

Diabète traité par insuline en médecine générale

Mesure en continu du glucose : état des lieux et effets thérapeutiques

Historique de la mesure du glucose au cours du diabète : place de l'auto-surveillance glycémique conventionnelle par glycémie capillaire

Développée depuis les années 1980, l'auto-surveillance de la glycémie (ASG) est considérée comme faisant partie intégrante de la gestion du diabète, en particulier pour les personnes nécessitant un traitement par insuline.¹ Les lecteurs de glycémie mesurent la glycémie grâce à un échantillon de sang capillaire prélevé au bout du doigt, et les données sont utilisées par les patients et les cliniciens pour éclairer les décisions concernant l'ajustement de la dose d'insuline, l'utilisation d'autres médicaments à risque hypoglycémique ou les conditions d'hygiène de vie, nutritionnelles ou d'activité physique en particulier.

Des recommandations proposant des algorithmes de traitement pour optimiser le contrôle glycémique ont été régulièrement publiées.²⁻⁴ L'ASG est ainsi évoquée comme une pratique indispensable en cas d'insulinothérapie dans le diabète de type 1 (DT1) comme dans le diabète de type 2 (DT2). Depuis 2011, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande aussi l'usage de l'ASG chez les patients pour lesquels une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme, ceux traités par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques), lorsque des hypoglycémies sont soupçonnées et chez les patients pour lesquels l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, notamment en raison d'une maladie ou d'un traitement intercurrent (fig. 1).⁵ Les recommandations de la HAS de 2013 sur la prise en charge du patient atteint de DT2 – recommandations 39 à 45 (fig. 2) – précisent également les contours de cette utilisation.²

Les preuves de l'efficacité de l'ASG chez les personnes atteintes de DT2 non insulino-traitées restent néanmoins débattues.⁶ Dans une série de revues systématiques et de méta-analyses, les estimations de l'effet de cette ASG varient considérablement selon la méthodologie des essais.⁷⁻¹¹

Ainsi, l'ASG ne doit être ni systématique ni passive, et elle doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient, et de son entourage le cas échéant. Les mesures doivent être susceptibles d'entraîner des conséquences thérapeutiques. Par exemple, l'étude STeP (*Structured Testing Program*), menée

auprès de personnes atteintes de DT2, a démontré que l'ASG structurée contribuait de manière significative à l'amélioration du contrôle glycémique et des attitudes psychosociales des patients par rapport aux soins habituellement appliqués.¹² De même, dans l'essai PRISMA, la réalisation d'une ASG structurée a été associée à de meilleurs résultats cliniques.¹³ Dans ce contexte, l'ASG est reconnue comme d'intérêt pratique dans des études de recherche clinique,¹⁴ où elle est développée pour améliorer la prise de conscience des effets de la modification du mode de vie et l'adaptation du traitement, y compris dans des études portant sur les insulines de deuxième génération, les agonistes du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2).

Malgré tout, même menée intensivement avec plusieurs contrôles glycémiques capillaires journaliers, l'ASG ne donne que des informations ponctuelles et transversales correspondant au moment de sa réalisation, et ne reflète que partiellement l'ampleur du phénomène de variabilité glycémique, ses caractéristiques de survenue et/ou son évolution dans le temps. Ceci est particulièrement vrai pour la détection et la prévention des épisodes hypoglycémiques, des excursions glycémiques post-prandiales liées aux repas, ou encore lors de l'activité physique. Ces limites de l'ASG expliquent, par conséquent, l'intérêt du développement de capteurs de glucose dont la fonction est de mesurer en continu la concentration de glucose en sous-cutané dans le tissu interstitiel. Ces systèmes de mesure en continu du glucose sont à l'origine d'un engouement sans précédent, pour trois raisons essentielles.

Tout d'abord, le fait que les patients diabétiques traités par insuline ou insulinosécrétagogues présentent une fréquence potentiellement élevée d'épisodes hypoglycémiques modérés à sévères.¹⁵ L'association de troubles du rythme cardiaque identifiés par un holter ECG à l'occasion d'épisodes hypoglycémiques nocturnes enregistrés par capteur de glucose chez des patients DT1 comme DT2 illustre bien l'ampleur et la gravité du problème posé au clinicien.^{16,17}

Ensuite, l'exigence qui est faite au patient de mesurer fréquemment sa glycémie capillaire au cours de la journée et de la nuit afin de tirer un bénéfice maximal d'une insulinothérapie intensifiée pour le patient DT1 ou d'un choix stratégique d'antidiabétiques oraux ou injectables chez le patient DT2.

Pr Bruno Guerci

Université de Lorraine, CHRU de Nancy, hôpital Brabois, département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Vandœuvre-lès-Nancy, France

b.guerci@chru-nancy.fr

b.guerci@gmail.com

L'auteur déclare avoir des activités de consultant, avis d'expert, travail d'écriture et de relecture, participation à des études cliniques de phases II, III et IV, orateur à des symposia, cofinancement ou subventions à des projets de recherche clinique pour les firmes pharmaceutiques et industrielles, ➤

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel du laboratoire Abbott, sans intervention de sa part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

organismes et sociétés savantes suivantes.

Firmes : Abbott Diabetes Care, A. Menarini Diagnostics, Asten Santé, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dinno Santé, Eli Lilly, Elivie, Gilead, GlaxoSmithKline, Homecare France, Homeperf, Insulet, Intarcia Therapeutics, Intercept Pharma France, ISIS Diabète, Janssen, Johnson & Johnson, LifeScan, Linde Homecare France, Medtronic, Merck Sharp & Dohme (MSD), MetaCure, Nestlé Home Care, Novartis, Novo Nordisk, Orkyn, Pfizer, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis, VitalAire Air Liquide.

Organismes : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, anciennement Afssaps), Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Comité économique des produits de santé (CEPS), Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux (GMED), Nouvelle Société francophone d'athérosclérose (NFSA), Société francophone de diabétologie (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE).

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

Figure 1. Position de la Haute Autorité de santé (HAS) en 2011 concernant l'utilisation ciblée de l'ASG chez les patients atteints de diabète de type 2⁵

Enfin et surtout, une mesure fiable et continue des concentrations de glucose trouve toute sa justification lorsqu'elle est associée à un système de délivrance en continu d'insuline à partir d'une pompe portable ou implantable, avec le développement récent de systèmes experts de « boucle fermée hybride ».

Changement de paradigme pour la surveillance du glucose : l'usage privilégié de la mesure continue du glucose par capteur sous-cutané

La technologie des capteurs de glucose pour une mesure continue du glucose

La mesure continue du glucose (MCG), à l'aide de capteurs positionnés en permanence dans le tissu sous-cutané, permet de mesurer la concentration du glucose dans le milieu extravasculaire, et plus précisément dans le milieu interstitiel. Ce choix technologique repose sur la démon-

stration de corrélations fortes entre les concentrations de glucose dans le milieu interstitiel et vasculaire, même s'il n'existe pas de concordance parfaite. Ces différences tiennent en partie à des raisons physiologiques d'action de masse et de captation cellulaire du glucose sous l'action de l'insuline, tant en phase statique que dynamique¹⁸ (fig. 3).

Les premiers modèles de capteurs de glucose de type « holter » ont été développés au début des années 2000 et proposés en utilisation clinique hospitalière tout d'abord, puis en ambulatoire. Ces capteurs de glucose peuvent être utilisés de deux manières : sur une courte période, à des fins diagnostiques ou éducatives (encore appelé MCG professionnelle ou « holter glycémique »), ou à long terme, avec des lectures en temps réel (appelé MCG personnelle). La MCG professionnelle permet d'explorer le profil glycémique ambulatoire d'un patient dans des conditions de vie ordinaire, en analysant rétrospectivement après téléchargement l'ensemble des données enregistrées.

Recommandation 39

AE

L'autosurveillance glycémique (ASG) doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient. Lors de la prescription d'un dispositif d'ASG, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats. Les résultats recueillis serviront de support de discussion entre le patient et l'équipe soignante.

Recommandation 40

B

L'ASG est recommandée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies.

Recommandation 41

AE

L'ASG est recommandée pour les patientes enceintes ou envisageant une grossesse.

Recommandation 42

AE

L'ASG peut être utile chez les patients diabétiques de type 2 traités par sulfamides ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies.

Recommandation 43

AE

L'ASG peut être utile :

- pour évaluer l'effet de modifications du style de vie ou des traitements ;
- en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption de traitement antidiabétique...);
- pour les patients avec un taux d'HbA1c > 8 % dans le cadre d'un ajustement thérapeutique, dont le passage à l'insuline ;
- pour les patients dont l'HbA1c n'est pas interprétable (émolyse...).

Recommandation 44

AE

L'ASG n'est recommandée que si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux.

Recommandation 45

B

La réalisation systématique de l'ASG chez les patients sous antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémie n'est pas recommandée.

Figure 2. Recommandations 2013 de la Haute Autorité de santé (HAS) de bonne pratique dans la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2²

Aujourd'hui, la MCG est largement prescrite par les médecins et adoptée par les patients. Il existe également des consensus (inter)nationaux sur les modalités d'utilisation, les indications médicales¹⁹ et la manière d'interpréter les résultats.²⁰

De nombreux dispositifs médicaux sont disponibles et permettent d'obtenir une MCG en temps réel. Cette révolution dans la surveillance du diabète permet ainsi à des milliers de patients d'abandonner la conventionnelle autosurveillance glycémique par mesure capillaire du glucose.

Les indications d'utilisation et remboursement des capteurs de glucose

Les indications d'utilisation comme le champ de remboursement de ces capteurs de glucose sont variables d'un pays à un autre et évoluent au fil des nouvelles données mises à disposition.

Depuis le 1^{er} juin 2017, en France, c'est FreeStyle Libre 1 (FSL1) qui a fait son apparition sur le marché en qualité de premier capteur de glucose remboursé pour tous les patients DT1 et DT2 traités par au moins trois injections d'insuline ou une

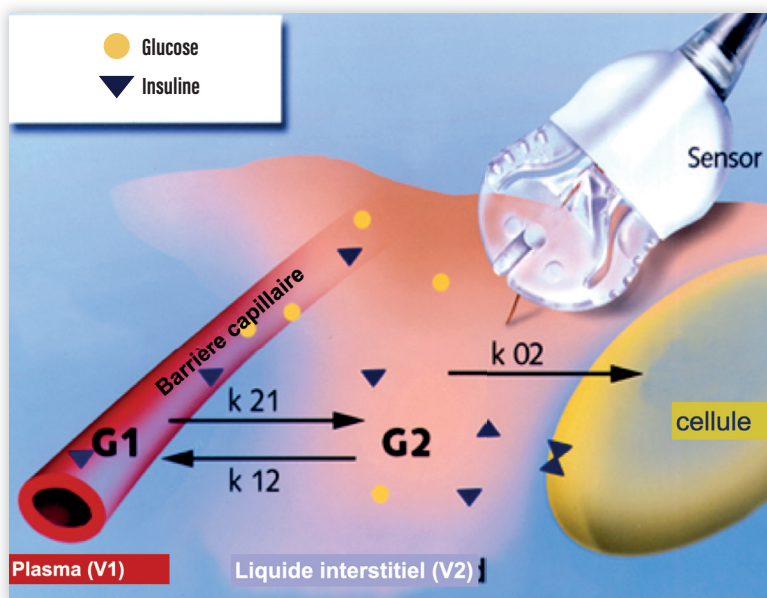


Figure 3. Représentation graphique des échanges du glucose entre les volumes plasmatique et interstitiel¹⁸.

pompe à insuline, et effectuant préalablement au moins trois autocontrôles glycémiques au bout du doigt. Appareil de surveillance du glucose mini-invasif posé pour quatorze jours, il facilite l'évaluation des concentrations de glucose sans avoir besoin de mesures capillaires de contrôle (calibration en usine), par réalisation des scans intermittents (système Flash d'autosurveillance du glucose). Depuis 2021, un modèle FreeStyle Libre 2 (FSL2) est disponible, dont l'évolution technique est marquée par la possibilité de programmer des alarmes optionnelles et réglables d'hypo- ou d'hyperglycémie, fonctionnant sous forme de notification et avertissant le patient même en l'absence de pratique de scan du capteur de glucose. C'est une avancée majeure dans la gestion de l'équilibre glycémique des patients. Ce modèle FSL2 bénéficie désormais d'un large remboursement auprès des patients DT1 et DT2 sans condition de réalisation préalable d'une ASG conventionnelle renforcée (à la différence des conditions de remboursement de FSL1).²¹ Une version améliorée (notamment en réduction de taille du capteur) de mesure en temps réel (FreeStyle Libre 3) est soumise pour accord aux autorités de santé en vue de son remboursement. En attendant, des avancées techniques sur les applications iPhone ou Android permettent d'ores et déjà de suivre en visuel direct les valeurs de glucose mesurées par le capteur sous-cutané. D'autres capteurs de glucose ont également obtenu un remboursement pour les patients DT1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, mais sous conditions métaboliques dégradées, à savoir une HbA1c $\geq 8\%$ ou la survenue d'une hypoglycémie sévère autodéclarée par le patient dans les douze mois précédents. C'est le cas depuis 2020 du capteur de glucose Dexcom G6 (calibré en usine, donc sans nécessité d'ASG

complémentaire), dont la durée d'utilisation est de dix jours.²² Les patients DT1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants), entrent également dans le champ du remboursement. D'autres capteurs de glucose sont également disponibles mais destinés à être couplés à une insulinothérapie intensifiée sous-cutanée par pompe à insuline, dans le cadre des « boucles fermées hybrides ».

Nouvelles indications, nouveaux capteurs et remboursements dans l'utilisation de la MCG chez le patient atteint de diabète de type 2

Récemment, des études de cohortes provenant de la base du Système national des données de santé (SNDS) ont permis de démontrer que l'utilisation de la mesure continue du glucose par scans intermittents (FGM [Flash glucose monitoring]) s'accompagnait d'une réduction majeure des événements cliniques d'importance, permettant d'élargir les indications d'utilisation et de remboursement de ce capteur de glucose applicables désormais à la population de patients DT2 sous insuline basale seule et dont l'HbA1c est $\geq 8\%$, avec une primo-prescription par le médecin généraliste.²³ Depuis le mois d'août 2023, un nouvel outil est également disponible :²⁴ il s'agit du capteur de glucose Dexcom One, dont le remboursement s'applique aux patients DT1 ou DT2, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections/j), en complément d'une autosurveillance glycémique capillaire. En revanche, sa prise en charge exclut son utilisation en boucle fermée ou semi-fermée. Dans l'indication de boucle fermée (système Control-IQ), c'est le capteur de glucose Dexcom G6, dont le remboursement vient d'être annoncé et publié au *Journal officiel*, le 1^{er} août 2023, pour les patients DT1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans et dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe depuis plus de six mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).²⁵ L'évolution des indications et remboursements des capteurs de glucose utilisés en ambulatoire est résumée dans le [tableau](#).

Effets thérapeutiques en temps réel : amélioration de l'équilibre glycémique et du confort du patient

La question posée est celle de l'utilité des systèmes de mesure continue du glucose, au-delà du confort que cela apporte au patient, en termes d'amélioration du contrôle glycémique, ainsi que sur la prévention des complications micro- ou macro-angiopathiques et des complications métaboliques.

Les données des études IMPACT chez le patient DT1²⁶ et REPLACE chez le patient DT2^{27,28} ont apporté la preuve que les outils de MCG (en particulier le FGM avec FSL) réduisaient significativement le temps passé en hypoglycémie (*temps passé sous la cible, time below range [TBR]*, dont

ÉVOLUTION DES INDICATIONS ET DES CONDITIONS DE REMBOURSEMENT DES SYSTÈMES DE MESURE CONTINUE DU GLUCOSE INTERSTITIEL EN AMBULATOIRE (HORS SYSTÈMES DE BOUCLE FERMÉE HYBRIDE)

Dispositifs médicaux - date du JO	Indications retenues
FreeStyle Libre 1 Avis de la CNEDiMTS ² 12 juillet 2016	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 3/j$) Le système FreeStyle Libre est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système Flash d'autosurveillance du glucose interstitiel
Dexcom G6 Avis de la CNEDiMTS ² 25 février 2020	<ul style="list-style-type: none"> Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4 ASG/j) Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants)
FreeStyle Libre 2 Avis de la CNEDiMTS ² 20 octobre 2020	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour)
Dexcom One Inscription adoptée par la CNEDiMTS ² 15 mars 2022	<ul style="list-style-type: none"> Patients diabétiques de type 1 ou type 2, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour), en complément d'une autosurveillance glycémique capillaire La prise en charge exclut son utilisation en boucle fermée ou semi fermée, c'est-à-dire dans le cadre d'un système autonome ou semi-autonome dont l'une des fonctionnalités permet de modifier automatiquement le débit d'insuline de la pompe à insuline à partir de données issues d'autres dispositifs médicaux connectés (comme les capteurs de mesure continue du glucose interstitiel)
FreeStyle Libre 2 Modification des conditions d'inscription adoptée par la CNEDiMTS ² 18 octobre 2022	<ul style="list-style-type: none"> Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique, chez les patients diabétiques de type 2 (âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'équilibre glycémique est insuffisant (HbA1c $\geq 8\%$) Primo-prescription par le médecin généraliste

Tableau. JO : Journal officiel de la République française ; CNEDiMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé.

L'objectif est au maximum de 4 % pour une majorité de patients) respectivement de 38 % et 43 %, chez des patients initialement engagés dans une ASG régulière, et pour des patients DT1 bien équilibrés avec une HbA1c $< 7\%$ et sans détérioration de l'équilibre glycémique. Plus récemment, des données en vraie vie (rétrospectives et prospectives) ont démontré que le système Flash d'autosurveillance du glucose chez les patients DT1 et DT2 sous insulinothérapie intensifiée mais insuffisamment contrôlés en termes

d'HbA1c était associé à une réduction significative de ce paramètre métabolique.^{29,30} Ces études démontrent également une amélioration significative des scores de SF-12v2 (composante mentale) et du EQ-5D-3L, une réduction des hospitalisations liées au diabète de 13,7 à 4,7 % ($p < 0,05$) et de l'absentéisme au travail de 18,5 à 7,7 % ($p < 0,05$). Rappelons ici qu'il existe une corrélation forte entre ces nouveaux *metrics* de mesure du glucose par capteur de glucose (notamment le temps passé dans la cible, *time in range [TIR]*,

dont l'objectif est de 70 % entre 70 et 180 mg/dL pour une majorité de patients) et les valeurs de l'HbA1c.^{31,32} L'analyse régulière au fil de l'eau du TIR comme mesure préférée pour déterminer la qualité de l'équilibre glycémique, plutôt que l'HbA1c tous les trois à quatre mois, permet ainsi au patient comme au soignant de prédire le risque de complications du diabète et d'évaluer en continu le contrôle glycémique de chaque patient. Pour chaque variation absolue (augmentation) de 10 % du pourcentage de TIR, il y a une variation (baisse) de 0,8 % (9 mmol/mol) du taux d'HbA1c.

Réduction des événements cliniques d'importance

Les données issues d'un programme de recherche clinique effectué à partir du SNDS ont apporté, au cours des deux dernières années, des preuves manifestes de l'efficacité du système FGM (*Flash glucose monitoring*) sur la réduction des complications liées au diabète : il s'agit des hospitalisations pour acidocétose, des comas et hypoglycémies, de même que des hospitalisations toutes causes confondues, que ce soit auprès d'une population de patients DT1 et DT2 traités par multi-injections d'insuline^{33,34} ou pour des patients DT2 traités par insuline basale seule.³⁵ Ces données viennent confirmer celles d'autres études conduites sur des durées plus courtes ou sur des critères d'évaluation moins robustes.³⁶

Il n'existe cependant aucune étude d'intervention ayant démontré qu'en se fondant sur un objectif de temps passé dans la cible, de réduction du temps passé en hyperglycémie et/ou en hypoglycémie, en s'appuyant exclusivement sur la MCG et non sur l'HbA1c, une réduction des complications micro- et macrovasculaires liées au diabète était observée. Seules des données parcellaires ou rétrospectives apportent un début d'éclairage à cette question essentielle.

Une étude de cohorte observationnelle réalisée en Belgique de manière prospective a été réalisée pour évaluer l'impact du remboursement national de la surveillance continue du glucose en temps réel (rt-CGM) chez 515 adultes belges atteints de DT1 et traités par pompe à insuline.³⁷ Cette étude, publiée en 2021, a mis en évidence une relation entre la prévalence des complications liées à l'hyperglycémie chronique et le temps passé dans la cible thérapeutique (TIR entre 70 et 180 mg/dL). Les personnes souffrant de complications microvasculaires étaient logiquement plus âgées et avaient une durée de diabète plus longue ainsi qu'un taux d'HbA1c plus élevé, mais elles avaient aussi un pourcentage de TIR plus faible (60,4 ± 12,2 % vs 63,9 ± 13,8 % ; p = 0,022) par rapport aux personnes sans complication microvasculaire. La durée du diabète et le TIR étaient des facteurs de risque indépendants de développer des complications microvasculaires multiples. Le TIR était également le seul facteur de risque indépendant pour le risque d'hospitalisation pour hypoglycémie ou acidocétose.

Une étude plus ancienne a analysé auprès de 3 262 patients atteints de DT2 la relation entre le TIR et la rétinopathie diabétique (RD).³⁸ Au sein de cette population où la préva-

lence globale de la RD était de 23,9 %, des associations significatives ont été retrouvées entre le TIR et tous les stades de la RD (RD minime, p = 0,018 ; RD modérée, p = 0,014 ; RD sévère, p = 0,019) après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la durée du diabète, la pression artérielle, le profil lipidique et bien sûr l'HbA1c.

Inversement, il est reconnu que l'amélioration trop rapide de l'équilibre glycémique est un facteur de risque de développement, voire d'aggravation, d'une RD non stabilisée. Mais dans un essai récent portant sur 139 patients atteints de DT1 depuis plus de cinq ans avec un déséquilibre glycémique chronique (HbA1c > à 9 %), l'amélioration de l'HbA1c, de -2,1 % pour certains patients bons répondeurs aux changements thérapeutiques et à l'utilisation du FGM, n'a pas été associée à une majoration du risque de rétinopathie (18,7 % des patients ayant pourtant déjà bénéficié d'une panphocoagulation rétinienne). Le FGM apparaît ici comme un élément de suivi, de sécurité et d'ajustement de l'insulinothérapie, permettant de réduire le risque hypoglycémique chez des patients initialement très déséquilibrés et d'encadrer efficacement l'intensification thérapeutique sans majoration du risque précoce de détérioration de la RD.

D'autres études ont été conduites chez des patients atteints de DT2 avec une MCG professionnelle réalisée durant trois à six jours ou sur des périodes prolongées. Le TIR a été retrouvé comme associé à l'épaisseur de l'intima-média de la carotide dans un large échantillon de patients atteints de DT2.³⁹ Dans une autre étude, le TIR est significativement et indépendamment associé à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou avec un risque accru de mortalité toutes causes confondues et de maladies cardiovasculaires.^{40,41} Sur le plan neurologique, un TIR plus faible est associé à des symptômes de neuropathie périphérique diabétique plus marqués⁴² et, enfin, une augmentation de 10 % du TIR est significativement et inversement corrélée à la gravité de la neuropathie autonome cardiaque, complication à haute valeur de gravité en termes de pronostic vital pour le patient.⁴³ Des données de mesure continue du glucose portant sur la variabilité intra- et interjournalière du glucose sont significativement associées à la gravité de la RD et la présence d'une albuminurie, même après ajustement sur de nombreux facteurs de risque de ces complications.⁴⁴

Ainsi, sur la base de ces études, il est démontré que le temps passé dans la cible préférentielle et consensuelle (70-180 mg/dL pour le TIR) est fortement associé au risque de complications microvasculaires liées au diabète, les données sur la relation entre TIR et pathologies cardiovasculaires demeurant limitées et non concluantes.

Néanmoins, tous les paramètres de la MCG devraient constituer un critère d'évaluation acceptable pour les futurs essais cliniques,⁴⁵ en complément, pour l'instant, de l'HbA1c, mesure biologique toujours précieuse. Il y a ainsi une validation des outils modernes de surveillance du diabète par capteur de glucose au-delà de la pratique clinique, pour les essais cliniques à venir portant sur le diabète de type 1 comme de type 2.⁴⁶ ●

RÉSUMÉ DIABÈTE TRAITÉ PAR INSULINE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

La surveillance glycémique fait partie intégrante du traitement du diabète depuis de nombreuses années, que ce soit pour le patient diabétique de type 1 sous insulinothérapie en multi-injections, pompe à insuline ou pancréas artificiel, ou désormais pour le patient atteint de diabète de type 2, même sans insulinothérapie intensifiée. La réalisation de la glycémie capillaire avec mesure du glucose par lecteur de glycémie, développée dans les années 1980, est désormais largement supplantée par les outils de mesure continue du glucose par capteur sous-cutané, lesquels ont révolutionné la prise en charge du diabète, sa compréhension, et son suivi au quotidien depuis le début des années 2000, pour les patients comme pour les professionnels de santé. Grâce à cette surveillance continue des taux circulants de glucose, de nouveaux indices de performance ont vu le jour et font maintenant l'objet de consensus internationaux. Se référant non plus à une mesure transversale et discontinue de la glycémie capillaire mais à une mesure continue du glucose interstitiel, les objectifs thérapeutiques se sont affinés, permettant d'évaluer avec précision le temps passé

dans l'intervalle souhaité d'équilibre glycémique, tout en portant un regard de sécurité sur le temps passé dans des zones de risque hypoglycémique et/ou de forte hyperglycémie. Les performances de ces capteurs de glucose sont parfaitement établies en termes d'amélioration du contrôle glycémique et de la prévention de certaines complications liées au diabète, justifiant aujourd'hui un élargissement du champ de leur remboursement. Ces outils modernes de surveillance du diabète ouvrent un champ impressionnant d'opportunités de traitements personnalisés pour, à terme, une réduction du risque de complications liées à l'hyperglycémie et une amélioration du confort de vie du patient.

ABSTRACT DIABETES TREATED IN GENERAL PRACTICE

Blood glucose monitoring has been an integral part of diabetes treatment for many years, whether for type 1 diabetic patients on multiple daily injections of insulin, insulin pumps or artificial pancreas, and now for patients with type 2 diabetes, even without intensified insulin therapy. Capillary blood glucose testing with glucose

meters, developed in the 80s, has now been largely replaced by continuous glucose monitoring with subcutaneous sensors, which since the early 2000s have revolutionized diabetes management, understanding and day-to-day monitoring, for patients and healthcare professionals alike. Thanks to this continuous monitoring of circulating glucose levels, new performance indices have emerged and are now the subject of international consensus. Therapeutic objectives have been refined, with a shift from discontinuous, cross-sectional measurement of capillary glucose to continuous monitoring of interstitial glucose, enabling precise assessment of time spent in the desired range of glycemic control, while also taking a safe look at time spent in areas of hypoglycemic risk and/or high hyperglycemia. The performance of these glucose sensors has been well established in terms of improving glycemic control and preventing certain complications associated with diabetes, justifying an extension of their reimbursement. These modern diabetes monitoring tools open up an impressive range of opportunities for personalized treatment, ultimately reducing the risk of hyperglycemia-related complications and improving patient comfort.

RÉFÉRENCES

1. Naik RG, Ellis SL. Self-monitoring of blood glucose in insulin-requiring type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10(suppl 1):S67-71
2. Haute Autorité de santé-Agence nationale de sécurité du médicament. Diabète de type 2. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
3. Inzucchi SI, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2015: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Nice Guideline. NG28 published: 2 December 2015.
5. Haute Autorité de santé-Agence nationale de sécurité du médicament. L'auto-surveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. Fiche de bon usage des technologies de santé 2011.
6. International Diabetes Federation. Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes [internet], 2009. Available from <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>. Accessed April 2014
7. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14:1-140.
8. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005;21:173-84.
9. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008;14:468-75.
10. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:775-84.
11. Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012; 27;344:e486. doi: 10.1136/bmj.e486
12. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262-7.
13. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, et al.; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2887-94.
14. Schnell O, Barnard K, Bergenstal R, Bosi E, Garg S, Guerci B, et al. Clinical utility of SMBG: Recommendations on the use and reporting of SMBG in clinical research. *Diabetes Care* 2015;38:1627-33.
15. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015;41(2):116-25.
16. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42-5.

-
17. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, Hanefeld M. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care* 2014;37(2):516-20.
 18. 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:E561-71.
 19. Benhamou PY, Catargi B, Delenne B, et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab* 2012;38 Suppl 4:S67-83.
 20. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-603.
 21. FreeStyle Libre 2, système Flash d'autosurveillance du glucose. Avis de la CNEDIMTS 20 octobre 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS6266_FREESTYLE%20LIBRE%202020octobre_2020_\(6266\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS6266_FREESTYLE%20LIBRE%202020octobre_2020_(6266)_avis.pdf)
 22. Dexcom G6, système de mesure en continu du glucose interstitiel. Avis de la CNEDIMTS 25 février 2020 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6061_DEXCOM%20G6_25_fevrier_2020_\(6061\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6061_DEXCOM%20G6_25_fevrier_2020_(6061)_avis.pdf)
 23. FreeStyle Libre 2, système Flash d'autosurveillance du glucose. Modification des conditions d'inscription. Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 18 octobre 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6882_FREESTYLE%20LIBRE%202018%20octobre%202022_\(6882\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6882_FREESTYLE%20LIBRE%202018%20octobre%202022_(6882)_avis.pdf)
 24. Arrêté du 27 juillet 2023 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel Dexcom One de la société Dexcom International Limited au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047911730>
 25. Arrêté du 27 juillet 2023 portant inscription du système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1 Control-IQ de la société Tandem DiabetesCare au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047911738>
 26. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10057):2254-63. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5. Epub 2016 Sep 12.
 27. Haak T, Hanraire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8(3):573-86.
 28. Haak T, Hanraire 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* 2017;8(1):55-73.
 29. Kröger J, Fasching P, Hanraire H. Three European retrospective real-world chart review studies to determine the effectiveness of flash glucose monitoring on HbA1c in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2020;11(1):279-91. doi: 10.1007/s13300-019-00741-9. Epub 2019 Dec 12.
 30. Fokkert M, Van Dijk P, Edens M, Barents E, Mollema J, Slingerland R, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMI Open Diabetes Res Care* 2019;7(1):e000809. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000809. eCollection 2019.
 31. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Rodbard D, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13(4):614-26. doi: 10.1177/1932296818822496. Epub 2019 Jan 13.
 32. Vigersky RA, Mc Mahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(2):81-5. doi: 10.1089/dia.2018.0310. Epub 2018 Dec 21.
 33. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Important drop in rate of acute diabetes complications in people with type 1 or type 2 diabetes after initiation of flash glucose monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care* 2021;44(6):1368-76.
 34. Riveline JP, Roussel R, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Reduced rate of acute diabetes events with flash glucose monitoring is sustained for 2 years after initiation: Extended outcomes from the RELIEF study. *Diabetes Technol Ther* 2022;24(9):611-8.
 35. Guerci B, Roussel R, Levrat-Guillen F, Detournay B, Vicaut E, De Pouvourville G, et al. Important decrease in hospitalizations for acute diabetes events following FreeStyle libre system initiation in people with type 2 diabetes on basal insulin therapy in France. *Diabetes Technol Ther* 2023;25(1):20-30.
 36. Miller E, Kerr MSD, Roberts GJ, Nabutovsky Y, Wright E. Flash CGM associated with event reduction in nonintensive diabetes therapy. *Am J Manag Care* 2021;27(11):e372-e377. doi: 10.37765/ajmc.2021.88780
 37. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S et al. Relationship between time in range, glycemic variability, HbA1c, and complications in adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(2):e570-e581. doi: 10.1210/clinem/dgab688.
 38. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(11):2370-6. doi: 10.2337/dc18-1131. Epub 2018 Sep 10.
 39. Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020;22(2):72-8. doi: 10.1089/dia.2019.0251. Epub 2019 Oct 11.
 40. Li J, Li Y, Ma W, Liu Y, Yin X, Xie C, et al. Association of time in range levels with lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(6):2081-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.028. Epub 2020 Sep 28.
 41. Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care* 2021;44(2):549-55. doi: 10.2337/dc20-1862. Epub 2020 Oct 23.
 42. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMI Open Diabetes Res Care* 2020;8(1):e000991. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000991.
 43. Kim MY, Kim G, Park JY, et al. The Association between continuous glucose monitoring-derived metrics and cardiovascular autonomic neuropathy in outpatients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021;23(6):434-42. doi: 10.1089/dia.2020.0599. Epub 2021 Apr 5.
 44. Wakasugi S, Mita T, Katakami N, Okada Y, Yoshii H, Osonoi T, et al. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *BMI Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e001923. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001923.
 45. Beck RW, Bergenstal RM, Riddleworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42(3):400-5. doi: 10.2337/dc18-1444. Epub 2018 Oct 23.
 46. Schnell O, Barnard K, Bergenstal R, Bosi E, Garg S, Guerci B, et al. Role of continuous glucose monitoring in clinical trials: Recommendations on reporting. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(7):391-9. doi: 10.1089/dia.2017.0054. Epub 2017 May 22.

MOTS-CLÉS :

diabète, autosurveillance glycémique, glycémie capillaire, mesure continue du glucose, capteur de glucose.

KEYWORDS :

diabetes, self-monitoring blood glucose, capillary blood glucose, continuous glucose monitoring, glucose sensor.