 et 3,5g/L, mais rapidement corrigé par la commercialisation des bandelettes Reflotest Hypoglycémie[®] en 1978 permettant des mesures de glycémie entre 0,1 et 1,5g/L.

Le laboratoire Ames lance en 1980 son lecteur Dextrometre[®] avec affichage numérique et alimentation électrique par batterie ou secteur, rapidement remplacé par le Glucomètre I[®] de Ames développé par Kyoto-Daiichi, qui est le premier lecteur portable destiné aux patients eux-mêmes. Il est encore plus léger et comporte un compte à rebours et des signaux d'alarme lorsque les résultats sont disponibles, en cas de glycémie élevée ou de batterie faible.

La même année, le laboratoire Lifescan commercialise son premier lecteur, Glucocheck[®] alors que son concurrent Accucheck[®] (ou Reflolux[®] (*Figure 9*) en Europe) de chez Boehringer-Mannheim est lancé en 1983.

Deux études réalisées au début des années 1980 (26, 27) visent à comparer les différentes techniques de mesures de glycémies capillaires de l'époque. Il apparaît que les bandelettes réactives glycémiques, et notamment l'Haemoglukotest 20-800[®] qui est jugée supérieure à Dextrostix[®], semblent être équivalentes aux lecteurs glycémiques disponibles (Dextrometre[®], Glucometre[®], Glucocheck[®]) en terme de performances. Cependant, les lecteurs glycémiques permettent de pallier aux difficultés d'interprétation colorimétrique des bandelettes, souvent source d'erreurs.

Ces évolutions technologiques attirent d'autres firmes pharmaceutiques et c'est la fin de l'hégémonie de Ames et Boehringer-Mannheim.

La concurrence pousse les scientifiques à explorer de nouvelles techniques et à chercher des alternatives à la technique colorimétrique qui est la seule exploitée jusque-là.

Il faut attendre 1987 pour voir sortir le premier lecteur de glycémie capillaire utilisant une technique électrochimique avec mesure ampérométrique ; il s'agit de l'ExaTech[®] de Medisense (*Figure 8*).

Cette technique se base sur l'utilisation d'un biocapteur. Il s'agit d'un outil composé d'un transducteur qui va détecter une molécule donnée et émettre un signal facilement mesurable. Ce signal peut être émis sous différentes formes selon le type de molécule reconnu : électrochimique (ampérométrie notamment), optique, acoustique, calorimétrique... C'est Clarke et Lyon (28) qui développent en 1962 le premier biocapteur, qui permet la mesure du glucose. Cependant le transporteur d'électron utilisé dans ce premier biocapteur est l'oxygène et les mesures risquent

d'être faussées par les variations de concentrations d'oxygène. Le transporteur d'électrons utilisé dans l'ExaTech[®] est le ferricyanure qui présente l'avantage d'être un matériau artificiel et dont la concentration ne dépend que de la réaction enzymatique avec la glucose oxydase. Le principe est le même que pour le premier biocapteur développé, il se base sur une double réaction : l'oxydation du glucose en gluconolactone et en peroxyde d'hydrogène par l'enzyme glucose oxydase qui va ensuite catalyser la réduction du ferricyanure en ferrocyanure. Le ferrocyanure, soumis à un champ électrique, va subir une oxydation en ferricyanure, libérant ainsi des électrons qui induisent un courant électrique mesuré par l'électrode, proportionnel à la glycémie. Ces réactions sont résumées sur la *Figure 5*.

Cette nouvelle technique s'avère fiable (29) et offre une meilleure ergonomie, disponible sous la forme d'une carte de crédit ou d'un stylo, avec un gain de poids important (seulement 30g).

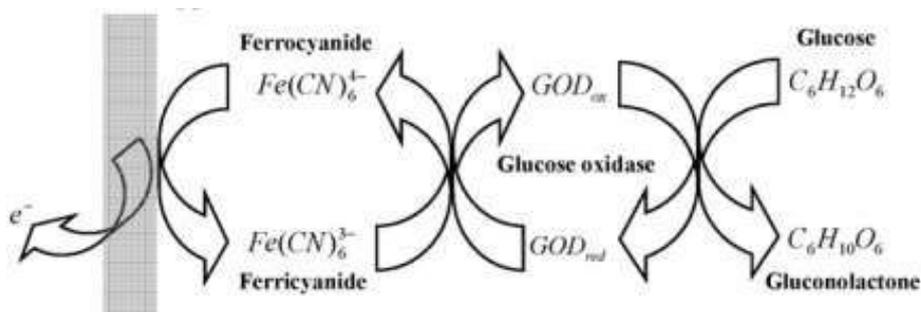


Figure 5 :
Réactions enzymatiques au sein du biocapteur utilisé dans l'Exatech[®] (30)



Figure 6 :
Ames Reflectance Meter®, Ames :
premier lecteur de glycémie capillaire
(31)



Figure 7 :
Eyetone®, Ames

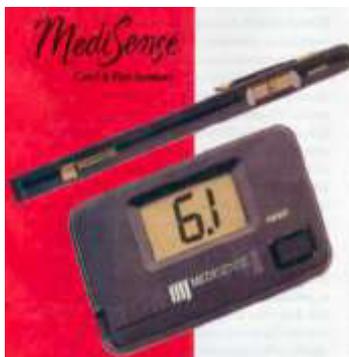


Figure 8 :
Exatech®, Medisense :
premier lecteur proposant une technique
de mesure ampérométrique



Figure 9 :
Refloflux®, Boehringer Mannheim (32)

Depuis les années 1970, un grand nombre de glucomètres ont vu le jour. Des grandes firmes pharmaceutiques telles que Bayer, Roche ou Abbott ont acheté respectivement les sociétés pionnières : Ames, Boehringer Mannheim et MediSense. Des études majeures à grandes échelles telles que Diabetes Control and Complications Trial Research Group (33) aux Etats-Unis en 1993 et « The United Kingdom Prospective Diabetes Study » (34) en 1998 ont montré que le bon contrôle glycémique par le biais d'une ASG optimale permettaient de prévenir les complications du diabète. Ces constatations encouragent les ingénieurs et scientifiques à optimiser les dispositifs dans l'objectif de faciliter l'ASG et d'améliorer l'équilibre glycémique et donc la qualité de vie des patients diabétiques.

Voici quelques exemples de nouveautés et d'améliorations apportées :

- La technique colorimétrique connaît des améliorations notables, avec une diminution de taille des photomètres permettant un gain de poids important et l'utilisation de nouvelles techniques enzymatiques, notamment les systèmes utilisant l'hexokinase, la glucose-dye-oxydo-réductase ou la glucose-6-P-déshydrogénase. Cependant, la mesure ampérométrique reste prépondérante sur le marché actuel.
- L'utilisation des dispositifs est simplifiée avec une miniaturisation et optimisation des dispositifs. La vitesse de lecture a, par exemple, nettement diminué, allant de 45 secondes dans les années 1990 jusqu'à quelques secondes de nos jours.
- Les bandelettes utilisées pour la technique colorimétrique ou les électrodes utilisées pour la technique ampérométrique évoluent également avec utilisation d'un système de capillarité, permettant de faciliter les prélèvements et de diminuer le volume de sang nécessaire (0,3-5,0µL actuellement contre 50-100µL nécessaires pour les premières bandelettes).

- Les autopiqueurs et lancettes permettent également une amélioration de la qualité de vie des diabétiques. Le premier autopiqueur Autolet[®] de Ames sort en 1980. Depuis ce premier produit, les autopiqueurs ont largement évolué, permettant un prélèvement moins douloureux avec des lancettes optimisées au calibre réduit, des profondeurs de ponction réglables, la possibilité de prélèvements sur sites alternatifs et pour certains, la facilitation des changements de lancettes avec des systèmes de barillets comprenant plusieurs lancettes.

- La fiabilité des glucomètres représente une caractéristique technique importante. Devant l'arrivée d'un nombre important de glucomètres sur le marché, l'American Diabetes Association (ADA) a émis un consensus en 1987 (35) puis en 1994 (36) s'intéressant à la fiabilité de ces dispositifs. Des grilles d'analyses, imaginées par Clarke en 1987 (37) puis modifiées par Parkes en 2000 (38), sont utilisées pour évaluer la fiabilité des glucomètres en comparant les données obtenues par le lecteur à celles obtenues par les techniques de référence en laboratoire. En Europe, la dernière norme utilisée est la norme EN ISO 15197 (39). Celle-ci impose, entre autres, une exigence d'exactitude stricte : l'écart entre la glycémie capillaire mesurée par le dispositif et par la technique de référence au laboratoire doit être inférieur à 15% pour les glycémies supérieures à 1g/L, et l'écart doit être inférieur à 0,15g/L pour les glycémies inférieures à 1g/L.

- L'accès à la mesure de la cétonémie est permis par certains glucomètres.

- Les progrès s'adressent également à la gestion des données et à la connectivité des glucomètres. Le développement du stockage et du traitement des données permet d'optimiser les renseignements obtenus et de les rendre facilement lisibles et interprétables par le patient et le professionnel de santé, par l'intermédiaire de rapports glycémiques, graphiques, tableaux... Le transfert des données sur ordinateur ou smartphone, est également largement facilité.

V. La mesure du glucose interstitiel

Malgré les avancées importantes de la mesure de la glycémie capillaire, celle-ci présente des limites. En effet, elle ne donne accès qu'à des données ponctuelles et transversales et ne permet pas l'évaluation de la variabilité glycémique et des éventuelles hypoglycémies ou excursions hyperglycémiques.

De plus, selon une étude française de 2015 (40), seulement 29,8% des diabétiques de type 1 et 2 sous insulinothérapie selon un schéma Basal/Bolus réalisent au moins 4 mesures de glycémies capillaires quotidiennes comme le préconise la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces chiffres s'expliquent par la contrainte liée à l'ASG (inconfort, douleur), le défaut d'éducation à l'utilisation du résultat, la peur de l'hypoglycémie et l'oubli des contrôles.

Dans les années 2000, les scientifiques ont élaboré une technique de mesure en continu du glucose (MCG) ayant pour but de pallier aux faiblesses de la glycémie capillaire et d'ouvrir la voie aux circuits en boucle fermée.

1. Aspects techniques

Devant la difficulté d'effectuer une mesure en continu au sein du milieu vasculaire, le choix s'est porté sur le milieu interstitiel.

L'utilisation du glucose interstitiel paraît appropriée car sa valeur est corrélée à celle de la glycémie capillaire (41). Cependant, l'interprétation des mesures de glucose interstitiel n'est pas strictement identique à celle des glycémies capillaires et elle présente des particularités à prendre en compte par le praticien et le patient.

En effet, il n'existe pas de concordance parfaite entre la glycémie capillaire et le glucose interstitiel (42) et il existe un retard d'environ 6 à 10 minutes entre les variations du glucose interstitiel par rapport à celles du glucose plasmatique. Ce retard est partiellement corrigé par des algorithmes propres aux capteurs (43).

Enfin, il existe une différence d'amplitude de fluctuation du glucose entre les mesures en milieu interstitiel et vasculaire (44). Lorsqu'on constate une élévation rapide de la glycémie, le milieu interstitiel a tendance à retrouver une mesure moins importante que la valeur capillaire et à l'inverse, lors d'une diminution rapide de la glycémie, la valeur de glucose interstitiel baisse moins rapidement mais de manière plus

prolongée que la glycémie capillaire, ce qui peut expliquer la présence de symptômes en faveur d'une hypoglycémie avec un glucose interstitiel normal (45). De plus, la mesure du glucose interstitiel aura tendance à surestimer la durée et la fréquence des hypoglycémies (46).

La réalisation d'une calibration du capteur de glucose interstitiel est nécessaire afin d'obtenir une précision satisfaisante des dispositifs de mesure de glucose interstitiel (47, 48). Elle est idéalement réalisée avec une glycémie plasmatique mesurée en laboratoire, mais en pratique réalisée par glycémie capillaire au cours d'une période de stabilité glycémique (période pré-prandiale). Les calibrations doivent parfois être répétées selon les capteurs, avec en moyenne 1 à 2 calibrations quotidiennes.

La technique de dosage utilisée est la technique électrochimique, initialement en concurrence avec la méthode de iontophorèse inverse, finalement abandonnée par manque de fiabilité. La méthode de dosage électrochimique (49) se base sur une réaction chimique permettant de transformer le glucose en un courant électrique. Cette méthode est quasiment similaire à celle décrite précédemment pour les biocapteurs. La réaction se fait au niveau de capteur de glucose interstitiel (également appelé Sensor) qui a été placé préalablement en sous-cutané.

Le signal électrique perçu au niveau du capteur est converti au sein du transmetteur (ou émetteur) en valeur de glucose interstitiel. Il est envoyé soit par télémetrie ou directement par câble au récepteur qui interprète cette valeur en fonction des mesures de glycémie de calibrations réalisées par le patient.

2. Holter glycémique

L'utilisation de la mesure du glucose interstitiel date de 1999 (50). Elle a commencé sous la forme de « holter glycémique » avec une analyse rétrospective des données (51).

Le premier modèle utilisé est le Continuous Glucose Monitoring System[®] (CGMS[®]), remplacé par le capteur CGMS System Gold[®] en 2003. Le capteur est placé dans le tissu sous-cutané abdominal et la transmission des données au récepteur est assurée par un câble. Des mesures sont réalisées toutes les 5 minutes et sont stockées dans le récepteur ; elles peuvent ensuite être transférées sur un ordinateur et analysées à l'aide d'un logiciel. Ce holter nécessite 4 calibrations quotidiennes afin

d'assurer la fiabilité des mesures, il est utilisé en général sur une durée de 4 à 6 jours.

Même si les données obtenues sont rétrospectives, leur analyse est d'un grand intérêt pour le patient et l'équipe soignante. En effet, ce dispositif permet, entre autres, de quantifier la variabilité glycémique (52) et de dépister d'éventuelles hypoglycémies asymptomatiques et/ou excursions hyperglycémiques postprandiales qui auraient pu échapper à l'ASG capillaire, ce qui permet d'optimiser le traitement dont l'insulinothérapie. Cette méthode a été utilisée et a prouvé son efficacité pour des populations adultes avec diabète de type 1 et 2 (53), pédiatriques (54, 55) et des femmes enceintes (56-58).

De plus, le holter glycémique est un outil éducatif intéressant. Les données peuvent être interprétées avec le patient, ce qui permet une discussion concernant la pertinence des ajustements thérapeutiques effectués et les éventuelles corrections possibles.

3. Mesure du glucose en continu avec affichage en temps réel

Les données obtenues grâce aux holters glycémiques sont pertinentes. Cependant, il s'agit d'informations rétrospectives, permettant uniquement des modifications thérapeutiques a posteriori, d'où l'intérêt porté sur l'obtention de valeurs de glucose interstitiel en temps réel.

Cette avancée est permise par l'arrivée des dispositifs de MCG avec affichage en temps réel.

A. Caractéristiques techniques des dispositifs

Ces systèmes sont composés, comme les holters glycémiques, d'un capteur de glucose interstitiel couplé à un émetteur qui transmet les données au récepteur. Le récepteur peut être une pompe à insuline externe (Animas Vibe[®] de Animas, Minimed 640G[®] de Medtronic), un récepteur indépendant (G5 mobile[®] de Dexcom, Freestyle Navigator[®] de Abbott) ou un smartphone (Guardian Connect[®] de Medtronic).

Les systèmes couplés à une pompe peuvent être équipés d'un système de suspension automatique du débit basal. Il s'agit soit du Low-Glucose-suspend-Threshold-System (LGTS), qui suspend l'administration d'insuline lorsque le taux de glucose interstitiel est inférieur à une valeur seuil d'hypoglycémie fixée, ou du Low-Glucose-suspend-Predictive-System (LGPS) qui suspend l'administration d'insuline lorsqu'une hypoglycémie est prédite par le système, avec une reprise automatique du débit de base d'insuline lorsque le risque d'hypoglycémie n'est plus présent.

La durée de vie des capteurs varie de 5 à 7 jours avec un nombre minimal de calibrations recommandées allant de 1 à 2 par jour.

B. Utilisation du dispositif

Le patient a accès en temps réel à une multitude d'informations : la valeur de glucose interstitiel, des flèches de tendance, des alarmes réglables en cas d'hypo ou d'hyperglycémies, des graphiques. Les flèches de tendance informent sur la variation du glucose interstitiel et dépendent en général de la pente des valeurs de glucose interstitiel des 15 dernières minutes. Elles jouent un rôle majeur dans l'interprétation de la valeur de glucose interstitiel et dans la décision d'une éventuelle action (prise d'une collation, injection d'insuline, surveillance...).

Les principales données sont également présentées sous forme de l'Amblulatory Glucose Profile (AGP) (*Figure 10*). Il s'agit d'un condensé standardisé (59) des informations les plus pertinentes obtenues grâce au dispositif de MCG, présenté sous forme de graphique. Le graphique représente l'évolution de la glycémie médiane sur une journée, la cible de glucose fixée, les courbes représentant le 25^{ème} et 75^{ème} percentiles ainsi que le 10^{ème} et 90^{ème} percentile. L'AGP permet une analyse rapide du profil glycémique avec la valeur médiane du glucose, les éventuelles tendances à l'hyper ou l'hypoglycémie, la variabilité glycémique (appréciée respectivement par l'espace entre le 25 et 75^{ème} percentiles et entre 10^{ème} et 90^{ème} percentiles).

Devant le nombre croissant d'utilisateurs et la diversité des systèmes de MCG, un groupe d'experts internationaux a récemment rédigé un consensus (60) visant à standardiser les données des rapports des dispositifs de MCG, les objectifs glycémiques à fixer sur le dispositif, la classification des hypoglycémies et des hyperglycémies. Elles sont résumées dans la *Figure 11*.

L'éducation thérapeutique est la base d'une utilisation optimale du dispositif. Passée la maîtrise du système (pose du capteur, manipulation du récepteur), l'interprétation des valeurs de glucose interstitiel est également indispensable. En effet, les patients doivent connaître les limites du glucose interstitiel dans les valeurs extrêmes et lors des grandes variabilités glycémiques et, par conséquent, la nécessité de pratiquer un contrôle par glycémie capillaire en cas de doute sur la mesure obtenue dans le milieu interstitiel. Il faut également expliquer au patient que la valeur de glucose interstitiel ne s'interprète pas seule : il est important d'y associer la flèche de tendance et les valeurs des dernières heures afin d'adapter au mieux la thérapeutique.

Un groupe d'expert français a rédigé un consensus en 2017 (61) pour aider les professionnels de santé dans leurs prescriptions de dispositifs de MCG et dans l'éducation des patients.

C. Fiabilité du dispositif

Sous réserve de calibrations bien menées, les mesures provenant des dispositifs de MCG en temps réel sont fiables, comme le montre une étude réalisée en 2014 (63) avec un Mean Absolute Relative Difference (MARD) compris entre 10 et 17% pour les dispositifs Freestyle Navigator[®] de Abbott, G4 Platinum[®] de Dexcom et Enlite[®] de Medtronic.

D. Amélioration de l'équilibre glycémique et diminution des hypoglycémies

Ces dispositifs, utilisés de manière optimale, ont largement démontré leur efficacité, couplés ou non à des pompes à insuline externes, en terme d'amélioration d'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) (64-69) et de diminution des hypoglycémies (nombre d'hypoglycémies sévères, temps passé en hypoglycémie, fréquence) (68-76).

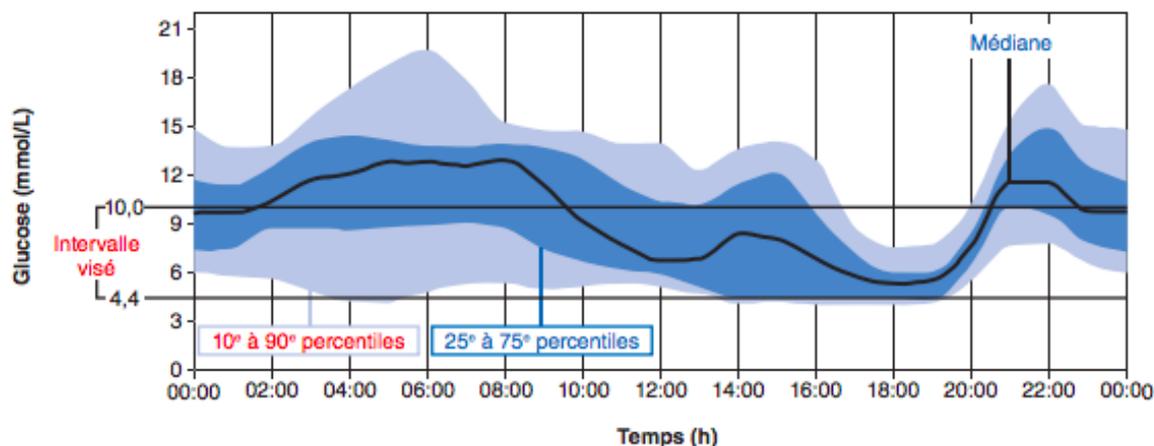


Figure 10 :
Exemple d'Ambulatory Glucose Profile (AGP) (61)

	Paramètres	Consensus
Acidocétose ^a	Définition biologique : glycémie > 250 mg/dl ; pH < 7,3 ; HCO ₃ ⁻ < 15 mmol/L ; acétonémie > 3 mmol/l	Stade 3
Hyperglycémie	Importante / cliniquement significative / action rapide nécessaire Modérée / surveillance nécessaire	> 250 mg/dl (stade 2) > 180 mg/dl (stade 1)
Intervalle "dans la cible"		70-180 mg/dl
Hypoglycémie	Modérée / surveillance nécessaire Importante / cliniquement significative / action rapide nécessaire	< 70 mg/dl (stade 1) < 54 mg/dl (stade 2)
Hypoglycémie sévère ^{a, b}	Définition clinique : nécessité de l'aide d'un tiers	Stade 3
Variabilité glycémique	CV (= DS / moyenne)	Stable : CV < 36 % Instable : CV ≥ 36 %
Autres paramètres	Glucose moyen	Calculé par le logiciel (moyenne ± DS)
	Estimation de l'HbA1c (équation de Nathan)	Calculé par le logiciel
	Visualisation profils CGM	AGP (<i>ambulatory glucose profile</i>)
	Épisode d'hypo- ou d'hyperglycémie (temps minimal en min pour caractériser un épisode)	15 min
	Périodes de sommeil - éveil	Sommeil 00-06h Éveil 06-00h
	Période minimale d'analyse	2 semaines
	% minimum de valeurs CGM pour l'analyse	70-80 % (soit 10/14 jours)
	Area Under Curve	Uniquement pour la recherche
	Risque d'hypo- et d'hyperglycémie	Indices LBGI et HBGI optionnels
Évaluation de la précision du CGM	MARD	

CV : coefficient de variabilité. DS : déviation standard. LBGI : low blood glucose index. HBGI : high blood glucose index. ^aL'acidocétose et l'hypoglycémie sévère ne relèvent pas de critères CGM, mais de paramètres clinicobiologiques. ^b La notion d'hypoglycémie sévère est inadaptée en pédiatrie.

Figure 11 :
Paramètres requis pour un rapport universel standardisé des dispositifs de mesure continue du glucose selon le consensus d'experts internationaux (62)

E. Modalités de remboursement en France

Deux dispositifs de MCG avec affichage en temps réel ont été récemment inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables.

Il s'agit du système Minimed 640G[®], remboursé à 100% depuis le 1^{er} mars 2018 (77) sous réserve d'une demande d'accord préalable auprès de la Sécurité Sociale. Le remboursement concerne les patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 2 ans, traités par pompe à insuline depuis plus de 6 mois, dont l'équilibre glycémique est insuffisant (HbA1c supérieure à 8%) ou ayant été victimes d'hypoglycémies sévères malgré une insulinothérapie intensive bien menée et une ASG pluriquotidienne (au moins 4 contrôles par jour). Une éducation thérapeutique préalable est nécessaire et la poursuite de la prescription requiert une évaluation après 15 jours à 3 mois d'utilisation, qui permettra de juger la motivation et la capacité du patient à utiliser le dispositif à long terme.

Le dispositif G4 Platinum[®] de Dexcom est également remboursé depuis le 27 juin 2018 (78) sous les mêmes conditions que Minimed 640G[®], la seule différence est qu'il s'adresse également aux patients sous multi-injections d'insuline.

4. Freestyle libre[®] : Système Flash

Le modèle Freestyle Libre[®] (FSL[®]) lancé par le laboratoire Abbott représente une nouvelle catégorie de dispositifs de mesure de glucose interstitiel : le système flash.

Le taux de glucose interstitiel est mesuré en continu au niveau du capteur et les valeurs sont stockées pour une durée de 8 heures. Ces valeurs ne sont pas automatiquement envoyées au transmetteur (comme dans les autres dispositifs de MCG) mais uniquement de manière intermittente lorsque l'utilisateur va « scanner » le capteur.

A. Caractéristiques techniques du capteur

Il utilise la même technique électrochimique que les précédents capteurs détaillés. Il mesure 35mm de diamètre pour 5mm d'épaisseur et son poids est de 5g.

La durée de vie du capteur est de 14 jours. Il résiste à une immersion sous un mètre d'eau pendant maximum 30 minutes et à des températures de 10°C à 45°C (79). Il est également validé pour une utilisation à des altitudes allant de -381m à 3048m.

Le capteur est fourni avec un applicateur qui permet la mise en place du capteur par le patient lui-même, même s'il doit le poser sur la face postérieure du bras.

L'une des principales avancées technologiques de ce capteur est l'étalonnage réalisé lors de la fabrication : les mesures de calibration ne sont donc pas nécessaires.

B. Utilisation du dispositif

Le lecteur pèse 65g. Il présente un bouton permettant la mise en marche/arrêt et un écran tactile rétroéclairé (*Figure 12*). Il dispose d'une batterie rechargeable via un port micro-USB et d'un lecteur de glycémie capillaire et de cétonémie qui s'utilise comme les lecteurs habituels, avec des électrodes de dosage adaptées.

Le transfert des données du capteur/émetteur au lecteur se fait via un « scan », c'est à dire : un passage du lecteur à une distance inférieure à 3 centimètres du capteur grâce à la technologie d'identification par radiofréquence.

Lorsque le scan est réalisé, le patient obtient les informations suivantes (*Figure 13*) : le taux de glucose interstitiel au moment du scan, les valeurs de glucose interstitiel des 8 dernières heures, ainsi qu'une flèche de tendance qui précise le sens et la vitesse de variation du taux de glucose.

Dans les 15 minutes suivant ce scan, le patient peut ajouter des commentaires : injection d'insuline rapide ou lente et le nombre d'unités, ingestion de nourriture et précision du poids, présence d'une activité physique ou prise de médicaments.

Les données qui ont été capturées par l'utilisateur sont conservées 90 jours.

Le lecteur donne directement accès à 7 rapports (*Figure 14*) :

- Le « carnet d'autosurveillance » : permet de voir l'historique des valeurs de glucose interstitiel au moment des précédents scans ainsi que les flèches de tendance et les remarques ajoutées.
- Le « graphique quotidien » : permet de visualiser le profil de glucose interstitiel capturé par journée avec l'objectif glycémique grisé sur le graphique.
- Le « taux de glucose moyen » : le taux de glucose moyen est affiché en haut avec en dessous des graphiques représentant les taux de chaque tranche de 6 heures et des couleurs permettant de voir si ces valeurs sont dans l'objectif glycémique.
- Les « tendances quotidiennes » : graphique montrant la tendance et la variabilité du taux de glucose avec une ligne épaissie représentant la médiane et l'ombre grisée représentant une plage entre le 10^{ème} et 90^{ème} percentile.
- La « durée dans la cible » : graphique représentant le pourcentage de temps passé au-dessus, en-dessous et dans la cible glycémique.
- Les « événements hypoglycémiques » : nombre total d'hypoglycémies (glucose inférieur à 0,7g/L) et nombre d'hypoglycémies sur chaque plage de 6 heures.
- L' « usage du capteur » : représentant le nombre moyen de scans réalisés par jour et le pourcentage moyen de données capturées.

Ces 5 dernières données (taux de glucose moyen, tendance quotidienne, durée dans la cible, événements hypoglycémique, usage du capteur) peuvent être analysées pour des périodes concernant les 7, 14, 30 ou 90 derniers jours.

Les données peuvent être transférées sur le logiciel Freestyle Libre[®], il permet la conservation et l'interprétation des données du lecteur. Ces données sont résumées sur l'AGP.

Abbott a également développé des applications pour smartphone. L'application Freestyle LibreLink[®] permet de faire des scans avec son smartphone et d'obtenir sensiblement les mêmes fonctionnalités que le lecteur. Le profil glycémique ambulatoire disponible sur ordinateur via le logiciel Freestyle Libre[®] est également disponible. Elle offre la possibilité d'une transmission directe des données aux professionnels de santé via Libreview[®] et l'accès aux données à d'autres personnes via LibreLinkUp[®].



Figure 12 :
Description du lecteur Freestyle Libre®(79)

Résultats de taux de glucose du capteur

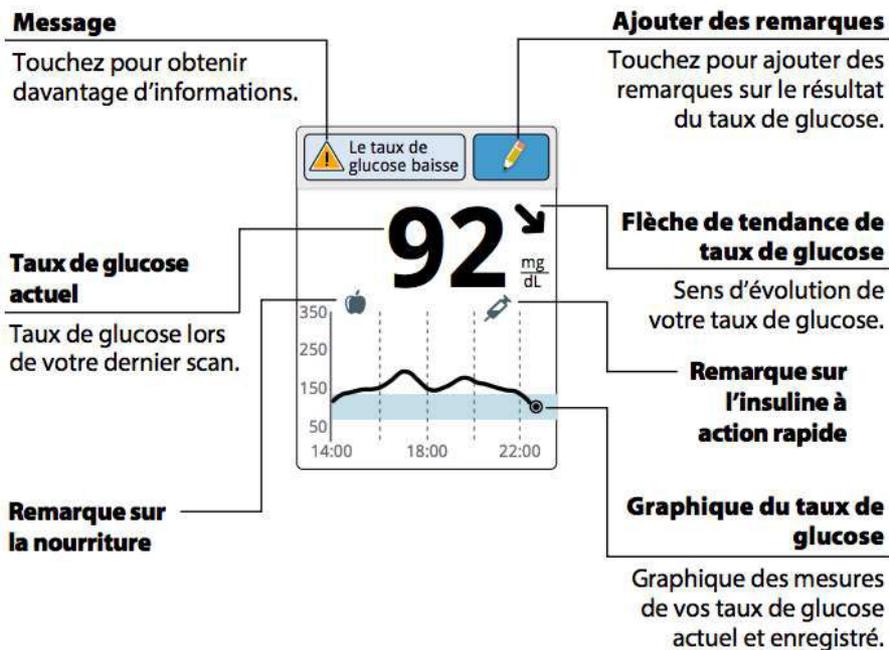


Figure 13 :
Données obtenues lors d'un scan avec le lecteur Freestyle Libre®(79)

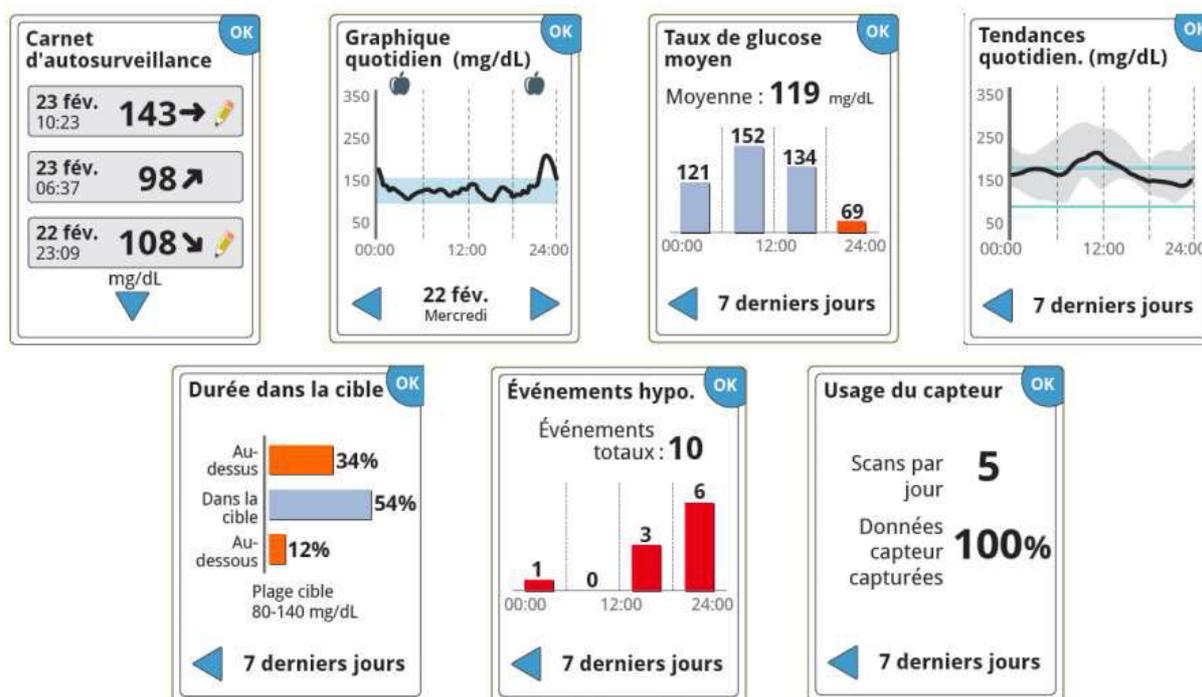


Figure 14 :
Rapports disponibles directement sur le lecteur Freestyle Libre® (79)

C. Fiabilité du dispositif

Une multitude de travaux ont été réalisées afin de s'assurer de la fiabilité des mesures du système.

Elles ont confirmé la performance en termes d'exactitude et de précision du Freestyle Libre® à l'aide du MARD qui ne dépasse pas 16,7%, ces analyses ont été faites par rapport aux glycémies capillaires (chez l'adulte (80-83), chez l'enfant (84-86) et chez la femme enceinte (87)) ou en comparaison à d'autres dispositifs de MCG (G4 Platinum® de Dexcom) (88, 89). Certaines études ont mis en évidence une précision moins importante lors du premier jour d'utilisation (81, 90) et lorsque les glycémies étaient basses (inférieures à 0,7g/L pour la plupart) (88, 89, 91-94). C'est pourquoi, il est préconisé au patient d'utiliser l'ASG capillaire le premier jour d'utilisation ou de poser d'emblée un nouveau capteur lors du dernier jour d'utilisation du précédent.

D. Diminution des hypoglycémies

Le FSL[®] permettrait une diminution du temps passé en hypoglycémie. Les études IMPACT (95) et REPLACE (96) réalisées respectivement chez des patients diabétiques de type 1 et 2 mettaient en évidence une diminution significative du temps passé en hypoglycémie.

Cette tendance a été retrouvée dans d'autres travaux comme le montre une étude multicentrique européenne utilisant les données en vie réelle de 237 000 patients (97) qui retrouvait également une diminution du temps passé en hypoglycémie, et ce dès les premiers jours d'utilisation du système. Ces données pourraient être expliquées par l'appropriation rapide du système flash et l'adaptation en conséquence de l'hygiène de vie et/ou de l'insulinothérapie par les patients.

Une étude anglaise (98) montrait également une réduction significative du nombre d'hypoglycémies.

E. Amélioration de l'équilibre glycémique

Contrairement aux premières études IMPACT (95) et REPLACE (96), d'autres études ont mises en évidence une réduction significative de l'HbA1c après mise en place du FSL[®].

Une cohorte prospective monocentrique réalisée au sein de la clinique Pasteur de Toulouse (99) retrouve une baisse de 0,5% de l'hémoglobine glyquée chez des diabétiques de type 1 et 2 à l'issue de la phase d'initiation du dispositif (comprise entre 1 et 3 mois).

Une étude belge observationnelle (100) chez des patients diabétiques de type 1 retrouve une diminution significative et durable de l'hémoglobine glyquée après mise en place du FSL[®] (-0,4% à 18 mois) mais l'amélioration est plus marquée chez les patients avec une hémoglobine glyquée initiale supérieure à 7,5% (amélioration de 0,64% à 18 mois) et on note une tendance à l'ascension de l'hémoglobine glyquée dans le groupe avec une hémoglobine glyquée inférieure 7,5% à l'instauration (+0,4% à 12 mois). Cette tendance à la diminution plus importante de l'HbA1c après pose du FSL[®] pour les patients moins bien équilibrés s'est confirmée dans d'autres études pour des diabétiques de type 1 ou 2 (97, 98, 101, 102).

Une corrélation était également retrouvée entre le nombre de scans effectués et l'amélioration de l'HbA1c (97, 100). Le temps passé dans la cible est également plus important lors du port du FSL[®] (95, 97).

F. Qualité de vie et effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont surtout locaux et non graves, il s'agit de douleurs lors de la pose ou le retrait du capteur, de saignements, d'hématomes, d'indurations, d'œdèmes liés à l'insertion sous-cutanée du capteur, d'érythèmes, prurits, d'éruptions, d'eczéma de contact et vésicules liés au port du dispositif adhésif (80, 81, 92, 95, 96, 103-105). Un rapport datant de juin 2018 (106) émanant de l'Agence National de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) confirme que 70% des signalements de matériovigilance concernent des réactions cutanées et 0,4% ont nécessité une prise en charge médicale. L'ANSM rappelle également le risque de valeurs de glucose discordantes lors de fluctuation rapide de la glycémie ou lors de prise de vitamine C, d'acide salicylique et en cas déshydratation sévère ; elle préconise dans ces situations l'utilisation de l'ASG capillaire classique.

La satisfaction des patients n'est pas fortement entravée par ces effets indésirables, les échelles standardisées utilisées dans les études permettent de mettre en évidence une amélioration de la qualité de vie et de la satisfaction concernant le traitement suite au port du FSL[®], que ce soit pour une population d'adultes (92, 95, 96, 98, 102) ou pédiatrique (84, 85).

G. Modalités de remboursement en France

Suite à l'examen de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé le 28/06/2016 (107), le service attendu du FSL[®] est jugé suffisant comparé à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul en raison de son intérêt diagnostique et de santé publique. L'Amélioration du Service Attendu est estimée au niveau III, soit une amélioration modérée.

Le remboursement du dispositif par la sécurité sociale est accordé à partir du 1^{er} juin 2017. Le système FSL[®] doit initialement être prescrit par un diabétologue ou pédiatre expérimenté en diabétologie. Cette prescription doit être précédée d'une éducation spécifique à l'utilisation du système afin d'assurer une utilisation optimale du dispositif.

L'éducation comporte une formation concernant :

- le système et de son fonctionnement
- les techniques de mise en place du capteur
- les particularités de la mesure du glucose interstitiel par rapport à la glycémie capillaire
- la moindre fiabilité des résultats du capteur lors du 1^{er} jour d'utilisation et donc la nécessité d'anticiper la pose du capteur au 13^{ème} jour de l'utilisation du capteur précédent afin d'assurer une continuité des mesures de glucose interstitiel.
- l'interprétation des différentes données obtenues lors d'un scan.

Une phase d'initiation est recommandée avec une période d'essai d'au moins 1 mois et une réévaluation à l'issue de cette période (habituellement 3 mois) doit être effectuée pour décider de la suite de la prise en charge. Cette consultation permet d'évaluer la satisfaction du patient par rapport au dispositif, son utilisation, la tolérance du capteur, l'évaluation de l'équilibre glycémique (temps passé dans la cible, HbA1c estimée par le capteur et/ou HbA1c biologique) et l'absence de complications liées au diabète (hypoglycémie, hyperglycémie majeure avec décompensation acido-cétosique).

Le dispositif peut ensuite être renouvelé par tout médecin.

Le nombre de capteurs remboursé est de 28 par an. Les bandelettes et lancettes remboursées sont limitées à 100 par an.

ARTICLE

Évaluation du dispositif Freestyle Libre® en vie réelle, après prescription hospitalière initiale au Centre Hospitalier Régional de Thionville

Evaluation of Freestyle Libre® in real life, after initial medical prescription in Thionville regional health center

Auteurs :

P. Lahaye, T. Crea, C. Goetz, M. Klein, E. Feigerlova, B. Guerci.

Résumé

Le dispositif Freestyle Libre[®] (FSL[®]), système flash de mesure du glucose interstitiel est remboursé en France depuis 2017. Une évaluation en vie réelle a été réalisée au Centre Hospitalier Régional de Thionville avec pour objectif principal de rechercher une évolution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) après utilisation du FSL[®]. Parmi les 151 patients inclus, 96% étaient diabétiques de type 1 et 2. L'HbA1c baissait significativement de 0,44% ($p < 0,001$) après 75 jours d'utilisation et dans le groupe de 112 patients bénéficiant d'une estimation de l'HbA1c ultérieure, cette baisse était comparable (-0,45%, $p < 0,0001$) après 82 jours d'utilisation et restait stable après 196 jours (-0,51%, $p < 0,001$).

Mots-clés : Diabète, Freestyle Libre, Système flash

Summary

The Freestyle Libre[®] (FSL[®]), a flash glucose monitoring system has been reimbursed in France since 2017. A real-life evaluation was carried out at the Thionville regional health center with the main objective of showing an evolution of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels after use of FSL[®]. Among the 151 patients included, 96% had type 1 and 2 diabetes. HbA1c significantly decreased by 0.44% ($p < 0.001$) after 75 days of use and in the group of 112 patients who had a subsequent HbA1c, this decrease was comparable (-0.45%, $p < 0.0001$) after 82 days of use and remained stable after 196 days (-0.51%, $p < 0.001$).

Keywords : Diabetes, Freestyle Libre, Flash Glucose Monitoring

I. Introduction

En France, les patients diabétiques disposent depuis juin 2017 d'un nouvel outil de surveillance glycémique remboursé par la sécurité sociale. Il s'agit du Freestyle Libre[®] (FSL[®]) commercialisé par Abbott : un nouveau système de CGM (Continuous Glucose Monitoring, mesure continue du glucose) utilisant un système flash ayant la particularité de donner un accès intermittent aux données enregistrées. Un simple scan, c'est à dire un passage du lecteur ou d'un smartphone équipé de l'application, à quelques millimètres du capteur sous-cutané donne au patient une information dynamique comprenant la valeur actuelle de glucose interstitiel (ce qui est comparable à l'information obtenue par la glycémie capillaire) mais également la courbe des 8 dernières heures et la flèche de tendance permettant une meilleure évaluation, interprétation et anticipation des événements glycémiques passés et à venir.

Le FSL[®] innove surtout par son capteur sous-cutané et sa calibration d'usine épargnant un calibrage (pluri)quotidien par glycémie capillaire sans pour autant perdre en fiabilité. L'autosurveillance glycémique (ASG) en est largement facilitée et c'est probablement l'une des raisons de l'engouement important obtenu auprès des patients.

Son utilisation requiert cependant une bonne prise en main du capteur et de son logiciel ainsi qu'une connaissance solide concernant l'interprétation du glucose interstitiel et des données obtenues et les modifications thérapeutiques qui en résultent. Seul un médecin expérimenté en diabétologie peut initier ce dispositif en vue d'un remboursement, sous réserve d'une formation spécifique du patient.

Depuis juin 2017, le service de Diabétologie-Endocrinologie de Thionville en Moselle a mis en place un atelier d'éducation thérapeutique spécifique au dispositif selon le cahier des charges de la Haute Autorité de Santé (HAS), pour les patients diabétiques traités par au moins trois injections d'insuline quotidiennes qui souhaitaient bénéficier du FSL[®]. Devant le nombre croissant d'utilisateurs de ce dispositif, il nous a paru intéressant d'évaluer son utilisation en vie réelle et son impact concernant l'équilibre glycémique.

L'objectif principal de cette étude était de voir l'influence sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de la mise en place d'autosurveillance du glucose interstitiel par le dispositif FSL®.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs prédisposant à une éventuelle modification de l'HbA1c après initiation du FSL®, d'identifier des facteurs expliquant les différences de temps passé dans la cible et enfin d'étudier en vie réelle l'utilisation du dispositif par les patients (modalités d'utilisation, tolérance, satisfaction vis-à-vis du dispositif, adaptation du traitement) et les conséquences sur la prise en charge médicale (poursuite du dispositif et/ou modification du traitement).

II. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective concernant l'évolution de l'HbA1c après mise en place d'une auto surveillance du glucose interstitiel à l'aide du système flash FSL[®] au sein des patients diabétiques du Centre Hospitalier Régional de Thionville au cours des années 2017 et 2018.

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients diabétiques de type 1, 2, secondaires ou de type MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), traités par au moins 3 injections d'insuline quotidiennes et ayant bénéficié d'une formation préalable à l'utilisation du capteur puis d'une évaluation dans un délai compris entre 1 mois et 3 mois après la prescription initiale hospitalière du dispositif, comme le préconisait la HAS.

Cette évaluation se déroulait sous la forme d'un entretien infirmier, au cours duquel un questionnaire était rempli (*Annexe 1*), suivi d'une consultation médicale. Les questionnaires ont été renseignés par deux infirmières expérimentées du service, ils ont permis d'obtenir de nombreuses informations grâce à l'entretien infirmier et aux données du dispositif : le sexe, l'âge, le type de traitement (schéma basal/bolus, insulinothérapie avec 3 injections quotidiennes ou pompe à insuline), les informations concernant l'utilisation du dispositif par le patient (nombre moyen de scans journaliers et pourcentage de données capturées, enregistrement des doses d'insulines et des prises alimentaires), l'arrêt éventuel du dispositif et le motif d'arrêt, la tolérance cutanée, le positionnement du capteur, la satisfaction globale du patient, la valeur moyenne de glucose interstitiel, la cible réglée dans le dispositif ainsi que le pourcentage de temps passé dans la cible (« Time In Range » ou « TIR ») correspondant au pourcentage de temps où le glucose interstitiel « capturé » par le patient est situé dans l'objectif glycémique préalablement fixé, le temps passé, au-dessus et en dessous de la cible, le nombre et la durée des hypoglycémies, la présence ou non d'hypoglycémies sévères (selon la définition de l'American Diabetes Association (ADA) (1)), la période de survenue des hypoglycémies (plutôt diurnes, nocturnes ou irrégulières), la qualité du resucrage en cas d'hypoglycémie (correct, excessif, correct plus ou moins excessif), l'appréciation de l'adaptation du

traitement suite au port du capteur et la conclusion du praticien (nouvelle prescription, arrêt du système, changement de traitement).

Nous avons en parallèle relevé d'autres informations pour chaque patient à l'aide du dossier médical : les caractéristiques du diabète (type de diabète, ancienneté, complications telles que rétinopathie diabétique, neuropathie diabétique, néphropathie diabétique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, athérome carotidien, accident vasculaire cérébral (AVC), coronaropathie et pied diabétique classé selon le grade de risque lésionnel défini par le Groupe international de travail sur le pied diabétique (2)), la situation socio-professionnelle du patient, ainsi que la recherche de valeurs d'HbA1c antérieures (moins de 90 jours avant la pose du capteur), concomitantes (15 jours avant ou après l'évaluation du dispositif) et postérieures à l'évaluation.

Le recueil de données concernait les patients évalués du 01/07/2017 au 30/06/2018.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, seuls les dossiers permettant de renseigner chacun de ces critères ont été inclus.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- utilisation antérieure d'un système FSL[®]
- absence de mesure biologique d'HbA1c avant la pose du dispositif (datant de moins de 90 jours)
- situation clinique dans laquelle la mesure biologique de l'HbA1c risque d'être faussée (anémie, hémoglobinopathie, cirrhose, intoxication éthylique chronique, transfusion récente, insuffisance rénale sévère)
- modification significative du traitement antidiabétique (moins de 30 jours avant la pose du FSL[®] et après celle-ci) comprenant : modification du schéma insulinaire ou mise en place d'une pompe à insuline, modification majeure des doses d'insuline, modification d'un traitement antidiabétique oral.

Analyses statistiques

L'évaluation de la modification de l'HbA1c pour chaque patient entre la valeur biologique antérieure (inférieure à 90 jours avant la pose) et la valeur estimée par le FSL[®] est réalisée à l'aide d'un test de Student en séries appariées.

Ce test a également été utilisé pour le sous-groupe comprenant les patients disposant à la fois d'une HbA1c antérieure à la pose du FSL[®], d'une HbA1c estimée lors de l'évaluation et d'une HbA1c estimée à distance.

Des modèles de régressions linéaires multiples ont été utilisés afin de rechercher la présence de facteurs corrélés à la diminution ou l'augmentation de l'HbA1c ainsi que du temps passé dans la cible glycémique.

Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS/STAT version 9.3 (SAS Inst., Cary, NC). Le seuil de significativité était fixé à 5%.

III. Résultats

1. Population de l'étude

On dénombrait 240 patients pour lesquels un questionnaire d'évaluation du FSL[®] a été rempli. Quatre-vingts neuf patients ont été exclus, selon les critères d'exclusion précédemment cités.

Au total, 151 patients ont été inclus dans l'étude et 112 ont été revus par un médecin après l'évaluation du FSL[®] et disposent de toutes les données.

Le protocole d'inclusion des patients dans l'étude est présenté dans la *Figure 15*.

Les caractéristiques de la population de patients inclus dans l'étude sont résumées dans le *Tableau 1*.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 53 ans (+/- 17ans).

La population était majoritairement active (67 patients soit 44,3%) dont 57 personnes soit 37,7% avec emploi et 10 patients soit 6,7% au chômage. Les retraités étaient 63 soit 41,7%, le reste de la population était représenté par 9 étudiants soit 6%, 7 personnes soit 4,7% sans activité et 5 personnes soit 3,3% en invalidité.

Sur le plan diabétologique, 86 patients soit 56,9% étaient diabétiques de type 1, 59 soit 39,1% étaient diabétiques de type 2, 5 soit 3,3% présentaient un diabète secondaire et 1 patient soit 0,7% avait un diabète de type MODY 2.

Le diabète évoluait depuis 20 ans en moyenne (+/- 12 ans) et 66 patients soit 43,7% étaient indemnes de complications. 42 soit 27,8% présentaient des complications microangiopathiques seules, 30 soit 19,9% présentaient des complications microangiopathiques et macroangiopathiques.

La durée de port du FSL[®] avant la première évaluation donnée par le lecteur était de 78 jours en moyenne (+/- 19 jours). La durée indiquée par le lecteur ne tenait pas compte des jours d'interruptions (décollement du capteur, retrait volontaire du capteur par le patient). En prenant en compte ces jours d'interruption, la durée d'utilisation effective du système lors de la première évaluation était en moyenne de 75,3 jours (+/- 19,3 jours).

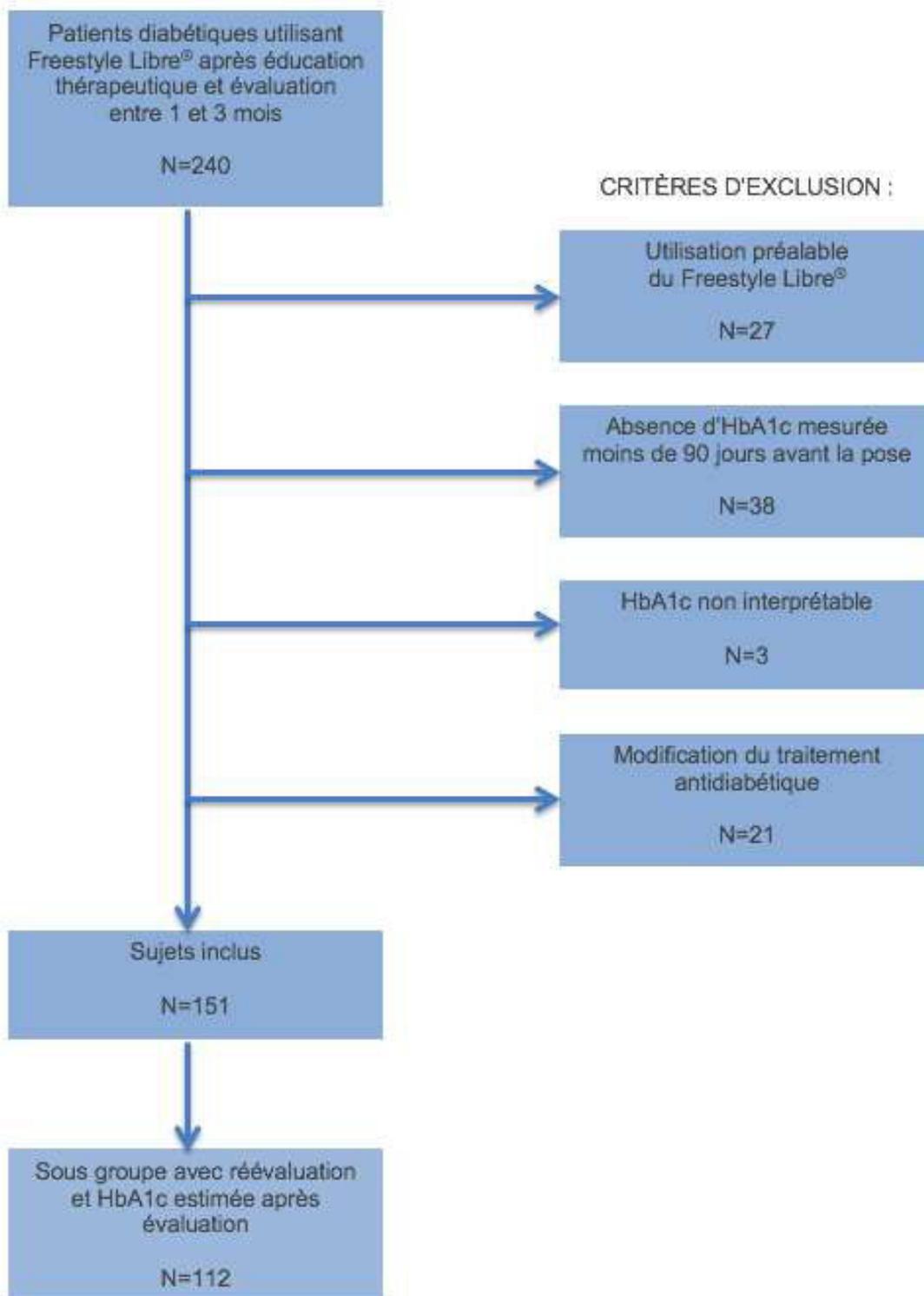


Figure 15 :
Protocole d'inclusion des patients dans l'étude

Tableau 1 :
Caractéristiques de la population (N=151)

Caractéristiques	N	%
Sexe		
<i>Masculin</i>	85	56,3%
<i>Féminin</i>	66	43,7%
Situation socioprofessionnelle		
<i>Etudiant</i>	9	6%
<i>Emploi</i>	57	37,7%
<i>Chômage</i>	10	6,7%
<i>Sans activité, au foyer</i>	7	4,6%
<i>Invalidité</i>	5	3,3%
<i>Retraité</i>	63	41,7%
Type de diabète		
1	86	56,9%
2	59	39,1%
<i>Autres</i>	6	4%
Complications		
<i>Diabète non compliqué</i>	66	43,7%
<i>Microangiopathiques</i>	72	47,7%
<i>Rétinopathie</i>	50	33,1%
<i>Neuropathie</i>	47	31,1%
<i>Néphropathie</i>	27	17,9%
<i>Macroangiopathiques</i>	41	27,2%
<i>AOMI</i>	21	13,9%
<i>Athérome carotidien</i>	19	12,6%
<i>AVC</i>	6	4%
<i>Coronaropathie</i>	22	14,6%
<i>Pied diabétique</i>	50	33,1%
<i>Grade 1</i>	24	15,9%
<i>Grade 2</i>	13	8,6%
<i>Grade 3</i>	13	8,6%
Type de traitement		
<i>Basal-Bolus</i>	11	7,3%
<i>3 injections</i>	43	28,5%
<i>Pompe à insuline</i>	97	64,2%

2. Résultats concernant l'évolution de l'hémoglobine glyquée après utilisation du dispositif Freestyle Libre®

A. Evolution de l'HbA1c après utilisation du dispositif FSL® (N=151)

L'HbA1c mesurée biologiquement avant initiation du FSL® était en moyenne à 7,94% (+/- 1,2%). Ce dosage a eu lieu en moyenne 38 jours (+/- 26 jours) avant la pose du capteur.

L'HbA1c estimée par le logiciel lors de l'évaluation était en moyenne à 7,5% (+/- 1,08%) après 75,3 jours d'utilisation effective en moyenne (+/- 19,3 jours).

Le test de Student en séries appariées retrouvait une différence significative de 0,44% ($p < 0,001$) entre l'HbA1c avant initiation du FSL® et l'HbA1c estimée par le dispositif.

B. Evaluation de l'HbA1c après utilisation du dispositif FSL® dans le sous-groupe disposant d'une HbA1c à distance de l'évaluation (N=112)

Dans ce sous-groupe composé de 112 patients, l'HbA1c estimée par le FSL® lors de l'évaluation était en moyenne à 7,52% (+/- 0,90%) après 82,2 jours (+/- 18 jours) d'utilisation en moyenne, ce qui correspondait selon un test de Student en séries appariées à une différence significative de 0,45% ($p < 0,001$) entre l'HbA1c avant utilisation du FSL® et l'HbA1c estimée par le FSL® lors de l'évaluation.

L'HbA1c estimée par le FSL® était en moyenne à 7,46% (+/- 0,87%) après 196 jours (+/- 7 jours) d'utilisation en moyenne ce qui correspondait selon un test de Student en séries appariées à une différence significative de 0,51% ($p < 0,001$) entre l'HbA1c avant utilisation du FSL® et l'HbA1c estimée par le FSL® à distance de l'évaluation.

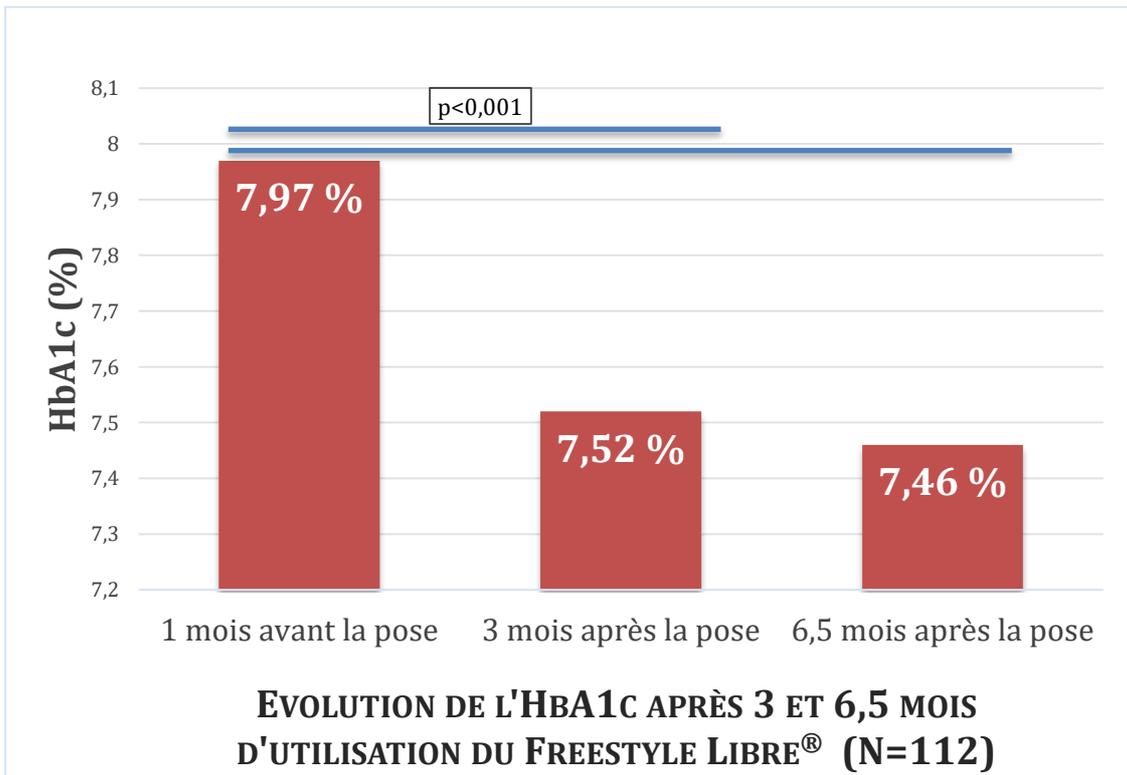
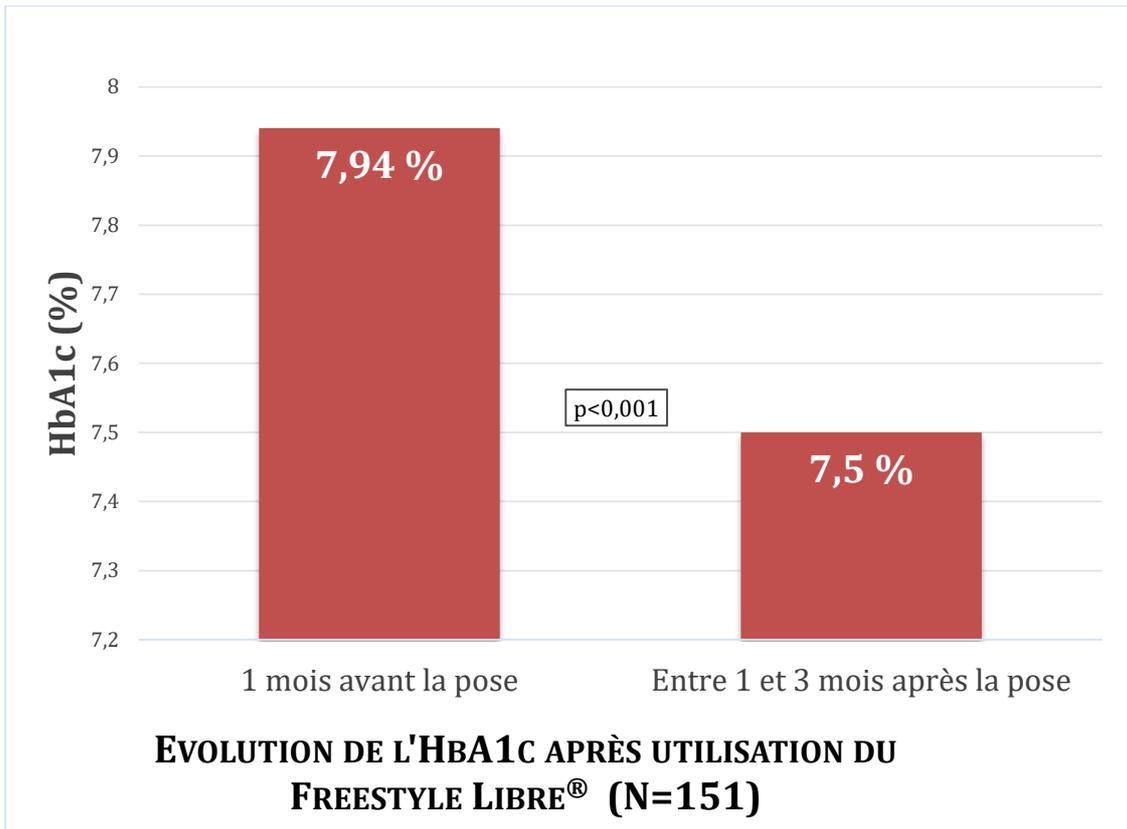


Figure 16 :
Evolution de l'HbA1c après pose du Freestyle Libre®

C. Résultats des modèles de régression linéaire concernant l'évolution de l'HbA1c (N=151)

Ces analyses montraient que l'amélioration de l'HbA1c après pose du Freestyle Libre[®] était influencée par l'HbA1c initiale (0,44% d'amélioration en plus pour chaque point d'HbA1c initial supplémentaire par rapport à l'HbA1c moyenne de la population ($p < 0,001$)), le pourcentage de données capturées (0,02% d'amélioration supplémentaire pour chaque point de pourcentage de données capturées supplémentaire ($p = 0,01$)) et la présence d'un antécédent d'AVC (0,91% d'amélioration supplémentaire ($p = 0,024$)). Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 :
Modèle de régression linéaire pour expliquer l'évolution de l'HbA1c (N=151)

Variab les	Valeur estimée des paramètres	Erreur type	Valeur du test t	Pr > t
AVC	0,91	0,40	2,29	0,024
HbA1c initiale	0,44	0,06	7,25	<0,0001
% de données capturées	0,02	0,01	3,37	0,001

Tous les autres facteurs analysés n'ont pas été significativement associés à une évolution de l'HbA1c : sexe, âge, situation socioprofessionnelle, nombre de jours d'utilisation et d'interruption du Freestyle Libre[®], type de diabète (type 1, type 2, MODY, secondaire), ancienneté du diabète, type de traitement (basal-bolus, 3 injections, pompe à insuline), absence de complication, présence de complication (microangiopathique seule, macroangiopathique seule, rétinopathie, neuropathie, néphropathie, coronaropathie, athérome carotidien, pied diabétique).

3. Résultats concernant le temps passé dans la cible après utilisation du dispositif Freestyle Libre®

Tout d'abord l'objectif glycémique était majoritairement fixé à 0,8-1,8 g/L pour 111 patients soit 74,5%. 32 patients soit 21,5% avait un objectif fixé à 0,7-1,8 g/L et 6 patients soit 4% avaient un objectif plus haut, fixé à 1,0-1,8 g/L.

La mesure de glucose interstitiel moyenne calculée était à 1,68 g/L (+/- 0,31 g/L) avec en moyenne 55% du temps passé dans la cible (+/- 15%), 37% au-delà (+/- 17%) et 8% en-dessous (+/- 6%).

Des modèles de régression linéaire ont également été utilisés pour expliquer le temps passé dans la cible lors de l'évaluation. Il était influencé par le pourcentage de données capturées (TIR augmenté en moyenne de 0,3% ($p=0,004$) pour chaque point de pourcentage de données capturées en plus), l'HbA1c initiale (TIR diminué en moyenne de 6,6% ($p<0,001$) pour chaque point d'HbA1c initiale supplémentaire), la présence d'un antécédent d'AVC (TIR augmenté en moyenne de 13,3% ($p=0,026$) si présence de cette complication), le type de diabète (TIR augmenté en moyenne de 26,8% ($p=0,035$) en présence d'un diabète de type MODY et TIR augmenté en moyenne de 6,4% ($p=0,016$) en présence d'un diabète de type 2). Ces résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 :
Modèle de régression linéaire pour expliquer le temps passé dans la cible relevé lors de l'évaluation (N=149)

Variab les	Valeur estimée des paramètres	Erreur type	Valeur du test t	Pr > t
Diabète de type 2	6,39	2,63	2,43	0,016
Diabète de type MODY	26,78	12,55	2,13	0,035
AVC	13,30	5,91	2,25	0,026
HbA1c initiale	-6,58	0,94	-7,00	<0,0001
% de données capturées	0,30	0,10	2,90	0,004

Tous les autres facteurs analysés n'ont pas été significativement associés à une évolution de l'HbA1c : sexe, âge, situation socioprofessionnelle, nombre de jours d'utilisation et d'interruption du Freestyle Libre[®], type de diabète (type 1), ancienneté du diabète, type de traitement (basal-bolus, 3 injections, pompe à insuline), absence de complication, présence de complication (microangiopathique seule, macroangiopathique seule, rétinopathie, neuropathie, néphropathie, coronaropathie, athérome carotidien, pied diabétique).

4. Résultats issus du questionnaire concernant l'utilisation du dispositif

Les évaluations ont eu lieu après 78 jours d'utilisation en moyenne (+/- 19 jours).

Les principaux résultats concernant l'utilisation du dispositif sont résumés dans la *Figure 17*.

107 patients, soit 70,9% anticipaient la pose du nouveau capteur à l'issue des quatorze jours de port du capteur précédent.

Les autres fonctionnalités du dispositif étaient peu utilisées : seulement 31 patients soit 20,5% enregistraient manuellement les injections d'insuline réalisées dans le lecteur et 23 patients soit 15,2% enregistraient leurs prises alimentaires.

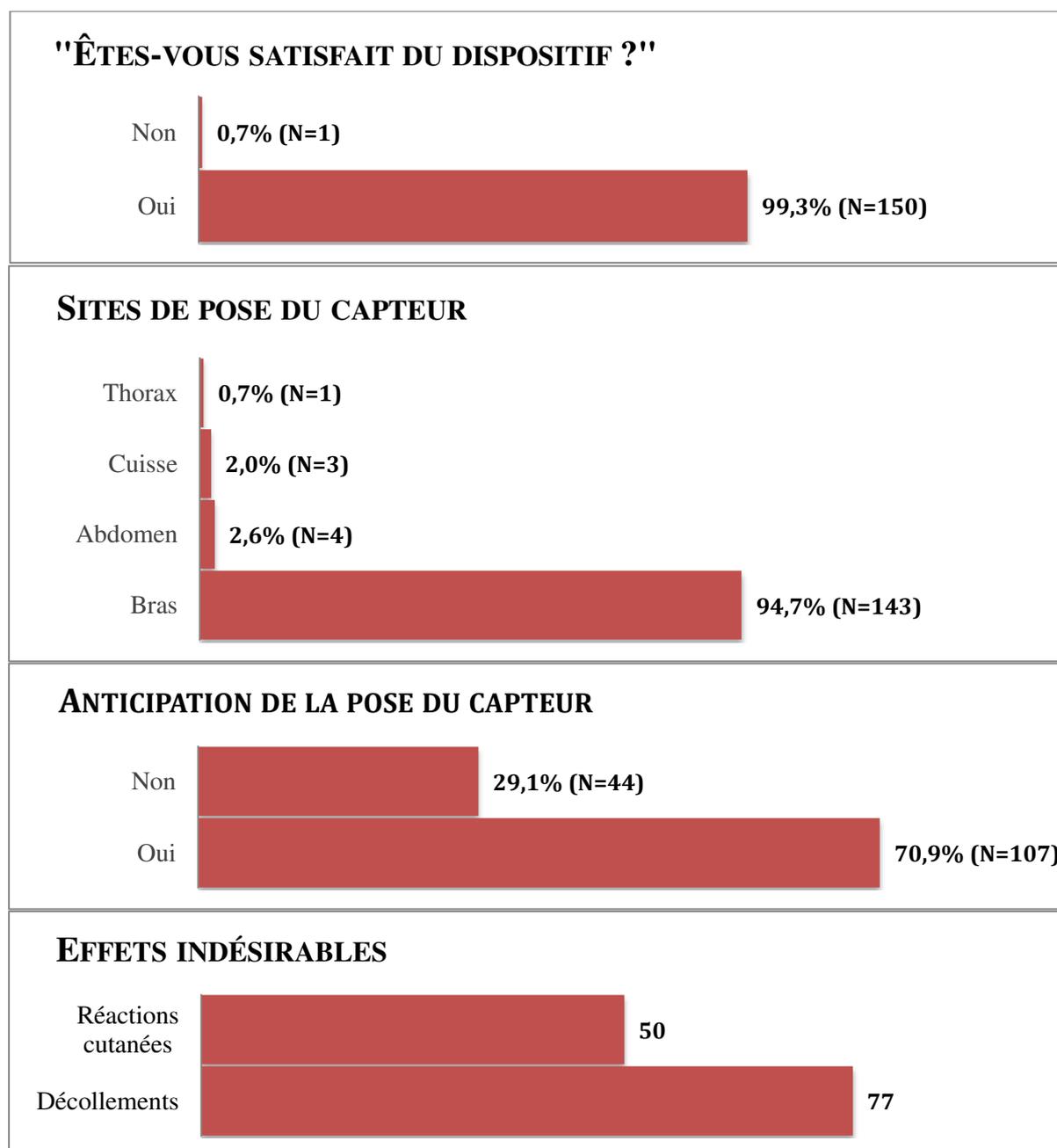


Figure 17 :
Utilisation du dispositif selon les données issues du questionnaire (N=151)

5. Résultats issus du questionnaire concernant le diabète

Le pourcentage de données capturées moyen était de 88,1% (+/- 12,2%) pour un nombre de scans moyen journalier à 9,3 (+/- 4,2).

Le nombre moyen d'hypoglycémie était de 50 (+/- 42) sur la période d'enregistrement représentant environ 0,64 (+/- 0,63) hypoglycémie par jour et par patient. La durée moyenne d'une hypoglycémie était de 106 minutes (+/- 38 minutes), ce qui correspondait à un pourcentage de temps passé en hypoglycémie inférieure à 0,7 g/L à 4,7% (+/- 4,7%) soit en moyenne 68 minutes par jour. 12 patients (soit 7,9%) de la population n'ont présenté aucune hypoglycémie.

Parmi les 139 patients présentant des hypoglycémies, seulement 2 ont été victimes d'une hypoglycémie sévère. 50 patients, soit 33,1% avaient tendance à faire des hypoglycémies diurnes, 56 patients, soit 37,1% présentaient plutôt des hypoglycémies nocturnes, les 33 patients restant, soit 21,9% présentaient des hypoglycémies irrégulières (nocturnes et diurnes, sans prédominance).

Le resucrage en cas d'hypoglycémie était jugé correct pour 88 patients, soit 58,3%, excessif pour 29 patients, soit 19,2% et intermédiaire (« correct, plus ou moins excessif ») pour 22 patients, soit 14,5%.

Quatre-vingts dix patients, soit 59,6% adaptaient leur traitement suite au port du FSL[®]. Ceci concernait les doses d'insuline, les collations, l'anticipation de la survenue d'hypoglycémies... En revanche, les 61 autres patients, soit 40,4% n'avaient pas modifié leurs modes de vie suite à l'utilisation du dispositif.

La plupart des patients ont bénéficié d'un renouvellement du dispositif (148 patients, soit 98%). Le dispositif n'a pas été reconduit pour 3 patients, soit 2% : un patient n'était pas satisfait du dispositif (manque de corrélation entre les glycémies capillaires et glucose interstitiel ainsi qu'effets indésirables locaux à type d'irritation), deux patients n'utilisaient pas le système de manière optimale avec un nombre de scans insuffisant et l'absence de potentiel d'amélioration selon le médecin référent.

IV. Discussion

1. Discussion concernant l'hémoglobine glyquée

Cette étude a mis en évidence une diminution de l'HbA1c après mise en place du dispositif FSL[®] dans une population de patients diabétiques de type 1 et 2, les diabètes secondaires et de type MODY étant faiblement représentés. La diminution de l'HbA1c était significative avec une baisse de 0,44% à 75,3 jours en moyenne et stable à 196 jours (dans l'étude du sous-groupe de 112 patients disposant d'une estimation d'hémoglobine glyquée en moyenne 6 mois et demi après la pose).

L'amélioration de l'équilibre glycémique était fortement influencée par le pourcentage de données capturées par le patient. Cette tendance à la diminution de l'HbA1c grâce à l'ASG avait déjà été largement démontrée en contrôle capillaire (3-5), elle se confirme également pour le FSL[®] dans cette étude, ce qui est en adéquation avec d'autres données de la littérature (6, 7).

La baisse de l'HbA1c était d'autant plus importante que l'HbA1c initiale des patients était haute, caractéristique également retrouvée dans d'autres études (6-9). Cela peut probablement expliquer l'absence d'amélioration significative de l'HbA1c après pose de FSL[®] dans l'étude clinique IMPACT (10) puisque la population étudiée était relativement bien équilibrée, avec une HbA1c initiale inférieure ou égale à 7,5%.

On peut supposer que cette tendance est liée au fait que les patients avec un équilibre glycémique initial médiocre réalisaient peu d'ASG et que le dispositif FSL[®], par son accessibilité à la mesure du glucose interstitiel, leur a permis d'augmenter rapidement la fréquence de leurs auto-surveillances et donc d'améliorer leur équilibre glycémique.

Il aurait été intéressant de rechercher une corrélation entre l'amélioration de l'équilibre glycémique et l'intensification des mesures de glucose suite à l'utilisation du FSL[®]. Pour ce faire, il aurait fallu connaître le nombre d'ASG capillaires quotidiennes avant pose du FSL[®].

La présence d'une complication de type AVC était également associée à un meilleur équilibre glycémique avec une diminution plus importante de l'HbA1c après pose du FSL[®] et un pourcentage de temps passé dans la cible plus important.

Néanmoins, l'effectif de patients présentant cette complication est très faible (N=6). L'analyse a posteriori des dossiers de ces patients montre qu'il s'agit de patients ayant présentés un Accident Ischémique Transitoire (AIT) pour la plupart (N=4) ou un AVC sans séquelle neurologique majeure (N=2). Dans ce sous-groupe, 3 patients ont eu une diminution de l'HbA1c comparable à la population générale (0,4%) alors que les 3 autres ont présenté une diminution de l'HbA1c beaucoup plus marquée, allant de 1,5% à 3,6%. Parmi ces 3 patients, l'un d'entre eux avait présenté une affection aiguë (mal perforant plantaire) qui expliquait le déséquilibre glycémique transitoire. Les 2 autres ont bénéficié d'une hospitalisation avec reprise de l'éducation thérapeutique et augmentation de l'autosurveillance glycémique.

De plus, cette tendance à l'amélioration de l'équilibre glycémique plus importante chez les patients avec un diabète compliqué d'un AVC n'est pas retrouvée dans la littérature, elle reste donc à interpréter avec prudence.

2. Discussion concernant les objectifs glycémiques fixés sur le lecteur et le temps passé dans la cible

Les objectifs glycémiques préalablement fixés dans l'étude sont au nombre de 3 : 0,8-1,8g/L (111 patients soit 74,5%), 0,7-1,8g/L (32 patients soit 21,5%) et 1g-1,8g/L (6 patients soit 4%).

Le consensus sur l'utilisation des CGM (11) préconise l'utilisation de la cible 0,7-1,8g/L. D'un point de vue pratique, elle permet une meilleure interprétation globale du profil glycémique avec le pourcentage de temps passé en-dessous de la cible correspondant aux hypoglycémies si l'on tient compte du seuil de 0,7g/L établi par l'ADA (1).

Cependant, les objectifs 0,8-1,3g/L à jeun ou en pré-prandial ainsi que 1,3-1,8g/L en post-prandial sont souvent utilisés pour l'ASG capillaire, c'est pourquoi l'objectif 0,8-1,8g/L était le plus représenté dans notre étude.

Par ailleurs, afin d'assurer une approche individuelle du patient selon son mode de vie, comorbidités et son espérance de vie, un objectif 1-1,8g/L a été fixé pour les patients les plus fragiles.

Le TIR était en moyenne de 55% (+/- 15%) dans notre étude. Dans l'étude REPLACE (12), le TIR était de 56,7% à 200 jours d'utilisation du FSL[®] et de 65,8% à 6 mois dans l'étude IMPACT (10). Dans ces études, le TIR était mesuré à partir d'un objectif unique 0,7-1,8g/L, on peut donc difficilement comparer le TIR obtenu dans nos analyses à ceux de la littérature ; mais n'étant pas un critère d'évaluation principal, les résultats de l'étude ne sont pas compromis.

Le pourcentage de temps passé dans la cible est plus important chez les patients avec un diabète de type 2 et un diabète de type MODY. Une fois de plus, le diabète de type MODY ne concernant qu'un seul patient de l'étude, ce résultat est à interpréter avec prudence.

Chez les patients diabétiques de type 2, le temps passé dans la cible est majoré de 6,4% en moyenne (p=0,016). A ce jour, il n'existe pas encore d'étude dans la littérature comparant le TIR après pose de FSL[®] selon le type de diabète.

3. Discussion concernant les données issues du questionnaire

L'objectif de l'interprétation des données du questionnaire est surtout d'obtenir un reflet de l'utilisation du FSL[®] en vie réelle :

- Le FSL[®] a permis pour la majorité des patients de réaliser une ASG de qualité avec en moyenne 88,1% (+/- 12,2%) de données capturées pour un nombre moyen de 9,3 scans (+/- 4,2) par jour. Ces données ont été relevées après 75,3 jours d'utilisation effective moyenne du dispositif. Le nombre de scans s'approche de ceux retrouvés dans les études REPLACE (12) et ceux de l'équipe du Dr Paris (6) avec un nombre de scans moyens de 8,3 après respectivement 6 et 18 mois d'utilisation. Une étude portant sur une base de données européenne (7) retrouvaient des valeurs plus élevées allant jusqu'à 16,3 scans en moyenne. Cet usage optimal met en évidence l'accessibilité à l'ASG permise par le FSL[®], favorisant une meilleure adhésion des patients.

Ces chiffres pourraient également refléter une utilisation accrue du dispositif, transitoire, en lien avec l'engouement suscité par les nouveautés apportées par le système et dans la perspective de la première évaluation. Il serait pertinent d'évaluer ces données à distance de la pose afin de ne pas méconnaître un éventuel déclin de l'ASG.

- Concernant la satisfaction, la réponse est unanime en faveur du dispositif, elle reste cependant à interpréter avec prudence car elle n'a pas été évaluée avec des questionnaires standardisés. Un seul patient a décidé d'arrêter d'utiliser ce système suite à des discordances entre les données obtenues et la glycémie capillaire. On retrouve dans la littérature une globale satisfaction des patients, celle-ci avait été évaluée par questionnaire standardisé Visual Analogic Scale on Endpoints of Patient Treatment Experience dans une étude Toulousaine (13), par le questionnaire Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) et le questionnaire Diabetes Quality of Life (DQoL) dans les études IMPACT (10) et REPLACE (12).

- À propos du site de pose du capteur, le laboratoire Abbott ne propose pas de poser le capteur sur une autre zone que le bras et la première étude sur la fiabilité du FSL[®] a été réalisée uniquement avec le capteur positionné sur ce site (14). Une étude belge menée en 2017 (15) retrouve une précision acceptable au niveau de la face supérieure de la cuisse pour les diabétiques de type 1 mais avec un risque accru de décollement. Elle confirme par contre les résultats d'une autre étude (16) concernant le manque de fiabilité du site abdominal. Dans notre étude, la majorité des patients a respecté les recommandations initiales de pose du capteur sur le bras (143 patients soit 94,7%) et d'autres l'ont posé au niveau de l'abdomen (4 patients soit 2,6%), de la cuisse (3 patients soit 2%) et sur le thorax (1 patient soit 0,7%). La raison du changement de site n'a pas été relevée mais pourrait être liée à un problème de décollement, de proximité avec un éventuel cathéter de pompe à insuline externe ou un souci d'esthétique.

- Les effets indésirables principalement rencontrés sont les décollements prématurés (51%) et les réactions cutanées minimales (33,1%). Ces effets indésirables sont retrouvés dans d'autres études avec une proportion de patients les ayant signalés sensiblement identique (13). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a publié en juin 2018 des données de matériovigilance (17) : ce rapport nous informe que 70% des signalements concernent des réactions cutanées mais seulement 0,4% des événements ont nécessité une prise en charge médicale.

- La plupart des patients (59,6%) ont su tirer profit du FSL[®] et de ses données dynamiques pour adapter leur traitement. Ces adaptations thérapeutiques sont très probablement à l'origine de l'amélioration de l'équilibre glycémique. Le critère d'« adaptation du traitement par le patient après port du FSL[®] » est une donnée subjective remplie par appréciation de l'infirmière en fonction de l'interrogatoire du patient, de l'analyse de l'AGP et des réactions individuelles face aux événements hypoglycémiques ou aux excursions hyperglycémiques. L'expérience et le nombre restreint d'évaluateurs permettent de limiter les éventuelles discordances inter-observateurs.

Nous n'avons pas étudié précisément les modifications thérapeutiques réalisées par les patients mais l'équipe du Dr Paris (6) montrait dans ses travaux que la dose totale d'insuline n'était pas modifiée et que les patients optaient plutôt pour une

diminution de la dose d'insuline basale au profit des insulines prandiales, probablement par diminution de la crainte des hypoglycémies.

- Seulement 2 épisodes d'hypoglycémies sévères ont été relevés dans notre étude et le pourcentage de temps passé en hypoglycémie (inférieure à 0,7 g/L) est en moyenne de 4,7% (+/- 4,7%) soit 68 minutes par jour. Dans la littérature, le temps moyen journalier passé avec une glycémie inférieure à 0,7g/L après utilisation du Freestyle Libre[®] varie selon les études, allant de 35 minutes (après 6 mois d'utilisation dans l'étude REPLACE (12)) à 123 minutes (après 6 mois d'utilisation dans l'étude IMPACT (10)). Nous ne disposons pas de la fréquence de survenue d'hypoglycémies antérieure à la pose du FSL[®] permettant de rechercher une éventuelle diminution de ces événements grâce au port du FSL[®].

Plusieurs études ont établi que la mesure du glucose interstitiel permettait une diminution des hypoglycémies (7, 9, 10, 12), cette diminution s'opère dès les premiers jours de port du FSL[®] (7).

V. Conclusion

Cette étude monocentrique met en évidence une diminution de l'HbA1c à 2,5 mois et 6,5 mois d'une initiation d'un système flash de mesure de glucose interstitiel. Cette diminution est plus marquée chez les patients avec un mauvais équilibre glycémique initial et ceux réalisant une surveillance du glucose interstitiel optimale.

De plus, la grande majorité des patients est satisfaite du dispositif malgré quelques effets indésirables mineurs (décollement, réaction cutanée au retrait).

Cette technique d'autosurveillance du glucose permet d'une part, une amélioration de la qualité de vie des patients comparée aux glycémies capillaires seules et d'autre part, une amélioration de l'équilibre glycémique (notamment chez les patients les moins équilibrés) probablement grâce à un accès plus rapide et moins contraignant aux valeurs de glucose, permettant une meilleure adaptation du mode de vie et des traitements en conséquence.

Références bibliographiques de l'article

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013 May;98(5):1845-59. PubMed PMID: 23589524.
2. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes/metabolism research and reviews. 2000 Sep-Oct;16 Suppl 1:S84-92. PubMed PMID: 11054895.
3. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. Diabetes care. 2013 Jul;36(7):2009-14. PubMed PMID: 23378621. Pubmed Central PMCID: 3687326.
4. Kato N, Cui J, Kato M. Structured self-monitoring of blood glucose reduces glycosylated hemoglobin in insulin-treated diabetes. Journal of diabetes investigation. 2013 Sep 13;4(5):450-3. PubMed PMID: 24843694. Pubmed Central PMCID: 4025113.
5. Kempf K, Kruse J, Martin S. ROSSO-in-praxi follow-up: long-term effects of self-monitoring of blood glucose on weight, hemoglobin A1c, and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes technology & therapeutics. 2012 Jan;14(1):59-64. PubMed PMID: 21988274.
6. Paris I. Impact du FreeStyle Libre sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1. Congrès annuel de la Société Francophone de Diabétologie; 2018 Mar 20-23; Nantes, France.
7. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. Diabetes research and clinical practice. 2018 Mar;137:37-46. PubMed PMID: 29278709.

8. Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, Mosenzon O. Improvement in glucose control in difficult-to-control patients with diabetes using a novel flash glucose monitoring device. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2016;10:1412-13.
9. Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2017;11:442-43.
10. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Nov 5;388(10057):2254-63. PubMed PMID: 27634581.
11. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care.* 2017 Dec;40(12):1631-40. PubMed PMID: 29162583.
12. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther.* 2016;8:55-73.
13. Sanz C. Evaluation de l'observance et de l'efficacité du FreeStyle Libre à l'issue de la période d'essai : cohorte prospective de 174 patients. Congrès annuel de la Société Francophone de Diabétologie; 2018 Mar 20-23; Nantes, France.
14. Bailey T., Bode B., Christiansen M., Klaff L., Alva S. et al. The performance and usability of a factory-Calibrate flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol The.* 2015; 17(11).
15. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2018 Jun;20(6):1503-7. PubMed PMID: 29381253.

16. Fokkert MJ. Performance of the Free Style Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5.

17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point sur les données de matériovigilance du dispositif de mesure du glucose FreeStyle Libre - Point d'Information. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-sur-les-donnees-de-materiovigilance-du-dispositif-de-mesure-du-glucose-FreeStyle-Libre-Point-d-Information>. Consulté le 23/08/18.

Annexe

Grille d'évaluation Freestyle Libre® au Centre Hospitalier Régional de Thionville



GRILLE D'EVALUATION FREESTYLE LIBRE

Etiquette patient :	Diabétologue prescripteur : Diabétologue évaluateur : Traitement diabète : <input type="checkbox"/> BB <input type="checkbox"/> 3 injections <input type="checkbox"/> Pompe à Insuline	Détail traitement :
----------------------------	--	----------------------------

UTILISATION DU SYSTEME :

Dates exploitées : /

- **Interruptions éventuelles :** oui non Cause :

- **Cible fixée :**

Nombre de scans par jour :

Pourcentage de données capturées :

Injections enregistrées : oui non

Repas enregistrés : oui non

Fréquence des glycémies capillaires de contrôle :

- **Evaluation de la pose :**

Anticipation de la pose : oui non

Difficultés techniques :

Zones de pose :

Décollement ou problèmes rencontrés :

Tolérance cutanée :

VECU DU PATIENT : Qualité de vie, satisfaction

EQUILIBRE DU DIABETE :

Pourcentage au dessus de la cible :

Pourcentage dans la cible :

Pourcentage en dessous de la cible :

HbA1c estimée FSL :

hbA1c labo :

(date : / /)

· Hypoglycémies :

Nombre :

Durée moyenne :

Intensité :

Périodicité :

Resucrage :

correct

excessif

Hypoglycémies sévères :

oui non

· Hyperglycémies :

« Bolus »

adaptés

inadaptés

ADAPTATION DU TRAITEMENT SUITE AU PORT DU CAPTEUR :

REMARQUES CONCERNANT L'EQUILIBRE :

CONCLUSION :

Nouvelle prescription

Revoir le diabétologue traitant

Arrêt du système

Changement de traitement

A envisager

Effectué ce jour

DISCUSSION-CONCLUSION

I. Discussion concernant le choix de l'utilisation de l'HbA1c comme marqueur de l'équilibre glycémique

Dans notre étude, l'équilibre glycémique n'a pu être évalué que par l'HbA1c. Ce marqueur, très largement utilisé, est le reflet de l'équilibre glycémique global mais ne tient pas compte de la variabilité glycémique et des excursions glycémiques (hypo et hyperglycémies). De plus, nous n'avons pas tenu compte de l'objectif individuel de chaque patient, lui-même orienté par l'âge, le type de diabète et son ancienneté, les comorbidités, les complications... Cependant, de nombreuses études (95-97) ont mis en évidence la diminution du nombre d'hypoglycémies grâce au système FSL[®], on peut donc supposer que l'amélioration de l'HbA1c n'est pas la conséquence d'un nombre accru d'hypoglycémies et révèle bien une amélioration de l'équilibre glycémique.

L'HbA1c de référence utilisée dans l'étude n'a pas été réalisée lors de la pose du FSL[®]. Pour que cette valeur d'HbA1c avant utilisation du FSL[®] reste fiable, nous avons inclus uniquement les patients avec une mesure datant de moins de 90 jours avant la pose du FSL[®] et avons exclu les patients avec une modification récente du traitement afin que seule la modification du type de surveillance glycémique explique une modification de l'HbA1c. Pour rappel, elle a été réalisée en moyenne 38 jours (+/- 26 jours) avant la pose du FSL[®].

Il aurait été pertinent de s'intéresser au sous-groupe de 38 patients exclus par manque de mesure d'HbA1c récente (90 jours), afin de connaître les raisons du manque de cette donnée. En effet, on peut supposer qu'il s'agit de patients moins observant que les patients inclus car ils ne réalisaient pas leur suivi trimestriel d'HbA1c et ils auraient pu modifier nos résultats s'ils avaient été inclus dans l'étude : soit par manque d'adhésion au dispositif, soit par augmentation significative des ASG. De plus, le seuil de 90 jours fixé n'était-il pas trop strict ?

Une HbA1c biologique mesurée de manière concomitante (+/- 15 jours) à l'évaluation n'étant retrouvée que pour 54 patients, nous avons été contraints d'utiliser l'HbA1c estimée par le FSL[®]. L'estimation de l'HbA1c par le FSL[®] se fait à l'aide d'un algorithme (équation de Nathan) utilisant la moyenne du glucose interstitiel mesuré. Il s'agit d'une technique validée et très largement employée (113) mais la fiabilité du glucose interstitiel moyen enregistré est dépendante du pourcentage de données capturées par le patient.

C'est probablement l'une des raisons expliquant qu'une étude menée par un centre belge (114) retrouvait des différences entre l'HbA1c estimée par le FSL[®] et l'HbA1c mesurée biologiquement : 57% des HbA1c estimées était surévaluées, 30% d'entre-elles était sous-évaluées alors que seulement 13% des valeurs étaient concordantes. Afin de s'assurer de l'absence de biais de mesure dans notre étude, nous avons préalablement vérifié la fiabilité de l'HbA1c estimée par le FSL[®] en la comparant à l'HbA1c biologique, dans le sous-groupe de 54 patients disposant de ces deux données. On notait chez 17 patients (soit 31,5%) une différence supérieure à 0,5% entre l'HbA1c biologique et celle estimée par le FSL[®] : dans 13,0% des cas (7 patients) l'HbA1c estimée était sous-évaluée et dans 18,5% des cas (10 patients), elle était sur-évaluée.

De plus, une forte association était retrouvée entre ses deux valeurs avec un coefficient de corrélation de Pearson $r > 0,84$ et un test de Student en série appariées ne retrouvant pas de différence significative (différence de 0,08% avec $p = 0,35$).

Ces variations à elles seules ne peuvent pas expliquer les variations de l'HbA1c observées dans notre étude et, même en tenant compte de l'étude belge citée précédemment (114), la plupart des HbA1c estimées par le FSL[®] seraient surévaluées et par conséquent, la baisse de l'HbA1c constatée suite à l'utilisation du dispositif pourrait être sous-estimée.

II. Discussion concernant les hypoglycémies

Une étude réalisée (115) dans une population de diabétiques de type 1 à haut risque d'hypoglycémie sévère (c'est-à-dire ayant présenté au moins 1 épisode d'hypoglycémie sévère dans l'année ou n'ayant pas de perception optimale des hypoglycémies) retrouvait une diminution du temps passé en hypoglycémie grâce au FSL[®] mais moins importante qu'avec un dispositif de MCG (G5[®] de Dexcom). Cette différence s'explique certainement par la présence d'alarme alertant le patient lors de la survenue d'hypoglycémies et notamment en période nocturne.

III. Ouverture – Perspectives d'évolution

1. Vers de nouveaux marqueurs de suivi du diabète...

Les dispositifs de MCG offrent également au médecin des données importantes pour le suivi du diabète par l'intermédiaire de l'AGP, il s'agit notamment du temps passé dans la cible, de l'HbA1c estimée, de la variabilité glycémique et des hypoglycémies (durée, intensité, fréquence)... Ces données sont des informations pertinentes et plus précises que l'HbA1c interprétée isolément.

La standardisation des rapports issus des dispositifs de MCG suggérée par le consensus international de 2017 (66) est un premier pas vers l'utilisation de ces nouveaux marqueurs.

On peut s'attendre dans les années à venir à de nouvelles recommandations thérapeutiques reposant sur les profils de glucose interstitiel et de nouveaux marqueurs issus des données des dispositifs de MCG, suppléant ainsi l'hémoglobine glyquée, très largement utilisée jusque-là.

2. ... et de nouvelles avancées technologiques

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'ASG n'a cessé de se développer ces dernières années. Le Freestyle Libre[®] permet, sous réserve d'une utilisation optimale du dispositif, une amélioration de l'équilibre glycémique, de la qualité de vie des patients ainsi qu'une diminution du temps passé en hypoglycémie.

Comparé aux dispositifs de MCG avec affichage en temps réel, le FSL[®] présente l'avantage de la calibration d'usine, évitant ainsi les calibrations quotidiennes recommandées pour les autres CGM.

Cependant, l'absence d'alarme en cas d'hypoglycémie représente un inconvénient important. En effet, les hypoglycémies, ne sont pas aussi efficacement prévenues que par l'utilisation d'autres systèmes de MCG[®] disposant d'alarme, voire de LGTS ou LGBS pour certains.

De nouveaux dispositifs seront commercialisés prochainement, dans l'objectif de pallier ces désagréments. Il s'agit notamment du développement de l'Eversense[®] par Roche Diabetes Care, déjà commercialisé dans d'autres pays, comme aux Etats-Unis. Ce dispositif est un CGM composé d'un capteur entièrement implantable qui permet un changement moins fréquent de celui-ci (90 voire 180 jours). Le transmetteur, amovible, est fixé sur la peau en regard du capteur à l'aide d'une bande autoadhésive, il doit être rechargé quotidiennement et peut émettre des alarmes à type de vibrations en cas d'hypo ou d'hyperglycémies. Il transmet les informations via Bluetooth[®] à un smartphone équipé de l'application Eversense[®]. Les premières études montrent une bonne fiabilité avec des MARD inférieurs à 15% et une fiabilité similaire, voire supérieure aux autres dispositifs de MCG (Dexcom G5[®] et Freestyle Libre Pro[®]) (116, 117).

Abbott a annoncé le 1^{er} octobre 2018 la sortie du Freestyle Libre 2[®] (118). Il innove par la mise en place d'un système Bluetooth[®] à basse consommation permettant une communication sans scan entre le capteur/émetteur et le lecteur. Ce signal sera déclenché lors de la présence d'une hypoglycémie, d'une hyperglycémie ou lors d'une perte de communication avec le lecteur. Si l'utilisateur a activé la fonction d'alarme, il sera alors directement alerté par la survenue d'un de ces 3 événements.

La connectivité des systèmes transforme également les pratiques. Grâce à l'accès en temps réel aux données des patients, le médecin peut désormais les suivre à distance et envisager plus rapidement d'éventuels ajustements thérapeutiques.

Loin de la simple mesure qualitative de la glycosurie des années 1950, nous avons assisté, en moins d'un siècle, à une révolution thérapeutique pour la prise en charge des patients diabétiques, qui voient leur qualité de vie améliorée et intègrent plus facilement le diabète dans leur vie quotidienne. Les avancées en termes d'optimisation de l'insulinothérapie et de l'ASG sont encourageantes et laissent espérer l'essor prochain du circuit en boucle fermée, véritable pancréas artificiel.

Bibliographie

1. Association Française des Diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline.
http://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/fiche_90_ans_insuline.pdf. Consulté le 07/08/18.
2. International Diabetes Fondation. Atlas du diabète. 2017. 8th Ed.
http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_FR/ Consulté le 20/10/18.
3. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes care*. 2013 Jul;36(7):2009-14. PubMed PMID: 23378621. Pubmed Central PMCID: 3687326.
4. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005 Apr;12(2),223-29.
5. Dobson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. *Med Obs Inquiry*. 1776;5:298-316.
6. Maumené E-J. Sur un nouveau réactif pour distinguer la présence du sucre dans certains liquides. *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*. 1850;30:314-315.
7. Cattelain E. Histoire d'un réactif : la liqueur de Fehling. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1930; 69(1):124.
8. Schlienger JL. Dans les coulisses de la chimie clinique : histoire de la glycémie et de la glycosurie. *Médecine Des Maladies Métaboliques*. 2013 Feb;7(1),81-85.
9. Trommer CA. Unterscheidung von Gummin, Dextrin, Traubensucker und Rohrzucker. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1841;39:360–2.

10. Fehling H. Die quantitative Bestimmung von Zucker und Stärkmehl mittelst Kupfervitriol. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1848;72:106–13.
11. Free AH, Free HM. Self testing, an emerging component of clinical chemistry. *Clin Chem*. 1964; 30(6):829–38.
12. Keilin D, Hartree E. Specificity of glucose oxydase. *Biochem J*. 1952 Jan;50(3):331-41.
13. Malone JI, Rosenbloom AL, Grgic A, Weber FT. The role of urine sugar in diabetic management. *Am J Dis Child*. 1976;130:1324-7.
14. Danowski TS, Ohlsen P, Fisher ER, Sunder JH. Parameters of good control in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1980;3:88-93.
15. Kohn J. A rapid method of estimating blood glucose ranges. *Lancet*. 1957;273(6986):119–21.
16. Cheeley RD, Joce SM. A clinical comparison of the performance of four blood glucose reagent strips. *Am J Emerg Med*. 1990;8(1):11–5.
17. Ascensia Diabetes Care. Notre histoire. <http://www.ascensia.com/fr/About-Us/History/>. Consulté le 20/09/18.
18. Owen S. Self-monitoring of Blood Glucose : Historical perspective. http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/centers/BarbaraDavis/Documents/teaching-keystone2009/Owens_1.pdf. Consulté le 18/09/18.
19. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. *Journal of diabetes science and technology*. 2009;3:971-980.
20. Mendosa D. History of blood glucose meters: transcripts of interviews. 2006. <http://www.mendosa.com/history/htm> Consulté le 15/10/18.
21. Cheah JS, Wong AF. A rapid and simple blood sugar determination using the Ames reflectance meter and Dextrostix system : a preliminary report. *Singapore Med J*. 1974;15(1):51–2.

22. Jarrett RJ, Keen H, Hardwick C. Instant blood sugar measurement using Dextrostix and reflectancemeter. *Diabetes*. 1970;19.
23. Mazzaferri EL, Skillman RG, Lanese RR, Keller M. Use of test strips with a colour meter to measure blood-glucose. *Lancet*. 1970;1(7642):331–3.
24. Yamada S. Historical achievements of self-monitoring of blood glucose technology development in Japan. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5:1300-6.
25. Schersten B, Kuhl C, Jollander A, Ekman R. Blood glucose measurement with dextrostix and new reflectance meter. *Br Med J*. 1974;3(5927):384–7.
26. Colas C, Slama G. Rapid control of glycaemia with reactive sticks. A comparative study of 5 methods. *Nouv Presse Med*. 1981;10: 2631-4.
27. Arlot S, Richard JL, Selam JL, Chaballier L, Mirouze J. Blood glucose self-monitoring: visual or automated read-out? Comparative study of 6 methods of blood glucose determination by reactive strips. *Ann Med Interne*. 1984;135:551-6.
28. Clark LC, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 1962;102:29-45.
29. Ross D, Heinemann L, Chantelau EA. Short-term evaluation of an electrochemical system (ExacTech) for blood glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10(3):281-5.
30. Lee SR, Lee YT, Sawada K, Takao H, Ishida M. Development of a disposable glucose biosensor using electroless-plated Au/Ni/copper low electrical resistance electrodes. *Biosens Bioelectron*. 2008;24:410-4.
31. Ecollan P. Technologie embarquée en pré-hospitalier à visée cardiovasculaire. Congrès annuel de Actualisations et Perspectives en PAtologie Cardiovasculaire; 2018 Jun 6-8; Biarritz, France.
32. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*. 2012;69:83-93. .

33. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
35. American Diabetes Association. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care.* 1987;10(1):95-99.
36. Self-monitoring of blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1994;17:81-6.
37. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care.* 1987;10,622-8.
38. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care.* 2000;23: 1143-8.
39. Organisation internationale de normalisation. ISO 15197:2013 Systèmes d'essais de diagnostic in vitro - Exigences relatives aux systèmes d'autosurveillance de la glycémie destinés à la prise en charge du diabète sucré. 2013. <http://www.iso.org/fr/standard/54976.html> Consulté le 02/11/18.
40. Guerci B, Benhamou PY, Durain D, Bahloul A, Jeanbat V, Detournay B. Pratique de l'autosurveillance glycémique en France : données d'une enquête nationale. *Revue de santé publique.* 2017;29:229-40.
41. Hennadil SH, Rennert JL, Wenzel BJ, et al. Comparison of glucose concentration in interstitial fluid and capillary and venous blood during rapid changes in blood glucose levels. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2001;3:357-65.

42. Heinemann L. Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5:545-61.
43. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol.* 1999;277:561-71.
44. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G. Interstitial glucose concentration and glycemia : implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:716-28.
45. Guerci B. Le glucose dans le liquide interstitiel. *Diabète & Obésité.* 2012 Mar;7(57):81-8.
46. Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycæmia in healthy volunteers. *Diabetes Technology and Therapeutics.* 2002;4:607-13.
47. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care.* 2002;25:889-93.
48. Kulku E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care.* 2003;26:2405-9.
49. Genay S, Fulcrand J, Décaudin B. Pompes à insuline et capteurs de glucose interstitiel. *Le moniteur Hospitalier.* 2012;243:25-35.
50. Hirsch IB. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:2232-38.
51. Guerci B. Enregistrement de la glycémie en continu : quelles retombées ? *Annales d'Endocrinologie.* 2004 Feb;65(1):59-67.

52. Guerci B. La variabilité glycémique asymptomatique : comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique ? *Diabetes Metab* 2003;29:179-88.
53. Chico A, Vidal-Rios P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurement for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26:1153-7.
54. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1858-62.
55. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system. Clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24:2030-4.
56. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2:67-71.
57. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, Phillip M, Hod M. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies. A pilot study. *Diabet Med*. 2003;20:558-62.
58. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2003;101:633-8.
59. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2013;15:198-211.
60. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care*. 2017 Dec;40(12):1631-40. PubMed PMID: 29162583.

61. Halimi S, Grimaldi A, Andreelli F, Schlienger JL, Vergès B, Martineau C. Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2017 Jun;11(1):3-36.
62. Joubert M. Time in range (TIR) Vers un nouveau marqueur de suivi du diabète. *Diabète & Obésité*. 2018 Jan/Feb;13(114);8-12.
63. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH, et al. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8:699–708.
64. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29 (12):2730-32.
65. Juvenile Diabetes Research Foundation. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-76.
66. Hirsch IB, et al. Sensor- - augmented insulin pump therapy : results of the first randomized trat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(5):377-83.
67. Bergenstal RM. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-20.
68. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:371-8.
69. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:379-87.

70. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343:3805.
71. Klonoff DC, et al. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(4):1005-10.
72. Bergenstal RM. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.
73. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:795-800.
74. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155-62.
75. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Green L, Gallen G, Pender S, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4160-2.
76. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7.
77. Arrêté du 13 février 2018 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe MINIMED 640G de la société MEDTRONIC France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. *JORF* n°0039 du 16 février 2018 texte n° 18.

78. Arrêté du 12 juin 2018 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G4 PLATINUM de la société DXCM Sweden AB au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. JORF n°0135 du 14 juin 2018 texte n° 10.
79. Abbott. Manuel d'utilisation Freestyle Libre. 2015. https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/FS2/ART28687-203_rev-A_Web.pdf. Consulté le 07/07/18.
80. Bailey T., Bode B., Christiansen M., Klaff L., Alva S. et al. The performance and usability of a factory-Calibrate flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2015; 17(11).
81. Ji L, Guo X, Guo L, Ren Q, Yu N, Zhang J. A multicenter evaluation of the performance and usability of a novel glucose monitoring system in Chinese adults with diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2017;11:290-95.
82. Hoss U, et al. Continuous glucose monitoring in subcutaneous tissue using factory-calibrated sensors : a pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:591-7.
83. Hoss U, et al. Continuous glucose monitoring in the subcutaneous tissue over a 14-day sensor wear period. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(1):210-9.
84. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. Randell, T. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch. Dis. Child.* 2017;102:543–9.
85. Massa GG et al. Evaluation of the FreeStyle® Libre Flash glucose monitoring system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2018;89:189-99.
86. Szadkowska A, et al. Flash Glucose measurements in children with type 1 diabetes in real-life settings : To trust or not to trust? *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:17-24.

87. Scott EM BR, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018 Mar;20(3):180-188.
88. Bonora B, Maran A, Ciciliot S, Avogaro A, Fadini GP. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J. Endocrinol. Investig.* 2016;39,1391-99.
89. Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AML, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors : Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018;28:180-86.
90. Freckmann G, Pleus S, Schluter S, Heinemann. Comment on 'The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System'. *Diabetes Technol. Ther.* 2016;18:334-35.
91. Fokkert MJ. Performance of the Free Style Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5.
92. Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor FreeStyle Libre in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2017;19:164-72.
93. Hulse A, Rai S, Prasanna Kumar KM. Evaluation of accuracy of ambulatory glucose profile in an outpatient setting in children with type 1 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016;20:643-47.
94. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2017;19:1051-55.

95. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2254-63. PubMed PMID: 27634581.
96. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*. 2016;8:55-73.
97. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes research and clinical practice*. 2018 Mar;137:37-46. PubMed PMID: 29278709.
98. Dover AR, Stimson RH, Zammit NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2017;11:442-43.
99. Sanz C. Evaluation de l'observance et de l'efficacité du FreeStyle Libre à l'issue de la période d'essai : cohorte prospective de 174 patients. Congrès annuel de la Société Francophone de Diabétologie; 2018 Mar 20-23; Nantes, France.
100. Paris I. Impact du FreeStyle Libre sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1. Congrès annuel de la Société Francophone de Diabétologie; 2018 Mar 20-23; Nantes, France.
101. Anjana RM, Kesavadev J, Neeta D, Tiwaskar M, Pradeepa R, Jebarani S, et al. A multicenter real-life study on the effect of flash glucose monitoring on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2017;19:533-40.
102. Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, Mosenzon O. Improvement in glucose control in difficult-to-control patients with diabetes using a novel flash glucose monitoring device. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2016;10:1412-13.

103. Distiller LA, Cranston I, Mazze R. First clinical experience with retrospective flash glucose monitoring (FGM) analysis in South Africa : Characterizing glycemic control with ambulatory glucose profile. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2016;10:1294-302.
104. Herman A, Aerts O, Baeck M, et al.: Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis.* 2017;77:367-73.
105. Sanz C. Evaluation de l'observance et de l'efficacité du FreeStyle Libre à l'issue de la période d'essai : cohorte prospective de 174 patients. Congrès annuel de la Société Francophone de Diabétologie; 2018 Mar 20-23; Nantes, France.
106. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point sur les données de matériovigilance du dispositif de mesure du glucose FreeStyle Libre - Point d'Information. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-sur-les-donnees-de-materiovigilance-du-dispositif-de-mesure-du-glucose-FreeStyle-Libre-Point-d-Information>. Consulté le 23/08/18.
107. HAS. Avis de la CNEDiMTS FreeStyle Libre. 2016. [https://http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE LIBRE_12_juillet_2016_\(5113\)_avis.pdf](https://http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE_LIBRE_12_juillet_2016_(5113)_avis.pdf) Consulté le 25/08/18.
108. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013 May;98(5):1845-59. PubMed PMID: 23589524.
109. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2000 Sep-Oct;16 Suppl 1:S84-92. PubMed PMID: 11054895.
110. Kato N, Cui J, Kato M. Structured self-monitoring of blood glucose reduces glycated hemoglobin in insulin-treated diabetes. *Journal of diabetes investigation.* 2013 Sep 13;4(5):450-3. PubMed PMID: 24843694. Pubmed Central PMCID: 4025113.

111. Kempf K, Kruse J, Martin S. ROSSO-in-praxi follow-up: long-term effects of self-monitoring of blood glucose on weight, hemoglobin A1c, and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012 Jan;14(1):59-64. PubMed PMID: 21988274.
112. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018 Jun;20(6):1503-7. PubMed PMID: 29381253.
113. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes care*. 2008 Aug;31(8):1473-8. PubMed PMID: 18540046. Pubmed Central PMCID: 2742903.
114. Oriot P, Hermans M, Neve C. Concordance entre l'hémoglobine A1c (HbA1c) estimée via la lecture de glucose sous cutané en continu (CGM) et l'HbA1c biologique chez des patients diabétiques de type 1 (DT1). Congrès annuel de la Société Francophone de Diabétologie; 2018 Mar 20-23; Nantes, France.
115. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2018 Apr;35(4):483-90. PubMed PMID: 29230878. Pubmed Central PMCID: 5888121.
116. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes care*. 2017 Jan;40(1):63-8. PubMed PMID: 27815290.
117. Jaffri R. et Al. A Three-Way Accuracy Comparison of the Dexcom G5, Abbott Freestyle Libre Pro, and Senseonics Eversense CGM Devices in an Outpatient Study of Subjects with Type 1 Diabetes. ADA 2018; Abstract 14-OR. https://plan.core-apps.com/tristar_ada18/abstract/807d2f9885450670bb994661e35f6d3f. Consulté le 03/09/18.

118. Abbott. Abbott's Freestyle Libre 2, with Optional Real-Time alarms, Secures CE Mark for Use in Europe. <http://abbott.mediaroom.com/2018-10-01-Abbott-s-FreeStyle-R-Libre-2-with-Optional-Real-Time-Alarms-Secures-CE-Mark-for-Use-in-Europe>. Consulté le 10/10/18.

VU

NANCY, le 18 novembre 2018
Le Président de Thèse

NANCY, le 19 novembre 2018
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno GUERCI

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10557

NANCY, le 26 novembre 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte : Le Freestyle Libre[®] (FSL[®]), système flash de mesure du glucose interstitiel est remboursé en France depuis juin 2017. **Objectifs :** Rechercher une éventuelle modification de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) après instauration du FSL[®]. Objectifs secondaires : rechercher des facteurs influençant cette modification, analyser l'utilisation en vie réelle. **Méthode :** Étude observationnelle rétrospective, comparant l'hémoglobine glyquée avant et après l'utilisation du FSL[®] à l'aide d'un test de Student en séries appariées chez les usagers du dispositif après prescription initiale au Centre Hospitalier de Thionville. Afin d'expliquer les modifications de l'hémoglobine glyquée, des modèles de régressions linéaires ont été utilisés. **Résultats :** Parmi les 151 patients inclus, 96% étaient diabétiques de type 1 et 2. L'HbA1c baissait significativement de 0,44% ($p < 0,001$) après 75 jours d'utilisation et dans le groupe de 112 patients bénéficiant d'une estimation de l'HbA1c ultérieure, cette baisse était comparable (-0,45%, $p < 0,0001$) après 82 jours d'utilisation et restait stable après 196 jours (-0,51%, $p < 0,001$). Cette diminution était plus marquée en présence d'une HbA1c initiale haute (-0,44% avec $p < 0,0001$), d'un pourcentage de données capturées important (-0,02%, $p = 0,001$) et d'une complication de type accident vasculaire cérébral (-0,91% avec $p = 0,024$), présente chez seulement 6 patients. **Conclusion :** Le FSL[®] permet un meilleur équilibre glycémique avec une diminution significative et stable de l'HbA1c, d'autant plus importante chez les patients avec un mauvais équilibre initial et l'utilisant de manière optimale.

TITRE EN ANGLAIS

Evaluation of Freestyle Libre[®] in real life, after initial medical prescription in Thionville regional health center

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2018

MOTS CLEFS : Diabète – Freestyle Libre[®] - Système flash

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
