

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mickaël GUERIN

Présentée et soutenue publiquement le **9 Novembre 2009**

ETUDE COMPARATIVE DE TROIS LECTEURS DE GLYCEMIE CAPILLAIRE
"ABBOTT® OPTIUM XCEED" – "NOVA® STATSTRIP XPRESS" – "ACCU-CHEK® PERFORMA"
AU SEIN DES HOPITAUX "HOTEL DIEU" ET "HOPITAL MERE ENFANT" DU CHU DE NANTES

Président : M. le Pr. Jean-Marie BARD

Professeur de Biochimie Générale et Clinique – Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury : Mme le Dr. Edith BIGOT-CORBEL

*Maître de Conférences des Universités Praticiens Hospitaliers (MCU PH) en
Biochimie – Faculté de Pharmacie de Nantes*

Mme le Dr. Danielle DUDOUET

Praticien attaché – Laboratoire de Biochimie du CHU Nantes

Mme le Dr. Sylvie MOREAU-GROLIER

Pharmacien – 38 Rue Félix Faure 44400 Rezé

Plan de la Thèse

Introduction.....	6
--------------------------	----------

I^{ère} Partie: Rappels Sur le Diabète

I. Généralités.....	8
I.1. La Glycémie.....	8
I.1.1. Définition.....	8
I.1.2. Valeurs normales de glycémie	8
I.1.3. Sources du glucose et régulation de la glycémie	8
I.2. Rappels sur le Diabète.....	12
I.2.1. Définition.....	12
I.2.2. Dépistage du diabète	12
I.2.3. Prévalence du diabète	14
I.2.4. Diabète de type 1	15
I.2.4.1. Physiopathologie.....	15
I.2.4.2. Prévalence.....	16
I.2.4.3. Traitement.....	16
I.2.5. Diabète de type 2	22
I.2.5.1. Physiopathologie.....	22
I.2.5.2. Prévalence.....	23
I.2.5.3. Prise en charge du diabétique de type 2.....	23
I.2.6. Les complications du diabète	32
I.2.6.1. Complications aiguës.....	32
I.2.6.1.1. La cétose et l'acidocétose diabétique	32
I.2.6.1.2. Le coma hyperosmolaire	35
I.2.6.1.3. L'acidose lactique	37
I.2.6.1.4. Accident Hypoglycémie.....	39
I.2.6.1.5. Les infections	41

<i>I.2.6.2. Complications chroniques</i>	<i>42</i>
<i>I.2.6.2.1. Microangiopathie.....</i>	<i>42</i>
<i>I.2.6.2.1.1. Rétinopathie diabétique</i>	<i>42</i>
<i>I.2.6.2.1.2. Neuropathie diabétique</i>	<i>44</i>
<i>I.2.6.2.1.4. Néphropathie diabétique</i>	<i>48</i>
<i>I.2.6.2.2. Macroangiopathie.....</i>	<i>50</i>
<i>I.2.6.2.3. Les complications rhumatologiques</i>	<i>51</i>
<i>I.2.6.2.4. Les anomalies dermatologiques.....</i>	<i>52</i>
<i>I.2.7. Surveillance clinique et biologique du sujet diabétique</i>	<i>52</i>
<i>I.2.7.1. A court terme.....</i>	<i>52</i>
<i>I.2.7.2. A moyen terme.....</i>	<i>53</i>
<i>I.2.7.3. A long terme.....</i>	<i>53</i>

II^{ème} Partie: Auto-Surveillance Glycémique

II. Les systèmes d'auto surveillance glycémique : Les prémices de l'ASG à nos jours.....	59
<i>II.1. Introduction.....</i>	<i>59</i>
<i>II.2. L'ASG : Historique</i>	<i>59</i>
<i>II.2.1. Les prémices de la surveillance glycémique : Glycosurie</i>	<i>59</i>
<i>II.2.2. L'évolution, le début de la surveillance glycémique</i>	<i>60</i>
<i>II.2.3. Les Systèmes de Prélèvement.....</i>	<i>65</i>
<i>II.2.4. Innovation en cours</i>	<i>65</i>
III. Intérêt des Analyseurs de Glycémie Capillaire (AGC) à l'hôpital.....	66
<i>III.1. Sujets diabétiques</i>	<i>66</i>
<i>III.2. Sujets non diabétiques</i>	<i>67</i>
<i>III.3. Conclusion.....</i>	<i>67</i>

III^{ème} Partie: Etude Comparative

IV. Cadre de l'étude	69
IV.1. <i>L'appel d'offres</i>	69
IV.2. <i>Première sélection des lecteurs de glycémie</i>	70
V. Etude Comparative	73
V.1. <i>Présentation</i>	73
V.1.1. <i>Matériel et Méthodes</i>	73
V.1.2. <i>Référence des lecteurs</i>	74
V.1.3. <i>Caractéristiques des lecteurs</i>	74
V.2. <i>Etude de la fiabilité des électrodes en fonction de leur mode de conservation</i>	76
V.2.1. <i>But et Méthodes</i>	77
V.2.2. <i>Protocole</i>	77
V.2.3. <i>Résultats</i>	78
V.2.4. <i>Conclusion</i>	79
V.3. <i>Essais de Reproductibilité</i>	80
V.3.1. <i>Protocole</i>	80
V.3.2. <i>Résultats :</i>	81
V.3.3. <i>Analyse graphique</i>	81
V.3.4. <i>Conclusion :</i>	85
V.4. <i>Essai de Répétabilité</i>	85
V.4.1. <i>Protocole :</i>	86
V.4.2. <i>Résultats :</i>	86
V.4.3. <i>Conclusion :</i>	87
V.5. <i>Essais dans les services hospitaliers utilisateurs</i>	87
V.5.1. <i>Buts et Méthodes</i>	87
V.5.2. <i>Choix des Services</i>	87
V.5.3. <i>Protocoles</i>	88
V.5.4. <i>Ethique</i>	89

Introduction

« Véritable épidémie » selon l'OMS, le diabète touche des millions de personnes à travers le monde. En constante évolution, il nécessite une prise en charge adaptée pour en limiter ses complications. De nombreuses innovations ont vu le jour ces dernières décennies tant au niveau de la thérapeutique avec la découverte de nouvelles molécules, qu'au niveau de la surveillance de la glycémie. L'évolution des technologies a permis le développement de systèmes d'autosurveillance glycémique de plus en plus performant pour arriver aux analyseurs de glycémie capillaire tels que nous les connaissons aujourd'hui.

Très répandus en ville, ces derniers sont essentiellement utilisés par les diabétiques de type 1 pour leur suivi pluriquotidien. Ils tiennent également une place importante au sein des services hospitaliers pour suivre la glycémie au lit du malade. Malgré les innovations, la fiabilité des lecteurs de glycémie est parfois remise en question car l'exactitude des mesures peut être variable en fonction du profil physiopathologique du patient, ou suite à des interférences avec d'autres molécules. Le manque d'exactitude est essentiellement remis en cause à l'hôpital, où un même appareil est utilisé pour des profils de patients très variables.

Pour un centre hospitalier, le choix d'un analyseur de glycémie devra donc s'effectuer en fonction de ses contraintes propres, en étudiant ses besoins et le profil des patients rencontrés dans les unités de soins. La sélection de l'appareil répondant le mieux à l'ensemble des critères établis étant indispensable.

Après nous être intéressés au diabète et ses grandes complications, nous développerons dans une seconde partie l'autosurveillance glycémique avec ses évolutions au cours du demi-siècle passé et l'intérêt des analyseurs de glycémie capillaire à l'hôpital. Enfin, la troisième partie rendra compte de l'étude comparative de trois analyseurs de glycémie capillaire : Abbott[®] Optium Xceed, Nova[®] StatStrip Xpress et Accu-Chek[®] Performa, réalisée au cours de l'année 2008 au sein du CHU de Nantes. Une analyse globale des résultats obtenus sera complétée par une étude fine des mesures de glycémies réalisées, en tenant compte de paramètres comme les plages de glycémie, d'hématocrite ou de pO₂, ainsi que du service d'origine des patients.

1^{ère} Partie:

Rappels Sur le Diabète

I. Généralités

I.1. La Glycémie

I.1.1. Définition

La glycémie est définie comme la concentration plasmatique en glucose, monosaccharide de la famille des aldohexoses. Afin d'exercer une activité métabolique normale, les cellules de l'organisme ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose, principal substrat dans la production de l'énergie cellulaire (ATP). Certains tissus comme le système nerveux, la rétine ou l'épithélium germinale, utilisent exclusivement le glucose comme source énergétique. Le maintien d'une glycémie constante est donc vital pour l'organisme.

I.1.2. Valeurs normales de glycémie

Selon les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé), la glycémie d'un sujet est normale si le taux plasmatique de glucose à jeun est compris entre 0,70 g/L et 1,10g/L (3,9 – 6,0 mmol/L). Entre 1,10g/L et 1,26 g/L (7 mmol/L), on parle d'hyperglycémie modérée ou d'intolérance au glucose. Le seuil de 1,10 g/L correspond au seuil d'augmentation du risque vasculaire. Le seuil de 1,26 g/L est retenu pour le diagnostic du diabète. [18]

Pour des valeurs de glycémie inférieures à 0,7 g/L, le sujet est en hypoglycémie. Certains signes caractéristiques peuvent être détectés si la glycémie atteint des valeurs trop basses (en dessous de 0,50g/L (2,8 mmol/L)). [9]

Essentiellement exprimée en grammes par litre (g/L) en milieu urbain, l'expression en millimoles par litre (mmol/L) prédomine au sein du CHU de Nantes.

I.1.3. Sources du glucose et régulation de la glycémie

L'entretien d'une glycémie physiologique nécessite des mécanismes d'ajustement rapides (insuline, glucagon,...) et des effets régulateurs à plus longue durée d'action (Corticoïdes, catécholamines...) [32] Elle réside d'un équilibre entre l'apport de glucose dans la circulation sanguine et le captage du glucose par les tissus utilisateurs.

I.1.3.1. Source de glucose

L'apport de glucose au sein de la circulation sanguine peut avoir deux origines :

- *Source exogène* : Il s'agit essentiellement de l'alimentation quotidienne. Le glucose, résorbé au niveau digestif, passe dans la circulation sanguine aboutissant ainsi à une élévation de la glycémie. Cet apport physiologique peut être complété ou suppléé par un apport thérapeutique de glucose tels que des solutés glucosés administrés sous perfusion (Perfusion de G5, G30...).
- *Source endogène* : Le foie est le principal acteur de cette source exogène. Il est capable de synthétiser du glucose à partir de sa forme de stockage (Glycogène) par glycogénolyse, ou à partir de précurseurs non glucidique comme le glycérol, les lactates ou certaines acides aminés (voie de néoglucogenèse) [19]

I.1.3.2. Régulation de la glycémie

La régulation de la glycémie résulte de l'action conjointe de deux systèmes antagonistes où les hormones jouent un rôle important :

- Le système hypoglycémiant,
- Le système hyperglycémiant.

I.1.3.2.1. Le système hypoglycémiant

I.1.3.2.1.1. L'hormone hypoglycémiant : L'Insuline

Secrétée par les cellules β des Îlots de Langerhans, l'insuline est la seule hormone hypoglycémiant majeure. Ses variations de concentration sanguine permettent de maintenir la glycémie dans les valeurs physiologiques.

Agissant sur l'ensemble des cellules possédant le récepteur à l'insuline (Cellules cibles), cette hormone va provoquer directement ou indirectement une action hypoglycémiant par :

- Stimulation de la capture de glucose par les tissus insulino-dépendants,
- Inhibition de la gluconéogenèse hépatique,
- Induction de la glycolyse
- Stimulation de la glycogénogenèse hépatique et périphérique. [28]

I.1.3.2.2. Le système hyperglycémiant

Ce système est constitué de plusieurs hormones hyperglycémiantes qui agissent sur les « cellules cibles » du foie, des muscles et du tissu adipeux.

I.1.3.2.2.1. Glucagon

Sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans, le glucagon est l'hormone pancréatique hyperglycémiant. Ses effets s'opposent à ceux de l'insuline par mobilisation des substrats énergétiques stockés dans le foie et dans le tissu adipeux. Au même titre que l'insuline, il agit sur des cellules possédant un récepteur au glucagon qui présente une homologie par rapport au récepteur à l'insuline, permettant au glucagon de s'y fixer.

L'effet hyperglycémiant du glucagon s'effectue par :

- Augmentation de la glycogénolyse hépatique,
- Diminution de la glycogénèse,
- Inhibition de la glycolyse,
- Stimulation de la néoglucogénèse.

I.1.3.2.2.2. Cortisol

Le cortisol, hormone stéroïde hyperglycémiant, agit en cas de jeun prolongé en activant les enzymes de la néoglucogénèse présentes au niveau hépatique. Il en résulte la production endogène de glucose qui sera libéré dans le compartiment sanguin aboutissant à l'augmentation de la glycémie. Au niveau du tissu adipeux, il va inhiber l'entrée de glucose et activer la lipolyse. Parallèlement, il favorise la production de glucose à partir de substrats non glucidiques, des acides aminés et de l'oxydation des acides gras via la formation de corps cétoniques, pour maintenir une glycémie constante.

I.1.3.2.2.3. Catécholamines

Sécrétées par les médullosurrénales lorsque la glycémie chute en dessous de 4 mmol/L, les catécholamines vont agir en synergie avec les corticoïdes et le glucagon pour rétablir un niveau de glycémie suffisant dans les situations d'hypoglycémies. [19]

Elles vont agir sur la régulation de la glycémie en stimulant la mobilisation du glycogène hépatique pour la production de glucose et par amplification de la stimulation de la sécrétion de glucagon. Au niveau du tissu adipeux, les catécholamines activent également la production de glucose à partir de substrats non glucidiques.

I.1.3.2.2.4. Autres hormones

D'autres hormones hyperglycémiantes peuvent intervenir dans la régulation de la glycémie tels que les hormones thyroïdiennes ou l'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone) mais leurs actions sont moins marquées que les autres hormones hyperglycémiantes.

I.1.3.3. Les organes régulateurs

I.1.3.3.1. Le Pancréas

Organe clef de cette régulation, il est à l'origine de la synthèse des deux hormones majeures dans la régulation de la glycémie : l'insuline et le glucagon.

L'insuline, hormone hypoglycémisante, est synthétisée et excrétée par les cellules β des Îlots de Langerhans en réponse à une augmentation de la glycémie. Le glucagon, hormone hyperglycémisante, est quant à elle synthétisée et excrétée par les cellules α des Îlots de Langerhans en réponse à une diminution de la glycémie.

I.1.3.3.2. Le Foie

Le foie a un rôle de réservoir de glucose. En période post-prandiale, il stocke le glucose sous forme de glycogène sous l'effet de l'insuline $\Rightarrow$ Glycogénogenèse. En période de jeûne, il libère dans la circulation sanguine le glucose issu de la glycogénolyse sous l'action du glucagon.

I.1.3.3.3. Les Muscles

Egalement capable de mettre en réserve le glucose sous forme de glycogène, le stockage énergétique au niveau musculaire est mis à profit pour alimenter rapidement ces derniers en énergie nécessaire à leur fonctionnement.

I.1.3.3.4. Les Reins

N'intervenant que dans des circonstances pathologiques, ils excrètent le glucose dans les urines lorsque la glycémie dépasse 1,80g/L.

Dans les conditions physiologiques, le glucose est filtré par le glomérule rénal puis intégralement réabsorbé au niveau du tubule.

I.2. Rappels sur le Diabète

I.2.1. Définition

Le diabète est défini comme un groupe d'affections métaboliques caractérisées par la présence d'une hyperglycémie chronique. Celles-ci résultent d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou une association des deux anomalies. [7]

Le diagnostic de diabète est posé si le sujet présente, à jeun, une glycémie supérieure à 1,26 g/L à deux reprises ou une glycémie post-prandiale supérieure à 2 g/L.

Le terme de diabète recouvre un ensemble de maladies physiopathologiquement différentes initialement classées en deux grands types de diabète :

- le diabète de type 1 connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant,
- le diabète de type 2 ou anciennement nommé diabète non insulino-dépendant. [24]

A côté de ces deux principaux diabètes, l'OMS détail une multitude de « diabètes d'autres types » et continu à individualiser le diabète gestationnel. [55]

I.2.2. Dépistage du diabète

I.2.2.1. Définition

Au sens strict du terme, le dépistage correspond seulement à la détection des sujets asymptomatiques, la présence de symptômes ou de complications correspondant à une démarche de diagnostic. Cette définition, utilisée par l'ADA (American Diabetes Association) dans ses recommandations pour le dépistage du diabète de type 2, est cependant élargie par l'OMS qui intègre dans le dépistage aussi bien les sujets asymptomatiques que les cas symptomatiques non décelés. [7]

I.2.2.2. Quel diabète dépister ?

Pour envisager un dépistage clinique d'une pathologie, celle-ci doit répondre à certaines caractéristiques :

Tableau 1 : Critères à réunir pour entreprendre le dépistage d'une maladie.

<i>Critères à réunir pour entreprendre le dépistage d'une maladie</i>
- La maladie doit entraîner une morbidité et/ou une mortalité importante(s), constituant un important problème de santé qui représente un lourd fardeau pour la population, - La maladie doit être bien définie et avoir une histoire naturelle bien connue, - L'incidence de la maladie doit être suffisamment élevée pour justifier le coût du dépistage, - La maladie doit comporter une phase asymptomatique durant laquelle la détection peut permettre un traitement réduisant significativement la morbidité et/ou la mortalité, - Des méthodes doivent être disponibles pour détecter la maladie à sa phase asymptomatique, - L'examen de dépistage doit être simple et sans danger, - L'examen de dépistage doit être fiable et reproductible, - Un traitement acceptable (efficace, éthique) à la phase asymptomatique doit être disponible, - Un traitement entrepris à la phase asymptomatique doit permettre un meilleur résultat qu'un traitement entrepris seulement lorsque des symptômes apparaissent, - Le dépistage doit avoir un rapport coût/efficacité favorable.

[55]

Le diabète de type 2 répond à l'ensemble des caractéristiques de dépistage des maladies énumérées ci-dessus. Le diabète de type 1 ne fait quant à lui pas l'objet d'un dépistage de routine. En effet, à la différence du diabète de type 1 d'apparition brutale, le diabète de type 2 reste longtemps asymptomatique.

I.2.2.3. Qui dépister ?

Un dépistage systématique étendu à l'ensemble de la population serait peu productif chez les sujets jeunes (moins de 40 ans) ou encore chez les sujets avec un IMC (Indice de masse corporelle) normal ou bas. Un diabétique de type 2 présente souvent un ou plusieurs facteurs favorisant qui seront utilisés pour cibler le dépistage.

Tableau 2 : Facteurs de risque du diabète de type 2

<i>Facteurs de risque du diabète de type 2</i>
- Âge ≥ 45 ans, - Surpoids¹, surtout si répartition abdominale de la graisse ou si associé à l'inactivité physique, - Antécédents familiaux (parents ou fratrie) de diabète de type 2, - Origine ethnique non caucasienne et/ou migrant, - Antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose, - Antécédent de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie, - Antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau-né pesant plus de 4 kg, - Pression artérielle ($\geq 140/90$) ou hypertension traitée, - HDL-Cholestérol ≤ 35 mg/dl (0,90 mmol/l) et/ou triglycérides élevés² - Syndrome des ovaires polykystiques.
1. Indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m² pour l'ADA et ≥ 28 kg/m² pour l'ANAES 2. Triglycérides ≥ 250 mg/dl (2,82 mmol/l) pour l'ADA et ≥ 200 mg/dl (2,30 mmol/l) pour l'ANAES

[55]

Chaque pays disposant de ces propres recommandations, l'OMS insiste surtout sur la nécessité d'adapter les modalités de dépistage en fonction du contexte de chaque pays, des priorités de santé publique et des ressources financières disponibles pour ce dépistage. [7] En France, l'ANAES préconise de ne dépister que les sujets présentant un âge supérieur à 45 ans et un des facteurs de risque énumérés ci-dessus, alors qu'aux Etats-Unis par exemple, seul le critère d'âge supérieur à 45 ans est suffisant pour que le sujet soit inclut dans le protocole de dépistage du diabète de type 2.

1.2.3. Prévalence du diabète

Selon l'OMS, les dernières données épidémiologiques estiment à plus de 180 millions le nombre de personnes diabétiques de par le monde, et il y en aura plus du double en 2030 si aucune mesure n'est prise d'ici là. [43] L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie de plus en plus sédentaire. [41] Face à l'ampleur du problème, l'OMS n'hésite pas à parler du diabète comme « une véritable épidémie qui est en cours ». [42]

En 1998 et 1999 l'Assurance Maladie a conduit une vaste enquête pour mieux évaluer l'épidémiologie du diabète sucré en France. Compte tenu du codage, le diabète est défini par la prescription d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline. Ces chiffres regroupent donc les patients diabétiques de type 1 et de type 2. Les diabétiques de type 1 se trouvent parmi les patients traités par insulinothérapie exclusive.

La prévalence du diabète est de 3,06%. Elle varie de façon importante avec l'âge et la région. L'âge moyen de la population diabétique est de 63 ans avec un ratio homme-femme de 1,04.

Il existe une importante variation géographique de la prévalence. Quatre régions ont une prévalence supérieure à 3,2% (Corse, Provence Alpes Côte d'azur, Bourgogne et Languedoc-Roussillon). Trois autres régions, situées dans l'ouest de la France, ont une prévalence inférieure à 2,3% (Bretagne, Basse-Normandie et Pays de la Loire). Une partie de ces disparités pourrait être expliquée par des différences d'âge puisque les diabétiques des régions méridionales ont un peu plus de 64 ans alors que ceux de l'ouest sont proches de 61 ans. [5]

Cette disparité est aussi retrouvée dans les modalités de traitement puisque le recours à l'insuline est deux fois plus fréquent dans le sud que dans l'ouest de la France.

Enfin la comparaison avec des données antérieures de l'assurance maladie permet d'estimer qu'entre 1994 et 1999 la prévalence a augmenté de 26,4% soit une croissance annuelle de 4,8. Les principaux facteurs retenus pour expliquer cette augmentation sont : l'évolution du mode de vie, le vieillissement de la population mais aussi un meilleur dépistage à la suite de la publication des recommandations [5] et un abaissement du seuil glycémique de 1,40 g/L à 1,26 g/L comme critère de diagnostic du diabète entre 1998 et 2000. [38]

Entre 2000 et 2005, l'augmentation annuelle de la prévalence est évaluée à 5,7%.

Le dernier relevé publié par l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire) sur l'épidémiologie du diabète en France en 2007, annonce un taux de prévalence du diabète traité de 3,65% dans la population sous le régime général, et de 3,95% pour tous les régimes confondus. [35] L'épidémie de diabète continue inexorablement de progresser conformément aux prévisions des experts.

1.2.4. Diabète de type 1

1.2.4.1. Physiopathologie

Le diabète de type 1, anciennement appelé diabète insulino-dépendant, est caractérisé par une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β des îlots de Langerhans. Il en résulte une carence en insuline qui est le plus souvent totale. Cette carence en insuline ne s'exprime cliniquement que lorsque 80 à 90% de l'insulinosécrétion est abolie. Le processus auto-immun, responsable d'une « insulite » pancréatique, se déroule sur de nombreuses années (5 à 10

ans) avant l'apparition du diabète. [24] Il existe donc une phase silencieuse de plusieurs années, voire une entrée dans la phase patente très progressive (type 1 lent).

Caractérisé par un début brutal, le diabète de type 1 est essentiellement diagnostiqué chez un enfant ou un adulte jeune, mince, qui présente une hyperglycémie franche ($> 3\text{g/L}$) avec une symptomatologie caractéristique : (polyuropolydyspie, polyphagie, amaigrissement et asthénie) voire une acidocétose. [24]

I.2.4.2. Prévalence

En France, la population diabétique de type 1 est estimée 250 000 personnes, soit environ 10% des diabétiques. Essentiellement dépisté avant l'âge de 20 ans, le pic de diagnostic est situé autour des 12 ans. En Europe, il existe un gradient d'incidence « nord-sud » avec l'incidence la plus forte en Finlande : un enfant finlandais a une probabilité 6 à 7 fois plus élevée de développer un diabète de type 1 avant ses 15 ans qu'un enfant français. (42 pour 100 000 en Finlande contre 7 pour 100 000 en France). [26] Bien que non encore établi, ce gradient serait lié à des facteurs génétiques et environnementaux, avec une forte suspicion sur une étiologie virale dans 20% des cas. Le virus Coxsackie B4 (CVB4) serait l'agent le plus incriminé sur la base de différentes études épidémiologiques. Les mécanismes pathogènes évoqués parlent d'un mimétisme moléculaire entre séquences virales et auto-antigènes des cellules β pancréatiques, ainsi qu'une infection persistante par CVB4 des îlots de Langerhans suivie d'une libération des antigènes β et une activation de cellules T auto-réactives. Il en découlerait du développement d'une auto-immunité vis-à-vis des cellules β de Langerhans. [14]

I.2.4.3. Traitement

I.2.4.3.1. Prise en charge initiale

Essentiellement diagnostiqué dans l'enfance, le diabète de type 1 nécessite la prise en charge de l'enfant ou de l'adolescent et de sa famille par une équipe spécialisée : pédiatre spécialisé en diabétologie et endocrinologie...

Dans un premier temps, une éducation de l'enfant et de sa famille sera nécessaire afin que ces derniers comprennent et acceptent la maladie. Des points tels que les causes de la maladie, le pourquoi de la nécessité immédiate de l'insuline pour le traitement et son mode d'action, le suivi des glycémies et les objectifs à atteindre, les risques d'hypoglycémie et les mesures à prendre en cas de symptômes d'alerte... seront abordés lors de la prise en charge initiale.

Une recherche de facteurs de risques cardiovasculaires ainsi que divers autres facteurs comme la sédentarité, le surpoids ou obésité, le tabagisme ou la consommation d'alcool ou de drogue chez l'adolescent pourront être réalisés afin de prévenir leurs complications.

I.2.4.3.2. *Prise en charge thérapeutique*

Unique thérapeutique du patient diabétique de type 1, l'insulinothérapie en injection sous-cutanée est vitale et définitive chez le patient pour stabiliser sa glycémie. Ce dernier doit prendre en considération que les injections d'insuline ne doivent en aucun cas être interrompues.

L'objectif glycémique est l'obtention d'une hémoglobine glyquée inférieure à 7 %. [21] Celui-ci impose au patient de vérifier régulièrement sa glycémie par des prélèvements capillaires, avant chaque repas et au coucher afin d'adapter au mieux les doses d'insulines à administrer.

I.2.4.3.2.1. *Les insulines*

De nos jours, seuls des analogues d'insulines de synthèse sont disponibles pour le traitement du sujet diabétique pour des raisons de stabilité physique et biochimique ainsi que de pureté par rapport à l'extraction d'insuline humaine ou animale. De par son action rapide et brève dans l'organisme, l'insuline humaine est difficilement maniable pour obtenir un équilibre glycémique efficace au quotidien car elle nécessiterait de multiples injections répétées au cours de la journée. Les méthodes de pharmacomodulation ou d'addition d'adjuvants ont permis de créer des insulines spécifiques avec des pharmacocinétiques mieux adaptées aux besoins du diabétique et des schémas thérapeutiques.

Actuellement, cinq grandes familles d'insulines sont disponibles :

- Insuline ultrarapide : Analogue d'insuline rapide

Elle agit très rapidement, environ 5 à 10 minutes après son injection et atteint son pic d'action environ 1h à 1h30 après son injection. Cette insuline doit être injectée au plus près du moment du repas voire même juste après le repas. Injectée trop tôt avant le repas, elle risque d'engendrer une hypoglycémie. Sa durée d'action est d'environ 3 heures.

Ex : Novarapid[®], Humalog[®], Apidra[®]

- Insuline d'action rapide

Elle doit être administrée 20 à 30 minutes avant les repas et son entrée en action se situe environ 30 minutes après son injection. Son pic de concentration plasmatique se situe environ 2h après le repas. Sa durée d'action est plus longue que l'insuline précédente et avoisine généralement 6h à 8h.

Ex : Actrapid[®], Umuline[®] Rapide...

- Insuline d'action intermédiaire

Appelée également NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), cette insuline est d'aspect laiteux contrairement aux deux premières insulines qui sont parfaitement limpides. Active entre 1h et 3h après injection, elle peut être administrée au moment des repas ou en dehors de ceux-ci. Le pic d'action plasmatique se situe entre la 6^e heure et la 12^e heure. Cette insuline agit environ durant 24 heures avec une forte décroissance d'action dans les 4 dernières heures.

Ex : Insulatar[®] NPH, Umuline[®] NPH...

- Analogue d'insuline d'action intermédiaire = Insuline lente

Seule représentante, l'insuline detemir est un analogue d'insuline à laquelle l'acide aminé terminal a été remplacé par un acide gras à longue chaîne, à l'origine d'un effet réservoir, entraînant une libération prolongée dans le temps.

Avec un faible pic d'action, mais présentant comme avantage de pouvoir se libérer lentement dans la circulation sanguine durant une période de temps qui peut aller jusqu'à 24 heures, elle ne nécessitera qu'une à deux injections journalières pour entretenir le taux basal d'insuline.

De part son mécanisme de libération, il est vivement recommandé de ne pas injecter d'insulines rapides ou ultrarapides au niveau du même site d'injection.

Ex : Levemir[®]

- Analogue d'insuline d'action lente = Insuline ultralente

Elle entre en action approximativement 4h après son injection. Elle agit environ durant une vingtaine d'heures avec un pic d'action nettement moins élevé que l'insuline NPH. Il s'agit aussi d'une insuline trouble, comme la précédente.

Ex : Lantus[®]

- Mélange d'insuline

Ils sont constitués d'un mélange, dans des proportions établies, d'une insuline rapide (ordinaire ou analogue) et d'une insuline de type NPH. Une injection de mélange fixe apporte donc à la fois le pic d'insuline nécessaire au moment du repas, et le débit basal d'insuline nécessaire en dehors des repas. L'intérêt principal des mélanges d'insulines réside dans la diminution du nombre d'injections journalières.

L'indication portée sur chaque type d'insuline permet de connaître les proportions en pourcentage des différentes insulines. Ainsi, on retrouve sur le marché des mélanges 10/90, 20/80, 30/70, 40/60..., le premier chiffre indiquant toujours la proportion d'insuline rapide présent au sein du mélange, celle de l'insuline lente n'est quant à elle pas toujours mentionnée.

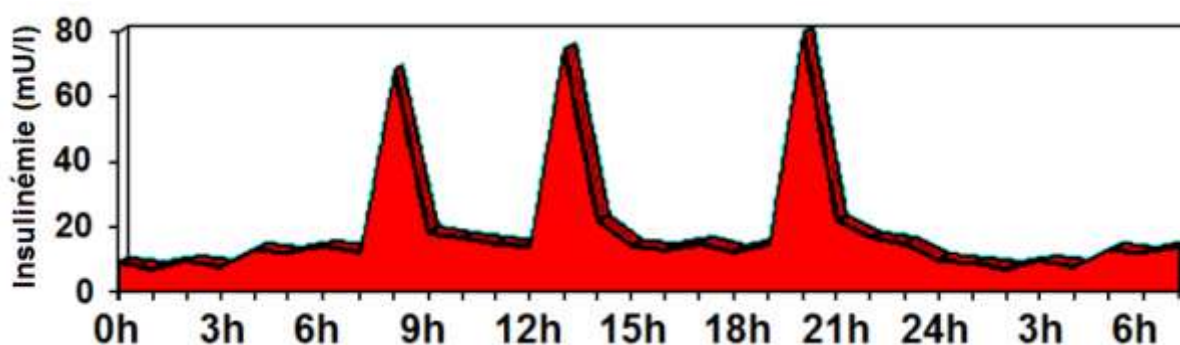
Ex : Humalog Mix[®] 25

Il est à noter que pour des raisons techniques, l'insuline retard présente dans ces mélanges ne peut être que de l'insuline à durée intermédiaire ou de type NPH.

I.2.4.3.2.2. Les schémas d'injection

Physiologiquement, la sécrétion pancréatique d'insuline n'est pas uniforme sur la journée et s'adapte en fonction de la glycémie. Le profil nyctéméral de la sécrétion insulinaire, présenté sur le graphique 1, peut se caractériser en une sécrétion basale journalière ponctuée par trois pics de sécrétion survenant à la suite des trois repas journaliers traditionnellement effectués.

Graphique 1 : Profil nyctéméral de la sécrétion physiologique d'insuline



[11]

Le choix du protocole d'insulinothérapie doit être le fruit d'un compromis entre une stabilisation optimale de la glycémie plasmatique et les contraintes liées au patient. Idéalement, l'insulinothérapie se doit de mimer au plus proche la sécrétion physiologique d'insuline, le choix des protocoles se porterait donc sur ceux alliant une insuline basale et des bolus journaliers : schéma de type basal-bolus. Ces schémas dits « physiologiques » (schémas à 4 et 5 injections) sont les plus couramment utilisés. Cependant, le protocole est adapté au cas par cas en fonction du patient et certains protocoles à une, deux ou trois injections sont encore employés.

La multiplicité des schémas d'injection est rendue possible grâce à la diversité des types d'insulines disponibles.

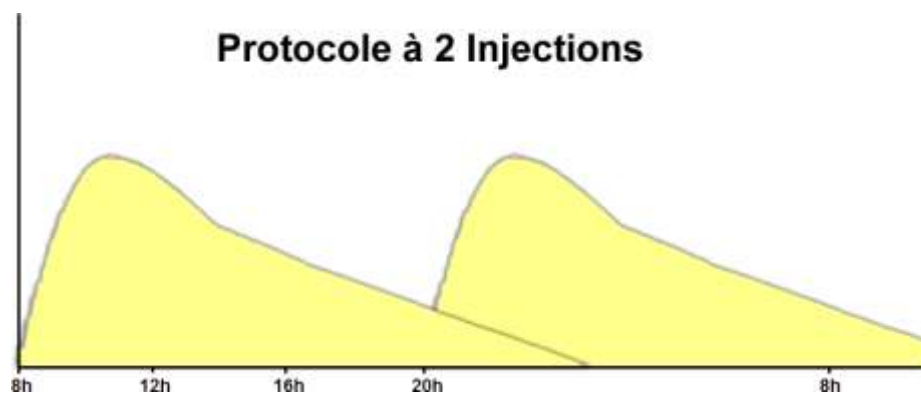
- ***Une injection par jour***

L'insuline utilisée est de type lente. Ce schéma présente comme avantage de ne comporter qu'une seule injection par jour ce qui permet de s'habituer petit à petit aux injections mais ne convient pas au diabétique de type 1. Dans la plupart du temps, ce protocole est utilisé en complément des antidiabétiques oraux qui ne sont plus assez efficaces seuls.

- **Deux injections par jour**

Effectuées matin et soir, les injections sont réalisées avec un mélange d'une insuline intermédiaire et d'une insuline rapide ou ultra-rapide. Malgré l'avantage que comporte un nombre limité d'injection, ce protocole présente comme inconvénient de ne pas assurer de couverture suffisante du repas de midi et du goûter rendant difficile l'obtention d'un équilibre glycémique correct. Ce schéma archaïque est peu à peu abandonné.

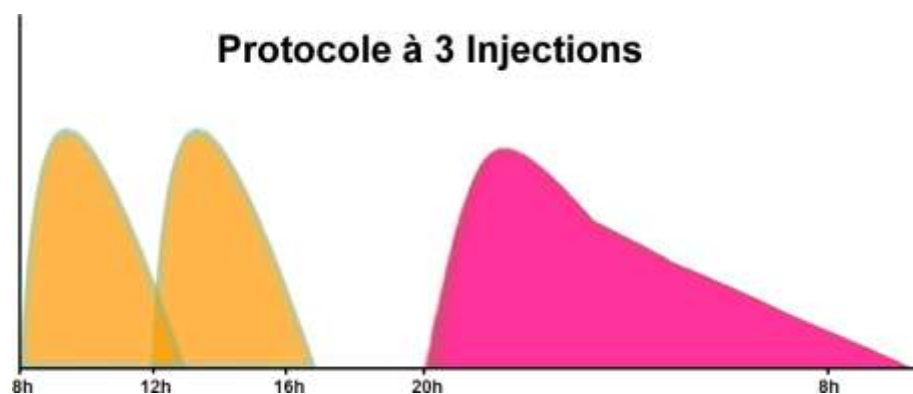
Graphique 2 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à deux injections



- **Trois injections par jour**

Parmi ces trois injections, deux d'entre-elles sont réalisées par une insuline rapide ou ultra rapide, quant à la troisième, elle se compose d'un mélange d'insuline rapide ou ultrarapide associée à une insuline de type intermédiaire. L'injection contenant le mélange d'insuline peut être administré tant au repas du soir, qu'à celui du matin ou le midi.

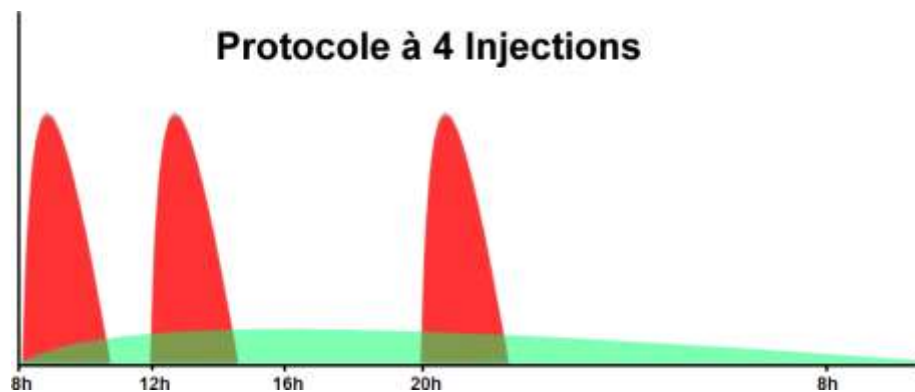
Graphique 3 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à trois injections



- **Quatre injections par jour**

Deux types d'insulines sont utilisées : Insuline lente une fois par jour et une insuline rapide ou ultra-rapide à chaque repas. L'avantage de ce schéma réside dans la flexibilité des horaires d'injection car les bolus ne sont délivrés qu'aux moments des repas et la quantité est facilement ajustable en fonction de la glycémie. La seule contrainte est liée à l'injection de l'insuline lente qui doit être réalisée à heure fixe et nécessite une 4^e injection quotidienne.

Graphique 4 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à quatre injections

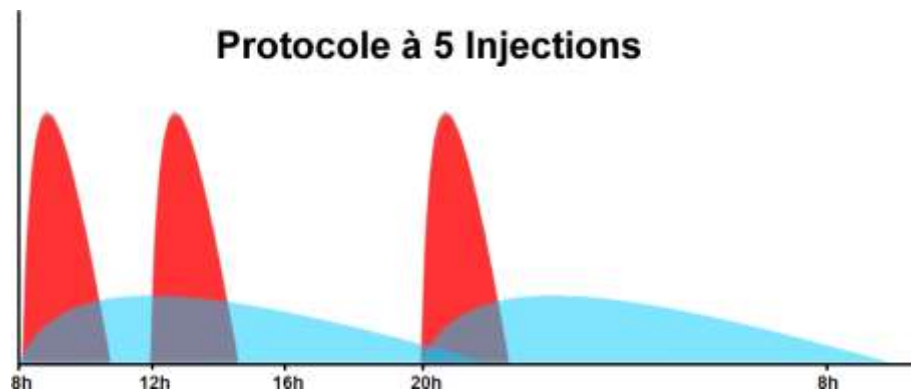


- **Cinq injections par jour**

Similaire au protocole en 4 injections par jour, le protocole en 5 injections journalières ne varie que par la composition de l'insuline utilisée pour la couverture insulinique basale. L'insuline lente est remplacée par une insuline intermédiaire injectée matin et soir. Une insuline rapide ou ultra-rapide est quant à elle administrée à chaque repas.

Les avantages et contraintes sont similaires au protocole en 4 injections par jour à l'exception que ce schéma de 5 injections impose deux administrations d'insuline pour les besoins basales réalisées à heure fixe.

Graphique 5 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à cinq injections



I.2.4.3.2.3. Les pompes à insulines

La pompe à insuline est une méthode de traitement alternative pour les personnes atteintes de diabète qui sont traitées par insulinothérapie intensive et surveillent très régulièrement leur glycémie. Portée en externe sur le corps, elle se compose d'un réservoir contenant uniquement une insuline ultra rapide (Boîtier externe) reliée à un cathéter par une fine tubulure souple. Programmée par l'utilisateur afin d'atteindre les objectifs glycémiques, elle remplace les injections quotidiennes par la délivrance continue, en intramusculaire, d'un taux basal d'insuline et au besoin, d'un bolus déclenché par le patient lui-même au moment de ses repas. Plusieurs études ont retrouvé un meilleur équilibre du diabète chez les patients traités par pompes, par rapport à ceux traités par injections : une meilleure HbA1c, et parfois moins d'hypoglycémies. [37] [36] [33] Ceci peut être expliqué par une résorption plus régulière de l'insuline sous la peau lorsque celle-ci est administrée par pompes.

I.2.4.3.3. Prévention des hypoglycémies

Les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents chez le sujet diabétique de type 1, liés à des causes multiples aboutissant directement ou indirectement à un excès d'insuline administré. Le patient devra être attentif aux signes d'hypoglycémie comme la sensation de faim, les sueurs, tremblements, nausées, fatigue... Ainsi, il sera conseillé au diabétique de type 1 de toujours disposer sur lui de trois morceaux de sucre (soit 15 g de glucose) qui seront suffisants pour rétablir un niveau de glycémie en cas hypoglycémie. Chez l'enfant, la dose à administrer est calculée à raison d'un morceau de sucre pour 20 kg de poids corporel. A défaut, tout autre apport glucidique pourra être administré (ex : jus d'orange...).

I.2.5. Diabète de type 2

I.2.5.1. Physiopathologie

Le diabète de type 2 est une maladie chronique, non auto-immune, qui résulte à la fois :

- D'une résistance périphérique des tissus à l'action de l'insuline : diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissu musculaire, tissu adipeux, foie),

- D'une anomalie de la sécrétion d'insuline par les cellules β des Îlots de Langerhans du pancréas, qualitativement par diminution du pic de réponse précoce aux aliments et en particulier au glucose, et quantitativement par diminution des capacités insulino-sécrétoires.

Ces deux perturbations sont présentes d'une façon plus ou moins marquée mais toujours associée chez l'ensemble des diabétiques de type 2, toutefois, l'insulino-résistance semble être la première à apparaître.

Un déséquilibre glycémique est imputable à une accentuation du diabète lui-même. En effet, des mécanismes de « glucotoxicité » ont été référencés lors d'hyperglycémies chroniques aboutissant à une destruction des cellules β des Îlot de Langerhans. Ces mêmes constatations ont été décelées pour des taux élevés d'acides gras circulants aboutissant à des mécanismes de « lipotoxicité ». [8]

I.2.5.2. Prévalence

Véritable « épidémie », on estime à plus de 21 millions le nombre de diabétiques de type 2 en Europe. En France, la prévalence du diabète diagnostiqué est de l'ordre de 3,95%, soit environ 2,5 millions de patients en 2007. L'accroissement de la prévalence en France est de 5,7% par an. [27]

La prévalence est plus élevée actuellement dans les pays industrialisés, mais l'accroissement à venir du nombre des diabétiques proviendrait surtout des pays en développement (Inde et Chine) où une augmentation de 170% est prévue contre 40% dans les pays développés. Dans les pays en développement, la plupart des diabétiques sont âgés de 45 à 64 ans alors que dans les pays développés, la majorité des diabétiques a plus de 65 ans. [3] [6]

I.2.5.3. Prise en charge du diabétique de type 2

I.2.5.3.1. Prise en charge initiale

Réalisée par un médecin ou un endocrinologue, la prise en charge initiale du sujet diabétique de type 2 nécessite un bilan de base préalable regroupant essentiellement la recherche de facteurs de risques associés au diabète, et en particulier une estimation du risque cardiovasculaire global. Cette estimation passera par une analyse des différents facteurs comme énoncé par l'HAS (Tableau n°3).

Tableau 3 : Facteurs de risque cardio-vasculaire selon l'HAS

<i>Facteurs de risque cardio-vasculaire selon l'HAS :</i>
--

- Âge : > 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme,
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite chez un parent du 1^{er} degré (avant 55 ans si sexe masculin et avant 65 ans si sexe féminin),
- Antécédents familiaux d'AVC constitué précoce (< 45 ans),
- Tabagisme (tabagisme actuel, ou arrêté depuis moins de 3 ans),
- HTA permanente, traitée ou non,
- HDL-cholestérol $\leq 0,4$ g/l quel que soit le sexe,
- LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l),
- Microalbuminurie > 30 mg/24 heures.

[30]

L'HAS définit également d'autres facteurs à prendre en considération comme la présence d'une obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ; l'absence d'activité physique régulière ; la consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin/jour chez l'homme et 2 verres/jour chez la femme) ; ou autres aspects psychosociaux : activité professionnelle, problèmes psychologiques, psychosociaux, troubles de l'alimentation, dynamique familiale, facilité d'adaptation, éducation, emploi.

Enfin, la recherche d'éventuelles complications, symptomatiques ou non, comme les atteintes oculaires, rénales, neurologiques, cardio-vasculaires et la recherche de lésions du pied seront effectuées de manière systématique au travers de l'interrogatoire, de l'examen clinique, et d'actes et examens spécifiques.

I.2.5.3.2. Prise en charge thérapeutique

L'objectif de la prise en charge est d'obtenir un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 6,5%.

I.2.5.3.2.1. Règles hygiéno-diététiques

Considérées comme difficile à expliquer et à suivre, les mesures diététiques sont pourtant fondamentales dans la prise en charge du sujet diabétique de type 2 en surcharge pondérale. Il est communément admis que la perte de poids est le moyen le plus simple et le plus efficace pour réduire l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance chez un sujet diabétique en surpoids. [40] L'éducation du patient passera par un apprentissage et la compréhension de sa maladie, des techniques d'autosurveillance et des mesures à prendre pour modifier son mode de vie. La lutte active contre la sédentarité et la planification alimentaire représentent les deux interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète. L'objectif de la

prise en charge diététique est la correction des principales erreurs alimentaires qualitatives : celle-ci repose sur la réduction des lipides surtout saturés, une réduction des sucres raffinés et de la consommation d'alcool. L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie au quotidien et repose, autant que possible, sur 3 heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient.

I.2.5.3.2.2. Traitements pharmacologiques

Le diabète de type 2 résulte à la fois d'anomalies de la sécrétion de l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et d'une résistance périphérique des tissus à l'action de l'insuline. L'approche thérapeutique consiste à stimuler la sécrétion de l'insuline, favoriser l'utilisation périphérique du glucose et diminuer sa production hépatique, et réduire la résorption intestinale des hydrates de carbone.

Le choix du traitement médicamenteux et ses objectifs seront adaptés en fonction du patient (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique). Le recours aux antidiabétiques oraux, et des différentes familles qui les composent, est le choix de première intention mais une insulinothérapie peut être instaurée ou ajoutée le cas échéant.

I.2.5.3.2.2.1. Metformine

Seul biguanide commercialisé en France actuellement, la metformine est utilisée en première intention chez le sujet diabétique de type 2 en surpoids alors que le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique, en l'absence de contre indication et d'intolérance.

Mécanisme d'action

La metformine est antihyperglycémiante. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale en diminuant la production hépatique du glucose (inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse), en favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire (augmente la sensibilité à l'insuline) et retardant l'absorption intestinale du glucose.

Ne modifiant pas l'insulinosécrétion mais agissant uniquement sur l'insulinorésistance musculaire et hépatique, la metformine présente comme intérêt de ne pas induire d'hypoglycémie chez sujet traité. Elle peut être considérée comme normoglycémiante plutôt qu'hypoglycémiante.

Effets secondaires :

L'effet secondaire le plus fréquent consiste en la mauvaise tolérance digestive avec risque de nausées, crampes épigastriques, inconfort abdominal, diarrhée motrice.

Risque exceptionnel mais d'une particulière gravité, l'acidose lactique peut conduire au décès du patient une fois sur deux. Ce risque est majoré en cas d'insuffisance rénale (accumulation du médicament), d'insuffisance hépatique (défaut de métabolisation), d'insuffisance cardiaque et production de lactates pathologiquement augmentée (liée à l'anoxie tissulaire).

Contre-indications :

Les contre indications sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque décompensée, l'ischémie coronarienne instable et évolutive, l'insuffisance respiratoire sévère, la présence d'infection aiguë (septicémie ou bactériémie, méningite...), la gangrène ou ischémie critique des membres inférieurs et des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral.

La prise de Metformine est également contre-indiquée au cours de la grossesse et pendant l'allaitement.

I.2.5.3.2.2.2. Insulinosécreteurs

Les insulinosécreteurs regroupent deux familles de molécules : les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides.

Sulfamides Hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2, non acidocétosique et non suffisamment équilibré par un régime bien conduit. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec la Metformine.

Mécanisme d'action

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline sans influencer sa synthèse.

Effets secondaires :

- Le risque d'hypoglycémie majeur,
- Une prise de poids secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion,
- Rarement : allergie en particulier, thrombopénie auto-immune, anémie hémolytique, agranulocytose, hépatite cytolytique.

Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous Sulfamides hypoglycémiantes

<i>Facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous Sulfamides hypoglycémiantes</i>
- Sujet âgé (> 65 ans) - Insuffisance rénale, - Insuffisance ou irrégularité des prises alimentaires de glucides ; jeûne ; malnutrition ;

- Exercice physique inhabituel
- Anomalies modestes ou modérées du métabolisme glucidique,
- Non respect de la majoration progressive des posologies,
- Prise concomitante de médicaments potentialisant l'action des Sulfamides,
- Prise concomitante d'alcool,
- Sulfamides à durée d'action longue et forme galénique retard,
- Insuffisance hépato-cellulaire.

Contre-indications :

Les Sulfamides sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, d'allergie aux autres sulfamides (BACTRIM) et d'insuffisance hépato-cellulaire, chez les personnes âgées ou les malades dénutris. La grossesse et l'allaitement font également partie des contre-indications. Pour les sujets de plus de 65 ans, la contre-indication concerne essentiellement les produits à très longue durée d'action (Risque accru d'hypoglycémie).

Glinides : Le Répaglinide

Les glinides sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2, non acidocétosique et non suffisamment équilibré par un régime bien conduit. Ils sont souvent associés à la Metformine lorsque celle-ci ne permet pas le contrôle suffisant de la glycémie.

Mécanisme d'action

La voie de stimulation est différente de celle des sulfamides hypoglycémifiants. Ils stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane de la cellule β pancréatique. Le répaglinide présente l'avantage d'avoir une demi-vie plus courte que les sulfamides, ce qui limite les risques d'hypoglycémies.

Effets secondaires

Bien moindre que pour les sulfamides, le risque d'hypoglycémie existe cependant avec les glinides. D'autres effets indésirables rares ont été observés de type troubles gastro-intestinaux, allergies. Les troubles de la vision et les troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques) sont très rares.

Contre-indications

- Diabète de type 1, acidocétose diabétique,
- Traitement par le gemfibrozil,

- L'insuffisance hépatique sévère, la grossesse, l'allaitement et l'âge de moins de 12 ans.

I.2.5.3.2.2.3. Inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Ils ont pour indication le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Mécanisme d'action

L'acarbose est un tétrasaccharide qui agit par inhibition compétitive et réversible des alpha-glucosidases intestinales (enzymes de la bordure en brosse des entérocytes qui hydrolysent les poly, oligo, et disaccharides en monosaccharides absorbables tels le glucose et le fructose) et diminuent ainsi la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables. L'acarbose agit donc en diminuant l'hyperglycémie postprandiale et n'entraîne pas d'hyperinsulinisme. Le miglitol présente quant à lui le même mécanisme d'action et réduit également la glycémie à jeun.

Effets secondaires

Les principaux effets indésirables sont : flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales. Ils sont principalement dus à l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon. Quelques rares cas d'atteintes hépatiques, d'occlusions intestinales et de réactions cutanées ont été observés avec l'acarbose.

Contre-indications

Les patients qui présentent des maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, une maladie inflammatoire chronique des intestins, des antécédents de syndromes occlusifs ne doivent pas recevoir ce traitement.

L'absence de données cliniques ne permet pas l'administration chez les enfants de moins de 15 ans, les insuffisants rénaux sévères et les femmes allaitantes ou enceintes

I.2.5.3.2.2.4. Les Glitazones

Les glitazones sont des antidiabétiques oraux de la famille des thiazolidinediones qui sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en bithérapie associés à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant voire parfois même en trithérapie.

Mécanisme d'action

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR γ (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes). Ils réduisent l'insulinorésistance périphérique (tissus adipeux, muscle squelettique, foie).

Effets secondaires

- Rétention hydrique dose dépendante (en particulier lors des associations avec les sulfamides hypoglycémiants) qui peut aggraver une insuffisance cardiaque congestive,
- Prise de poids dépendante de la dose,
- Troubles oculaires : risque d'oedème maculaire,
- Trouble du métabolisme et de la nutrition (trouble du bilan lipidique, prise de poids, hypoglycémie),
- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie par hémodilution, leucopénie,
- Troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques ALAT).

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients,
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque,
- Insuffisance hépatique,
- Acidocétose diabétique pour la pioglitazone,
- La rosiglitazone est contre-indiquée en association avec l'insulinothérapie : majoration de la rétention hydrique, augmentation de l'incidence des cas d'insuffisances cardiaques,
- Insuffisance rénale sévère pour la rosiglitazone,
- Grossesse et allaitement : passage transplacentaire et dans le lait maternel.

I.2.5.3.2.2.5. Les Gliptines : inhibiteurs de la DDP4

Cette nouvelle classe comporte la sitagliptine et la vildagliptine. Seule la sitagliptine a reçu l'AMM. Elle est indiquée dans le traitement des patients diabétiques de type 2 en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone quand la monothérapie seule ne suffit pas à contrôler la glycémie. Elle est également indiquée en complément de traitement comportant déjà de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Mécanisme d'action

Ces médicaments inhibent la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 / hydrolase), enzyme inactivant le glucagon-like peptide (GLP-1) et le « glucose dependent insulintropic peptide (GIP) ». L'augmentation du GLP-1 et du GIP provoque une diminution de la sécrétion de glucagon et l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Ce médicament agit essentiellement sur la glycémie post-prandiale.

Effets secondaires

Les principaux effets secondaires décrits sont :

- Troubles digestifs : nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales,
- Infections des voies respiratoires hautes,
- Troubles musculosquelettiques,
- Réactions d'hypersensibilité,
- Toxicité sur la reproduction chez l'animal,
- Diffusion dans le lait maternel : contre indique l'allaitement.

Contre-indications

- Hypersensibilité (principe actif ou excipient),
- Patient en acido-cétose diabétique,
- Grossesse,
- Allaitement : Diffuse dans le lait maternel.

I.2.5.3.2.2.6. L'exénatide : *Beyatta*[®]

Nouvelle thérapeutique récemment commercialisée sur le marché Français, l'exénatide est un peptide hypoglycémiant de 39 acides aminés analogue du GLP-1 (Glucagon-Like peptide 1), administré par voie sous-cutanée. Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant alors que les doses maximales tolérées de ces antidiabétiques ne permettent pas le contrôle de la glycémie.

Mécanisme d'action

Physiologiquement, suite à l'arrivée du bol alimentaire dans l'intestin, celui-ci libère des facteurs qui augmentent de façon considérable la réponse insulinaire lorsque la glycémie est élevée. Les deux peptides à l'origine de cet effet insulino-sécréteur, encore appelé effet « incrétine », sont le « glucagon-like peptide » (GLP-1) et le « glucose dependent insulintropic peptide » (GIP).

En agissant sur les récepteurs au GLP-1, l'exénatide mime l'action de ce peptide dans le but d'obtenir une stimulation de la sécrétion de l'insuline de façon dépendante de la glycémie (pas d'effet si la glycémie est basse), une réduction des taux circulants de glucagon, diminution des prises alimentaires (action sur les récepteurs cérébraux), un ralentissement de la vidange gastrique, la préservation des cellules β pancréatiques et l'augmentation de la synthèse de l'insuline.

Effets secondaires

Compte tenu du faible recul d'utilisation de cette molécule, les effets à long terme ne sont pas encore connus pour le moment. Néanmoins, des cas fréquents de nausées, vomissements et diarrhées ont été reportés ainsi que des hypoglycémies lorsque l'exénatide était utilisé en association (sulfamides).

Une légère perte de poids est également notée par rapport à un traitement pas insuline.

Contre-indications

- Hypersensibilité (principe actif ou excipient),
- Patient en acido-cétose diabétique,
- Patient insulino-requérant,
- Patient présentant une insuffisance rénale terminale,
- Troubles gastro-intestinaux sévères,
- Grossesse,
- Allaitement.

I.2.5.3.2.2.7. Insulinothérapie

Chez le sujet diabétique de type 2, une insulinothérapie peut être instaurée de manière transitoire dans différentes situations :

- Pour obtenir la normoglycémie lorsque l'ensemble des autres alternatives thérapeutiques ne sont pas suffisantes pour stabiliser de façon adéquate et sans risque la glycémie du sujet,
- En cas de grossesse,
- Déséquilibre du diabète lié à des situations telles que les infections sévères, interventions chirurgicales, corticothérapies, infarctus du myocarde, etc. [23]

Les protocoles, proches de ceux rencontrés pour le traitement du diabète de type 1, sont adaptés en fonction de chaque patient avec l'utilisation d'insuline lente, intermédiaire ou rapide, tout en conservant dans un premier temps les traitements antidiabétiques oraux.

A l'hôpital, le passage à l'insulinothérapie est constamment envisagé pour les sujets diabétiques devant subir une intervention chirurgicale. En effet, tout sujet diabétique présente un risque accru

de complications, notamment si le diabète est mal équilibré. De plus, de multiples facteurs tels que le jeun pré et post-opératoire, certains médicaments utilisés lors de l'anesthésie ou pour la régulation tensionnelle, les dérivés de la cortisone, ... sont sources de déséquilibre supplémentaire du diabète.

Le passage à l'insuline permet donc un contrôle plus fin de la glycémie par rapport aux antidiabétiques oraux. Ces derniers sont d'ailleurs arrêtés avant l'intervention (la veille pour les sulfamides et 48h avant pour la Metformine). Au cours de l'intervention, une insulinothérapie par voie intraveineuse est instaurée avec une surveillance de la glycémie par mesure répétée grâce aux lecteurs de glycémie capillaire.

1.2.6. Les complications du diabète

1.2.6.1. Complications aiguës

Des complications aiguës, essentiellement de type métabolique, peuvent ponctuer l'évolution du diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, ou le révéler. Généralement sévères, elles nécessitent une prise en charge thérapeutique urgente. Plusieurs complications métaboliques aiguës sont recensées, certaines directement liées à la maladie comme l'acidocétose ou le coma hyperosmolaire, d'autres sont des complications d'une thérapeutique : hypoglycémie, acidose lactique. Plus vulnérable, les sujets diabétiques sont également potentiellement plus sensibles aux infections qu'une personne saine.

1.2.6.1.1. La cétose et l'acidocétose diabétique

1.2.6.1.1.1. Définition

L'acidocétose est un désordre métabolique consécutif à une carence insulinaire, associée à une élévation des hormones de la contre régulation glycémique (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance).

1.2.6.1.1.2. Physiopathologie

La carence insulinaire, plus ou moins importante, se manifeste essentiellement chez le sujet diabétique de type 1. Pouvant survenir à n'importe quel moment, elle peut révéler la maladie chez un sujet non diagnostiqué. Bien que rare chez le diabétique de type 2, l'acidocétose peut cependant se manifester dans certaines conditions d'insulinopénie. Les perturbations occasionnées par cette carence en insuline retentissent sur les divers métabolismes glucidiques et lipidiques.

1.2.6.1.1.2.1. Perturbation du métabolisme glucidique

Le déficit en insuline entraîne une hyperglycémie plasmatique par défaut d'assimilation périphérique du glucose par les cellules de l'organisme. La privation intracellulaire de glucose active la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Il en résulte une augmentation de la production hépatique de glucose aggravant l'hyperglycémie préexistante.

En parallèle, les hormones de contre régulation sont sécrétées (glucagon, catécholamines, cortisol, hormone de croissance) inhibant la fructose 2,6 phosphate, ayant pour effet de lever le frein exercé par cette enzyme, favorisant ainsi la production de glucose par glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Les catécholamines vont quant à elles induire une réduction de l'utilisation périphérique du glucose.

Ainsi, l'association des deux mécanismes (diminution de l'assimilation périphérique du glucose et augmentation de sa production hépatique) contribue à l'augmentation de la glycémie. Lorsque la glycémie dépasse 1,80g/L, une glycosurie est observée entraînant une hyperosmolarité urinaire à l'origine d'une diurèse osmotique évoluant vers une déshydratation si les apports en eau sont insuffisants.

I.2.6.1.1.2.2. Perturbation du métabolisme lipidique

La carence insulinaire et l'augmentation des hormones de la contre régulation stimulent la lipolyse et entraînent une augmentation importante des acides gras libres qui seront par la suite dégradés au niveau hépatique en corps cétoniques. Cette cétogenèse aboutit à la production importante d'acide β -hydroxybutyrique et d'acide acéto-acétique qui seront en partie filtrés au niveau rénal. Une décarboxylation non enzymatique de l'acide acéto-acétique aboutit à la production d'acétone excrétée au niveau rénal et respiratoire, donnant au sujet une haleine de type « Pomme de reinette ».

La déshydratation induite par l'hyperosmolarité et la polyurie réactionnelle aggrave l'accumulation des corps cétoniques et contribue à l'importance de l'acidose.

I.2.6.1.1.3. Diagnostic

Les signes cliniques d'une acidocétose s'installent progressivement en quelques jours avec une phase de cétose simple appelée « pré-coma ». Ils sont généralement d'apparition plus brutale chez l'enfant, la femme enceinte, la personne âgée ou en cas de dysfonctionnement de la pompe à insuline.

I.2.6.1.1.3.1. Cétose simple

Cliniquement, les signes associés à cette cétose simple peuvent se regrouper en trois grandes familles de symptômes :

- Les symptômes d'hyperglycémie : polyurie, polydipsie, crampes nocturnes et troubles visuels d'intensité plus ou moins marqués en fonction de l'hyperglycémie présente et de son ancienneté,
- Les symptômes liés à la cétose : troubles digestifs de type douleurs abdominales, nausées, anorexie...
- Une haleine à l'odeur caractéristique d'acétone.

A ce stade, le pH est normal, compensé par une hyperventilation réactionnelle. Bien éduqué, un diabétique procédant à une auto-surveillance glycémique et un contrôle urinaire adapté peut éviter l'évolution de la cétose vers l'acidocétose.

I.2.6.1.1.3.2. L'acidocétose

La phase d'acidocétose est marquée par des signes majorés de la cétose simple auxquels vont s'ajouter des symptômes propres à l'acidocétose :

- Dyspnée de Küssmaul en deux temps ou quatre temps (si présence de pauses inspiratoires et expiratoires). Bruyante et ample, elle est associée à la polypnée déjà débutante lors de la phase de cétose simple. Le suivi de cette polypnée permet de surveiller l'évolution de l'acidocétose lors du traitement.
- Troubles de la conscience : Appelé « Coma acidocétosique », ce coma est de type calme, de profondeur variable, aréflexique, et sans signe de localisation à l'examen neurologique est observé dans 10% des cas. Pour 20% des sujets, l'état de conscience est parfaitement normal, et les 70% restant sont dans un état de stupeur ou plus ou moins confus. [45]
- Signes digestifs : Ils sont identiques à ceux de la phase cétose mais d'intensité plus importante.
- Déshydratation : Liée à l'hyperglycémie et potentiellement aggravée par les troubles digestifs (vomissements), elle est initialement de type extracellulaire et s'observe par une hypotension artérielle, une tachycardie réactionnelle, une persistance du pli cutané et une hypotonie des globes oculaires. Le risque majeur est la survenue d'un collapsus cardiovasculaire favorisé par la vasodilatation périphérique liée à l'acidose. Cette déshydratation évolue rapidement vers une déshydratation intracellulaire avec apparition de soif, sécheresse de la muqueuse buccale.
- Hypothermie : Elle est liée à l'hyperventilation et à la vasodilatation périphérique.

I.2.6.1.1.4. Traitement

I.2.6.1.1.4.1. Cétose

Il consiste en l'application de règles éducatives permettant de prévenir l'évolution vers le stade acidocétose. Ainsi, il est essentielle de :

- Connaître les signes et les causes de l'hyperglycémie,
- Savoir intensifier l'auto-surveillance glycémique et cétonurique,
- Savoir adapter les doses d'insulines en fonction de la glycémie mesurée.

Le but étant de rétablir une glycémie normale.

En cas d'hyperglycémie marquée persistant plus de 12 heures, une recherche de cétonurie doit être envisagée. Pour le diabétique de type 1, l'insulinothérapie traditionnelle sera adaptée en augmentant de 10 à 40 % les doses journalières, en majorant préférentiellement les insulines d'action rapide.

I.2.6.1.1.4.2. Acidocétose

Le traitement du l'acidocétose diabétique repose sur la restauration de la volémie, la correction de la carence insulinaire, de l'hyperglycémie, de l'acidose et des désordres hydro-électrolytiques ainsi que le traitement du facteur déclanchant. Une hospitalisation en urgence est nécessaire pour une prise en charge adaptée.

I.2.6.1.2. *Le coma hyperosmolaire*

I.2.6.1.2.1. Définition

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète de type 2. Mortel dans la moitié des cas [22], il touche essentiellement les sujets âgés, diabétiques de type 2 connus ou ignorés, peu autonomes et incapables d'une réhydratation spontanée dès le début des troubles.

Il est caractérisé par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeure avec trouble de la conscience sans cétose. L'absence d'acidocétose est liée à la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle, insuffisante pour réguler la glycémie, mais satisfaisante pour éviter la lipolyse et la production de corps cétoniques.

I.2.6.1.2.2. Physiopathologie

Au même titre que l'acidocétose, il existe un déficit en insuline qui se traduit parallèlement par une augmentation des hormones de la contre régulation (cortisol, GH (*Growth Hormon*), catécholamines, glucagon) entraînant une diminution de l'utilisation périphérique du glucose et stimulant la glycogénolyse. La protéolyse est également activée facilitant la néoglucogenèse. Ces

trois mécanismes sont à l'origine d'une hyperglycémie majeure. En réponse à la non utilisation du glucose et au déficit énergétique engendré, la lipolyse est activée conduisant à la formation d'acides gras circulant qui seront ultérieurement dégradés en corps cétoniques au niveau hépatique. Cependant, au cours de la décompensation osmolaire, l'hyperglycémie est prédominante face à la cétogenèse qui reste modérée.

À niveau rénal, la concentration en glucose au sein des urines primitives sature le mécanisme de réabsorption actif du glucose. Il en résulte une hyperosmolarité urinaire qui aura pour effet d'augmenter le volume urinaire responsable de la polyurie normalement compensée par la polydipsie. Tant que l'apport hydrique est suffisant pour équilibrer les pertes urinaires, l'osmolarité plasmatique reste peu augmentée. En revanche, si la compensation est insuffisante ou effectuée avec des boissons sucrées, une hyperosmolarité plasmatique va progressivement s'installer, évoluant vers une déshydratation de l'individu. Initialement extracellulaire, elle entraîne une insuffisance rénale fonctionnelle contribuant à l'augmentation du taux de glucose plasmatique. Progressivement, cette déshydratation touchera le compartiment intracellulaire et pourra évoluer jusqu'au collapsus.

Au niveau cérébral, la déshydratation intracellulaire, et par conséquent l'hyperosmolarité intracellulaire, est compensée dans un premier temps par des mécanismes d'adaptations spécifiques. L'altération de la conscience et le coma apparaissent quand ces mécanismes sont dépassés.

I.2.6.1.2.3. Diagnostic

I.2.6.1.2.3.1. Clinique

I.2.6.1.2.3.1.1. Stade pré coma

Le stade pré coma s'établit progressivement sur plusieurs jours pendant lesquels apparaissent les symptômes de l'hyperglycémie avec polyurie osmotique, polydipsie et les signes liés à la déshydratation. Pendant cette phase, le sujet présente un état d'asthénie s'intensifiant de plus en plus pour aboutir à un état de torpeur. En parallèle, l'aggravation de la déshydratation s'objective par une perte de poids rapide.

I.2.6.1.2.3.1.2. Stade coma hyperosmolaire

Au stade coma hyperosmolaire, l'état général du patient se dégrade et un ensemble de symptômes se développent ou s'amplifient :

- *Signes neurologiques*

L'état de conscience est souvent plus altéré en comparaison à l'acidocétose. Il s'agit majoritairement d'un état stuporeux qui, en l'absence de prise en charge, évolue rapidement

vers un coma profond de mauvais pronostic. Cette altération de conscience est corrélée au niveau d'hyperosmolarité.

- *Déshydratation*

Elle est reliée à la notion de perte de poids qui peut être significative. Au-delà de 5 kg, cette perte liquidienne traduit le début de la déshydratation intracellulaire. A ce stade, la déshydratation extracellulaire (pli cutané, hypotonie des globes oculaires,...) est constante et sévère dans la moitié des cas. [13] L'hypotension engendrée peut évoluer brusquement vers le collapsus cardiovasculaire puis l'état de choc.

- *Polyurie*

Malgré la déshydratation importante, la polyurie est constante. Elle ne cessera qu'en cas de collapsus.

- *Absence de cétonurie et d'haleine « acétone »*

Ce paramètre important permet entre autre de faire le diagnostic différentiel avec l'acidocétose.

I.2.6.1.2.3.2. Biologique

Au niveau de l'examen biologique sanguin, on retrouve :

- Une glycémie très élevée : supérieure à 6g/L
- Une osmolarité élevée
- L'absence d'acidose métabolique

I.2.6.1.2.4. Traitement

I.2.6.1.2.4.1. Préventif

Le patient diabétique de type 2 doit être conscient du risque de coma hyperosmolaire et doit s'hydrater régulièrement et suffisamment.

I.2.6.1.2.4.2. Prise en charge

Elle repose sur plusieurs points :

- Traitement de la cause déclenchante.
- Mesures de réanimation : Le patient doit être hospitalisé en cas de coma ou lorsque le situation hémodynamique est trop altérée.
- Correction hydro électrolytique : La priorité est la correction rapide mais progressive de l'hypovolémie et la prévention du collapsus.
- Réduction de l'hyperosmolarité et hyperglycémie : Cette opération est effectuée dans un second temps par insulinothérapie.

I.2.6.1.3. L'acidose lactique

I.2.6.1.3.1. Définition

Il s'agit d'une acidose métabolique sévère due à une augmentation des taux plasmatiques de lactates produits au cours de la glycolyse anaérobie. L'acidose lactique se caractérise donc par un pH artériel acide ($\text{pH} < 7,35$) et un taux de lactates élevé (Lactates $> 7 \text{ mmol/L}$) (*Valeurs normales : $0,33 - 1,1 \text{ mmol/L}$*). [47]

I.2.6.1.3.2. Physiopathologie

Outre les acidoses lactiques de cause commune, indépendantes du diabète mais dont le risque est majoré en raison de la vasculopathie et la susceptibilité aux infections, l'acidose lactique inhérente au diabète est causée par son traitement et plus particulièrement engendré par la Metformine. [39]

Les biguanides, en inhibant la néoglucogenèse hépatique et rénale, entraînent une hyperlactatémie modérée. Cependant, isolément, cette hyperlactatémie n'est pas suffisante pour générer une acidose lactique. Elle nécessite l'association supplémentaire d'une inhibition de l'élimination hépatique des lactates, aggravée par une insuffisance rénale, hépatique et/ou une hypoxie.

I.2.6.1.3.3. Diagnostic

I.2.6.1.3.3.1. Clinique

Les prodromes de l'acidose lactique sont caractérisés par une fatigue et des douleurs musculaires, auxquelles vont s'ajouter progressivement une hyperventilation intense sans odeur acétonique de l'haleine et des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales,...). Les complications peuvent évoluer vers une hypotension avec risque de collapsus mais sans que le sujet présente une déshydratation (oligurie).

I.2.6.1.3.3.2. Biologique

Du point de vue biologique, la détermination du pH sanguin révèle une acidose ($\text{pH} < 7,35$), une hyperlactatémie et une augmentation du trou anionique due aux lactates. La glycémie est quant à elle normale ou légèrement augmentée.

I.2.6.1.3.4. Traitement

La prise en charge d'une acidose lactique est une urgence thérapeutique car sa mortalité est importante (30%). [15]

I.2.6.1.3.4.1. Préventif

Il convient de ne pas prescrire de biguanides chez les sujets présentant des contre-indications telles que l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque et respiratoire, la préexistence d'une acidose aiguë ou chronique, déshydratation, infection... [10]

I.2.6.1.3.4.2. Curatif

Le traitement curatif de l'acidose lactique s'effectue au sein d'une structure hospitalière. En premier lieu, l'urgence vitale repose sur la correction rapide de l'acidose par perfusion de bicarbonates. Dans un second temps, la mise en place d'une épuration extra rénale par dialyse permettra de corriger l'acidose, l'insuffisance rénale et l'excès de biguanides. La Metformine, seul biguanide disponible sur le marché actuellement, est en effet aisément dialysable. [39]

I.2.6.1.3.5. Remarques

Les biguanides, malgré le risque d'acidose lactique potentiel qu'ils peuvent provoquer dans certaines conditions physiopathologiques, ne sont pour autant pas à proscrire des thérapeutiques applicables pour le diabétique de type 2. La Metformine, seul biguanide disponible à ce jour, n'est incriminée que dans 1 à 9 cas d'acidose lactique pour 100 000 personnes-années. [39] Paradoxalement, la Metformine pourrait même avoir des vertus protectrices là où elle aurait été incriminée comme toxique. [39] Une synthèse établie sur 194 études a conclu que chez les diabétiques de type 2, la Metformine n'est pas associée à un risque accru d'acidose lactique ou à une augmentation des concentrations de lactate. [53]

Ainsi, l'utilisation de la Metformine chez le diabétique de type 2 ne présentant pas de contre-indication peut être envisagée pour le traitement de l'hyperglycémie.

I.2.6.1.4. Accident Hypoglycémie

Les accidents hypoglycémiques, d'origine iatrogène, sont dus à des erreurs thérapeutiques chez des sujets traités essentiellement par insuline ou sulfamides hypoglycémiants.

I.2.6.1.4.1. Physiopathologie

Les malaises hypoglycémiques sont fréquents chez le patient diabétique de type 1. Les causes majeures sont une dose excessive d'insuline lente ou rapide, un apport insuffisant en glucides pendant le repas ou avant une activité sportive, ou un délai trop long entre l'injection de l'insuline rapide et le repas. Le patient doit apprendre à reconnaître les signes annonciateurs de l'hypoglycémie afin de prendre au plus vite les mesures de resucrage nécessaire.

Chez le sujet diabétique de type 2, ces malaises hypoglycémiques sont secondaires à la prise de glinides ou de sulfamides hypoglycémiants. Pouvant être graves et prolongés, ils sont potentiellement mortels en fonction du terrain de l'individu (alcoolisme, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition, âge avancé...). Pour les sulfamides hypoglycémiants, ces hypoglycémies surviennent majoritairement en fin de journée vers les 17h-18h et peuvent être causées par un déficit d'apport en glucides, ou un excès d'activité des sulfamides soit par surdosage ou interactions médicamenteuses avec des molécules déplaçant le sulfamide de ses sites

de fixation plasmatique, augmentant ainsi leur fraction libre. Sous glinides, les hypoglycémies sont moins fréquentes et interviennent essentiellement sur la période post prandiale. Les causes sont également un manque d'apport en glucides ou un surdosage en glinides.

I.2.6.1.4.2. Symptômes

Il existe deux grandes catégories de symptômes apparaissant pour des seuils de glycémie différents :

- Les symptômes dits neurovégétatifs apparaissent pour un seuil glycémique voisin de 0,60 g/L. Les manifestations cliniques sont liées à la stimulation du système nerveux autonome et se manifestent à type de : mains moites, sueurs froides, pâleur des extrémités et du visage, tremblements des extrémités, tachycardie avec palpitations, plus rarement troubles du rythme, poussées hypertensives, crises d'angor chez les patients ayant une insuffisance coronarienne connue ou latente, nausées voire vomissements. Ces symptômes s'accompagnent d'asthénie et d'une sensation de faim intense.
- Les symptômes neuroglycopéniques, liés à la souffrance du système nerveux central, dits neuroglycopéniques, survenant pour un seuil glycémique inférieur à 0,50 g/L : sensation de malaise avec asthénie importante, troubles de la concentration intellectuelle, sensation de dérobement des jambes, paresthésie des extrémités, céphalées, impressions vertigineuses, troubles psychiatriques multiples et trompeurs (confusion aiguë, agitation, troubles de l'humeur et du comportement, état pseudo-ébriété...), troubles neurologiques sévères (crises convulsives généralisées ou localisées), troubles moteurs déficitaires, troubles visuels à type de diplopie ou de vision trouble.

En l'absence de resucrage le coma hypoglycémique peut survenir brutalement. Il s'accompagne d'une tachycardie, d'une respiration calme, de sueurs abondantes, de contractures et d'un syndrome pyramidal avec signes de Babinski bilatéral. Sa profondeur est variable.

I.2.6.1.4.3. Traitement

La prise en charge du sujet dépend avant tout de son état de conscience et de ses capacités à déglutir ou non pour l'apport de glucides.

I.2.6.1.4.3.1. Sujet conscient et capable de déglutir

Chez un patient conscient et capable de déglutir, les mesures prises pour rétablir une glycémie normale seront :

- Arrêt de l'activité physique,

- Apport immédiat de 15 g de glucose, soit l'équivalent de 3 ou 4 morceaux de sucre, ou 12,5 cL de jus de fruit (ou coca non light), ou 2 cuillères à café de confiture, ou 30 g de pain,
- Après ce 1^{er} resucrage : contrôle de la glycémie capillaire. Si la glycémie est inférieure à 0,40 g/L, cet apport glucidique doit être répété.

Deux cas de figure se présentent alors en fonction du type de traitement :

- Si le patient est traité par sulfamides hypoglycémiantes : arrêt ou diminution de la posologie. L'hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiantes ne doit pas faire partie du traitement. Sa présence oblige à modifier la thérapeutique, car le risque est la survenue d'un coma hypoglycémique sévère et très prolongé compte-tenu de la demi-vie de ces médicaments.
- Si le patient est un diabétique de type 1 : 2 ou 3 malaises par semaine sont tolérés s'ils surviennent le jour, sont clairement identifiés par le patient et correctement resucrés. Si les malaises surviennent la nuit, ou sont non perçus, ou trop fréquents, ou insuffisamment ou trop resucrés, l'éducation doit être reprise et les doses d'insuline réévaluées.

I.2.6.1.4.3.2. Sujet inconscient et/ou incapable de déglutir

La prise en charge de l'hypoglycémie, quel que soit son étiologie, sera réalisée par une injection intraveineuse directe de 2 à 4 ampoules de glucosé hypertonique à 30 % (G30), celle-ci devant entraîner le réveil rapide du patient. Si l'excès d'insuline est la cause du coma, le G30 pourra être remplacé par une injection glucagon en intramusculaire ou sous-cutanée et au besoin la répéter dix minutes après. Cette injection est faisable à domicile par l'entourage du patient qui doit avoir été éduqué à cette fin. Le réveil, moins rapide qu'avec le G30, nécessite un temps de latence de 5 à 10 minutes.

Si les sulfamides hypoglycémiantes sont la cause du coma, le glucagon est contre indiqué (stimule lui-même la sécrétion d'insuline). Dans ce cas, seule une injection I.V. de glucose sera indiquée afin de rétablir un niveau de glycémie normal.

I.2.6.1.5. Les infections

Les sujets diabétiques, présentant un déficit immunitaire acquis lié aux perturbations métaboliques, sont plus sujet à développer des infections par rapport à des individus sains. Ces complications infectieuses apparaissent essentiellement au détour d'une décompensation du diabète, plus particulièrement lors d'épisodes d'hyperglycémie. [44] Cette élévation du taux de glucose sanguin serait à l'origine de la réduction des capacités de défense des leucocytes. [15]

Bien que non significative à elles seules pour évoquer une pathologie diabétique, la récurrence de ces complications infectieuses peut être un signe supplémentaire à l'orientation du dépistage de

l'hyperglycémie chronique chez des sujets non diagnostiqués. Ces infections s'expriment essentiellement par :

- Des atteintes cutanées : mycoses des plis, intertrigo inter orteils, onychomycose, abcès, érysipèle, pied diabétique,
- Des infections urinaires : cystite, pyélonéphrite aiguë pouvant se compliquer en pyélonéphrite chronique,
- Des infections génitales : vulvo-vaginite, gangrène de Fournier,
- Des pathologies ORL : abcès dentaires, otites...
- Des atteintes pleuro pulmonaires,
- Des manifestations digestives : appendicite aiguë.

[50]

Dans un esprit préventif, il est fortement conseillé aux sujets diabétiques de procéder régulièrement à des rappels de vaccination selon les modalités définies par le calendrier vaccinal. Il n'y a d'ailleurs aucune contre indication à la vaccination chez un sujet diabétique. [15]

I.2.6.2. Complications chroniques

D'incidence non immédiatement fatale, elles sont la conséquence d'une hyperglycémie chronique étendue sur plusieurs années (5 à 15 ans). Deux grandes complications sont à distinguer, celles liées à la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, ...) et celles liées à la macroangiopathie (cardiovasculaire).

I.2.6.2.1. Microangiopathie

Uniquement secondaire à l'hyperglycémie chronique, ces complications microangiopathiques concernent donc aussi bien les sujets diabétiques de type 1 que les diabétiques de type 2. Certaines études ont démontré qu'une diminution de l'HbA1c de 1% permettait de réduire de 30% le risque d'apparition et d'aggravation des complications microangiopathiques. [22]

I.2.6.2.1.1. Rétinopathie diabétique

I.2.6.2.1.1.1. Physiopathologie

La rétinopathie diabétique est une conséquence de l'hyperglycémie chronique. Les premières lésions histologiques de la rétinopathie diabétique sont l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes régulant le débit sanguin des vaisseaux sanguins voisins, puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiniens aboutissant à leur obstruction. La perte de la micro perfusion des capillaires des petits territoires aboutit au développement de microanévrismes. La dilatation et l'occlusion des capillaires rétiniens sont les premières lésions cliniquement décelables. Il en résulte deux phénomènes intriqués d'évolution concomitante :

- Hyperperméabilité capillaire menant à l'oedème rétinien, prédominant cependant dans la région centrale de la rétine : la macula,
- L'occlusion capillaire à l'origine de l'ischémie rétinienne affectant surtout la rétine périphérique.

- Au niveau de la macula, l'accumulation de liquide dans le compartiment extra-cellulaire de la rétine aboutit à la constitution d'un oedème maculaire.

- L'occlusion étendue des capillaires rétiens crée une ischémie rétinienne. Lorsque celle-ci est étendue, une prolifération réactionnelle de néovaisseaux par production de facteurs de croissance, dont le VEGF, se produit à la surface de la rétine, puis dans le vitré. C'est la rétinopathie diabétique proliférante.

Des complications peuvent alors survenir : hémorragie intra-vitréenne par saignement des néovaisseaux, décollement de la rétine dû à une contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux (prolifération fibro-vasculaire), voire une prolifération de néovaisseaux sur l'iris (néovascularisation irienne) et dans l'angle irido-cornéen (glaucome néovasculaire).

I.2.6.2.1.1.2. Diagnostic

Le diagnostic de la rétinopathie diabétique peut s'opérer dans deux circonstances :

- Une baisse d'acuité visuelle généralement tardive et ne survenant qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la rétinopathie diabétique,
- La découverte lors de l'examen ophtalmologique systématique réalisé lors de la découverte du diabète ou lors de la surveillance ophtalmologique annuelle de tout diabétique.

I.2.6.2.1.1.3. Evolution et traitement

L'évolution de la rétinopathie diabétique est habituellement lente, et se fait progressivement tout au long de la vie du diabétique.

I.2.6.2.1.1.3.1. Mesures préventives

La surveillance régulière de l'équilibre glycémique et tensionnel du sujet diabétique reste le meilleur et seul moyen préventif de la rétinopathie. Le cas échéant, une thérapeutique adaptée au déséquilibre constaté sera mise en oeuvre.

I.2.6.2.1.1.3.2. Traitement par photocoagulation

La prise en charge par photocoagulation est adaptée en fonction de la zone atteinte.

- *Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante*

La photocoagulation panrétinienne (PPR) au laser est le traitement spécifique de la rétinopathie diabétique proliférante. Elle consiste en une coagulation étendue de toute la

rétine périphérique. Réalisée en ambulatoire sous anesthésie de contact, elle permet d'obtenir la régression de la néovascularisation prérétinienne et/ou prépapillaire dans près de 90 % des cas et de réduire considérablement le risque de cécité lié à la rétinopathie diabétique proliférante. [49]

- *Traitement par laser de la maculopathie diabétique*

Le traitement par laser de l'œdème maculaire est indiqué s'il existe une baisse visuelle significative et prolongée, sans tendance à l'amélioration spontanée. Il consiste en une photocoagulation en quinconce non confluyente périfovéolaire sur la surface de l'œdème. Il permet au mieux un ralentissement de la baisse visuelle.

I.2.6.2.1.1.3.3. **Traitement chirurgical**

Indiqué dans les cas de rétinopathies diabétiques proliférantes compliquée d'hémorragie intravitréenne persistante et/ou de décollement de rétine tractionnel, le traitement chirurgical consiste en l'ablation chirurgicale du corps vitré : vitrectomie.

I.2.6.2.1.2. **Neuropathie diabétique**

Essentiellement rencontrée après 10 à 20 ans d'évolution de la pathologie diabétique [15], la neuropathie diabétique est de loin la plus fréquente des complications chroniques chez le diabétique. Son incidence varie suivant les auteurs, la méthode de dépistage mais surtout la durée et l'équilibre glycémique du diabète. Sa prévalence après 35 ans d'évolution de la maladie est estimée à 30% chez le diabétique de type 1, alors qu'elle est de 15 à 20 % pour le diabète de type 2. [25]

Le terme de « neuropathie diabétique » recouvre un ensemble de symptômes et tableaux cliniques variés. Trois grands types sont référencés :

- Les polyneuropathies diabétiques ou neuropathies périphériques.
- Les mononeuropathies et mononeuropathies multiples
- La neuropathie végétative

I.2.6.2.1.2.1. Physiopathologie

Malgré une étiologie multifactorielle, le principal facteur responsable des neuropathies est l'hyperglycémie chronique qui entraîne une atteinte des cellules de Schwann et/ou de l'axone suite à l'accumulation de radicaux libres au sein des nerfs et/ou un déficit du cycle des polyols. Une hypoxie par défaut de perfusion des *vasa nervorum* peut également être un élément aggravant. Une étiologie par processus d'agression auto-immun par formation d'anticorps anti-neurones a été associée au développement de neuropathies ainsi qu'indirectement une palette de facteurs de

risques cardiovasculaires tels que le surpoids, le tabac, l'hypertension artérielle et l'hypertriglycémie.

L'ensemble de ces anomalies aboutit à une lésion des fibres nerveuses, myélinisées ou non.

I.2.6.2.1.2.2. Polyneuropathies diabétiques / Neuropathies périphériques

I.2.6.2.1.2.2.1. Epidémiologie

Représentant environ 80% des neuropathies diabétiques [52], ces polyneuropathies sont essentiellement sensitives. Habituellement observées dans les régions distales, elles présentent le plus souvent une topologie dite en chaussettes, plus rarement en gants, et exceptionnellement thoraco-abdominale.

I.2.6.2.1.2.2.2. Symptomatologie / Diagnostic

Troubles sensitifs :

Cliniquement, le sujet présente des douleurs exacerbées la nuit, parfois intolérables avec sensation d'écrasement ou de brûlures, continues ou fulgurantes, paresthésies et dysesthésies (fourmillements, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud, ...).

Les troubles moteurs

Leur fréquence est nettement moindre que celle des troubles sensitifs, le plus souvent l'examen du diabétique ne les met pas en évidence. Cependant de véritables paralysies, peuvent s'observer soit dans des territoires localisés (quadriceps, loge antéro-externe), soit de façon plus diffuse, principalement à la racine des membres (amyotrophie diabétique proximale). L'aréflexie achilléenne, est fréquente dans la neuropathie diabétique, presque toujours bilatérale. L'aréflexie rotulienne moins fréquemment constatée est également bilatérale. Toutefois elle peut être unilatérale en cas d'association à une névralgie crurale. Les autres réflexes ostéo-tendineux sont, en règle générale, conservés.

I.2.6.2.1.2.2.3. Le pied diabétique

Complication fréquente de la neuropathie sensitive, le pied du diabétique ne devient pathologique que s'il présente une plaie chronique (> 2 mois). Ce risque apparaît en présence d'une neuropathie périphérique et est aggravé par la présence d'une athériopathie (Complication microangiopathique).

Mécanismes

La neuropathie va entraîner une hypoesthésie à tous les modes, symétrique, distale, en chaussettes. Cette perte de sensibilité thermo-algique supprime le symptôme d'alerte qu'est la douleur qui assure habituellement la protection du pied contre les ampoules, les durillons, les ongles mal taillés, les brûlures, etc. Sur un pied neuropathique insensible, toutes ces causes deviennent des portes d'entrée à des plaies chroniques. L'absence de douleur est responsable d'un retard majeur aux soins de ces plaies, mais aussi à des difficultés de compliance au traitement. Parallèlement, l'atteinte de la sensibilité profonde va favoriser les troubles statiques et les déformations caractéristiques du pied diabétique : pieds creux, orteils en griffe. Elle est à l'origine d'appuis anormaux, sources de durillons et de callosités.

Associée à la neuropathie végétative, la neuropathie périphérique est responsable d'une sécheresse cutanée anormale favorisant la formation d'hyperkératose au niveau des points d'appui : les 5 têtes métatarsiennes, la styloïde du 5ème métatarse et le talon. Cette hyperkératose va être à l'origine au niveau des têtes métatarsiennes de maux perforants plantaires, et au niveau du talon de fissures creusantes.

Le mal perforant plantaire est une complication de l'hyperkératose liée à la neuropathie. Cette hyperkératose prend la forme de durillons sous les points d'appui plantaires qui finissent par former l'équivalent d'une pierre dure, blessant le tissu sous cutané, provoquant la formation d'une petite poche hydrique. Le liquide sous tension lors de l'appui dissèque les tissus, formant une véritable chambre de décollement. L'hyperkératose sèche, se fendille, ouvrant la voie à la surinfection avec constitution d'un véritable abcès sous cutané qui peut fuser vers l'os ou les parties molles ou s'ouvrir à la peau, formant le classique mal perforant entouré de sa couronne d'hyperkératose. Le mal perforant n'est donc ni plus ni moins qu'un « durillon qui a mal tourné »

Prise en charge du pied diabétique :

Le point essentiel et impératif est la mise en décharge de la plaie : arrêt de travail, utilisation de chaussure de décharge, de fauteuil roulant, etc. Le traitement mis en œuvre devra corriger les causes déclenchantes et éviter les complications. Plusieurs points clefs seront alors à étudier :

- Equilibration du diabète,
- Débridement de l'hyperkératose (en l'absence d'artérite),
- Pansement quotidien,
- Antibiothérapie si aspect septique (Augmentin[®] ou Pyostacine[®]). Si infection sévère, associer un aminoside. Puis adaptation à l'antibiogramme,
- Hypocoagulation préventive si décubitus,

- Si artérite sévère : pontage artériel ou angioplastie,
- Si ostéomyélite : geste de résection limité au foyer septique.

I.2.6.2.1.2.3. Mononeuropathies et mononeuropathies multiples

Elles ne représentent que 10 à 15% des neuropathies diabétiques [22] : leur début est brutal. Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs ou sensitifs (hyperesthésie cutanée et anesthésie au tact et la piqure) : diminution ou abolition des réflexes dans les territoires atteints.

Le pronostic des mononeuropathies et des mononeuropathies multiples est bon quelle que soit la nature du traitement, et ce en quelques mois. On se contente en général d'une équilibration parfaite du diabète et d'un traitement symptomatique de la douleur.

I.2.6.2.1.2.4. Neuropathie végétative

Dans ses formes cliniques majeures, elle est presque toujours associée à une neuropathie périphérique et à une microangiopathie rétinienne. Toutefois, des tests paracliniques parasymphatiques et sympathiques permettent de la dépister précocement alors que l'examen neurologique clinique est encore normal.

I.2.6.2.1.3. Traitement

I.2.6.2.1.3.1. Mesures préventives

Dans la mesure où les complications du diabète sont en partie liées à l'hyperglycémie prolongée, la seule mesure préventive de la neuropathie consiste en la surveillance de l'équilibre glycémique.

I.2.6.2.1.3.2. Traitement symptomatique

Fréquente dans la neuropathie diabétique, la douleur sera au centre de la prise en charge symptomatique. Le clinicien aura le choix entre diverses familles de molécules dont les doses et combinaisons seront adaptées en fonction des besoins du patient. Parmi ces molécules, on référence :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdien : Ibuprofène par exemple,
- Les antidépresseurs tricycliques : donnant de bons résultats, ils peuvent cependant décompenser les troubles cardio-vasculaires [52] : Imipramine (Tofranil®), Amitriptyline (Laroxyl®), Venlafexine (Effexor®),
- Les antiépileptiques : Carbamazépine, Gabapentine,
- Les neuroleptiques : Lévomépromazine (Nozinan®), Diphénylhydantoïne (Dihydran®),
- Application locale de Capsicine (Baume Kamol®) pour les douleurs à type de brûlures.

I.2.6.2.1.3.3. Traitement spécifique

Malgré une efficacité discutée, certains traitements spécifiques sont référencés :

- Vitaminothérapie : vitamines du groupe B à fortes doses,
- Inhibiteurs de l'aldose réductase : blocage de la voie des polyols,
- Inhibiteurs de radicaux libres : utilisation d'anti-oxydants comme la vitamine E et l'acide α -lipoïque. [34]

I.2.6.2.1.4. Néphropathie diabétique

I.2.6.2.1.4.1. Définition

La néphropathie diabétique est une glomérulopathie attribuable à l'hyperglycémie chronique. Présent chez 30% des sujets diabétiques de type 1 après 35 ans d'évolution de la maladie, la prévalence de la néphropathie diabétique chez le diabétique de type 2 fait encore débat mais serait du même ordre que pour les diabétiques de type 1. [22]

I.2.6.2.1.4.2. Physiopathologie

Malgré la présence de facteurs génétiques prédisposants ou protecteurs qui font que tous les diabétiques mal équilibrés développeront la rétinopathie mais pas systématiquement une glomérulopathie, l'hyperglycémie chronique reste le facteur de risque principal au développement de cette complication. Élément aggravant, l'hypertension artérielle n'en est pas pour autant un facteur déclenchant à elle seule.

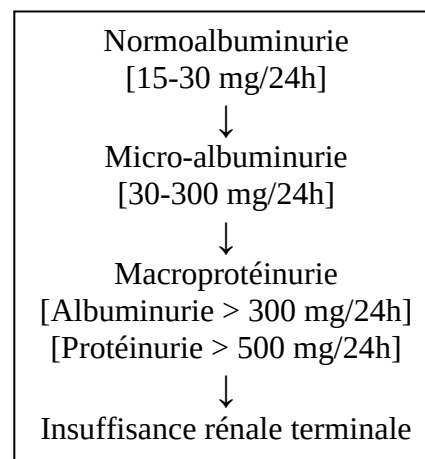
L'anomalie physiopathologique primaire résulte d'une perturbation hémodynamique s'exprimant par l'augmentation du débit sanguin rénal et de la pression capillaire intraglomérulaire suite à la vasoconstriction de l'artériole efférente et à la vasodilatation de celle afférente. Cliniquement, il en résulte l'apparition d'une micro-albuminurie. Dans un second temps, la modification de la perméabilité aux protéines intervient lors de l'altération de la structure des capillaires. Il s'agit essentiellement d'un épaissement de leur membrane basale, d'une réduction des charges électriques négatives et d'une augmentation du diamètre des pores membranaires. En parallèle, il se produit une expansion du mésangium glomérulaire avec hypertrophie de la matrice extracellulaire. A terme, il en résulte une sclérose du glomérule rénal.

Sans un traitement adapté, un déclin de la filtration glomérulaire va s'observer pour évoluer irrémédiablement vers l'insuffisance rénale terminale.

I.2.6.2.1.4.3. Diagnostic

Le premier signe d'appel est la présence d'une micro-albuminurie. Elle est définie comme une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30mg/24h mais ne dépassant pas les 300mg/24h. Le diagnostic de néphropathie débutante est posé lorsque deux prélèvements sur trois réalisés dans un délai de six mois présentent des valeurs supérieures aux valeurs normales. A ce stade, la filtration glomérulaire est conservée et la pression artérielle reste dans les limites supérieures admissibles. L'augmentation de la pression artérielle est corrélée à la concentration de l'albumine urinaire.

En l'absence de traitement, le sujet peut évoluer vers une phase de macroprotéinurie et néphropathie clinique avec déclin de filtration glomérulaire.



I.2.6.2.1.4.4. Traitement

I.2.6.2.1.4.4.1. Préventif

Le traitement préventif est basé sur le contrôle de l'équilibre glycémique et tensionnel du sujet diabétique dès la découverte de la pathologie. Une vigilance sera également renforcée quant à la présence d'infections urinaires ou l'utilisation de produits de contrastes pouvant dégrader la fonction rénale.

I.2.6.2.1.4.4.2. Curatif

La prise en charge thérapeutique de la néphropathie diabétique consiste en la correction des désordres physiologiques à l'origine de la pathologie et la mise en place de mesures préventives contre l'altération de la fonction rénale :

- *Optimisation de la glycémie*

Essentiellement efficace pour réduire ou normaliser la micro-albuminurie, la stabilisation de la glycémie autour des valeurs normales reste l'objectif premier de la prise en charge de la néphropathie diabétique.

- *Traitement de l'hypertension artérielle*

Le traitement hypertenseur met essentiellement en jeu des antihypertenseurs de la famille des IEC (Inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou des molécules de la classe des ARA II (Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II / Sartans). Ces deux familles de molécules apporteraient un bénéfice supérieur par rapport à l'utilisation d'antihypertenseurs comme les inhibiteurs calciques. [51]

- *Régime hypo protéique*

La consommation de protides influence l'évolution de la néphropathie à tous ses stades. [51] Une restriction protéique de 0,6 g/kg/j réduit l'albuminurie et la protéinurie. Elle

retarde également la dégradation de la fonction rénale en modifiant l'hémodynamique rénale.

- *Règles hygiéno-diététiques*

Arrêt du tabac : facteur de risque d'initiation et de progression de la néphropathie diabétique, il doit être préconisé.

Apport sodés : Une réduction de l'apport sodé est conseillé pour les sujets présentant de l'hypertension.

Dyslipidémie : Un traitement adapté sera mis en place si nécessaire.

- *Dialyse chronique terminale*

Traitement de l'insuffisance rénale, la dialyse est instaurée quand la clairance de la créatinine est supérieure à 10-15 mL/min.

I.2.6.2.2. Macroangiopathie.

I.2.6.2.2.1. Définition

La macroangiopathie diabétique concerne l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μ m. Les principales formes sont les atteintes coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux et l'artérite des membres inférieurs. Très fréquents dans le diabète de type 1, il n'en est pas moins très présent également chez les diabétiques de type 2 qui présentent également un syndrome métabolique.

I.2.6.2.2.2. Physiopathologie

Contrairement aux complications de la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie) dont seule l'hyperglycémie est à l'origine, cette dernière intervient dans la survenue des complications cardiovasculaires en potentialisant les autres facteurs de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome constitué (complications thrombotiques de l'athérosclérose, accélération du vieillissement de la paroi artérielle notamment). Cependant le risque de macroangiopathie augmente avec le degré d'hyperglycémie chronique. Ainsi, une élévation de 1% de l'HbA1c correspond environ une augmentation de 12 % du risque d'infarctus du myocarde.

La macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- D'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique,
- D'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiacalcosé.

Ce second mécanisme explique probablement que la localisation de l'effet délétère du diabète sur les grosses artères ait un caractère particulier. Ainsi, alors que l'hypertension artérielle est un

facteur de risque majeur pour les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance coronaire, que l'hypercholestérolémie est responsable principalement d'atteinte coronarienne et de lésions aortiques, et que le tabac favorise l'insuffisance coronaire et l'artérite des membres inférieurs, le diabète, lui, entraîne un risque relatif d'athérosclérose hiérarchisé : de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des membres inférieurs. [22]

Les complications de l'athérosclérose ont des particularités cliniques chez le diabétique :

- Les accidents vasculaires cérébraux sont plus rarement hémorragiques chez le diabétique malgré l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle. Par contre, les micro-infarctus semblent plus fréquents chez le diabétique en particulier en cas d'association diabète et hypertension artérielle.
- L'ischémie myocardique est deux à trois fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le non diabétique.
- L'artérite des membres inférieurs : L'association fréquente à une neuropathie rend l'artérite du diabétique fréquemment indolore.

I.2.6.2.2.3. Suivi et prise en charge thérapeutique

Outre le suivi de l'équilibre glycémique, la prise en charge résulte de l'application de mesures préventives générales contre les facteurs de risque cardio-vasculaires afin de limiter le risque de complications macroangiopathiques :

- Prise en charge de l'obésité,
- Prise en charge de l'hypertension artérielle,
- Prise en charge de la dyslipidémie.

Le patient sera également régulièrement suivi sur le plan médical

- Suivi régulier de l'équilibre glycémique,
- Suivi régulier de la tension artérielle,
- Suivi régulier du bilan lipidique,
- ECG au repos annuel,
- Echo-doppler artériel des vaisseaux du cou ou des membres inférieurs en cas d'anomalies cliniques.

I.2.6.2.3. Les complications rhumatologiques

Pas spécifiquement réservés aux sujets diabétiques, les complications rhumatologiques sont plus fréquentes quand on est atteint de diabète. L'ancienneté de la maladie et l'âge du sujet sont deux

facteurs augmentant la probabilité de survenue de ces complications (ex : La capsulite rétractile de l'épaule, la maladie de Dupuytren, Syndrome du canal carpien).

I.2.6.2.4. Les anomalies dermatologiques

Ne pouvant pas être considéré comme des complications réelles du diabète même, certaines maladies dermatologiques rares sont cependant un peu plus fréquentes chez les personnes diabétiques. Quatre dermatoses sont néanmoins considérées comme plus spécifiquement présentes chez les sujets diabétiques : la nécrobiose lipoïdique, le granulome annulaire, l'acanthosis nigricans et la bullose.

I.2.7. Surveillance clinique et biologique du sujet diabétique

I.2.7.1. A court terme

A court terme, la surveillance d'un sujet diabétique est variable suivant le type de diabète présenté.

Pour le diabétique de type 1, une éducation à l'autosurveillance pluriquotidienne de la glycémie est essentielle et indispensable en vue d'adapter les doses d'insulines lentes et rapides au jour le jour en fonction des besoins, des apports glucidiques alimentaires, des horaires et des activités quotidiennes et sportives. Le contrôle des glycémies avant le repas est le plus important. En postprandial, une autre mesure permet de réguler l'insuline rapide administrée avant les repas. Le nombre de contrôles quotidiens est fonction du nombre d'injections d'insuline et des objectifs glycémiques. Une recherche de sucre et d'acétone dans les urines rendue possible grâce aux bandelettes urinaires peut aussi présenter un intérêt car ces paramètres renseignent sur l'existence d'une lipolyse et donc sur le risque d'acidocétose en cas d'hyperglycémie sévère.

Chez le diabétique de type 2, la surveillance quotidienne n'est pas indispensable mais peut cependant être réalisée pour suivre de manière plus précise les évolutions de la glycémie. Cependant, à l'heure actuelle, l'ASG (AutoSurveillance Glycémique) dans le cadre du diabète de type 2 n'a pas fait preuve d'efficacité particulière. [29]

Son intérêt majeur concerne malgré tout les sujets diabétiques traités par insulino-sécréteurs (sulfamides hypoglycémiants ou glinides) ou par insulinothérapie pour contrôler la glycémie et éviter la survenue d'une hypoglycémie. [56].

De manière générale, quel que soit le type de diabète, le sujet devra connaître et repérer les différents symptômes de gravité relatifs à l'hyper ou l'hypoglycémie et mettre en place les mesures correctives afin d'éviter la survenue des complications aiguës inhérentes au diabète ou à ses traitements.

Pour l'autosurveillance glycémique, le sujet diabétique dispose d'Analyseurs de Glycémie Capillaire (AGC) qui permettent d'obtenir facilement, rapidement et de manière quasi indolore une mesure de la glycémie à domicile. Petit appareil portatif de manipulation relativement aisé, il fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du diabétique de type 1. Il est en effet indispensable de mesurer la glycémie préprandiale pour l'adaptation des bolus d'insuline. Son utilisation chez le diabétique de type 2 est moins fréquente.

I.2.7.2. A moyen terme

La surveillance à moyen terme correspond à celle pratiquée régulièrement par le corps médical, repose sur deux analyses fondamentales : l'équilibre glycémique et la recherche de complications liées au diabète.

I.2.7.2.1. Equilibre du diabète

Tous les trois mois, une mesure de la glycémie à jeun est pratiquée ainsi que le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui permet de visualiser l'équilibre moyen des glycémies sur les 2-3 derniers mois. L'objectif thérapeutique est l'obtention d'une HbA1c < 7 % pour le type 1 ou < 6,5 % pour le type 2.

Un interrogatoire concernant le régime alimentaire, les activités physiques, et les hypoglycémies peut permettre de rappeler les règles hygiéno-diététiques et le cas échéant, moduler la thérapeutique en place.

Pour les sujets ayant recours à l'ASG, l'analyse du carnet d'autosurveillance permettra de visualiser les variations glycémiques et son maintien dans les valeurs normales.

Chez le diabétique de type 2, un objectif de poids sera fixé si le sujet présente un surpoids, ce qui est le cas dans 36% des cas (et 46% sont au stade obésité). [48]

I.2.7.2.2. Recherche clinique de complications

La surveillance à moyen terme passe par la recherche de signes d'appels des complications vasculaires, neurologiques et infectieuses.

L'aspect vasculaire est étudié par un suivi tensionnel ainsi qu'une palpation et auscultation des artères périphériques. Les signes neurologiques sont quant à eux explorés par une recherche de troubles sensitifs subjectifs ou objectifs au niveau des membres inférieurs, une étude des réflexes ostéotendineux, des troubles digestifs ou urinaires, et surtout un examen approfondi des pieds à la recherche de callosités, maux perforants, mais aussi défaut d'hygiène, infections et plaies.

I.2.7.3. A long terme

La surveillance à long terme se traduit par des examens annuels nécessaires au dépistage des complications insidieuses du diabète à long terme. Une prise en charge rapide permet de limiter les effets de ces complications par la mise en place de mesures thérapeutiques adaptées. En cas d'anomalies avérées, ces contrôles peuvent s'effectuer plus fréquemment.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS, différentes explorations doivent s'opérer annuellement chez le sujet diabétique, qu'il soit de type 1 ou de type 2.

I.2.7.3.1. Les reins

L'exploration annuelle de la fonction rénale est indispensable pour tous sujets diabétiques. Elle s'oriente sur l'étude de la filtration glomérulaire par une recherche d'une microalbuminurie, de préférence sur les urines des 24h. La présence d'albumine au sein des urines jusqu'à hauteur de 30 mg/24h est considérée comme physiologique. En présence de microalbuminurie, une exploration approfondie par un diabétologue ou un néphrologue devra être entreprise et sa surveillance pourra être éventuellement plus fréquente.

La surveillance de la fonction rénale pourra également s'exercer sur la base d'une créatininémie en cas d'élévation de ce paramètre ou de circonstances particulières : valeur élevée ou évolutive de créatininémie, introduction de nouvelles médications en particulier IEC, réalisation d'examens utilisant des produits de contraste iodés sous surveillance. Cette exploration annuelle de la fonction rénale, ou plus fréquente aux besoins, est effectuée à travers la formule de Cockcroft & Gault qui estime la clairance de la créatinine par le dosage de la créatinine plasmatique, de l'âge et du poids du patient.

Équation 1 : Formule de Cockcroft & Gault

$$\text{Clairance créatinine (ml / min)} = \frac{[140 - \text{âge(années)}] \times \text{Poids(kg)} \times A}{\text{Créatininémie}(\mu\text{mol / l})}$$

A = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

$$\text{Clairance créatinine (ml / min)} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{Poids (kg)} \times F}{7,2 \times \text{Créatininémie (mg / l)}}$$

F = 1,00 chez l'homme et 0,85 chez la femme.

La valeur normale de la clairance de la créatinine est de 100 à 150 mL/mn pour une surface corporelle de 1,73 m². Permettant de s'abstenir du recueil des urines de 24h qui n'est pas toujours aisé, elle présente cependant des limites puisqu'elle n'est pas applicable chez les enfants, patients

obèses, femmes enceintes, cirrhotiques avec ascite, sujets d'âge supérieur à 65 ans ou pendant toute pathologie aiguë en général.

Chez le sujet âgé, la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), proposé par Lewey en 2000, permet une meilleure évaluation de la fonction rénale à travers l'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG, exprimé en ml / min / 1,73m²).

Équation 2 : Formule MDRD

$$DFG = 186,3 \times (\text{âge})^{-0,203} \times (Pcr)^{-1,154} \times (1,21 \text{ si afro-américain}) \times K$$

$$K = 1 \text{ chez l'homme} / = 0,742 \text{ chez la femme}$$

$$Pcr = \text{créatininémie en mg/dl}$$

Des paramètres tels que la présence d'une hématurie ou d'infection urinaire (ECBU) sont également recherchés sur l'échantillon urinaire recueilli.

I.2.7.3.2. Les Yeux

Un bilan ophtalmologique, effectué par un ophtalmologiste, doit être pratiqué dès le diagnostic du diabète puis réévalué une fois par an. Ce bilan ophtalmologique annuel comprend la mesure de l'acuité visuelle après correction optique, la mesure de la pression intra-oculaire, l'examen du cristallin et un examen du fond d'oeil après dilatation pupillaire réalisé au biomicroscope. Tant que l'examen biomicroscopique du fond d'oeil ne montre pas de complications, l'angiographie en fluorescence n'a pas d'indication dans le suivi du sujet diabétique.

I.2.7.3.3. Les vaisseaux

Le dépistage de complications cardiovasculaires passe par une étude annuelle de l'ECG (Electrocardiogramme) de base qui peut être complétée par une épreuve d'effort (ou scintigraphie myocardique, ou l'échographie-dobutamine) en cas de suspicion d'insuffisance coronaire ou de facteurs de risques associés (artériopathie périphérique, microalbuminurie, tabagisme, ATCD familiaux, HTA, dyslipidémie). L'échodoppler artériel n'est pratiqué qu'en cas d'anomalies cliniques.

I.2.7.3.4. Les nerfs

Un examen neurologique annuel permet de rechercher des signes de neuropathie périphérique symptomatiques. La recherche d'une neuropathie sensitive par l'évaluation de la sensibilité tactile de la plante et du dos du pied permet de vérifier l'absence d'une hypoesthésie plantaire.

I.2.7.3.5. Les infections

Les infections survenant chez le patient diabétique sont, très souvent, plus sévères et plus difficiles à traiter que chez le patient non diabétique. Elles apparaissent essentiellement quand le diabète est mal équilibré et deviennent elles-mêmes un facteur de déséquilibre de celui-ci. Une prise en charge adaptée est donc nécessaire en cas d'infection :

- L'ECBU, réalisé systématiquement une fois par an, est particulièrement recommandé en cas d'infection urinaire afin de sélectionner au mieux l'antibiothérapie et ainsi limiter les risques de pyélonéphrite.
- Les infections buccodentaires nécessitent une consultation chez le dentiste.
- La consultation d'un gynécologue devra être envisagée en cas d'infections génitales récurrentes
- L'examen podologique devra être effectué à chaque consultation médicale si une neuropathie est présente.

I.2.7.3.6. Les facteurs de risques lipidiques.

De nombreux facteurs prédisposent les diabétiques à l'athérosclérose, tels que l'hypertension artérielle, l'obésité abdominale, l'hyperglycémie et l'existence d'une néphropathie dès le stade de la microprotéinurie. Les anomalies lipidiques sont toutefois l'un des éléments des plus importants, d'autant que les facteurs précédents ont tous des interactions avec le métabolisme des lipoprotéines. La dyslipidémie, en particulier l'hypertriglycéridémie, peut en outre exagérer les phénomènes de thrombose. La combinaison de ces différents facteurs chez un même malade et/ou un éventuel tabagisme surajouté sont autant de facteur de risque traduisant une exagération exponentielle du risque vasculaire. [4]

Il est recommandé de réaliser une fois par an, à jeun, un bilan lipidique comprenant un dosage du cholestérol total, des triglycérides, et du HDL cholestérol. Le taux de LDL cholestérol sera quand à lui calculé par la formule de Friedewald

Équation 3 : Formule de Friedewald

$$LDLc = CT - HDL - \frac{TG}{5}$$

II^{ème} Partie:

Auto- Surveillance Glycémique

II. Les systèmes d'auto surveillance glycémique :

Les prémices de l'ASG à nos jours.

II.1. Introduction

Elément central du schéma thérapeutique des diabétiques, l'autosurveillance glycémique (ASG) est indispensable pour les sujets traités par insuline. Le plus souvent réalisé par le diabétique lui-même, l'ASG est également considérée comme un acte infirmier au vu du Code de la Santé Public (CSP) pouvant se pratiquer à domicile ou dans un établissement de santé. Moins invasif et plus rapide qu'une prise de sang veineuse, l'ASG est également plus facile d'utilisation pour le patient. Elle présente l'avantage d'une mesure et d'une interprétation rapide de la glycémie, permettant ainsi une adaptation immédiate du traitement et/ou de l'alimentation.

Le système d'autosurveillance de la glycémie est constitué par un lecteur de glycémie, des réactifs associés (bandelettes ou électrodes) et d'un système permettant l'obtention d'une goutte de sang (Stylo auto piqueur avec lancettes ou lancettes à usage unique).

Depuis l'apparition des premiers systèmes d'autosurveillance glycémique, l'évolution des technologies a permis l'émergence de nouvelles techniques de mesure orientées vers plus de fiabilité, de rapidité et de facilité d'obtention de la mesure glycémique.

II.2. L'ASG : Historique

II.2.1. Les prémices de la surveillance glycémique : Glycosurie

En 1940, une vingtaine d'année après la découverte de l'insuline, les premiers contrôles de la glycémie s'effectuaient à l'aide de la liqueur de Fehling. Cette méthode avait pour but de mettre en évidence la présence de glucose dans l'urine, il s'agissait donc d'une mesure indirecte de la glycémie sanguine qui se révélait être uniquement qualitative.

La première méthode quantitative de mesure du glucose apparut avec le comprimé Clinitest[®] mis au point par Walter Ames Compton. Cette méthode signe le début de l'ère de l'ASG (Auto Surveillance Glycémique). Le laboratoire Ames améliore la technique en 1945 avec l'élaboration

des bandelettes Clinistix[®]. Quelques années plus tard, le dépistage des corps cétoniques au sein des urines est rendu possible grâce au comprimé Acetest[®] (1950) puis aux bandelettes Ketostix[®] (1956).

Cependant, le suivi de la glycosurie n'était pas suffisant pour refléter la glycémie réelle. En effet, ces méthodes présentent plusieurs défauts essentiels :

- La glycosurie n'offre qu'un reflet retardé de la glycémie réelle,
- La méthode est approximative car la glycosurie est fonction du seuil rénal intrinsèque à chaque patient,
- Cette technique permet de ne surveiller que les glycémies élevées. En effet, physiologiquement, la glycosurie n'apparaît que pour des valeurs de glycémie plasmatique supérieures à 1,80 g/L (soit 9,9 mmol/L). [46]

II.2.2. L'évolution, le début de la surveillance glycémique

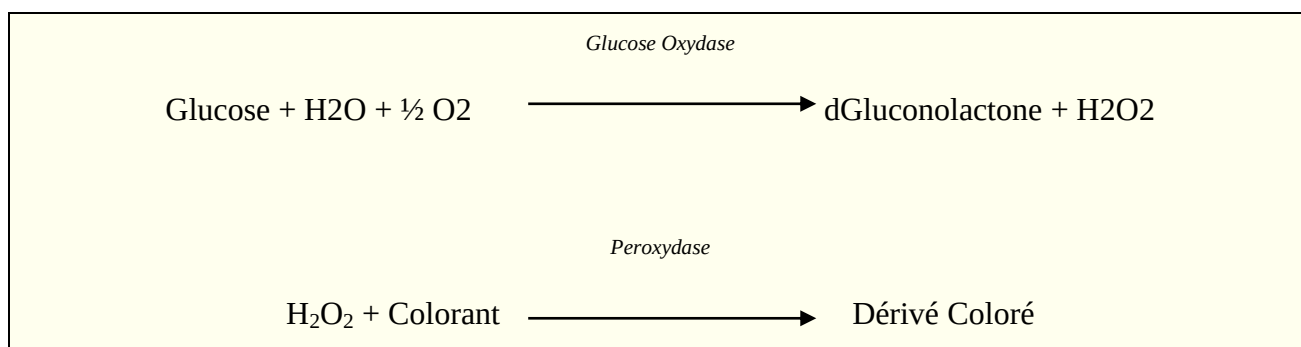
Dans les années 50, les progrès réalisés depuis les prémices de la surveillance glycémique se sont orientés vers le développement de bandelettes d'analyse de glycémie, de méthodes d'obtention d'une goutte de sang et surtout la mise au point et le perfectionnement des appareils de lecture de bandelettes et leur miniaturisation.

II.2.2.1. Méthode par Photométrie

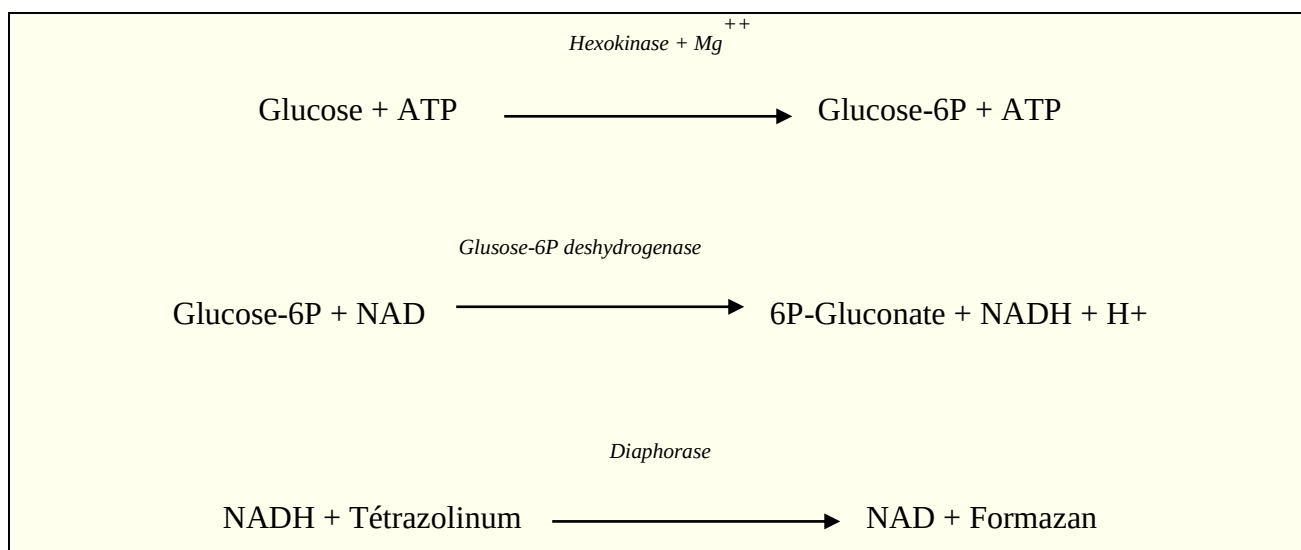
Largement employée comme méthode d'analyse glycémique, cette technique met en œuvre la réaction chimique enzymatique encore utilisée de nos jours, faisant intervenir le couple glucose-oxydase (GOD) / peroxydase. Plus tard, certains laboratoires élaboreront des techniques remplaçant la GOD par l'hexokinase (qui deviendra le système de référence car l'enzyme glucose 6-P deshydrogénase est la plus spécifique). Ces méthodes se terminent par une mesure spectrophotométrique.

Équation 4 : Réaction enzymatique Colorimétrie et Hexokinase

Colorimétrie



Hexokinase



II.2.2.1.1. Lecture visuelle sur bandelettes réactives

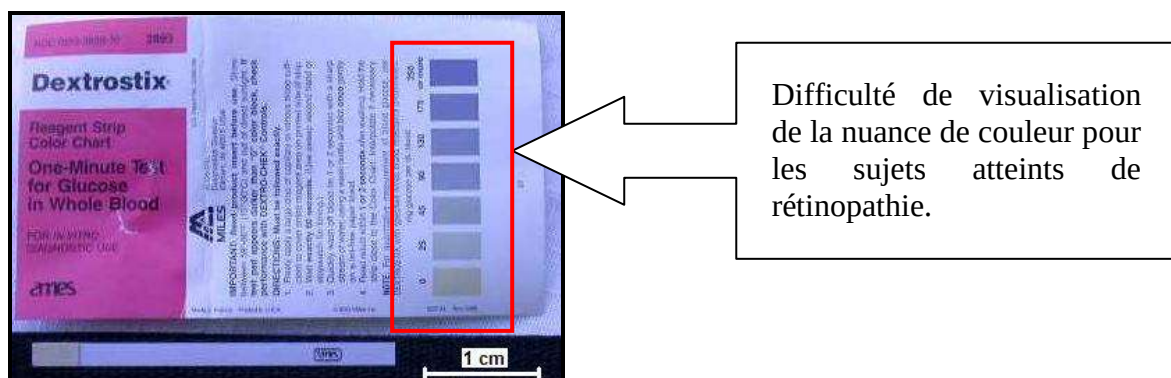
Ce principe voit initialement le jour en 1956 avec la bandelette Glukotest[®] du laboratoire Boehringer-Manheim. La glycémie est estimée par visualisation directe de la quantité de lumière réfléchie à la surface de la bandelette.

Quelques années plus tard, les bandelettes Dextrostix[®] (1966) du laboratoire Ames et Haemoglukotest[®] 20-800 (1979) du laboratoire Boehringer-Manheim apportent des améliorations quant à la facilité d'utilisation de ces tests. Les Dextrostix[®] nécessitent un contact de 60 secondes entre la bandelette et la goutte de sang, puis rinçage et essuyage par tamponnement avant une lecture visuelle. Les Haemoglukotest[®] 20-800, quant à elles, apportent comme avantage l'utilisation de l'essuyage avec un papier absorbant, deux plages de couleur différente pour la lecture, une stabilité de la coloration dans le temps et surtout une large plage de valeurs glycémiques (0,2 à 8 g/L).

Malgré son efficacité prouvée, la méthode de lecture directe sera peu à peu abandonnée pour des techniques plus précises. En effet, le seul contrôle visuel par photométrie n'est pas suffisamment

précis et fiable, et il présente comme inconvénient majeur la difficulté d'utilisation pour les sujets atteints de Rétinopathie (une des complications du diabète) qui présentent une perturbation de la vision des couleurs.

Photo 1 : Bandelettes réactives Dextrostix®



II.2.2.1.2. L'ère des premiers lecteurs de glycémie portables

Le premier lecteur de glycémie portable commercialisé fut le Reflomat® (associée aux bandelettes Reflotest®) du laboratoire Boehringer-Manheim (1974). Essentiellement destiné aux cabinets médicaux, ce lecteur dit « portable » pour l'époque pesait quasiment 1kg. Utilisant le système enzymatique de la glucose oxydase/peroxydase reconnu comme fiable, ce reflectance-mètre (ou photomètre) mesurait la glycémie dans de bonnes conditions de fiabilité après un temps de contact de 1 min sur les bandelettes Reflotest, et un temps d'incubation similaire après essuyage de l'excédent de la goutte de sang. Initialement limité pour des glycémies comprises entre 0,7 et 3,5 g/L, les bandelettes Reflotest® Hypoglycémique sortie en 1978 permettent de couvrir la zone de 0,1 à 1,5 g/L.

Bien que plus précis que les bandelettes visuelles, le Reflomat® n'a cependant pas supplanté celles-ci du à son imprécision dans les valeurs extrêmes. La sortie des bandelettes de lecture visuelle Haemoglukotest® en 1979 par le même laboratoire que le Reflomat® (Boehringer-Manheim) et ce cinq ans après sa sortie montre la volonté de conserver ce mode d'analyse.

II.2.2.1.3. Les Années 80 et le boom de la technologie de l'ASG

En 1980, le laboratoire Ames développe le Dextrometer®, appareil fixe permettant l'analyse en routine des glycémies à l'hôpital. Un an plus tard, Ames sort un lecteur plus adapté au patient avec le Glucometer® I qui associe la lecture visuelle des bandelettes Dextrostix® à un système de reflectométrie.

La suite des années 80' est marquée par l'accélération de la technologie relative à l'ASG. Deux grands axes de recherches sont prospectés :

- Amélioration de la maniabilité des appareils : poids, facilité d'utilisation,
- Réduction du temps de mesure.

Après la sortie du Glucomter[®] I en 1981, Boehringer lance son propre lecteur « personnel » en 1983 : le Reflolux[®]. Malgré un temps de mesure encore long de 2 minutes (comme le Reflomat[®] qui dispose du même système enzymatique), le poids de l'appareil est quand à lui divisé par cinq (192g contre les 1106g du Reflomat[®]). Bien que des progrès soient réalisés sur l'aspect portatif des lecteurs, les premiers modèles restent sommaires : pas de mémorisation des glycémies antérieures ni de messages d'erreur en cas de prélèvement sanguin insuffisant. Les seules mentions d'erreurs sont – pour le Glucomter[®] I – relatives à une mauvaise solution de contrôle, une température ambiante inadaptée, une nécessité de changement de bandelette réactive ou de batteries.

Cependant, l'évolution progressive des technologies permet l'essor de différents systèmes de mesure glycémique qui vont supplanter progressivement la surveillance par les bandelettes urinaires, et avec eux le développement de nouveaux laboratoires qui mettent fin au quasi monopole des deux firmes Boehringer (devenu Roche[®] par la suite) et Ames (évoluant vers Ames Miles puis Bayer en 1990).

II.2.2.2. Méthode par Ampérométrie

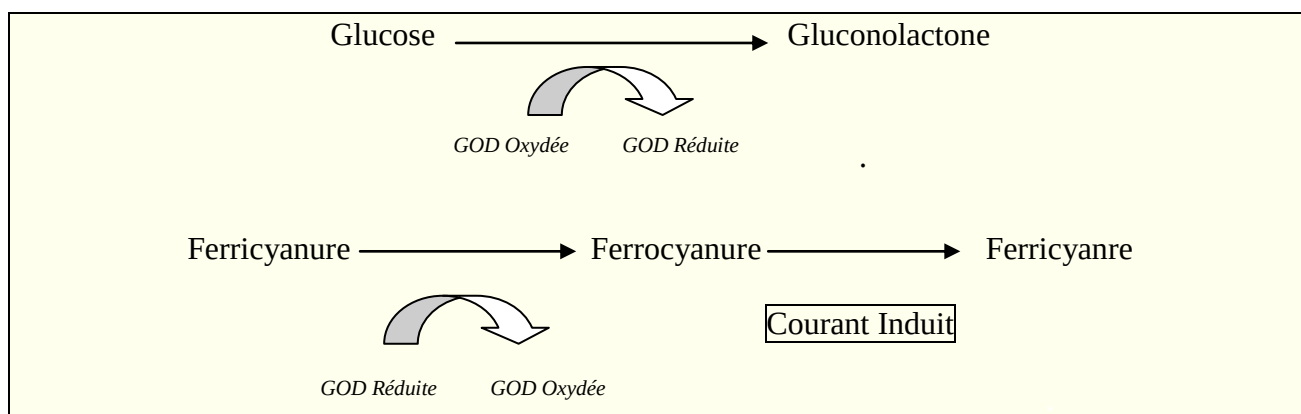
II.2.2.2.1. Principe

Employée par la méthode Yellow Springs Instrument (YSI) dès 1973, la mesure de la glycémie grâce à la technique électrochimique par ampérométrie ne fut utilisée que bien plus tard pour l'ASG. En effet, les premiers essais d'électrochimie utilisaient l'oxygène comme transporteur d'électrons, rendant cette technique de mesure du glucose dépendante des variations de concentration en oxygène dissous dans le sang.

Ce n'est qu'en 1984 que cette technique fut adaptée pour éviter l'interférence à l'oxygène avec la création de la technologie des biocapteurs. Créés par la société Genetic International (rebaptisée Medisense en 1988), en partenariat avec le groupe Baxter, la technologie des biocapteurs utilise un transporteur d'électrons artificiel : le ferricyanure. L'électrode enzymatique contenant la GOD permet, via une double réaction, l'oxydation du glucose en gluconolactone et la réduction du ferricyanure en ferrocyanure. Le ferrocyanure est ensuite ré-oxydé grâce au courant induit par le chrono-ampèremètre. Cette réaction libère des électrons qui sont captés par l'électrode de mesure. La mesure de la glycémie est ainsi directement proportionnelle au courant mesuré.

Équation 5 : Réaction enzymatique Ampérométrie

Ampérométrie



Ce n'est qu'en 1987 que fut commercialisé le premier lecteur utilisant cette technologie. Il s'agit de l'ExaTech[®] suivi trois ans plus tard de la forme stylo Medisens[®] PenTM.

II.2.2.2. De la bandelette à l'électrode

L'arrivée de cette nouvelle technologie ne change pas fondamentalement le dispositif d'autosurveillance glycémique puisqu'il se compose toujours d'un appareil de mesure et des réactifs associés. A la différence des systèmes utilisant la colorimétrie où ces réactifs sont présents sur une bandelette réactive, le consommable sur lequel sont disposés ces nouveaux réactifs est dénommé électrode.

II.2.2.3. L'évolution

De nombreux autres lecteurs utiliseront par la suite cette technologie. Les évolutions suivantes surviendront dans les années 90' avec le développement de dispositifs composés de deux électrodes, soit les deux dédiées à la mesure du glucose comme ce fut le cas pour le One Touch[®] UltraTM de la firme LifeScan (une différence de résultats entre les deux électrodes étant traduite par un message d'erreur), soit une électrode dédiée au glucose et la seconde permettant la mesure des interférences médicamenteuses (chez Medisens).

Cette nouvelle méthode électrochimique va petit à petit supplanter la méthode par photométrie.

Dès lors, l'évolution des techniques a permis de réduire considérablement le temps d'analyse et le volume de sang nécessaire pour la mesure : ainsi, certains lecteurs affichent un résultat en 5 secondes (contre les 2 min du Reflomat[®]) et ne nécessitent que 0,3 à 5 microlitres d'échantillon sanguin. A ces innovations s'ajouteront diverses fonctions comme la prise en compte d'une insuffisance d'échantillon, un défaut de l'électrode ainsi que l'affranchissement de calibration et la prise en compte d'interférence (pO₂, hématoците...).

II.2.3. Les Systèmes de Prélèvement

En parallèle à l'évolution des lecteurs de glycémie, les systèmes de prélèvement et d'obtention d'une goutte de sang se sont améliorés afin de limiter au maximum les douleurs occasionnées. Ainsi, les autopiqueurs actuels permettent des prélèvements plus doux et offrent souvent des possibilités d'adaptation de taille d'incision cutanée en fonction des caractéristiques de la peau de chaque patient. Ils sont également plus maniables et les lancettes sont maintenant affinées sur les 4 biseaux favorisant la pénétration tout en limitant les douleurs.

Il faut noter que le recueil de sang capillaire est également moins douloureux car en moyenne, la quantité nécessaire pour une mesure est dix fois moindre qu'aux débuts de l'ASG.

II.2.4. Innovation en cours

Depuis le début de l'ASG, les prélèvements étaient effectués sur l'extrémité digitale pour l'obtention de sang capillaire. Or les prélèvements répétés pouvaient entraîner l'apparition de troubles de la sensibilité épicritique à long terme. Les études actuelles sont tournées vers la recherche et la validation de site de prélèvement moins douloureux.

Ces sites dits alternatifs sont essentiellement l'avant bras, le bras et la base du pouce. Ils permettent un meilleur confort pour l'ASG évitant ainsi les douleurs au niveau des extrémités des doigts. Seuls quelques lecteurs sont actuellement validés pour l'utilisation de ses sites alternatifs : One Touch[®] Ultra[™] (LifeScan), Softact[®] (Abbott[®] Medisens), Free Style[®] Papillon[™] (Disetronic). Bien que présentant une bonne corrélation de la mesure glycémique par rapport à une méthode classique, il semble que lors des variations rapides de la glycémie on observe un retard de détection des hypoglycémies. L'usage des sites alternatifs est donc limité pour les mesures de glycémie pré-prandiales du matin.

Système implanté de mesure de la glycémie.

L'innovation majeure du début du XXI^{ème} siècle réside en la mesure continue de la glycémie plasmatique par le biais de capteurs implantés. Malgré l'aspect invasif de la méthode, l'avantage majeur est la détection des variations glycémiques importantes et ponctuelles en hyper ou hypoglycémies passant inaperçues entre les mesures habituelles de glycémie capillaire.

Associés aux pompes à insulines, ces systèmes mesurent en temps réel la glycémie du sujet et permettent ainsi une adaptation immédiate des doses d'insulines délivrées par la pompe.

III. Intérêt des Analyseurs de Glycémie Capillaire (AGC) à l'hôpital

Les lecteurs de glycémie sont des outils indispensables à la prise en charge des patients. Les mesures répétées de la glycémie sont utilisées par le clinicien aussi bien pour le diagnostic que le suivi thérapeutique. Ils permettent, par l'obtention rapide (quelques secondes) du résultat de la glycémie capillaire, de détecter une hypo ou une hyperglycémie et de réagir instantanément. Ces dosages du glucose sont réalisés au lit du patient par le personnel soignant.

III.1. Sujets diabétiques

Indispensable pour les diabétiques de type 1, le suivi de la glycémie à l'hôpital est identique à celui effectué par le patient lui-même à domicile, à la différence près que les actes de mesure de la glycémie sont réalisés par le personnel hospitalier grâce aux systèmes de mesure glycémique de l'hôpital. Cette glycémie peut ainsi être réalisée soit :

- Par mesure au laboratoire de biochimie de la glycémie plasmatique sur d'un prélèvement sanguin,
 - Par des analyseurs de biochimie délocalisé aux seins de certaines services (ex : GEM 4000[®]),
 - Par l'analyse de la glycémie sur sang total réalisée sur des lecteurs de glycémie capillaire.
- Ces derniers permettent d'obtenir un résultat instantané au lit du malade.

Les diabétiques de type 2 sont également concernés par les analyses de glycémie via les lecteurs de glycémie capillaire. De nombreux facteurs sont susceptibles de moduler la glycémie du sujet, favorisant les hypo ou hyperglycémie. Des interactions médicamenteuses peuvent par exemple engendrer des hypoglycémies sévères suite à un surdosage en antidiabétiques oraux (Ex : risque d'hypoglycémie avec les sulfamides). Un suivi régulier est donc nécessaire afin d'adapter aux besoins les thérapeutiques.

III.2. Sujets non diabétiques

Chez des patients non diabétiques, des hypo ou hyperglycémies peuvent survenir suite à mise en place de certaines thérapeutiques modulant la régulation glucidique de l'organisme. Un suivi rapide de la glycémie peut être nécessaire pour estimer instantanément le niveau de glycémie et suivre son évolution au cours du temps sans pour autant réaliser des prélèvements sanguins potentiellement traumatisants pour le patient.

L'hyperglycémie est fréquente lors des situations de stress [54]. En anesthésie – réanimation, une surveillance poussée de la glycémie est réalisée, que le sujet soit diabétique ou non. En dehors des complications métaboliques classiques, l'hyperglycémie peut avoir des effets délétères et être à l'origine de complications sévères chez les patients de réanimation et en périopératoire à titre :

- D'augmentation du risque infectieux par perturbation du système immunitaire,
- De retard à la cicatrisation par diminution de la synthèse de collagène,
- De mauvais pronostic en cas d'ischémie cellulaire (cérébrale, nerveuse, myocardique).

[28]

Une étude randomisée a montré que le maintien d'une glycémie dans une fourchette de 4,4 mmol/L à 6 mmol/L, grâce à une insulinothérapie intensive, améliore la survie et réduit les complications chez les patients en réanimation chirurgicale. [54]

III.3. Conclusion

Profondément ancré dans les services de soins, le lecteur de glycémie capillaire tient une place importante dans le suivi biologique du patient au jour le jour. Il permet, de part sa rapidité et sa facilité d'utilisation d'obtenir en urgence ou en routine une mesure de la glycémie du sujet et/ou d'adapter immédiatement la thérapeutique du patient.

III^{ème} Partie:

Etude Comparative

IV. Cadre de l'étude

IV.1. L'appel d'offres

L'appel d'offres est une procédure qui permet à un commanditaire (à savoir le CHU de Nantes) de faire le choix d'une entreprise la plus à même de réaliser une prestation de travaux, fournitures ou services. Le but est de mettre plusieurs entreprises en concurrence face à un besoin.

Tous les 3 ans, le service de biochimie du CHU de Nantes, sous la tutelle du CHU de Nantes, lance un appel d'offres afin d'étudier les différentes propositions des fabricants sur la mise à disposition de matériel délocalisé de mesure de glycémie, à savoir les lecteurs de glycémie capillaire « portables », ainsi que l'ensemble des outils nécessaires au bon fonctionnement de ceux-ci (électrodes, logiciel pour les lecteurs connectables, réassort en appareil neuf pour le remplacement de lecteurs défectueux, ...)

Critères généraux d'inclusion d'un lecteur de glycémie capillaire pour l'appel d'offre : [1] [16]

Le choix d'un lecteur de glycémie pour un centre hospitalier tel que le CHU de Nantes n'est pas un choix anodin. En effet, la multiplicité des services présents au sein de l'établissement et par conséquent la multiplicité des profils de patients concernés nécessite de prendre en compte une multitude de paramètres au moment du choix du lecteur de glycémie. Il est donc essentiel dans un premier temps d'identifier les différents profils patients et de lister les besoins et attentes de chaque service concerné. Les services de néonatalogie, de réanimation, d'urgence et de dialyse par exemple, reçoivent des patients qui peuvent présenter un état physiologique, une pathologie ou recevoir un traitement susceptible d'interférer avec certaines des méthodes de dosage des lecteurs. Tous les lecteurs ne sont pas sujets aux mêmes interférences. Leurs limites d'utilisation, clairement décrites dans les manuels des lecteurs et dans les notices des électrodes, doivent être étudiées au moment du choix des lecteurs.

Critères d'inclusion du CHU de Nantes :

Pour prétendre se présenter comme candidat à l'appel d'offres, le fabricant doit présenter un appareil répondant aux critères énoncés dans le cahier des charges mis à sa disposition :

- Validation du lecteur pour la mesure de glycémie sur un échantillon obtenu à partir du prélèvement artériel, veineux, capillaire, sur sang de cordon et issu de services de maternité,
- Appareils utilisant une méthode électrochimique,
- Validation du lecteur sur de larges plages d'hématocrite,
- Volume d'échantillon inférieur à 3 μ L,
- Type de conditionnement des électrodes,
- Absence d'interférence.

IV.2. Première sélection des lecteurs de glycémie

Plusieurs critères essentiels ont été pris en compte pour la présélection des candidats à l'appel d'offres du CHU de Nantes en 2008.

IV.2.1. Validation de type de prélèvement

Compte tenu de la diversité des sites de prélèvements pour la mesure de la glycémie dans les services hospitaliers, les lecteurs de glycémie sélectionnés devaient impérativement être validés pour la mesure de la glycémie sur sang capillaire, mais également sur du sang issu de prélèvements veineux et artériels. En effet, bon nombre de prélèvements sont effectués sur un abord veineux via cathéter périphérique ou sur la voie artérielle par le biais de cathéters centraux lorsque ceux-ci sont présents.

IV.2.2. Interférences

Le choix des lecteurs se portera également sur l'existence ou l'absence de certaines interférences :

- *Interférences liées à l'état physiologique ou pathologique du patient :*

Hématocrite et bilirubine sont des paramètres qui varient en fonction de l'état physiologique ou pathologique du patient et peuvent constituer des interférences majeures.

Un des critères essentiels retenus par le service de biochimie du CHU de Nantes pour le choix du lecteur de glycémie correspond à la validation de celui-ci pour des plages d'hématocrite étendues en dehors des valeurs normales. La validation des hématocrites élevés sera nécessaire pour les services de néonatalogie et de maternité par exemple, puisque les nouveaux nés présentent physiologiquement un taux d'hémoglobine élevé dans les premiers jours. À l'inverse, les

hémoglobulinémies basses se rencontreront plus fréquemment dans les services de réanimation chirurgicale ou au détour de chocs hémorragiques majeurs.

Concernant l'interférence à la bilirubine, celle-ci est spectrale et n'interfère donc qu'avec les lecteurs fonctionnant avec les technologies de mesure du glucose par spectrophotométrie. Ces variations de bilirubinémie n'ont aucun impact sur le rendu du résultat par mesure électrochimique. Le lecteur sélectionné sera donc nécessairement basé sur la technologie d'analyse par électrochimie afin de s'abstenir de cette interférence.

- *Interférences médicamenteuses ou iatrogènes.*

Certaines interférences, communes à de nombreux lecteurs de glycémie, ne sont pas liées au lecteur en lui-même. Des concentrations anormalement élevées en paracétamol, salicylés, acide ascorbique par exemple modulent le résultat et peuvent entraîner de surestimations de la glycémie. Pour chaque lecteur, les seuils d'interactions de ces interférences sont référencés et reportés sur les notices des appareils ainsi que sur celle des électrodes.

D'autres interférences sont liées à la méthodologie mise en œuvre pour le dosage, et plus spécifiquement liées à l'enzyme utilisé.

Les électrodes utilisant une glucose-oxydase seront sensibles à des valeurs élevées de pO_2 . Une attention particulière devra alors être apportée pour les patients sous oxygénothérapie.

L'enzyme GDHPQQ (pour pyrroloquinoline quinone glucose deshydrogenase) présente une interférence avec certaines molécules constituant les solutions de perfusion comme les polysaccharides et les oligosaccharides, le galactose et le maltose. Le maltose peut se retrouver à des concentrations élevées par à un apport direct suite à l'administration de préparations d'immunoglobulines par exemple, soit pour des patients sous dialyse péritonéale où l'icodextrine est métabolisé en maltose. Dans tous les cas, ces interférences entraînent une surestimation des résultats de glycémie.

IV.2.3. Conditionnement des électrodes

Même s'il ne s'agit pas du critère essentiel, le type de conditionnement est un critère de sélection à part entière. Deux types de conditionnement existent sur le marché, le conditionnement unitaire et le conditionnement en flacon, chacun ayant ses avantages et inconvénients.

Bien que plus onéreux, l'emballage unitaire a le mérite de garantir une conservation des électrodes jusqu'à la date de péremption indiquée par le fabricant. Avant l'ouverture, le système de flaconnage permet également une bonne conservation des électrodes mais présente comme

inconvenient d'offrir une durée limitée de conservation après ouverture. Ainsi, il est à noter que la péremption d'un flacon d'électrode dépend certes de la date limite d'utilisation indiquée sur celui-ci, mais dépend également de la date de la première ouverture. En effet, dans les conditions normales d'utilisation, la conservation d'une électrode de mesure après première ouverture du flacon est variable d'un fabricant à l'autre mais est généralement estimée à quelques mois (environ 2-3 mois). Il est donc indispensable de noter la date de première ouverture sur celui-ci pour ne pas dépasser la date limite d'utilisation recommandée par le fabricant. Cette durée de conservation n'est cependant valable que si certaines précautions sont prises, à savoir que « *toute électrode doit être conservée dans son emballage d'origine, hermétiquement fermé* ». [2] De même, il est « *indispensable de bien reboucher, avec le bouchon d'origine, le flacon de bandelettes ou électrodes immédiatement après avoir retiré la bandelette ou électrode* » [2] car les flaconnages sont généralement équipés d'un dessiccateur permettant de mieux conserver les électrodes.

Le non respect des recommandations générales de conservation des électrodes peut avoir une incidence sur leur fonctionnement et la fiabilité des résultats obtenus. Outre le problème économique lié à la surconsommation des électrodes, le risque majeur réside dans l'obtention de résultats erronés issus d'électrodes endommagées.

Le choix du lecteur de glycémie passera donc par l'étude de la durée de conservation réelle des électrodes conditionnées en flacon et la qualité et fiabilité de réponse au cours du temps.

IV.2.4. Sécurité du lecteur

Il sera opportun de lister les différents systèmes mis en œuvre sur chacun des lecteurs de glycémies permettant d'assurer le bon déroulement de la mesure glycémie, à commencer par une reconnaissance des électrodes périmées ou dont le numéro de lot n'est pas similaire à la calibration du lecteur, si calibration il y a.

V. Etude Comparative

V.1. Présentation

Trois fabricants de lecteur de glycémie capillaire – Abbott[®], Nova[®] Biomédical et Roche[®] – ont répondu à l'appel d'offre lancé par le CHU de Nantes fin 2008. Chaque fabricant a proposé un lecteur de glycémie répondant aux critères exigés par le laboratoire de biochimie CHU de Nantes

L'étude présentée ci après ne traitera que de la partie technique liée à l'appel d'offre, à savoir la présentation des différents essais effectués sur les couples Lecteurs de Glycémie Capillaire/Electrodes, les résultats obtenus et les conclusions qui en découlent.

L'aspect commercial, à savoir le coût de financement de l'installation et la maintenance, le prix des électrodes, du logiciel associé, etc. ne figurent pas dans cette étude.

V.1.1. Matériel et Méthodes

La comparaison a portée sur trois Analyseurs de Glycémie Capillaire (ASG) sur le site du CHU de Nantes (Hôtel Dieu et Hôpital Mère-Enfant).

- Optium Xceed du laboratoire Abbott[®], calibré en mmol/L, associé aux électrodes Medisens[®] Optium[™] H 20 secondes,
- StatStrip Xpress du laboratoire Nova[®] Biomedical, calibré en mmol/L, associé aux électrodes Nova[®] Biomedical StatStrip[™],
- Accu-Chek[®] Performa du laboratoire Roche[®], calibré en mmol/L, associés aux électrodes Accu-Chek[®] Performa.

Chacun des trois laboratoires Abbott[®], Nova[®] et Roche[®] a mis à disposition du CHU de Nantes plusieurs lecteurs de glycémie et un nombre suffisant d'électrodes pour la réalisation des essais. Un lecteur de chaque fabricant, sélectionné aléatoirement, a été utilisé au cours des essais.

Les systèmes de référence de détermination de la glycémie, de l'hématocrite et la pression en oxygène (pO₂) utilisés pour l'analyse des données des différents essais sont :

- Les GEM 3000[®] et GEM 4000[®] de Instrumentation Laboratory présents dans les services de réanimation et soins intensifs de pédiatrie à l'Hôpital Mère-Enfant du CHU de Nantes (*Glycémie – Hématocrite – pO₂*),
- L'Hitachi 917 et le Cobas[®] 6000 Analyzer Series du plateau technique de biochimie au CHU de Nantes (*Glycémie*),
- L'analyseur des gaz du sang ABL 725 présent sur le plateau technique de biochimie au CHU de Nantes (*Hématocrite – pO₂*).

Les essais ont été réalisés au sein de services spécifiquement sélectionnés présentant des contraintes importantes.

V.1.2. Référence des lecteurs

Tableau 5 : Identification des analyseurs de Glycémie utilisés au cours de l'étude

Marque	N° lecteur	Numéro de série	Lot d'électrodes et calibration
Abbott[®] <i>Optium XceedTM</i>	Abbo001	XCC451-2427	53861
	Abbo002	XCC451-3373	
	Abbo003	XCC451-0421	
Nova[®] <i>StatStrip XpressTM</i>	Nova001	106047508282	Pas de calibration 0307288249
	Nova002	106016508017	
	Nova003	106012108022	
Accu-Chek[®] <i>Performa</i>	Accu001	54300153658	320079
	Accu002	54200137354	
	Accu003	54200144235	

Seuls ces neuf lecteurs ont été utilisés lors des essais avec, pour chaque fabricant, le même lot d'électrodes utilisé du début jusqu'à la fin de l'étude.

V.1.3. Caractéristiques des lecteurs

Les caractéristiques générales de chacun des trois lecteurs de glycémie : Abbott[®] Optium Xceed, Nova[®] StatStrip Xpress et Accu-Chek[®] Performa sont résumées dans le tableau n°6.

Tableau 6 : Caractéristiques générales des analyseurs de glycémies retenus pour l'étude.

	Abbott® Optium Xceed 	Nova® StatStrip Xpress 	Accu-Chek® Performa 
Type de mesure	Glucose	Glucose Hématocrite corrigé	Glucose Estimation de l'hématocrite
Méthode de mesure	Electrochimie	Electrochimie	Electrochimie
Enzyme	Glucose déshydrogénase	<i>Non communiquée</i>	Glucose déshydrogénase
Durée de mesure	30 sec.	6 sec.	5 sec.
Volume d'échantillon	2,5 µl	1,2 µl	0,6 µl
Type de sang	Artériel, Veineux, Capillaire, Néonatal	Artériel, Veineux, Capillaire, Néonatal	Artériel, Veineux, Capillaire, Néonatal
Plage de glycémie	1,1 à 27,8 mmol/L (20 à 500 mg/dl)	0,5 à 33,3 mmol/L (10 à 600 mg/dl)	0,6 à 33,3 mmol/L (10 à 600 mg/dl)
Plage d'hématocrite	- 20 % à 70 % si Glycémie < 300 mg/dl - 20 % à 60 % si Glycémie > 300 mg/dl	20 % à 65 %	20 % à 70 %
Calibration	Oui Electrode de calibration fournie dans chaque boîte d'électrodes de mesure	Non	Oui Puce de calibration fournie dans chaque boîte d'électrodes de mesure
Remarques	Interférence avec anticoagulants : Fluorure/Oxalate	<i>Aucune signalée</i>	Interférence à l'icodextrine avec les électrodes fournies

Source : (Cf Annexes)

Abbott® Optium Xceed : Optium™ H : l'innovation technologique au service de la surveillance du diabète en milieu hospitalier – Medisens

Nova® StatStrip Xpress : Dossier technique StatStrip INT n°160 Rev 13.02.2008 – Nova® Biomedical

Accu-Chek® Performa : Rapport d'évaluation du système d'analyse Accu-Chek® Performa - Roche®

V.2. Etude de la fiabilité des électrodes en fonction de leur mode de conservation

Sur les trois lecteurs de glycémie capillaire étudiés, deux d'entre eux présentent un conditionnement des électrodes de mesure sous forme d'un flacon de 25 électrodes (Nova[®] StatStrip Xpress) ou 50 électrodes (Accu-Chek[®] Performa). Seul l'Optium Xceed dispose d'un conditionnement unitaire des électrodes sous forme de blisters individualisés.

Le conditionnement unitaire apporte un réel avantage par rapport au conditionnement en flacon lorsque l'on sait qu'une électrode est susceptible d'être détériorée par l'oxygène et surtout à l'humidité ambiante. L'emballage individuel assure donc la parfaite conservation de l'électrode de mesure jusqu'à la date de péremption indiquée.

Photo 2 : Blister du conditionnement des électrodes du lecteur Abbott[®] Optium Xceed



Photo 3 : Conditionnement des électrodes du lecteur de glycémie Nova[®] StatStrip Xpress



Photo 4 : Conditionnement des électrodes du lecteur de glycémie Accu-Chek[®] Performa



Malgré les recommandations générales sur la conservation des électrodes, nous savons qu'il est possible que certaines électrodes ne soient pas conservées correctement ou plus longtemps que prévu. Dans un centre hospitalier tel que le CHU de Nantes, les causes d'erreurs peuvent être multiples, telle qu'un flaconnage mal ou non refermé, mais également des transferts d'électrodes d'un flaconnage à l'autre rendant impossible le suivi de la date de première ouverture.

Dans l'étude, nous nous sommes donc intéressés à ce problème afin de vérifier l'impact de ces éventuels défauts de conservation sur la fiabilité de la mesure.

V.2.1. But et Méthodes

L'objectif est de comparer la fiabilité de la mesure glycémique réalisée avec des électrodes conservées selon les recommandations des fabricants (flaconnage refermé après chaque prélèvement d'électrode) ou non (flacon mal bouché ou refermé non immédiatement). Pour cela, deux flacons d'électrodes issus d'un même lot ont été testés, l'un a été conservé flaconnage fermé et le second ouvert 24h/24 à l'air libre au sein du plateau technique du CHU de Nantes. Afin d'éviter toute confusion et fermeture erronée du flacon contenant les électrodes devant rester à l'air libre, le bouchon de celui-ci a été totalement retiré.

L'essai a duré 26 jours et a comporté 17 mesures.

V.2.2. Protocole

Une fois par jour, une mesure unique de la glycémie est effectuée sur chacun des lecteurs de glycémie à partir d'un échantillon unique. Pour chaque lecteur, une mesure est réalisée avec une électrode issue du flaconnage fermé et une mesure avec une électrode issue du flaconnage resté ouvert. Suite à ces essais, l'échantillon sanguin est immédiatement centrifugé et la glycémie est mesurée sur l'HITACHI 917 du plateau technique (glycémie de référence).

A noter que pour l'Optium Xceed, l'électrode de mesure n'étant plus utilisable quelques heures après ouverture du blister, seule la mesure de fiabilité sur l'électrode issue du conditionnement fermé est réalisée.

V.2.3. Résultats

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 7: Résultats de l'essai « Conservation ses électrodes » (Cf Annexes)

Date	Année 2008		Flacon Fermé						Flacon Ouvert								Gluco Ref
			Abbott Optium Xceed		Nova StatStrip Xpress		Roche Accu-Chek Perofma		Nova StatStrip Xpress				Roche Accu-Chek Perofma				
			Abbott	RGLUC%	Nova	RGLUC%	Roche	RGLUC%	Nova	RGLUC%	Nova	RGLUC%	Roche	RGLUC%	Roche	RGLUC%	
			Début du Test. Première ouverture du Flaconnage														
Judi	3-jul	J-1	4.6	0.00%	4.6	0.00%	4.5	-2.17%	4.6	0.00%		4.6	0.00%			4.6	
Vendredi	4-jul	J-2	5.3	15.22%	4.4	-4.35%	4.6	-13.04%	4.4	-4.35%		4.3	-6.52%			4.6	
Samedi	5-jul	J-3															
Dimanche	6-jul	J-4															
Lundi	7-jul	J-5	7.6	15.15%	6.8	3.03%	6.4	-3.03%	6.9	4.56%		6.6	0.00%			6.6	
Mardi	8-jul	J-6	4.4	-6.38%	4.7	0.00%	4.6	-2.13%	5.3	12.77%		ERREUR	Nouvelles Electrodes			4.7	
Mercredi	9-jul	J-7	5.6	3.70%	5.2	-3.70%	5.4	0.00%	5.1	12.98%			J-1	5.4	0.00%	5.4	
Judi	10-jul	J-8	3.2	21.08%	2.5	-3.85%	2.2	-15.38%	2.9	11.64%			J-2	ERREUR		2.6	
Vendredi	11-jul	J-9	5.4	17.39%	4.6	0.00%	4.3	-6.52%	4.9	6.52%						4.6	
Samedi	12-jul	J-10															
Dimanche	13-jul	J-11															
Lundi	14-jul	J-12															
Mardi	15-jul	J-13	7.3	12.37%	5.9	-8.23%	6	-7.69%	7	7.69%						6.5	
Mercredi	16-jul	J-14	6.6	-1.49%	7	4.48%	6.6	-1.45%	ERREUR	Nouvelles Electrodes						6.7	
Judi	17-jul	J-15	6	13.21%	5.2	-1.89%	5.1	-3.77%		J-1	4.8	-5.43%				5.3	
Vendredi	18-jul	J-16	7.3	0.46%	6.5	-2.99%	6.9	2.95%		J-2	6.2	-7.46%				6.7	
Samedi	19-jul	J-17								J-3							
Dimanche	20-jul	J-18								J-4							
Lundi	21-jul	J-19	4.1	-2.38%	3.9	-7.14%	4.3	2.38%		J-5	3.9	-7.14%				4.2	
Mardi	22-jul	J-20	5.9	22.92%	4.7	-2.08%	4.8	0.00%		J-6	4.5	-4.17%				4.9	
Mercredi	23-jul	J-21	9.4	8.06%	8.7	0.00%	9	3.45%		J-7	9	3.45%				8.7	
Judi	24-jul	J-22	7.7	18.67%	6.5	-1.52%	7.4	12.12%		J-8	6.7	1.62%				6.6	
Vendredi	25-jul	J-23	10.7	20.22%	5.4	-39.37%	8.5	-4.49%		J-9	8.4	-5.62%				8.9	
Samedi	26-jul	J-24								J-10							
Dimanche	27-jul	J-25								J-11							
Lundi	28-jul	J-26	6.6	11.86%	5.7	-3.79%	5	1.69%		J-12	7	18.64%				5.9	
Mardi	29-jul									ERREUR						ARRET DU TEST	

V.2.3.1. Flaconnage fermé

De manière globale, les résultats obtenus avec les électrodes conservées en conditionnements fermés sont corrects. Sur les 17 mesures réalisées et comparées à la glycémie laboratoire de référence, nous observons trois erreurs par sur estimation de la glycémie pour le lecteur Optium Xceed, une erreur par sous estimation de la glycémie pour le StatStrip Xpress. Avec le lecteur Roche®, aucune erreur de glycémie n'est mise en évidence sur cette série.

Après 26 jours d'ouverture du flaconnage d'électrodes conservés selon les recommandations, nous continuons à obtenir des résultats satisfaisants.

V.2.3.2. Flaconnage ouvert

Seules les électrodes utilisées avec les lecteurs Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa sont testées.

Pour le StatStrip Xpress de Nova®, un message d'erreur stipulant un défaut de l'électrode est apparu sur le lecteur de glycémie au 13^e jour après ouverture du flaconnage. Un deuxième essai a été réalisé à partir d'un nouveau flacon d'électrode lui-même laissé par la suite 24h/24 ouvert. Un message d'erreur est apparu 12 jours plus tard. Dans chacun des deux séries, aucun résultat de glycémie n'a excédé les +/- 20 % d'erreurs admis en fonction de la glycémie de référence.

Pour l'Accu-Chek® Performa, le premier lot d'électrode a provoqué l'apparition d'un message d'erreur relatif à un défaut d'électrode au 6^e jour après l'ouverture du flacon. Le second lot a quant

à lui déclenché un message d'erreur au bout du 2^e jour. Cependant, l'ensemble des mesures de glycémie obtenues est acceptable.

Pour chacun des lecteurs, plusieurs électrodes ont été testées le jour de l'obtention du message d'erreur afin de vérifier que le défaut n'était pas spécifiquement lié à une électrode. Chaque essai a abouti à l'obtention d'un message d'erreur rendant impossible la détermination de la glycémie dans ces conditions.

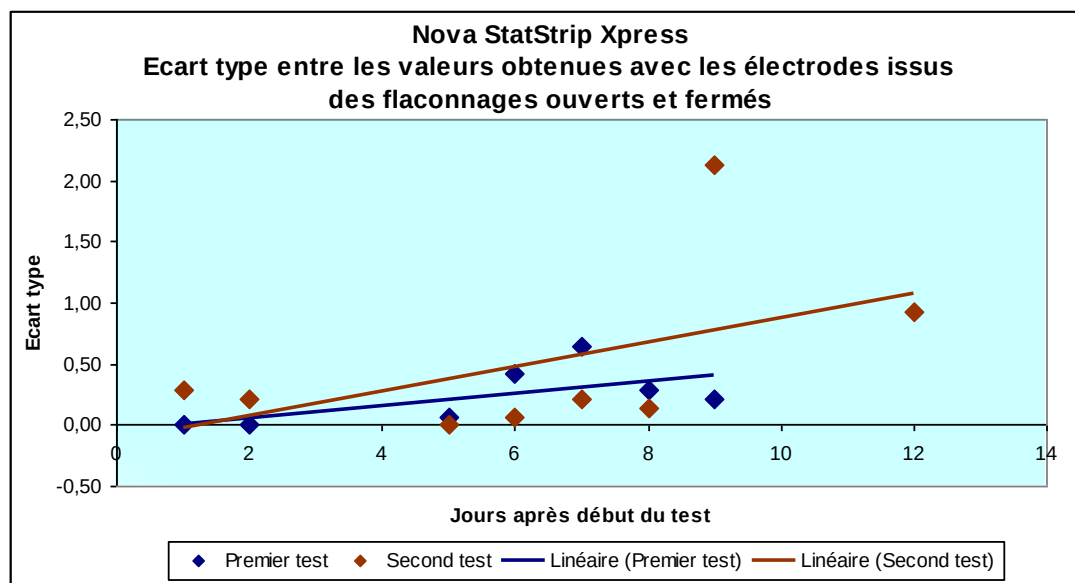
V.2.4. Conclusion

La conservation des électrodes dans un flacon ouvert réduit considérablement la durée d'utilisation de celles-ci puisqu'en moyenne la durée de vie d'une électrode du StatStrip Xpress est d'environ 12-13 jours et celle du l'Accu-Chek® Performa n'excède pas 6 jours dans le meilleur des cas. Les électrodes Roche® semblent donc plus sensibles à l'humidité que celle de Nova® Biomédical.

Dans les deux cas, la détection d'une électrode endommagée ou défectueuse aboutit à l'obtention d'un message d'erreur et en aucun cas à un résultat de glycémie potentiellement erroné. Il est à noter que les résultats obtenus la veille de l'apparition dudit message d'erreur sont corrects. Dès que l'électrode est « endommagée », la détermination de la glycémie est impossible.

L'analyse des écarts types obtenus en comparant les valeurs issues des électrodes conservées convenablement et celles laissées à l'air ambiant pour le lecteur Nova® Biomédical montre qu'il y a une légère tendance à l'augmentation de l'écart entre les deux valeurs au fur et à mesure du temps. Les électrodes laissées à l'air libre ont une tendance à surestimer de plus en plus la glycémie. Cette surestimation est cependant minime et n'est pas significative au vue de l'erreur tolérée des +/-20 %. Cette dérive est aisément visualisable sur le graphique n° 6.

Graphique 6 : Test de conservation des électrodes : études des écarts types mesurés entre les valeurs de glycémie obtenues avec des électrodes issus de flaconnage fermé et de flaconnage ouvert.



Cette analyse n'est pas réalisable avec le lecteur Roche® compte tenu du nombre de valeurs insuffisantes.

V.3. Essais de Reproductibilité

Afin d'écarter le biais de possibles différences d'analyses entre appareils de même marque, des essais ont été réalisés sur l'ensemble des appareils sélectionnés, à savoir trois lecteurs de glycémie Abbott® Optium Xceed (Abbo001, Abbo002, Abbo003), trois lecteurs de glycémie Nova® StatStrip Xpress (Nova001, Nova002, Nova003) et trois lecteurs de glycémie Accu-Chek® Performa (Accu001, Accu002, Accu003).

V.3.1. Protocole

Trente échantillons sanguins prélevés sur tube hépariné (prélèvement datant de moins d'une heure), ont été sélectionnés aléatoirement parmi les tubes arrivant au laboratoire d'urgence de Biochimie. Cette sélection a permis d'obtenir des échantillons couvrant une large zone de glycémie représentative de celles mesurées au Laboratoire.

A partir de chacun des trente tubes, nous avons réalisé :

- Une mesure de la glycémie sur chacun des neuf lecteurs de glycémies à partir d'un échantillon de sang total
- Chaque tube a ensuite été centrifugé pendant 5 minutes à 3500 tours/min puis analysé sur l'Hitachi 917 afin d'obtenir la glycémie laboratoire de référence.

V.3.2. Résultats :

Tableau 8 : Essai de Reproductibilité (Cf. Annexes)

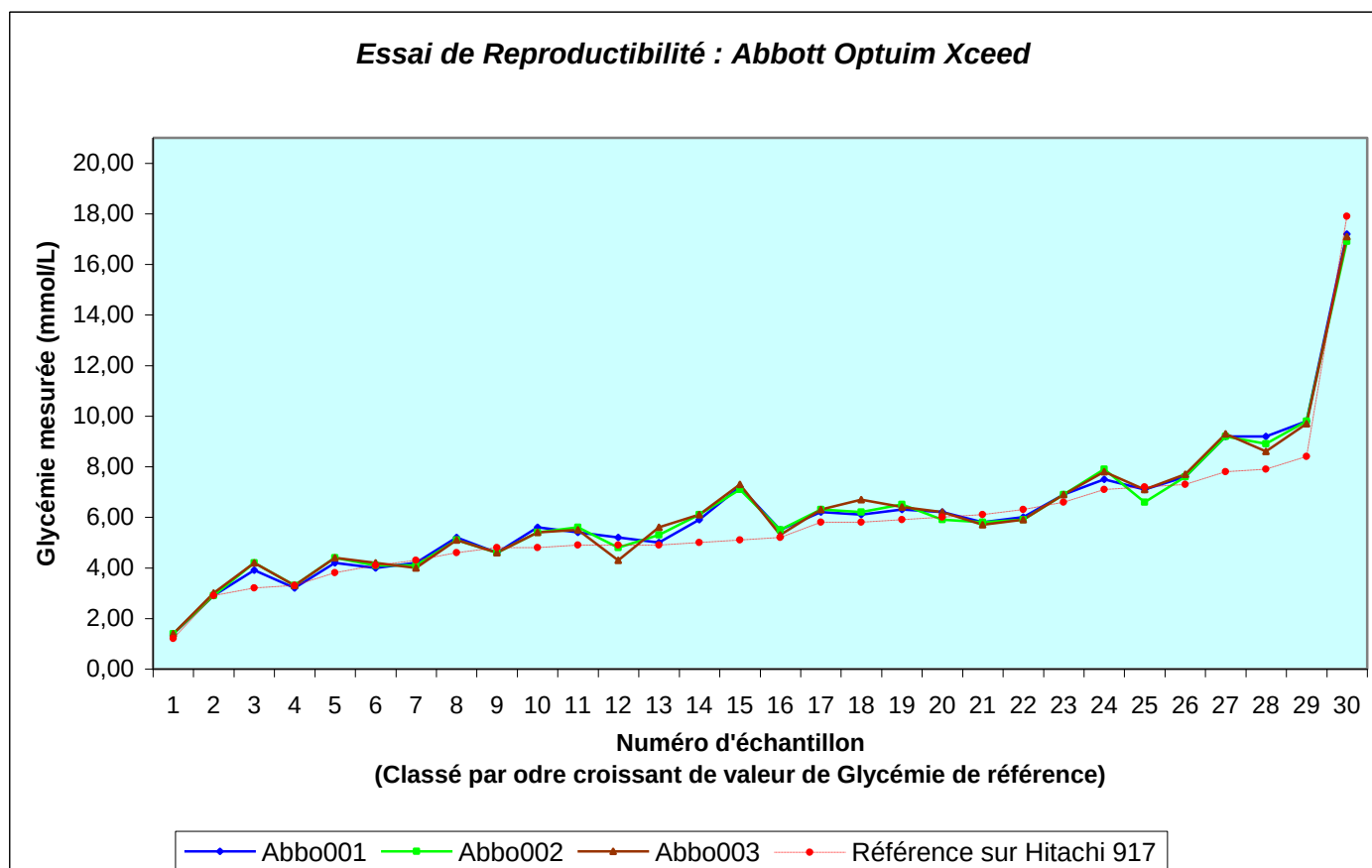
Essai de Reproductibilité																						
N° Tube	Abbo 001	Abbo 002	Abbo 003	Moy	Erreur vs Ref	Ecart Type	Moy écart type	Nova 001	Nova 002	Nova 003	Moy	Erreur vs Ref	Ecart Type	Moy écart type	Accu 001	Accu 002	Accu 003	Moy	Erreur vs Ref	Ecart Type	Moy écart type	Référence Cobass
1	1.40	1.40	1.40	1.40	16.7%	0.00	0,13	0.90	0.90	0.80	0.87	-27.8%	0.06	0,14	1.00	1.00	0.90	0.97	-19.4%	0.06	0,15	1.20
2	2.90	2.90	3.00	2.93	1.1%	0.06		2.70	2.70	2.80	2.73	-5.7%	0.06		2.80	2.60	2.70	2.70	-6.9%	0.10		2.90
3	3.90	4.20	4.20	4.10	28.1%	0.17		3.20	3.10	3.10	3.13	-2.1%	0.06		3.20	3.10	3.20	3.17	-1.0%	0.06		3.20
4	3.20	3.30	3.30	3.27	-1.0%	0.06		3.20	3.30	3.30	3.27	-1.0%	0.06		2.90	3.10	3.00	3.00	-9.1%	0.10		3.30
5	4.20	4.40	4.40	4.33	14.0%	0.12		3.80	3.80	3.80	3.80	0.0%	0.00		3.90	3.90	3.80	3.87	1.8%	0.06		3.80
6	4.00	4.10	4.20	4.10	0.0%	0.10		4.40	4.60	4.50	4.50	9.8%	0.10		4.00	3.90	4.20	4.03	-1.6%	0.15		4.10
7	4.20	4.10	4.00	4.10	-4.7%	0.10		4.20	4.10	3.70	4.00	-7.0%	0.26		4.40	4.60	4.10	4.37	1.6%	0.25		4.30
8	5.20	5.10	5.10	5.13	11.6%	0.06		4.70	4.80	4.90	4.80	4.3%	0.10		4.80	4.90	4.70	4.80	4.3%	0.10		4.60
9	4.60	4.60	4.60	4.60	-4.2%	0.00		5.10	4.90	5.20	5.07	5.6%	0.15		4.00	4.40	4.30	4.23	-11.8%	0.21		4.80
10	5.60	5.40	5.40	5.47	13.9%	0.12		4.90	5.00	4.90	4.93	2.8%	0.06		4.50	4.60	4.30	4.47	-6.9%	0.15		4.80
11	5.40	5.60	5.50	5.50	12.2%	0.10	4.80	4.80	4.80	4.80	-2.0%	0.00	4.80	4.80	5.00	4.87	-0.7%	0.12	4.90			
12	5.20	4.80	4.30	4.77	-2.7%	0.45	5.10	4.60	4.90	4.87	-0.7%	0.25	4.00	3.90	4.00	3.97	-19.0%	0.06	4.90			
13	5.00	5.30	5.60	5.30	8.2%	0.30	4.70	4.80	4.90	4.80	-2.0%	0.10	4.70	4.90	4.90	4.83	-1.4%	0.12	4.90			
14	5.90	6.10	6.10	6.03	20.7%	0.12	4.80	4.80	4.80	4.80	-4.0%	0.00	4.80	4.80	4.80	4.80	-4.0%	0.00	5.00			
15	7.20	7.10	7.30	7.20	41.2%	0.10	4.90	4.40	4.90	4.73	-7.2%	0.29	5.20	4.70	5.20	5.03	-1.3%	0.29	5.10			
16	5.50	5.50	5.30	5.43	4.5%	0.12	5.30	5.30	5.30	5.30	1.9%	0.00	4.90	4.80	4.90	4.87	-6.4%	0.06	5.20			
17	6.20	6.30	6.30	6.27	8.0%	0.06	6.10	5.40	6.30	5.93	2.3%	0.47	5.60	5.40	5.20	5.40	-6.9%	0.20	5.90			
18	6.10	6.20	6.70	6.33	9.2%	0.32	6.20	6.20	5.90	6.10	5.2%	0.17	5.20	5.30	5.50	5.33	-8.0%	0.15	5.80			
19	6.30	6.50	6.40	6.40	8.5%	0.10	6.20	6.10	5.90	6.07	2.8%	0.15	5.60	5.40	5.00	5.33	-9.6%	0.31	5.90			
20	6.20	5.90	6.20	6.10	1.7%	0.17	6.40	5.90	6.20	6.17	2.8%	0.25	5.00	4.90	4.70	4.87	-18.9%	0.15	6.00			
21	5.80	5.80	5.70	5.77	-5.5%	0.06	6.10	6.20	6.20	6.17	1.1%	0.06	5.20	5.40	5.00	5.20	-14.8%	0.20	6.10			
22	6.00	5.90	5.90	5.93	-5.8%	0.06	6.50	6.30	6.70	6.50	3.2%	0.20	6.00	6.00	6.30	6.10	-3.2%	0.17	6.30			
23	6.90	6.90	6.90	6.90	4.5%	0.00	6.40	6.50	6.70	6.53	-1.0%	0.15	6.50	6.30	6.60	6.43	-2.5%	0.12	6.60			
24	7.50	7.90	7.80	7.73	8.9%	0.21	7.30	6.90	7.20	7.13	0.5%	0.21	7.40	7.30	7.20	7.30	2.8%	0.10	7.10			
25	7.10	6.60	7.10	6.93	-3.7%	0.29	7.10	7.30	7.30	7.23	0.5%	0.12	7.70	8.50	8.30	8.17	13.4%	0.42	7.20			
26	7.60	7.60	7.70	7.63	4.6%	0.06	7.50	7.40	7.30	7.40	1.4%	0.10	7.20	7.20	7.40	7.27	-0.5%	0.12	7.30			
27	9.20	9.20	9.30	9.23	18.4%	0.06	7.50	7.70	8.00	7.73	-0.9%	0.25	7.10	7.20	7.20	7.17	-8.1%	0.06	7.80			
28	9.20	8.90	8.60	8.90	12.7%	0.30	7.80	7.80	7.90	7.83	-0.8%	0.06	6.50	6.50	6.80	6.60	-16.5%	0.17	7.90			
29	9.80	9.80	9.70	9.77	16.3%	0.06	8.60	8.40	8.30	8.43	0.4%	0.15	8.50	8.30	8.30	8.37	-0.4%	0.12	8.40			
30	17.20	16.90	17.10	17.07	-4.7%	0.15	20.60	19.90	19.80	20.10	12.3%	0.44	20.20	20.20	19.50	19.97	11.5%	0.40	17.90			

V.3.3. Analyse graphique

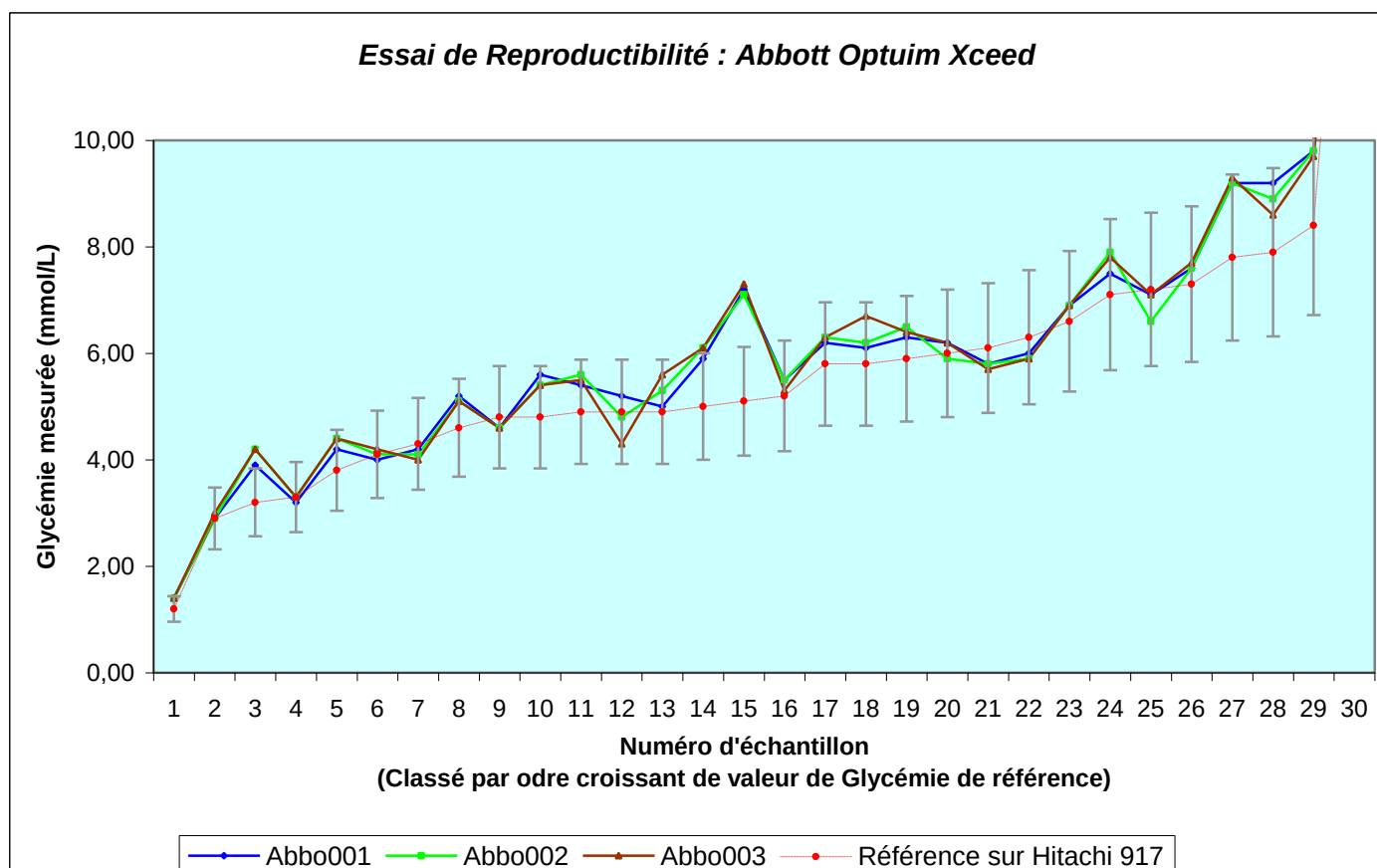
Une représentation graphique des résultats de glycémie obtenus pour chacun des lecteurs d'un même fabricant permet de visualiser la bonne reproductibilité inter-lecteur.

Les résultats, classés par ordre croissant de glycémie de référence, sont présentés sous forme de courbes (bleues, vertes et marrons) avec en abscisse le numéro d'échantillon et en ordonnées la glycémie mesurée sur sang total avec les trois lecteurs de glycémie. La courbe pointillée rouge indique la valeur de la glycémie de référence.

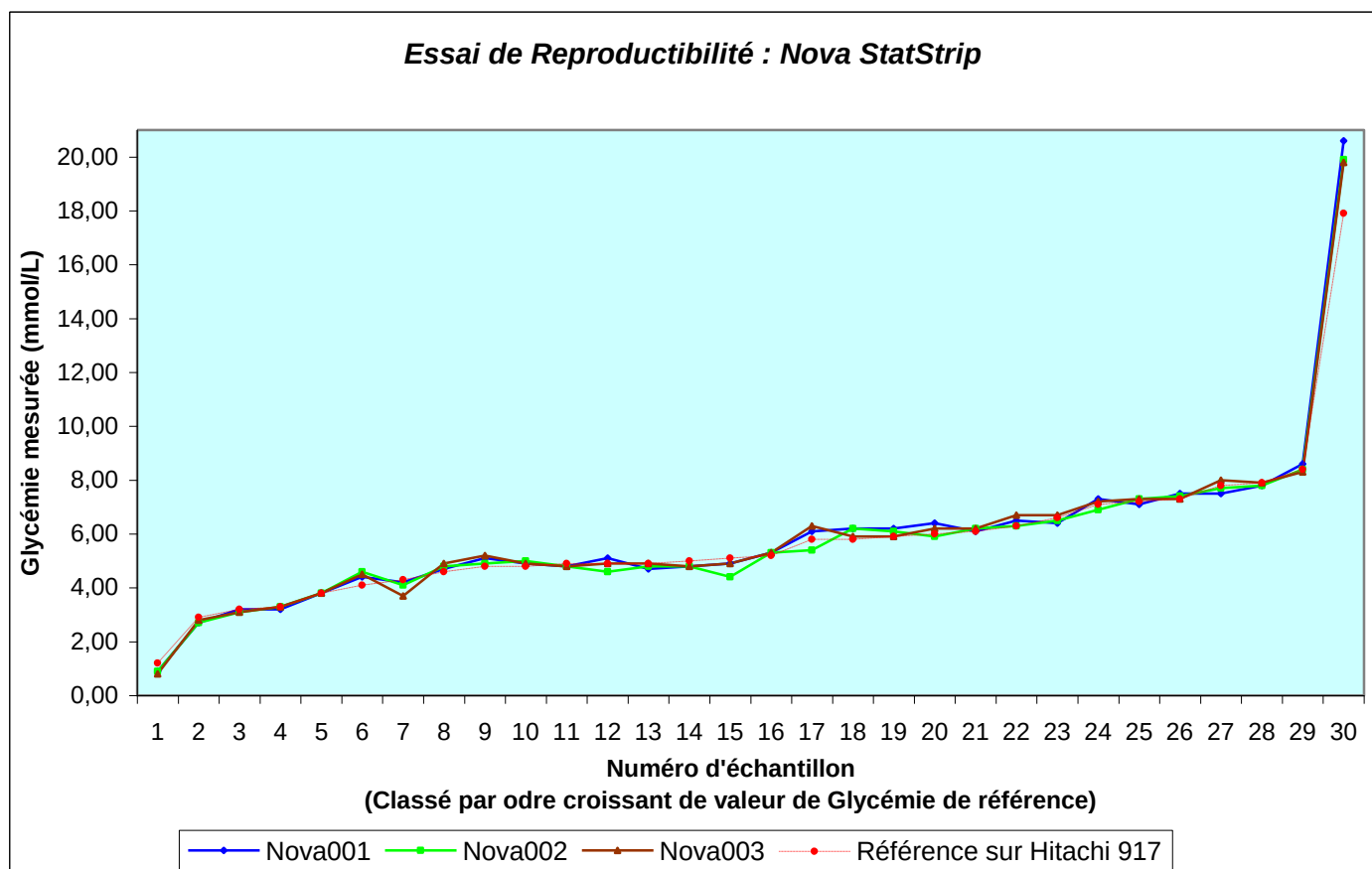
Graphique 7 : Essai de reproductibilité - Lecteurs Abbott® Optium Xceed



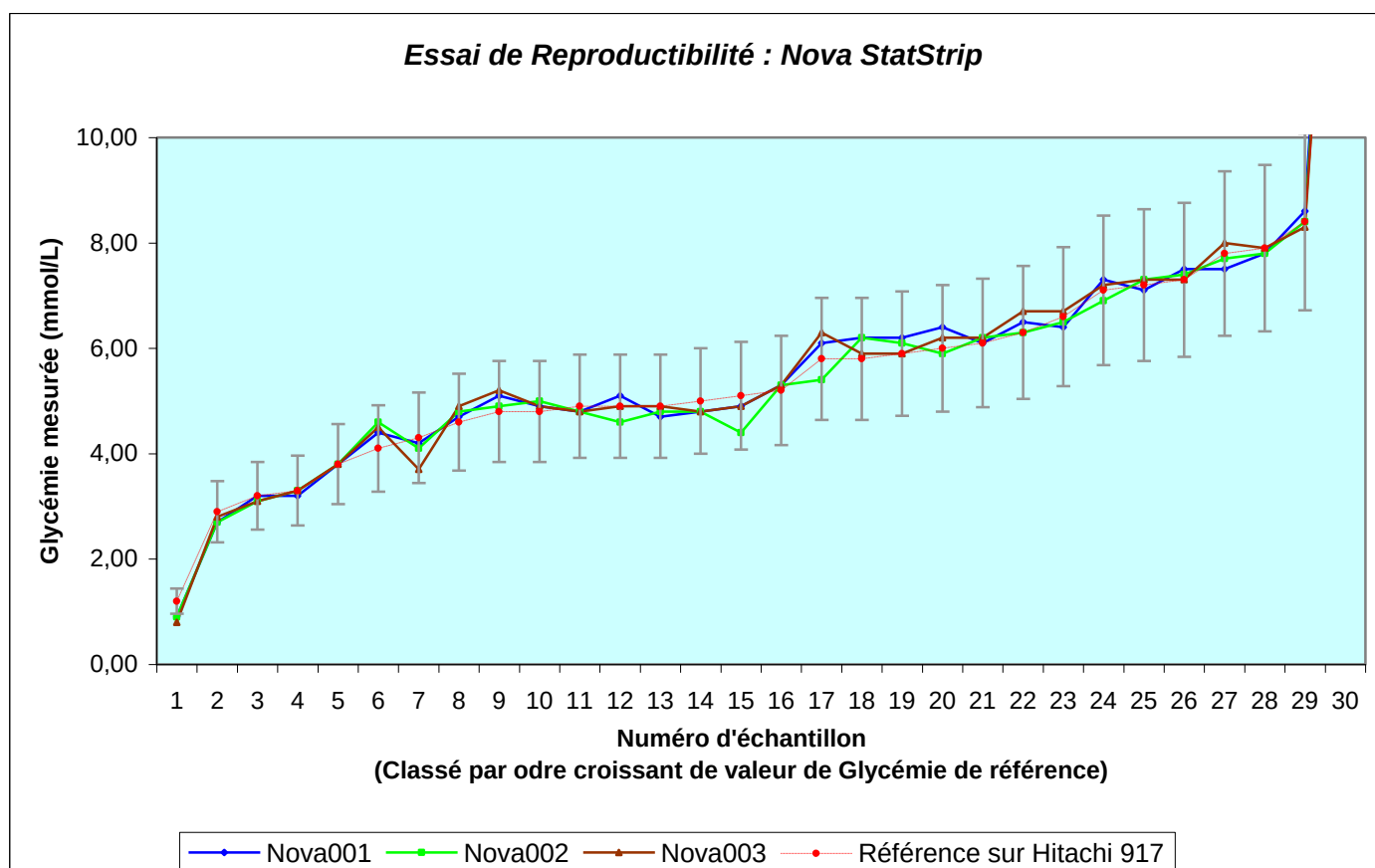
Après exclusion de l'échantillon n°30 pour optimiser la visibilité du graphique



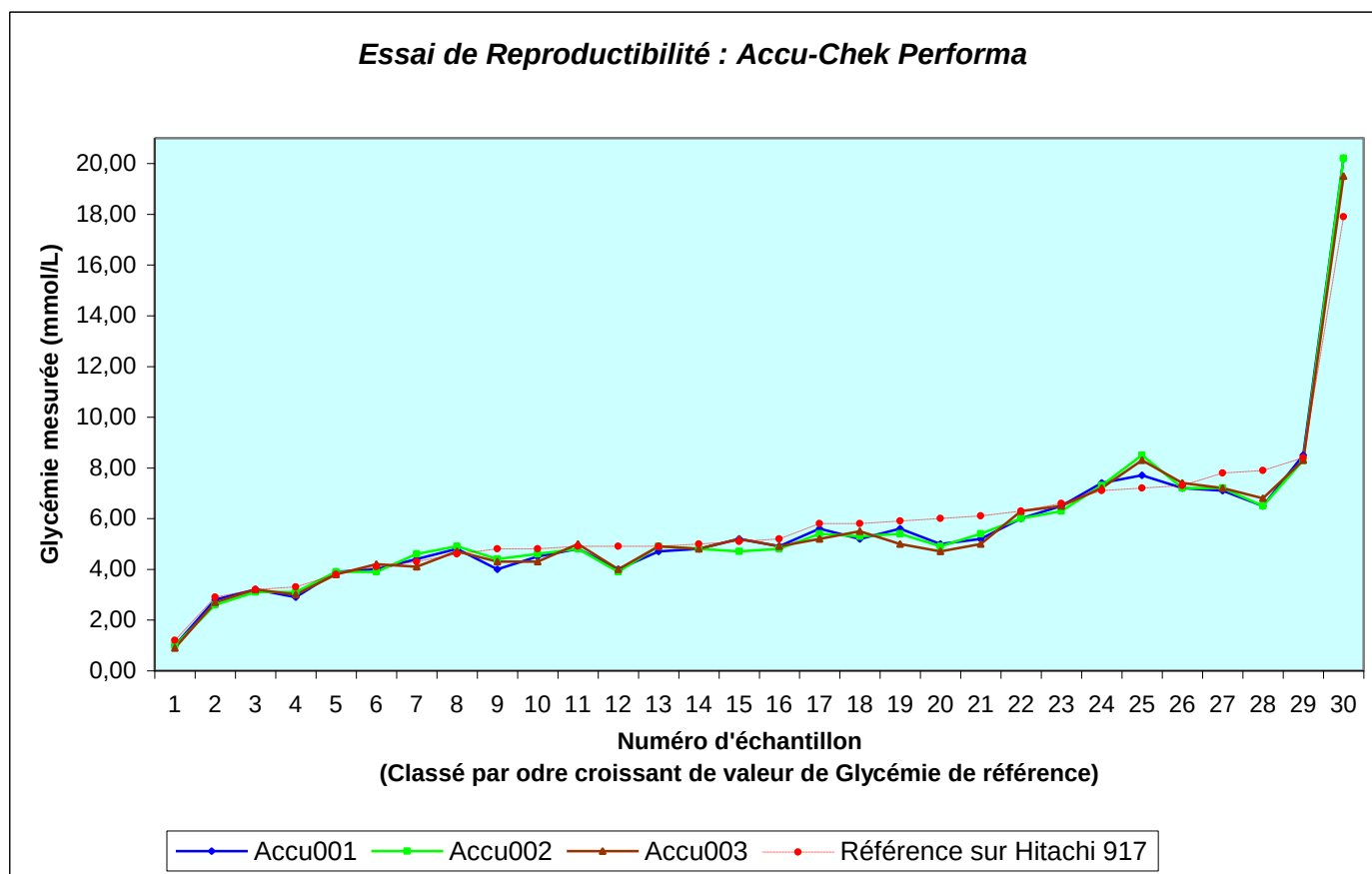
Graphique 8 : Essai de reproductibilité - Lecteurs Nova® StatStrip Xpress



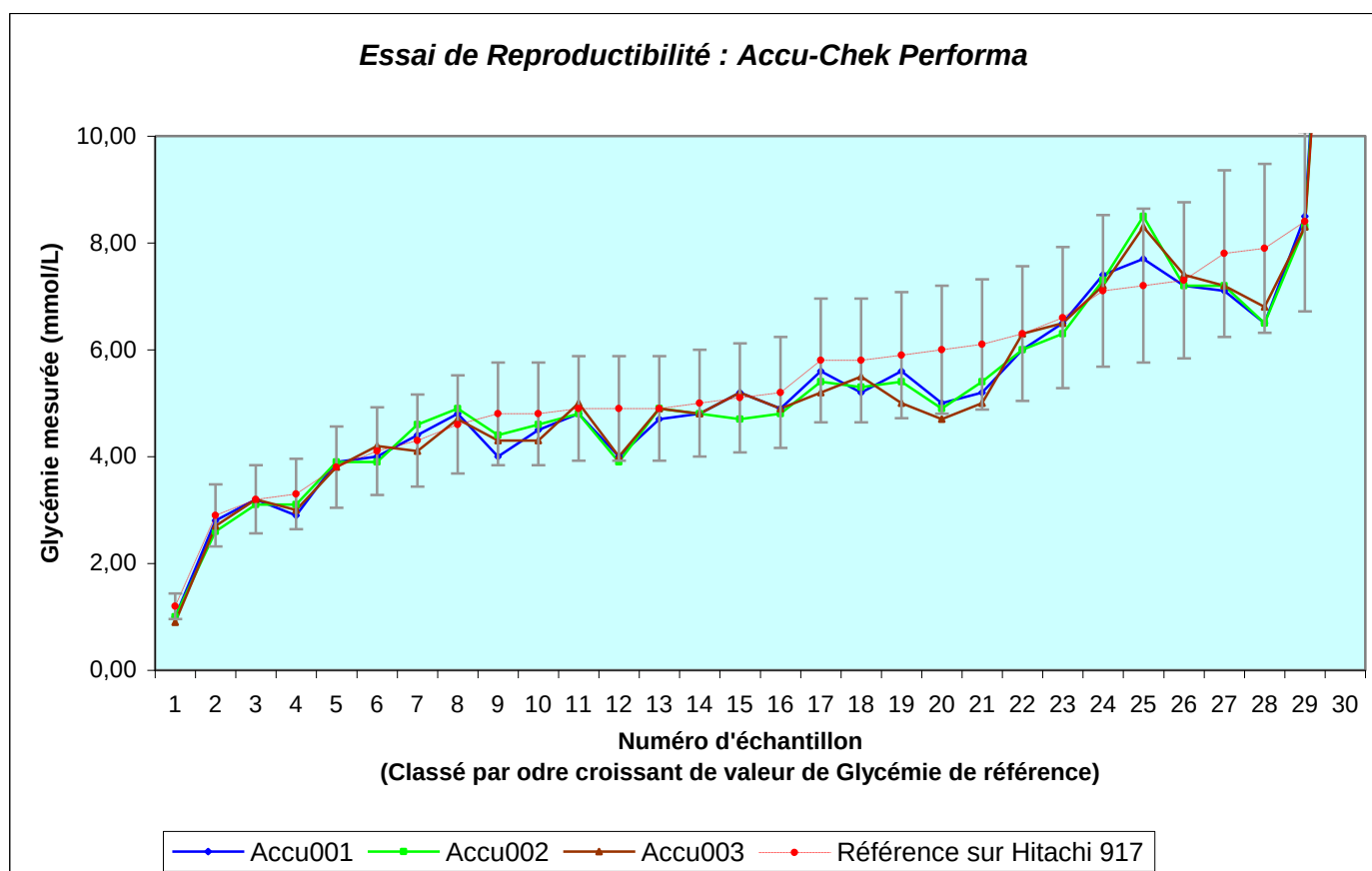
Après exclusion de l'échantillon n°30 pour optimiser la visibilité du graphique



Graphique 9 : Essai de reproductibilité - Lecteurs Accu-Chek® Performa



Après exclusion de l'échantillon n°30 pour optimiser la visibilité du graphique



L'échantillon n°30, présentant une valeur de glycémie bien supérieure aux autres, a été exclu sur le second graphique afin de réduire l'échelle des ordonnées et ainsi optimiser la visualisation. Ce second graphique comporte également une barre d'erreur de $\pm 20\%$ appliquée sur la valeur de référence (glycémie laboratoire). Elle permet de visualiser rapidement les glycémies obtenues qui sont en dehors de l'intervalle de confiance.

Pour chaque trio de lecteur de glycémie d'un même fabricant, nous pouvons remarquer la bonne reproductibilité des glycémies. Nous pouvons donc admettre qu'il n'existe pas de différence significative entre les lecteurs de glycémie de modèle identique. De plus, le quasi-totalité des valeurs se situent au sein de la zone des $\pm 20\%$. Ainsi, non seulement les lecteurs donnent des résultats reproductibles entre eux mais fournissent également des résultats exacts.

V.3.4. Conclusion :

Ces résultats ont permis d'établir, pour les lecteurs de glycémie capillaire testés, la reproductibilité et la fiabilité des appareils d'un même fabricant. Ainsi, un appareil sera considéré comme représentatif de l'ensemble des ses semblables.

V.4. Essai de Répétabilité

Le test de répétabilité permet d'étudier le résultat obtenu par mesure successive sur un même lecteur de glycémie d'un échantillon identique. Les valeurs expérimentales seront comparées à la glycémie de référence obtenue par mesure de glycémie plasmatique sur l'Hitachi 917.

Afin d'apprécier au mieux la répétitivité des mesures sur la gamme de valeurs de glycémie fréquemment rencontrée lors des analyses effectuées au laboratoire, quatre tests ont été réalisés après sélection d'échantillons datant de moins d'une heure, prélevés sur tube hépariné et nécessitant comme seul motif d'inclusion une valeur de glycémie approchant une valeur recherchée. Ainsi, les tests furent réalisés avec :

- un échantillon présentant une glycémie basse :
 - 2,7 mmol/L ➔ TEST 01,
- un échantillon présentant une glycémie proche des valeurs normales basses de glycémie :
 - 3,6 mmol/L ➔ TEST 02,
- un échantillon présentant une glycémie proche des valeurs normales hautes de glycémie :
 - 5,6 mmol/L ➔ TEST 03,

- et enfin un échantillon présentant une glycémie élevée :
 - 7,5 mmol/L ➔ TEST 04.

Les mesures sont simultanément réalisées sur les lecteurs Abbo001, Nova001 et Accu001 par passage successif des échantillons du TEST 01, TEST 02, TEST 03 et TEST 04.

V.4.1. Protocole :

L'essai consiste en la réalisation de vingt mesures successives de glycémie de chaque échantillon sanguin sur chaque lecteur de glycémie Abbo001, Nova001 et Accu001.

Compte tenu du temps nécessaire à la réalisation des vingt mesures d'un même échantillon (mise en route du lecteur après insertion de l'électrode, homogénéisation du tube de prélèvement, temps de mesure et changement d'électrode), la réalisation de l'ensemble des vingt mesures sur un lecteur est estimé à une demie heure. Or, la stabilité de la glycémie d'un tube hépariné non centrifugé conservé à température ambiante est de moins d'une heure, avec une décroissance d'environ 5% par heure d'attente avant analyse. [12] Un biais peut donc subsister si la détermination de la glycémie de référence est effectuée uniquement en fin du test. Afin de minimiser ce biais, la glycémie de l'échantillon a été déterminée en début et fin de l'essai et une moyenne des deux valeurs obtenues a servi à établir la glycémie de référence.

V.4.2. Résultats :

Tableau 9 : Essai de Répétabilité des lecteurs de Glycémie Abbott® Optium Xceed – Nova® StatStrip Xpress – Accu-Chek® Performa

<i>n = 20</i>	Abbott® Optium Xceed						Nova® StatStrip Xpress					Accu-Chek® Performa				
	Glyc Ref (mmol/L)	Moyenne (mmol/L)	Ecart type	Min (mmol/L)	Max (mmol/L)	CV%	Moyenne (mmol/L)	Ecart type	Min (mmol/L)	Max (mmol/L)	CV%	Moyenne (mmol/L)	Ecart type	Min (mmol/L)	Max (mmol/L)	CV%
Test 01	2,7	2,5	0,21	2,2	2,9	8,22%	2,6	0,08	2,4	2,7	3,00%	2,3	0,15	2,1	2,7	6,39%
Test 02	3,6	3,7	0,45	3,1	4,7	12,13%	3,4	0,25	2,9	3,8	7,37%	3,1	0,13	2,9	3,4	4,32%
Test 03	5,6	5,6	0,30	5,1	6,3	5,46%	5,3	0,21	4,9	5,7	4,02%	5,1	0,21	4,7	5,4	4,23%
Test 04	7,5	7,5	0,73	6,7	9,1	9,82%	8,0	0,21	7,6	8,3	2,69%	7,1	0,31	6,5	7,5	4,33%

Le tableau n°9 ci-dessus présente les résultats obtenus pour cet essai. Nous observons des valeurs de glycémie moyennes proches de la glycémie de référence. Les écarts types obtenus sont faibles avec un maximum de 0,73 pour l'Optium Xceed sur le test 04. Afin de s'affranchir de la valeur de la glycémie et du biais que celle-ci apporte, nous étudierons essentiellement le Coefficient de Variation CV%.

$$CV\% = \frac{\sigma}{\mu}$$

σ : Ecart type

μ : Moyenne

Nous remarquons que sur les quatre échantillons testés, l'Optium Xceed fournit le CV% le plus élevé des trois lecteurs. A l'inverse, le StatStrip Xpress donne le CV% le plus faible dans trois cas sur quatre.

A l'exception du CV% obtenu par le lecteur Abbott Optium Xceed lors du test 02 (12,13%), l'ensemble des CV% est en dessous de 10%, ce qui témoigne d'une dispersion réduite des valeurs, et de ce fait, atteste d'une bonne reproductibilité des valeurs glycémiques obtenues. Nous pouvons donc considérer que les trois lecteurs de glycémie Abbott® Optium Xceed, Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa offrent une bonne reproductibilité des mesures de glycémie, sur une plage de valeurs usuelles (2,5 – 7,5 mmol/L).

V.4.3. Conclusion :

Aux vues des résultats présentés, nous estimons qu'une mesure unique sur un échantillon sera représentative, du fait de la bonne reproductibilité de chaque lecteur. Les essais suivants seront donc réalisés avec une mesure unique de glycémie par lecteur.

V.5. Essais dans les services hospitaliers **utilisateurs**

V.5.1. Buts et Méthodes

L'objectif de l'étude est de comparer la mesure glycémique de chacun des trois lecteurs de glycémie capillaire Abbott® Optium Xceed – Nova® StatStrip Xpress – et Accu-Chek® Performa dans des conditions identiques d'utilisation (même échantillon, même moment) sur des patients.

Compte tenu du caractère limitant de la quantité de sang disponible pour chaque prélèvement, essentiellement dans les services du Réanimation-

Pédiatrie et de Maternité, l'étude a été réalisée sur trois lecteurs de glycémie capillaire : Abbott® Optium Xceed – Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa ne pouvait s'effectuer en raison du nombre limité d'appareil.

Les essais précédents ayant démontré la bonne reproductibilité et répétabilité de différents lecteurs d'un même fabricant, une mesure unique de glycémie sur un seul échantillon a été effectuée.

En parallèle des glycémies réalisées avec les trois lecteurs, le dosage par une des méthodes de référence sélectionnée (Hitachi 917, Cobas® 6000 Series et GEM 3000®, GEM 4000®, ABL 725) est effectué. Une mesure de l'hématocrite et de l'oxygène dissoute dans le sang (GEM 4000®, ABL 725) est effectuée sur le même prélèvement afin d'étudier l'impact de ces paramètres sur la mesure de glycémie. Dans la mesure du possible, les patients sous traitement médicamenteux de chaque patient sont inclus dans la recherche de traitements pouvant influencer la mesure glycémique par les lecteurs.

V.5.2. Choix des Services

Compte tenu de la multiplicité des services au sein de CHU de Nantes, il n'a pas été possible de réaliser les tests dans l'ensemble des services de soins. Les lecteurs de glycémie ont été utilisés au cours des essais comparatifs lorsqu'ils sont utilisés chez des patients ne présentant pas de facteurs pouvant influencer le risque d'interférence avec la mesure.

Un petit nombre de services dans lesquels on trouve des patients pouvant présenter un potentiel d'interaction important a donc été sélectionné pour cet essai qui a donc porté sur les lecteurs de glycémie Nova[®] StatStrip Xpress et Accu-Chek[®] Performa en comparaison du Abbott[®] Optium Xceed déjà présent dans les services du CHU.

Au final, trois services ont été retenus pour l'étude comparative des lecteurs de glycémie : les services de néonatalogie et réanimation pédiatrique – le service d'hémodialyse – et le service de maternité. Le choix de ces trois services permettait d'analyser la qualité et la fiabilité de réponse des appareils chez des patients présentant des critères physiopathologies susceptibles d'interférer avec la mesure de glycémie.

V.5.2.1. Hémodialyse

Le choix du service d'hémodialyse permet d'étudier un profil de patients adultes, diabétiques ou non, mais présentant un risque d'interaction potentiel lié à la réalisation fréquente de dialyse extracorporelle. En France, la prévalence des diabétiques parmi les hémodialisés est loin d'être négligeable et est évaluée à au moins 20 %, dont 2/3 de diabétiques de type 2. [22]

En effet, certains lecteurs de glycémie présentent une interférence à l'icodextrine utilisée lors des dialyses péritonéales. Parmi les trois lecteurs de glycémie utilisés, seul l'Accu-Chek[®] Performa est connu pour son interférence avec l'icodextrine (A l'époque des tests, les électrodes corrigeant cette interférence n'étaient pas disponibles). La finalité du test dans ce service était d'étudier la présence ou non d'interférence avec les solutés utilisés lors des protocoles de dialyse extracorporelle réalisée au sein du service d'hémodialyse du CHU de Nantes.

V.5.2.2. Réanimation Pédiatrique

Le choix d'un service de pédiatrie du l'HME (Hôpital Mère Enfant du CHU de Nantes) s'est présenté comme une évidence compte tenu des erreurs récurrentes rencontrées lors des contrôles qualités externes mensuels.

Le profil de patient étudié au service de pédiatrie était des nourrissons, pouvant présenter des glycémies des valeurs normales nécessitant une charge thérapeutique par resucrage. Un deuxième paramètre retenant les services de réanimation pédiatrique était la fiabilité de la mesure glycémique chez les patients présentant un hémocrite bas par rapport aux valeurs normales.

V.5.2.3. Maternité

Le profil type du patient du service de maternité était un nourrisson âgé de moins d'une semaine, en bonne santé apparente. Au même titre que les patients dans les services de Réanimation, les sujets étaient susceptibles de présenter des glycémies basses voir en dessous des valeurs normales permettant ainsi de tester les lecteurs de glycémie.

Cependant, contrairement aux services de réanimation pédiatrique, l'objectif principal de l'étude dans le service de maternité était d'étudier le prélèvement sanguin présentant une interférence avec le lecteur de glycémie avec risque de sous estimation de la glycémie du sujet. En effet, les nouveau-nés ont physiologiquement un hémocrite bas pendant les premiers jours de vie.

V.5.3. Protocoles

V.5.3.1. Hémodialyse

Trente échantillons sanguins ont été prélevés sur le patient hépariné via la fistule artérielle. Les patients ayant donné leur consentement ont été sélectionnés aléatoirement parmi ceux du service.

Dans les dix minutes suivant le prélèvement, la glycémie a été mesurée sur sang total par les trois lecteurs de glycémie : Optium Xceed (Abbo001), StatStrip Xpress (Nova001), Accu-Chek® Performa (Accu001), l'hématocrite et la pression en oxygène sont obtenus après passage sur l'analyseur des gaz du sang ABL 725. Le tube de sang est rapidement centrifugé (5min 3'500 tours/minute) puis analysé sur l'Hitachi 917 ou Cobas® 6000 Series afin d'obtenir la glycémie de référence qui est réalisée au maximum dans les 30 minutes suivant l'arrivée du prélèvement au laboratoire. Les valeurs de glycémie obtenues s'échelonnent sur un intervalle allant de 4,8 mmol/L à 14 mmol/L.

V.5.3.2. Réanimation Pédiatrie

L'analyse des échantillons disponibles dans les services de Réanimation Pédiatrique s'effectuait au détour des prises de sang programmées par le service lui-même. Après passage de l'échantillon sur l'un des deux automates de biochimie délocalisé au sein du service (GEM 4000® ou GEM 3000®), le surplus du prélèvement – capillaire ou seringue issu de prélèvement sur cathéters centraux ou périphériques – était utilisé pour effectuer une mesure unique sur chacun des lecteurs de glycémie utilisés pour les essais (Optium Xceed (Abbo001), StatStrip Xpress (Nova001), Accu-Chek® Performa (Accu001)). Les résultats de glycémie indiqués par les lecteurs de glycémie étaient ainsi comparés à ceux délivrés par le GEM 4000® ou GEM 3000®, ces deux derniers fournissant également les mesures de la pO₂ et de l'hématocrite.

V.5.3.3. Maternité

Après accord avec le service de maternité, trente échantillons sanguins provenant de nourrisson étaient prélevés au détour de bilans infectieux de naissance et acheminés sur cône hépariné au laboratoire de biochimie le plus rapidement possible. A la réception des échantillons, une analyse des gaz du sang est réalisée sur l'ABL 725 du plateau technique. Le restant de l'échantillon de sang total est utilisé en partie pour une mesure de glycémie sur chacun des lecteurs Optium Xceed (Abbo001), StatStrip Xpress (Nova001) et Accu-Chek® Performa (Accu001). Enfin,

le cône est centrifugé pendant 5 minutes à 3'500 tours/minute puis analysé sur l'Hitachi 917 ou Cobas® 6000 Series afin d'obtenir la glycémie de référence qui est réalisée au maximum dans les 30 minutes suivant l'arrivée du prélèvement au laboratoire de Biochimie Générale.

V.5.4. Ethique

Cette étude a été menée dans un respect pour le patient. Dans tous les cas, le principe de respect de principe a été établi entre les responsables de chacun des services (Chefs de services et cadres de services). Pour les services de Maternité, Pédiatrie toutes les analyses d'urgence effectuées sur le restant de prélèvement ont été effectuées par le personnel médical du-dit service. En aucun cas un nouveau prélèvement sanguin dans le service n'a été effectué. Chaque prélèvement est accompagné de données concernant les traitements en cours ou autres renseignements pour l'étude sont liés à l'échantillon. Concernant les prélèvements de patients du service d'hémodialyse, on ne retrouve que des personnes ayant réalisé après obtention du consentement de chaque patient. La réalisation de la circulation extracorporelle de destination du dialyseur, il n'y a pas de prélèvement supplémentaire pour le patient.

V.5.5. Résultats

V.5.5.1. Introduction

Les résultats obtenus sont présentés selon la méthodologie utilisée au sein du laboratoire de biochimie générale du CHU de Nantes. Deux interprétations sont majoritairement employées :

- *Une interprétation numérique :*

Lors du contrôle de qualité externe mensuel, les résultats obtenus sont hiérarchisés en trois catégories :

- RA : Résultat Acceptable : Glycémie lecteur / Glycémie Laboratoire comprise dans les +/- 20%
- RC : Recontrôle Conseillé : Glycémie lecteur / Glycémie Laboratoire comprise entre +/- 20% et +/- 30%
- RI : Recontrôle Impératif : Glycémie lecteur / Glycémie Laboratoire supérieur à +/-30%

Ces normes d'erreur font référence à l'évaluation clinique des systèmes d'auto surveillance de la glycémie menée par Clarke & al., ainsi que les évaluations de l'HAS, qui considèrent comme acceptable une différence de 20 % entre les valeurs des lecteurs et celle du système de référence. [17] [20] [31]

- *Une interprétation graphique*

L'interprétation graphique permet d'estimer aisément l'exactitude des mesures réalisées en fonction des paramètres choisis :

- Visualisation de la répartition des mesures et de l'exactitude des résultats rendus par les lecteurs de glycémie par rapport à la glycémie de référence. La présence de la « droite zéro » (0% d'erreur entre la glycémie fournie par le lecteur de glycémie et celle obtenue par la méthode de référence) indique la valeur optimale attendue, permettant d'obtenir la corrélation exacte entre la valeur de référence et celle fournie par le lecteur de glycémie. Les deux droites +20% (+20% d'erreur entre la glycémie fournie par le lecteur de glycémie et celle obtenue par la méthode de référence) et -20% (-20% d'erreur entre la glycémie fournie par le lecteur de glycémie et celle obtenue par la méthode de référence) facilite cette interprétation graphique en déterminant l'intervalle de tolérance à l'erreur.

- Appréciation de la dispersion des mesures
- La tendance générale de la glycémie par le lecteur lui-même par la droite de régression.

Pour chaque série de mesure est déterminée la tendance linéaire caractérisée par les paramètres : l'équation de la droite et le coefficient de corrélation.

V.5.5.2. Analyse globale

V.5.5.2.1. Paramètres de l'analyse

Glycémie de référence

Glycémie de référence

V.5.5.2.1.1. Hémodialyse

En hémodialyse, 30 échantillons sont analysés par patient.
Population Cible : Adultes diabétiques en hémodialyse régulière.

Interactions Recherchées : Aux interactions recherchées.

Intervalle des glycémies mesurées : 14,0 mmol/L

TABLEAU : CF ANNEXE 1 d'Hémodialyse

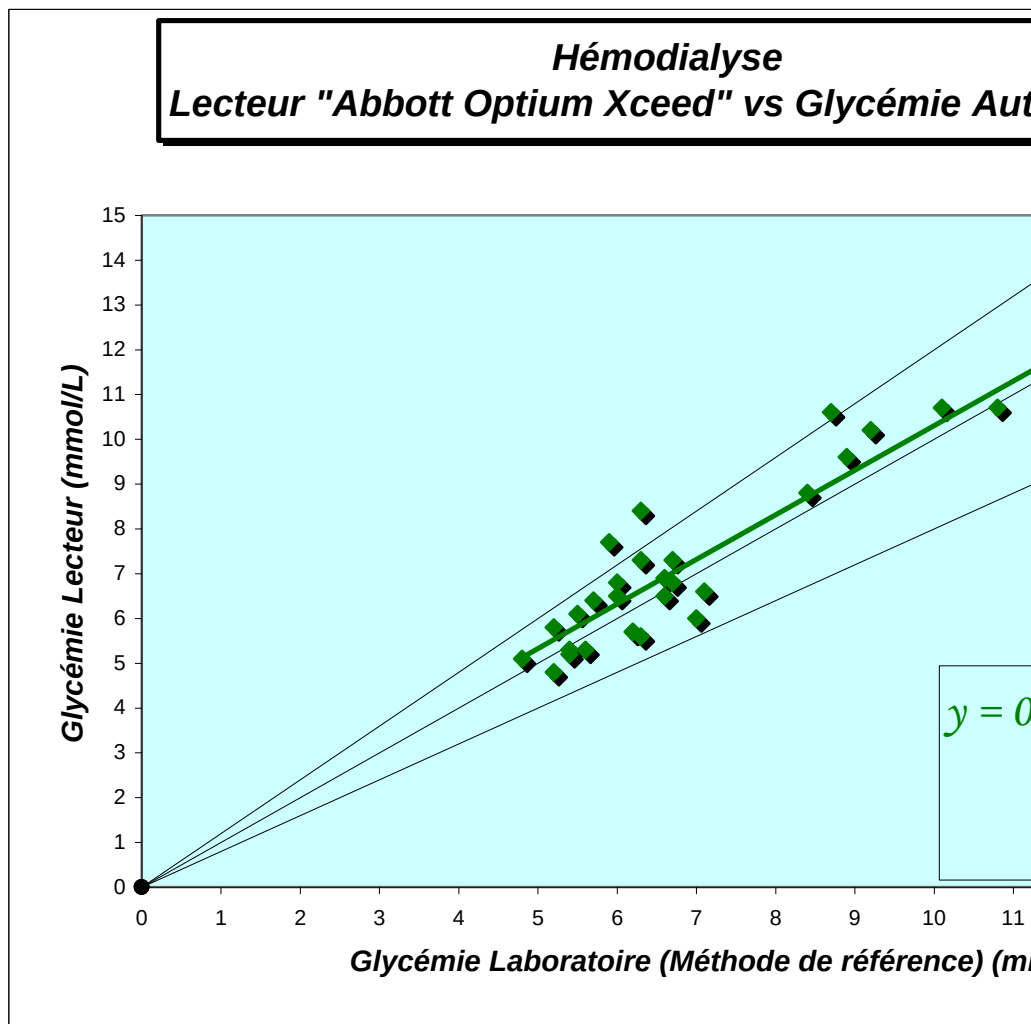
V.5.5.2.1.1.1. Hémodialyse

Les résultats sont présentés sous forme de points avec en abscisses la glycémie de référence (exprimée en mmol/L) et en ordonnées la glycémie mesurée (exprimée en mmol/L). Sur des graphiques, une « droite de référence » permet de visualiser les valeurs optimales de la glycémie : « droite +20% » et « droite -20% ».

d'erreur admissible en fonction du niveau de glycémie mesurée.

Les trois graphiques ci-dessous représentent les résultats obtenus pour chacun des lecteurs dans le service d'hémodialyse du CHU de Nantes.

Graphique 10 : Lecteur Abbott® Optium Xceed – Résultats Hémodialyse

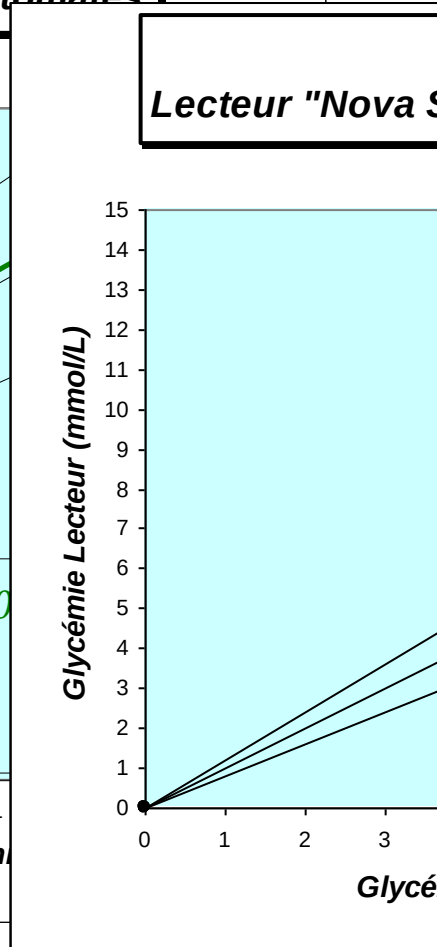


Pour le lecteur Abbott® Optium Xceed, nous remarquons deux zones de résultats distinctes :

- En dessous de 8 mmol/L, nous avons approximativement autant de glycémies au dessus et en dessous de la droite de référence (Droite Zéro), avec deux glycémies supérieures à +20%.
- Pour les glycémies supérieures à 8 mmol/L, la tendance est plus prononcée vers une surestimation. Seule une glycémie au-delà des +20% est observée.

La droite de régression appliquée aux valeurs, avec une pente proche de 1, est ordonnée à l'origine de 0,3. La tendance générale à la surestimation sur l'ensemble des valeurs. La corrélation de 0,943 est correcte.

Graphique 11 : Lecteur Nova® StatStrip – Résultats Hémodialyse



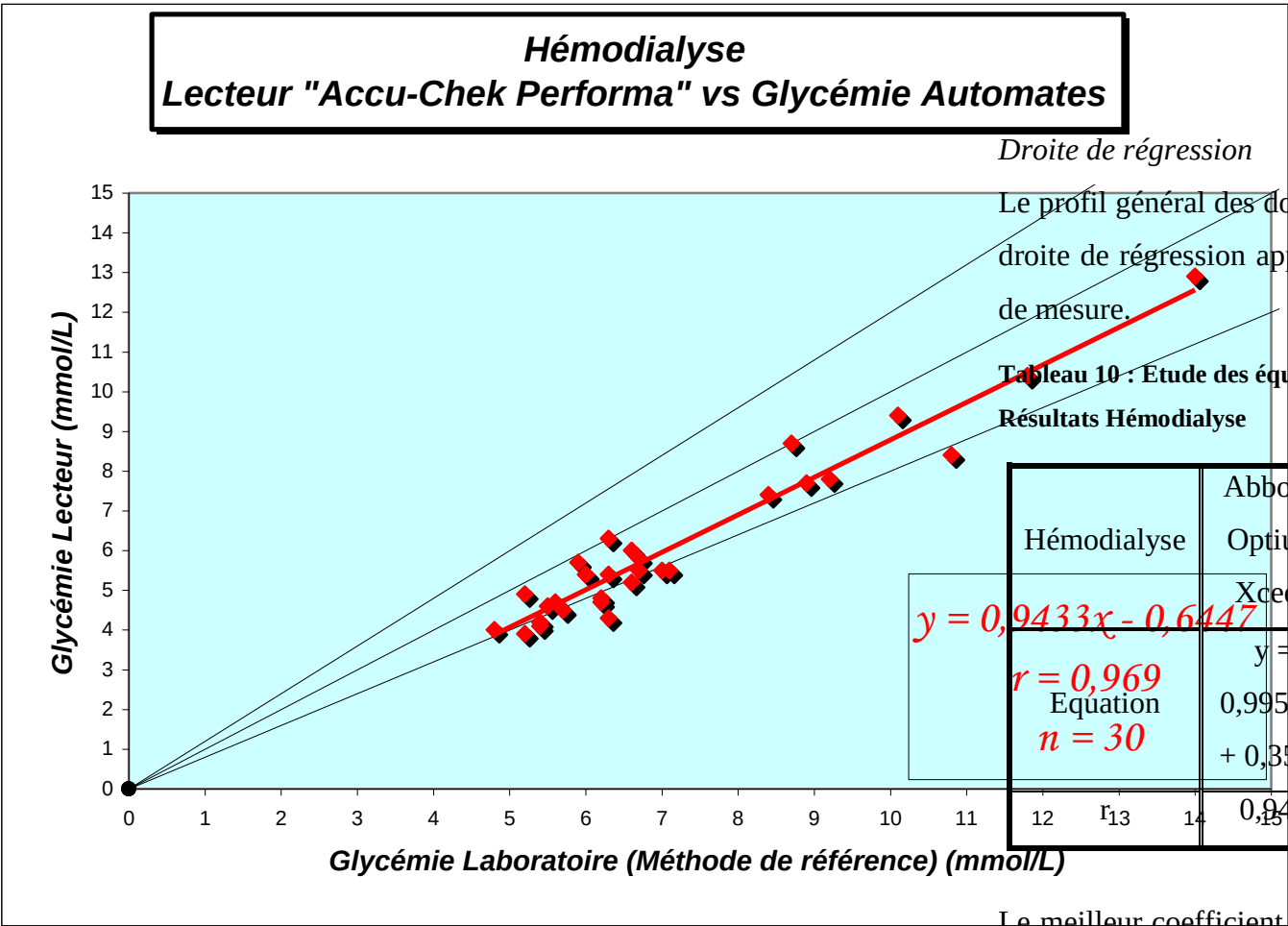
Pour le lecteur Nova® StatStrip, les résultats obtenus sont regroupés autour de la droite de référence. Aucun résultat ne se situe au-dessus de +20%.

De manière générale, nous remarquons deux zones de résultats distinctes. En dessous de 8 mmol/L, les résultats sont situés au-dessous de la droite de référence. Au-dessus de 8 mmol/L, une tendance inverse est observée pour des glycémies supérieures à +20%.

8 mmol/L avec une tendance à obtenir des mesures légèrement au dessus de la droite de référence.

Le profil de la droite de régression est proche de la droite de référence. Le point d'intersection entre les deux droites est situé vers les 7-8 mmol/L. La pente de 1,0607 indique une légère inclinaison qui se visualise sur le graphique par une tendance à obtenir des résultats légèrement sous-estimés en dessous de ces valeurs et légèrement surestimés au-delà. Le coefficient de corrélation de 0,988 est très acceptable.

Graphique 12 : Lecteur Accu-Chek® Performa - Résultats Hémodialyse



Pour l'Accu-Chek® Performa, nous obtenons un profil avec une sous-estimation globale des valeurs de glycémie sur l'ensemble des mesures effectuées. De nombreuses valeurs sont présentes au-delà des -20%, essentiellement pour des glycémies en dessous de 8 mmol/L.

Cette tendance à sous-estimation est visible sur la droite de régression qui, avec une pente de 0,9433, est en dessous de la droite de référence mais une ordonnée à l'origine de -0,6147 indique une sous-estimation sur l'ensemble des valeurs de glycémie mesurée sur cette série. Le coefficient de corrélation de 0,969 est acceptable.

Le meilleur coefficient de corrélation est obtenu avec le lecteur Nova® StatStrip Xpress avec un "r" = 0,988, puis un "r" de 0,969 pour l'Accu-Chek® Performa. Bien que le plus faible coefficient de corrélation soit obtenu avec l'Abbott® Optium Xceed reste correct. Pour l'Optium Xceed et le StatStrip Xpress, les droites de régression obtenues sont très proches de la droite de référence.

proches les une des autres, mais présentent un meilleur ajustement que celle obtenues avec l'Accu-Chek® Performa.

Conclusion sur l'analyse Graphique

Nous pouvons remarquer que la dispersion des glycémies obtenues avec les lecteurs Abbott® Optium Xceed et Accu-Chek® Performa est plus important que celle des glycémies du lecteur Nova® StatStrip Xpress qui présente un profil plus condensé. Ce dernier est également le seul à ne fournir aucun résultat au-delà des +/- 20% d'erreur par rapport à la glycémie de référence.

L'application de la droite de régression sur chacune des séries de mesures permet d'apprécier l'écart général vis-à-vis de la « droite zéro » et d'obtenir le coefficient de corrélation. Le Nova® StatStrip présente sur cette série le meilleur coefficient de corrélation et un ajustement proche de la droite de référence.

RC	3%
RI	7%
Erreur par sous estimation de la glycémie	0%
Erreur par sur estimation de la glycémie	10% (Erreur Max : 3)

Fiabilité :

Le lecteur de glycémie Nova® StatStrip Xpress permet de retrouver pour l'ensemble des glycémies mesurées comprises entre +/- 20% par rapport à la glycémie de référence. Pour l'Optium Xceed, 10% des glycémies étaient présentes au-delà de l'erreur admise.

Sur ce service, l'Accu-Chek® Performa présente un fort taux de résultats non acceptables : 37% des mesures dépassent les 20% d'erreur.

Répartition des erreurs

Toutes les glycémies obtenues avec le Nova® StatStrip Xpress sont comprises entre +/- 20%.

L'ensemble des glycémies non acceptables pour l'Optium Xceed est lié à une surestimation de la glycémie, dépassant les 30% d'erreur (erreur maximale à +31%).

L'Accu-Chek® Performa présente un fort taux de résultats non acceptables : 37% des glycémies non acceptables.

Ses 37% des glycémies non acceptables sont liées à une sous estimation de la glycémie.

37% d'erreur par rapport à la valeur de référence, seuls 3% d'entre elles sont comprises entre les 20% d'erreur (erreur maximale à -31%).

partie comprise entre les 20% d'erreur par rapport à la glycémie de référence.

V.5.5.2.1.1.2. Analyse détaillée des résultats

Le tableau ci-dessus présente les résultats obtenus lors des tests réalisés dans le service d'hémodialyse.

Tableau 11 : Résultats des mesures glycémiques dans le service d'Hémodialyse

n = 30	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu-Chek® Performa
Résultats Acceptables	90%	100%	63%
Résultats hors des +/- 20%	10%	0%	37%

V.5.5.2.1.1.3. Conclusion sur les résultats d'hémodialyse

Ne fournissant aucun résultat de glycémie au-delà des limites de tolérance, un profil condensé et le meilleur coefficient de corrélation, le Nova® StatStrip Xpress semble le plus fiable sur cette série de mesure réalisée au sein du service d'hémodialyse. Il ne semble donc pas y avoir d'interférence majeure dans ce service aboutissant à des résultats erronés.

L'Optium Xceed présente une tendance générale proche du Nova® StatStrip mais le coefficient de corrélation est le plus faible des trois appareils analysés. De plus, la dispersion importante des erreurs s'ajoute à la présence d'un pourcentage non négligeable d'erreur au-delà des +/- 30% d'erreur par rapport à la référence (7%).

Enfin, l'Accu-Chek® Performa se présente comme le moins fiable sur cette série avec 37% de mesures au-delà des +/-20% d'écart admis, avec une tendance générale sous-estimant la glycémie réelle.

V.5.5.2.1.2. Réanimation Pédiatrique

En Réanimation Pédiatrique, 33 échantillons ont été étudiés.

Population Cible : Nourrisson avec hémocrite bas.

Interactions Recherchées : Pas d'interaction spécifique recherchée.

Intervalle des glycémies mesurées : 2,1 mmol/L à 11,4 mmol/L

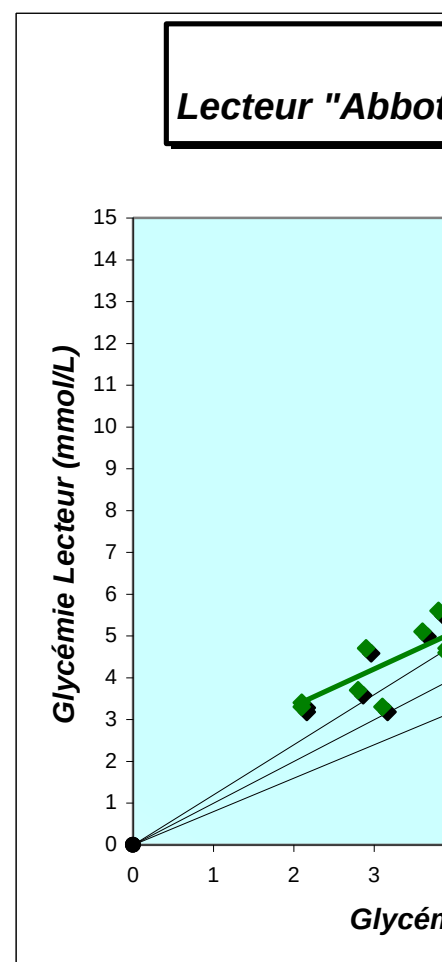
TABLEAU : CF ANNEXE « Résultats Service de Réanimation Pédiatrique »

V.5.5.2.1.2.1. Représentation Graphique

Les résultats sont présentés sous forme de nuages de points avec en abscisses la glycémie mesurée selon la méthode de référence (exprimé en mmol/L) et en ordonnées la glycémie mesurée par les lecteurs de glycémie capillaire (exprimé en mmol/L). Sur chacun des graphiques, une « droite Zéro » permet de visualiser les valeurs optimales, et deux « droite +20% » et « droite -20% » indiquent l'intervalle d'erreur admissible en fonction du niveau de glycémie mesurée.

Les trois graphiques ci-dessous présentent les résultats obtenus pour chacun des lecteurs de glycémie capillaire au service d'hémodialyse du CHU de Bordeaux.

**Graphique 13 : Lecteur Abbott® Optium Xceed
Réanimation Pédiatrique**



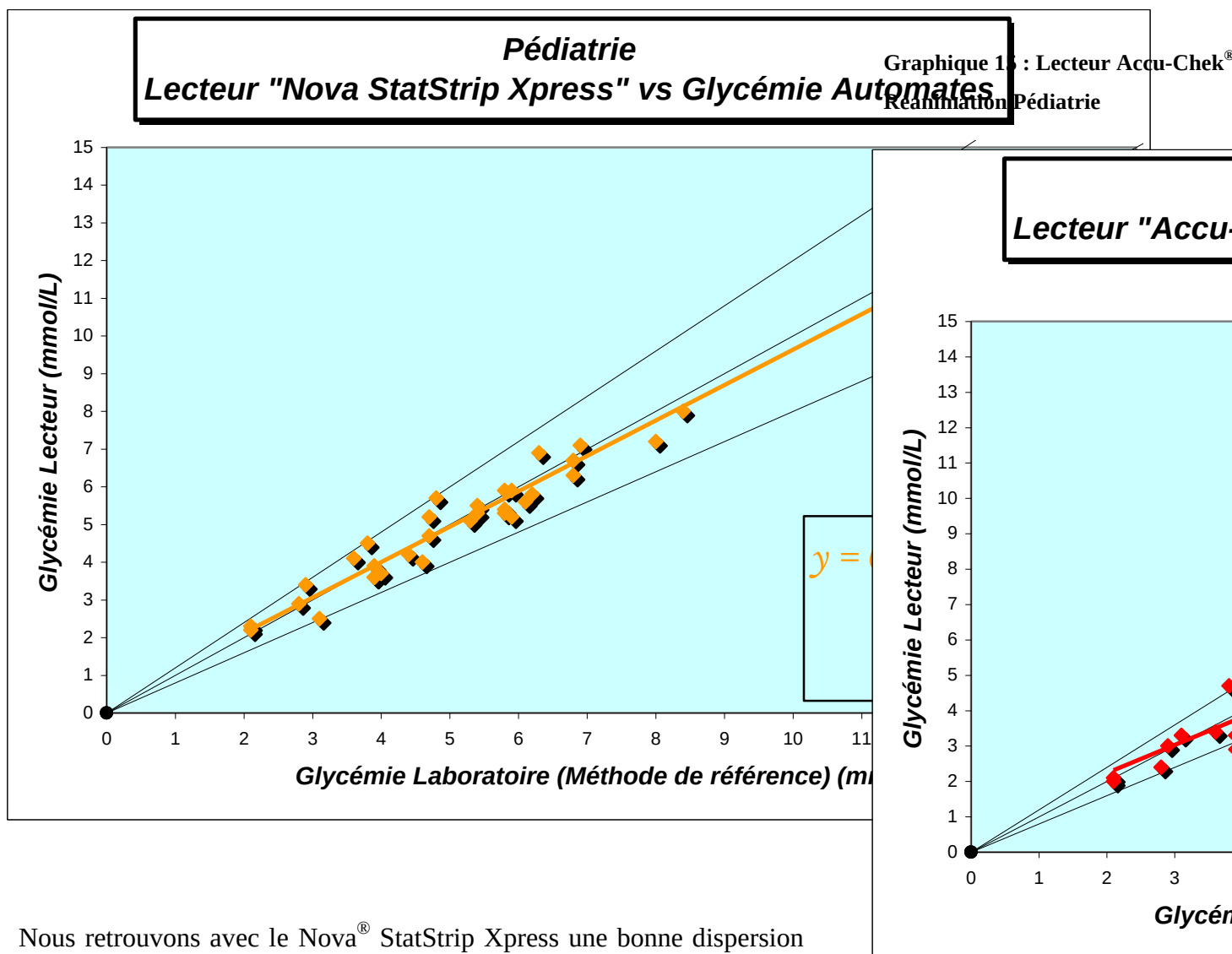
Pour les glycémies mesurées au service de Réanimation Pédiatrique, le lecteur Abbott® Optium Xceed présente une nette surestimation de la glycémie, particulièrement pour les valeurs basses de glycémie (entre 2 et 4 mmol/L) avec des nombreuses mesures au-delà des +20% d'erreur. Dans les valeurs hautes (au-dessus de 4 mmol/L), les glycémies sont également surestimées, avec des valeurs au-delà des +/-20%.

Malgré la surestimation globale, une valeur de glycémie est retrouvée au-delà des -20% d'erreur pour une glycémie de référence proche de 6 mmol/L.

La droite de régression appliquée à cette série de mesure montre nettement cette surestimation avec une pente à 0,88 mais une ordonnée à l'origine de 1,55. Le coefficient de corrélation de 0,884 est nettement inférieur à celui obtenu avec les autres lecteurs.

La droite de régression montre une légère sous-estimation, surtout pour les valeurs hautes. La corrélation est de 0,975.

Graphique 14 : Lecteur Nova® StatStrip Xpress – Résultats Réanimation Pédiatrie



Nous retrouvons avec le Nova® StatStrip Xpress une bonne dispersion des mesures de part et d'autre de la droite de référence. Aucun résultat n'est observé au-delà des +/-20% vis-à-vis de la glycémie de référence.

La tendance globale pour l'Accu-Chek® Performa est la sous-estimation des glycémies avec quelques résultats dépassant les -20% d'erreur. La sous-estimation est d'autant plus marquée que les valeurs de glycémie tendent vers les valeurs hautes.

La droite de régression affiche clairement cette sous-estimation. La pente de 0,7917 est éloignée de la valeur idéale de 1. La droite est donc fortement inclinée par rapport à la droite de référence d'où cette tendance à l'accentuation de la sous estimation dans les valeurs hautes de glycémie.

Le coefficient de corrélation – de 0,924 – est quant à lui moyen mais encore acceptable.

Droite de corrélation

Le profil général des données est obtenu à l'aide de la courbe de tendance appliquée sur chacune des séries de mesure.

Tableau 12 : Etude des équations des droites de régression – Résultats Réanimation – Pédiatrique

Réa-Ped	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu- Chek® Performa
Equation	y = 0,8865 x + 1,5473	y = 0,9392 x + 0,2432	y = 0,7917 x + 0,6551
r	0,884	0,975	0,924

Le meilleur coefficient de corrélation est obtenu par le lecteur Nova® StatStrip Xpress avec une valeur de "r" = 0,975. Pour l'Accu-Chek® Performa, ce coefficient est plus faible avec un "r" de 0,924 et celui

obtenu avec l'Optium Xceed seulement un "r" de 0,884.

Le Nova® StatStrip présente le coefficient de corrélation le plus proche de 1 (0,9392) ainsi que la plus faible ordonnée à l'origine (0,2432), ce qui indique le meilleur ajustement par rapport à la droite de référence sur cette série.

Conclusion sur l'analyse Graphique

La dispersion des valeurs obtenues avec le lecteur Abbott® Optium Xceed et Accu-Chek® Performa est plus importante que celle des valeurs obtenues avec le lecteur Nova® StatStrip Xpress, ce qui est plus condensé. Ce dernier est éliminé car il ne peut présenter aucun résultat au-delà de la limite de mesure par rapport à la glycémie de référence. L'application de la droite de régression sur les trois séries de mesures permet de constater le meilleur ajustement général vis-à-vis de la « droite de référence » par le coefficient de corrélation. Le lecteur Nova® StatStrip Xpress présente sur cette série le meilleur ajustement par rapport à la droite de référence.

V.5.5.2.1.2.2. Analyse détaillée des résultats

Le tableau ci-dessus présente les résultats obtenus lors des tests réalisés dans le service de Réanimation Pédiatrique.

Tableau 13 : Résultats des mesures glycémiques dans le service de Réanimation – Pédiatrique

n = 33	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu-Chek® Performa
Résultats Acceptables	48%	100%	85%
Résultats hors des +/- 20%	52%	0%	15%
RC	15%	0%	15%
RI	36%	0%	0%
Erreur par sous estimation de la glycémie	3% (Erreur Max : -25,86%)	0%	12% (Erreur Max : -25,64%)
Erreur par sur estimation de la glycémie	49% (Erreur Max : 62,07%)	0%	3% (Erreur Max : 23,68%)

Fiabilité :

Pour la série de mesure effectuée sur les prélèvements issus des services de Réanimation Pédiatrique de l'HME (Hôpital Mère Enfant) du CHU de Nantes, les glycémies obtenues avec le Nova® StatStrip Xpress sont dans tous les cas comprises dans les +/-20% de tolérance vis-à-vis de la glycémie de laboratoire.

Sur les 33 patients étudiés, l'Accu-Chek® Performa fournit une glycémie au-delà des +/-20% de tolérance par rapport à la glycémie de référence dans 15% des cas.

Avec moins de la moitié des résultats acceptables, l'Optium Xceed du laboratoire Abbott® semble le moins précis sur l'ensemble des trente trois prélèvements effectués au sein de ce service.

Répartition des erreurs

Toutes les glycémies obtenues avec le Nova® StatStrip Xpress sont comprises dans l'intervalle de tolérance.

L'intégralité des erreurs obtenues avec le lecteur Accu-Chek® Performa sont comprises dans la zone des 20 à 30% d'erreur, avec dans 4/5 des

cas une sous-estimation de la glycémie, et dans 1/5 des cas une sur-estimation. Ces erreurs représentent 15% des résultats, et les autres restent cependant proches de la valeur de référence, puisque l'erreur maximale par rapport à la glycémie de référence est de -25,64%.

Le lecteur Abbott® Optium Xceed présente un grand taux d'erreur sur cette série de résultats, d'entre elles, à savoir plus du tiers des résultats situés au-delà des 30% d'erreur par rapport à la référence. Dans 94% des cas de résultats rendus, le résultat rendu est surestimé par rapport à la glycémie de référence, avec une erreur maximale de 62,07%. Un écart de 62% est relevé pour un résultat obtenu par le lecteur Abbott® Optium Xceed, alors que la valeur obtenue (méthode de référence) était de 4,2 mmol/L.

Il faut noter que cet écart conséquent n'est pas isolé, en effet, 24% des mesures sont comprises entre 30% d'erreur, et 9% au-delà des 50% d'erreur par rapport à la valeur de référence. L'erreur de sous-estimation est, quant à elle, représentée par 12% des résultats.

V.5.5.2.1.2.3.

L'Optium Xceed, avec seulement 48% de résultats acceptables, 36% des mesures sont comprises entre 30% par rapport à la glycémie de référence. Le coefficient de corrélation le plus faible est de 0,74, la tendance générale reflète une sous-estimation de la glycémie au-delà des 20% d'erreur par rapport à la glycémie de référence (basses (en dessous de 4mmol/L) mesurées lors du test), ne peut pas être considérée comme fiable.

comme fiable au sein de ce service. Le risque de surestimation de la glycémie peut être lourd de conséquence pour ce type de sujet. A noter que l'existence d'un nombre non négligeable d'erreurs par surestimation de la valeur de référence (24% au-delà des +40% d'écart et 9% au-delà des +50% d'écart) entraîne un risque important de non détection d'hypoglycémie. Ce problème est d'autant plus grave que les sujets étudiés sur cette série sont des nourrissons issus d'un service de Réanimation Pédiatrique. Les conséquences d'une hypoglycémie peuvent avoir des répercussions délétères si elles ne sont pas détectées.

L'Accu-Chek® Performa affiche quant à lui 85% de résultats acceptables et des résultats erronés dans 15% de cas ne dépassant pas un maximum de -25,64% d'erreur. Le profil général est plutôt condensé avec un écart type des erreurs de 0,13. La tendance observée par la courbe de tendance montre que le lecteur est d'autant plus précis pour les valeurs comprises dans la zone des 2mmol/L à 6mmol/L, valeurs physiologiques généralement observées chez les nourrissons.

Enfin, le Nova® StatStrip, avec 100% des résultats acceptables semble le plus fiable des trois lecteurs pour les tests réalisés sur ces services. La courbe de tendance, donnant un coefficient de corrélation de 0,975, est quasi superposable à la courbe de droite zéro malgré sa légère inclinaison. La faible dispersion des mesures est un gage de fiabilité.

V.5.5.2.1.3. Maternité

En maternité, 32 échantillons ont été étudiés.

Population Cible : Nourrissons sains, hématoците élevé

Interactions Recherchées : Pas d'interaction spécifique recherchée.

Intervalle des glycémies mesurées : 1,7 mmol/L à 7,5 mmol/L

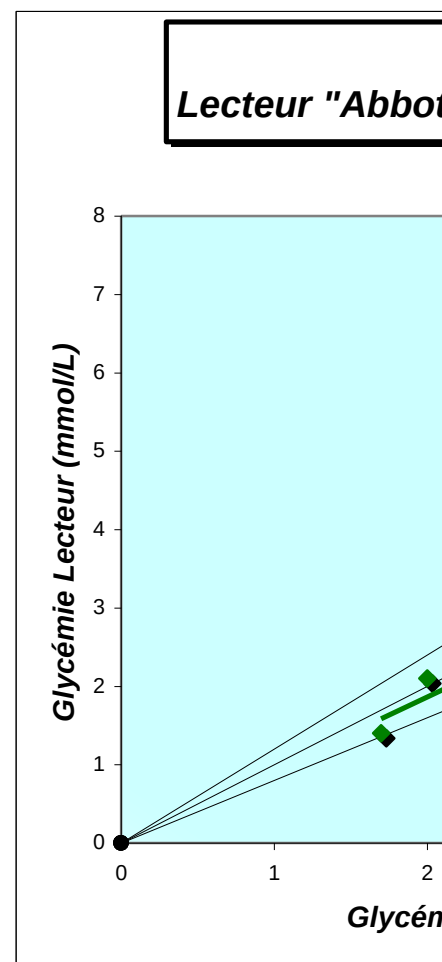
TABLEAU : CF ANNEXE « Résultats Service de Maternité »

V.5.5.2.1.3.1. Représentation Graphique

Les résultats sont présentés sous la forme de points avec en abscisses la glycémie mesurée par la méthode de référence (exprimée en mmol/L) et en ordonnées la glycémie mesurée par le lecteur. Les trois graphiques ci-dessous visualisent les valeurs optimales de la glycémie capillaire (exprimée en mmol/L) : la « droite +20% » et « droite -20% ». La zone d'erreur admissible en fonction de la glycémie mesurée.

Les trois graphiques ci-dessous visualisent les valeurs optimales de la glycémie capillaire (exprimée en mmol/L) : la « droite +20% » et « droite -20% ». La zone d'erreur admissible en fonction de la glycémie mesurée.

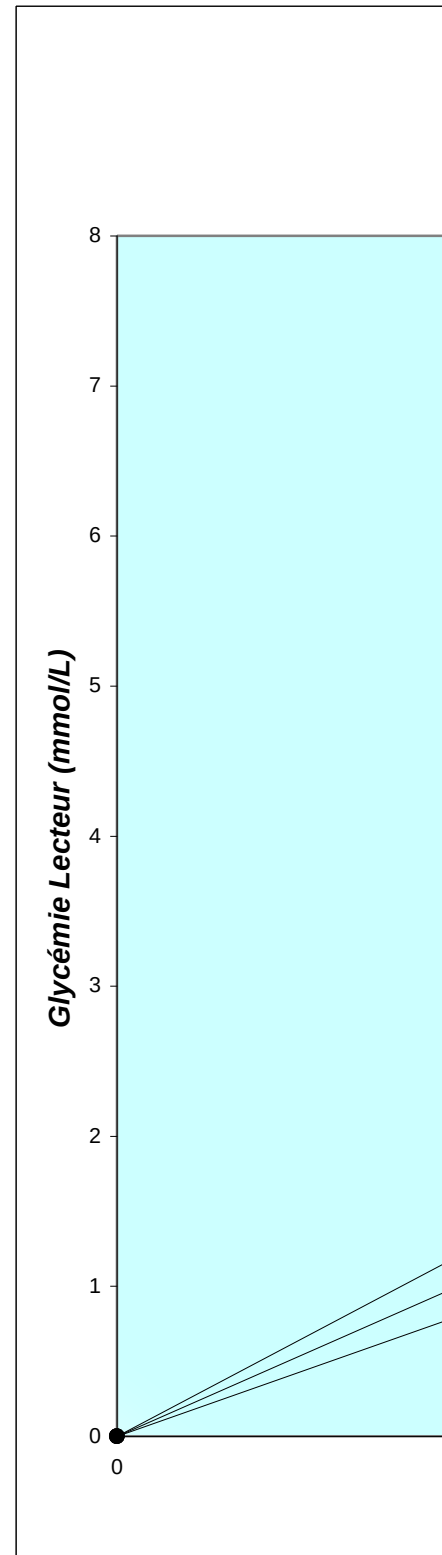
Graphique 16 : Lecteur Abbott® O
Maternité



L'Optium Xceed tend globalement à sous estimer les valeurs de glycémie sur ce service de maternité. Toutes les mesures présentes en dehors des 20% de tolérance vis-à-vis de la glycémie de référence sont dans la zone au-delà des -20% d'erreur.

La droite de régression affirme cette tendance qui est retrouvée sur l'ensemble de la plage de glycémie étudiée dans ce service. Le coefficient de variation de 0,947 est bon.

**Graphique 17 : Lecteur Nova® Stat
Maternité**



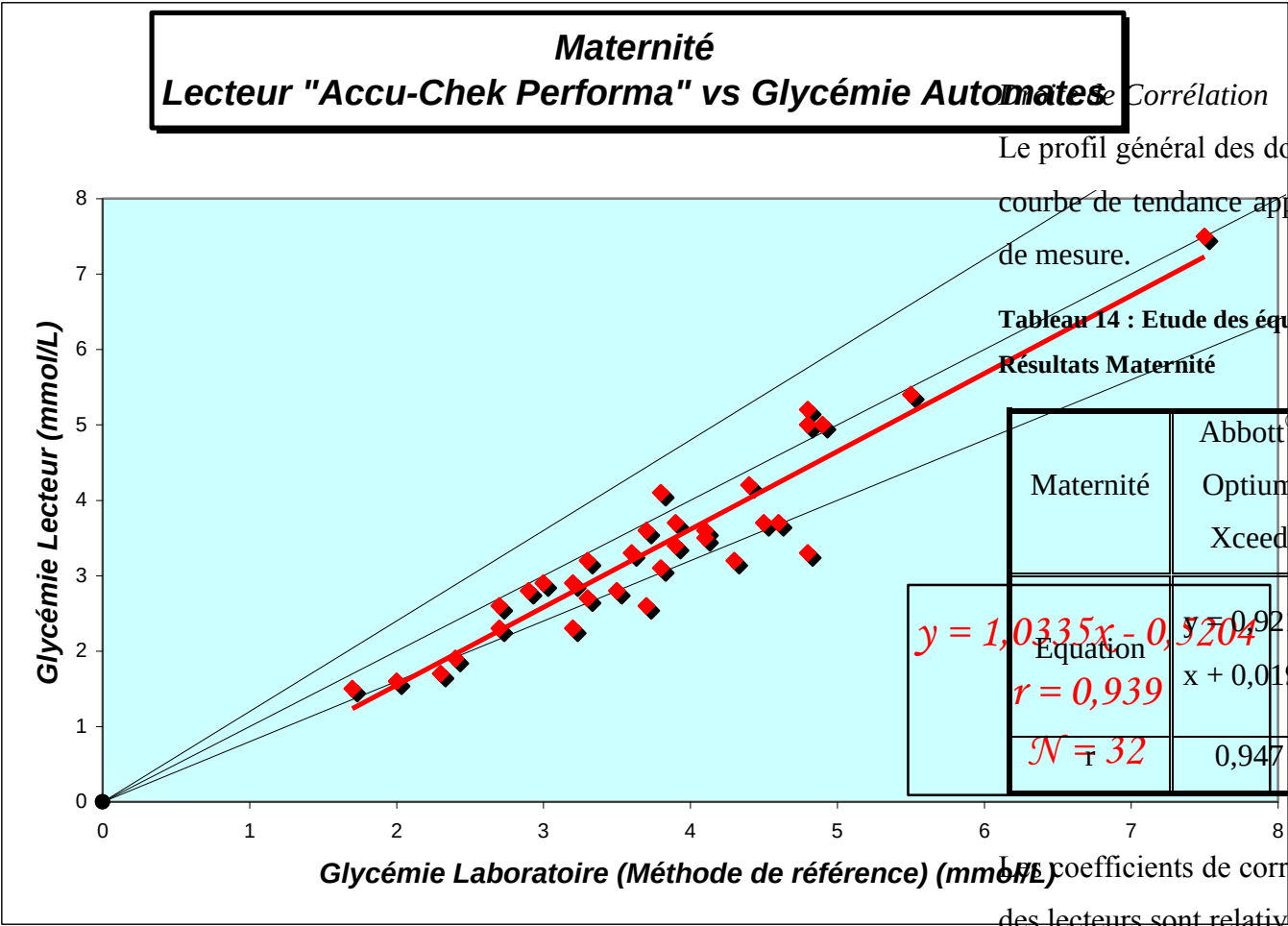
Pour le lecteur Nova® Stat, nous remarquons deux zones distinctes :

- Pour des valeurs basses de glycémie (en dessous de 4 mmol/L), les valeurs obtenues sont essentiellement situées en dessous de la glycémie de référence.
- Pour les glycémies supérieures à 4 mmol/L, la tendance est plus prononcée vers une surestimation.

Les quatre valeurs de glycémie situées hors de la zone des +/-20%, sont toutes à -20%.

La droite de régression, avec une pente à 1,15 mais une ordonnée à l'origine de -0,61, témoigne de la tendance proche de la droite de référence. Le coefficient de corrélation de 0,939 est correct.

Graphique 18 : Lecteur Accu-Chek® Performa – Résultats Maternité



La tendance globale observée avec l'Accu-Chek® Performa est une sous-estimation générale quelle que soit la valeur de la glycémie. Les

valeurs situées hors de la zone des +/-20%, sont toutes à -20%.

Ici encore, la pente de la droite de régression est de 1,03 mais l'ordonnée à l'origine est de -0,52, ce qui témoigne de cette tendance de sous-estimation.

Chaque droite de régression présentant un profil distinct mais relativement proche, la comparaison n'est pas réalisable même si elle obtenue avec l'Accu-Chek® Performa semble légèrement plus exacte par rapport aux deux autres lecteurs.

Conclusion sur l'analyse Graphique

Les représentations graphiques ne permettent pas de distinguer un lecteur plus fiable que les autres entre les lecteurs Abbott® Optium Xceed, Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa.

L'application de la courbe de régression sur chacune des séries de mesures permet d'apprécier l'écart général vis-à-vis de la « droite zéro » et d'obtenir le coefficient de corrélation. L'Optium Xceed présente sur cette série le meilleur coefficient de corrélation.

Résultats hors des +/- 20%	9%
RC	9%
RI	0%
Erreur par sous estimation de la glycémie	9% (Erreur Max : -27,59%)
Erreur par sur estimation de la glycémie	0%

Fiabilité :

Pour la série de mesure effectuée dans le service de Maternité de l'HME (Hôpital de Maternité) du CHU de Nantes, le lecteur d'Optium Xceed présente le meilleur taux d'erreurs acceptables avec 91% de résultats acceptables dans la zone de glycémie de référence. Les lecteurs Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa affichent respectivement 88% et 81% de résultats acceptables sur 32 mesures effectuées sur les patients du service Maternité.

Répartition des erreurs

Ne présentant que 9% de mesures non acceptables, exclusivement par sous estimation de la glycémie réelle, l'Optium Xceed présente le meilleur taux de Résultats Acceptables sur cette série de mesures avec une erreur maximale de -27,59%.

Pour l'Accu-Chek® performa, les erreurs sont essentiellement présentes dans la zone de glycémie de référence (16%) alors que 3% des mesures sont non acceptables (Erreur Max : -31,75%), l'Optium Xceed étant lié à une sous estimation de la glycémie.

V.5.5.2.1.3.2. Analyse détaillée des résultats

Le tableau ci-dessus présente les résultats obtenus lors des tests réalisés dans le service de Maternité.

Tableau 15 : Résultats des mesures glycémiques dans le service de Maternité

n = 32	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu-Chek® Performa
Résultats Acceptables	91%	88%	81%

taux de résultats non acceptables au-delà des 30% avec un total de 6% de mesures comprises entre les 30 et 33,33% (Erreur Max : -33,33%). L'ensemble des écarts supérieurs aux limites admises est cependant regroupé dans la zone des -20% à -33%, indiquant une sous-estimation des résultats fournis.

V.5.5.2.1.3.3. Conclusion sur les Résultats de Maternité

Les résultats obtenus sont relativement similaires. L'Optium Xceed semble le plus performant sur la série de mesures réalisée au sein du service de Maternité avec un taux de réponse acceptable supérieur aux autres lecteurs et une droite de régression présentant le meilleur coefficient de corrélation et un profil proche de la droite zéro.

Légèrement en retrait concernant la performance montrée par l'ensemble des résultats, le Nova[®] StatStrip Xpress et Accu-Chek[®] Performa de Roche[®] ont chacun leur défaut et ne peuvent être départagés sur ce service. Ils restent cependant relativement fiables malgré quelques résultats erronés.

V.5.5.2.1.4. Conclusion Générale sur les Résultats des Trois Services

A partir des données recueillies sur les trois services d'Hémodialyse, de Réanimation-Pédiatrique et de Maternité, nous observons que les trois lecteurs Abbott[®] Optium Xceed, Nova[®] StatStrip Xpress et Accu-Chek[®] Performa présentent des performances analytiques différentes.

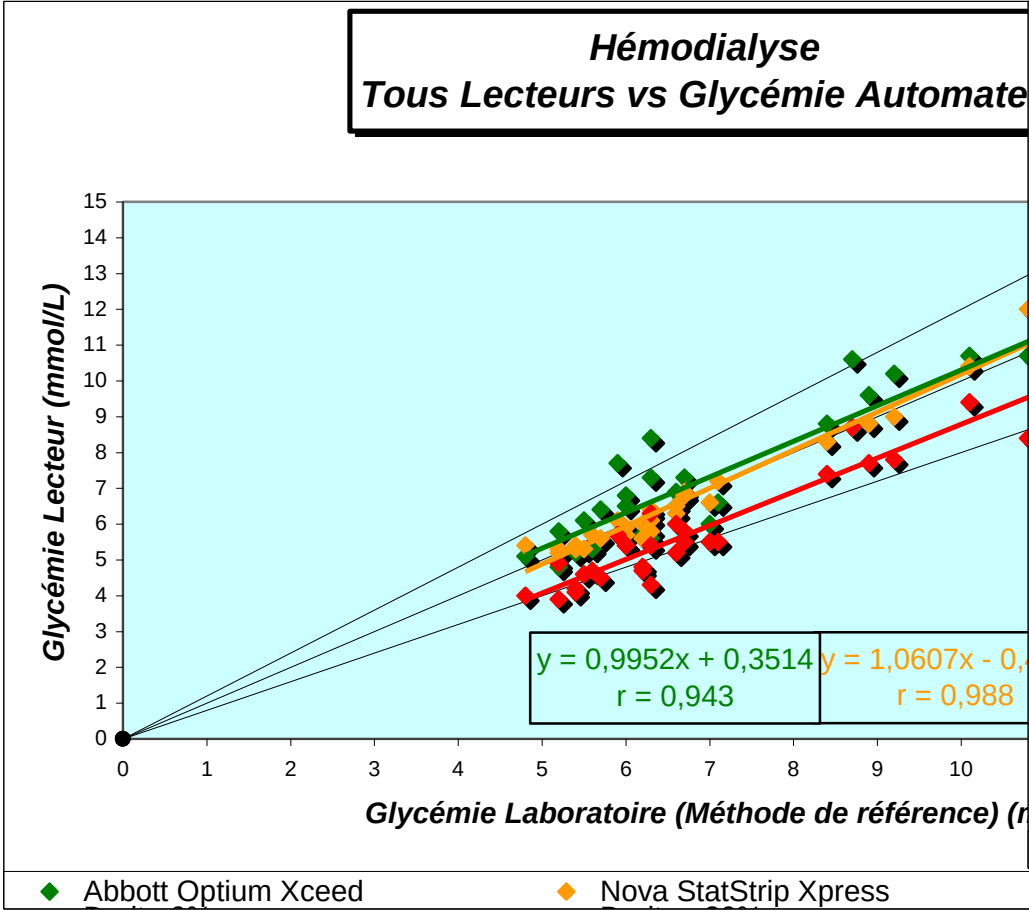
L'Optium Xceed, fiable dans les services de Maternité et d'Hémodialyse, se montre beaucoup moins performant en Réanimation-Pédiatrique. Le pourcentage élevé d'erreurs, les écarts importants sur un pourcentage non négligeable de mesure, et la tendance à la surestimation des résultats de glycémie rend compte des limites qu'apportent les lecteurs de glycémie capillaire quant au dosage de la glycémie au lit du malade et le risque lié à l'obtention d'une mesure erronée via les conséquences sur la prise en charge thérapeutique. Malgré la tendance à la surestimation en Réanimation Pédiatrie, les glycémies observées au sein des autres services sont variables, avec une sous estimation relevée en Maternité et une tendance moyennement

surestimée pour l'hémodialyse. Il n'est donc pas possible de définir une tendance unique pour celle-ci varie selon le profil de patients. Le Nova[®] StatStrip Xpress, qui présente une fiabilité de 100% sur les services de Réanimation Pédiatrique, mais des résultats acceptables en Maternité, présente des résultats légèrement supérieurs à la glycémie de référence. Cependant, la glycémie générale observée est stable pour les services avec des profils tangents à la « droite zéro ». L'Accu-Chek[®] Performa, avec un taux de 85% et 81 % de résultats acceptables sur les services d'Hémodialyse, de Réanimation-Pédiatrique et de Maternité, présente le profil le plus stable d'un service à l'autre. La glycémie relevée est celle de référence, essentiellement pour le service de Réanimation-Pédiatrique. Cependant, les conséquences cliniques de la glycémie sont, à cours et long terme, délétères que la surestimation gl

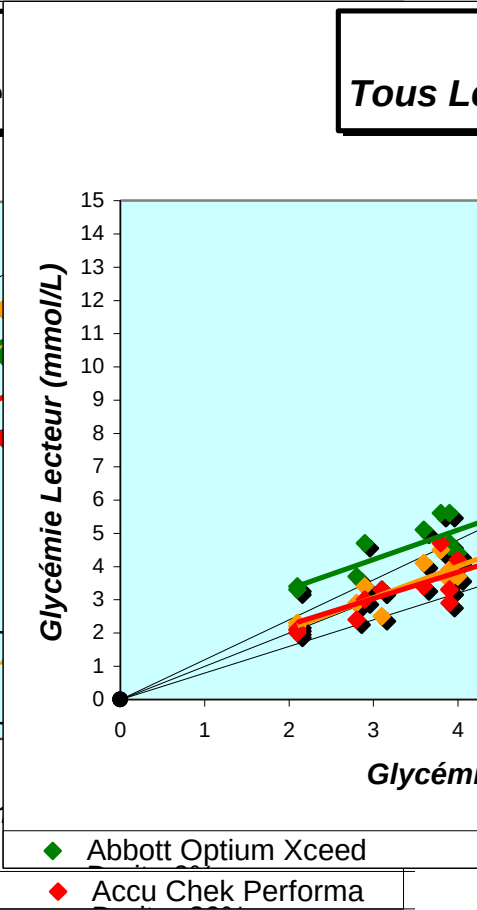
Synthèse sur les trois services

Une synthèse graphique du comportement de chacun des lecteurs au sein des services permet de visualiser rapidement les performances des lecteurs par services.

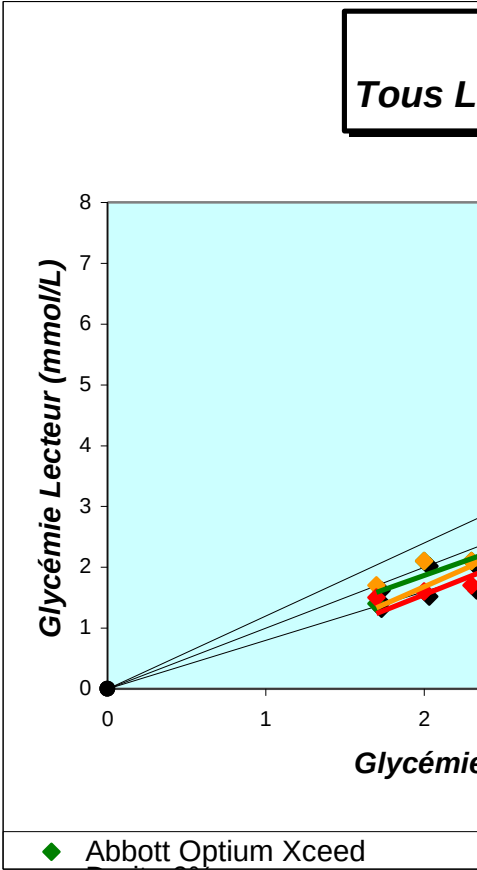
Graphique 19 : Tous les lecteurs - H



Graphique 20 : Tous les lecteurs – Réanimation Pédiatrique



Graphique 21 : Tous les lecteurs – M



Après analyse de ces trois graphiques, il semble qu'il y ait moins de différences entre les lecteurs dans le service de Maternité par rapport aux deux autres services. En effet, en hémodialyse et en Réanimation Pédiatrique, chaque lecteur à un profil plus marqué et individualisé par rapport aux autres lecteurs.

V.5.5.2.1.5. Résultats Généraux

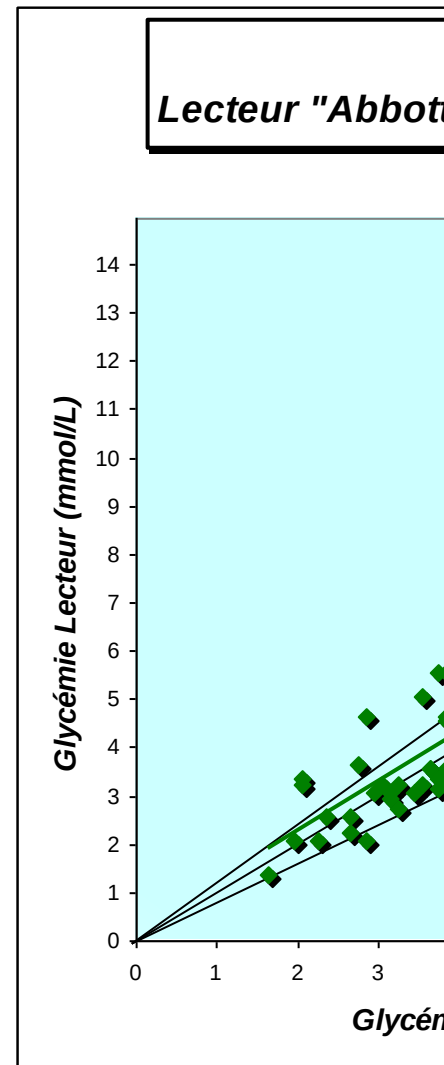
L'ensemble des résultats obtenus pour les trois services étudiés, estimés comme représentatifs de la majorité des sujets potentiels du CHU de Nantes, ont été réunis pour approximer le comportement général de chacun des lecteurs de glycémie dans les conditions réelles d'une utilisation quotidienne.

V.5.5.2.1.5.1. Représentation Graphique

Les trois premiers graphiques ci-dessous représentent, pour chacun des lecteurs, la synthèse des résultats obtenus sur les 95 échantillons prélevés dans les services d'Hémodialyse (Hôtel Dieu), de Réanimation Pédiatrique et Maternité de l'HME (Hôpital Mère Enfant) du CHU de Nantes.

Les résultats sont présentés sous forme de nuages de points avec en abscisse la glycémie mesurée selon la méthode de référence (exprimé en mmol/L) et en ordonnée, la glycémie mesurée par les analyseurs de glycémie capillaire (exprimé en mmol/L). Sur chacun des graphiques, une « droite Zéro » permet de visualiser les valeurs optimales, et deux « droite +20% » et « droite -20% » indiquent l'intervalle d'erreur admissible en fonction du niveau de glycémie mesurée.

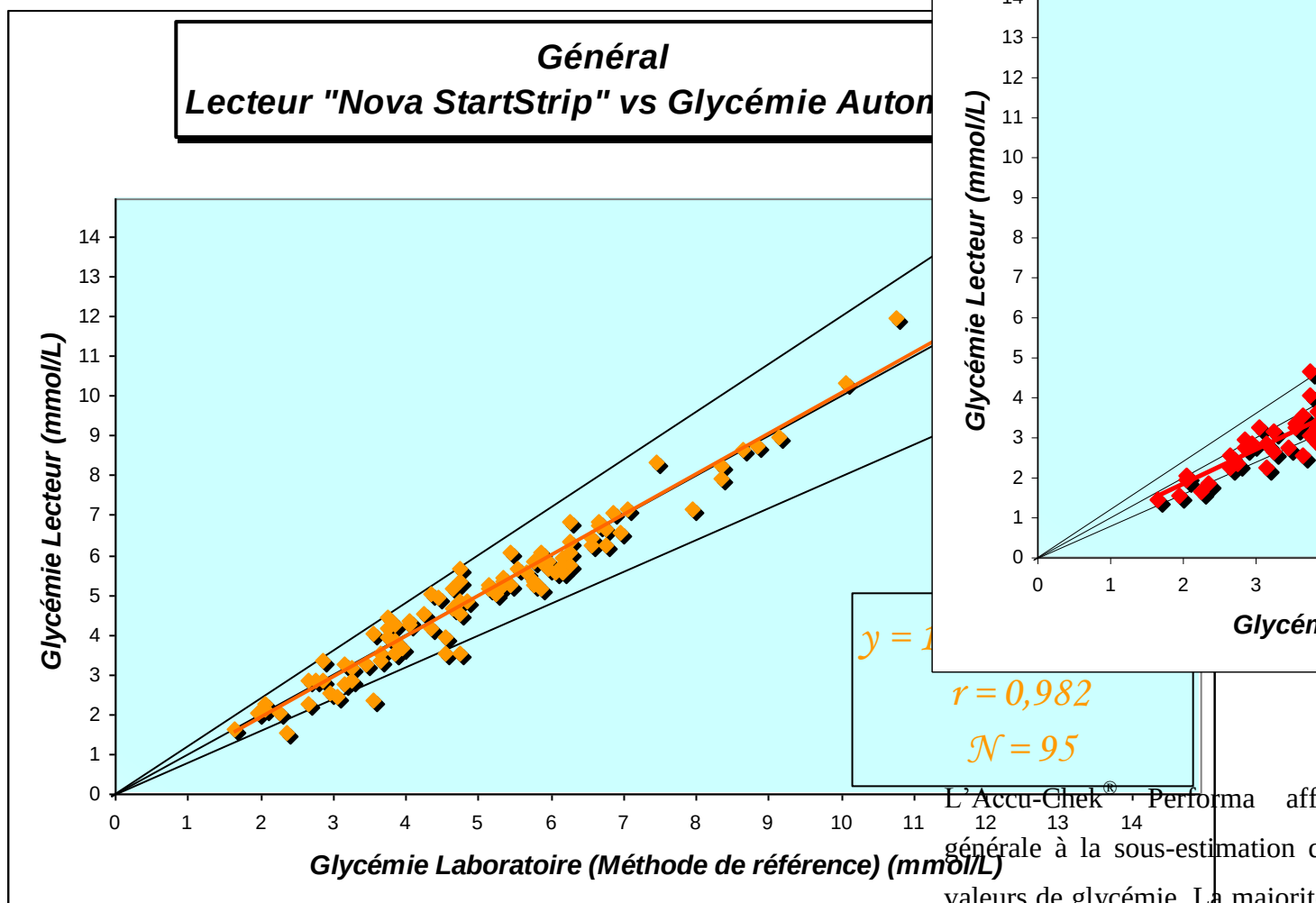
**Graphique 22 : Lecteur Abbott® Op
Généraux**



Les mesures sont dispersées de part et d'autre de la droite de corrélation, mais la majorité des mesures au-delà des 20% d'erreur sont situées dans la zone de surestimation, même si elles sont également présentes dans la zone de sous-estimation, essentiellement dans les valeurs inférieures (en dessous de 6 mmol/L).

La droite de corrélation appliquée aux 95 mesures réalisées avec l'Op Généraux montre une tendance générale à la surestimation des glycémies quelle que soit sa valeur. La corrélation de 0,933 est acceptable.

Graphique 23 : Lecteur Nova® StatStrip – Résultats Généraux



Le profil du Nova® StatStrip Xpress présente des mesures très regroupées autour de la droite de référence. Quatre erreurs sont présentes dans la zone des -20%, toutes regroupées en dessous de 5 mmol/L.

La droite de corrélation est pratiquement superposable à la droite de référence malgré une légère inclinaison (coefficient directeur de 1,023). Le coefficient de 0,982 est bon.

L'Accu-Chek® Performa affiche une sous-estimation générale à la sous-estimation des valeurs de glycémie. La majorité des 20% sont situées dans la zone de +20% d'erreur. Les mesures présentant une erreur de +20% sont essentiellement regroupées en dessous de 5 mmol/L.

Performa son profil est exclu
estimation de la glycémie.

Droite de corrélation

Le profil général des données est obtenu à l'aide de la courbe de tendance appliquée sur chacune des séries de mesure. La tendance ainsi obtenue est statistiquement plus pertinente que celles obtenues pour chacun des trois services car elle repose sur un nombre de mesures plus élevées, à savoir 95 mesures par lecteur de glycémie étudié. Cependant, elle synthétise les mesures et ne laisse pas transparaître les influences des paramètres variables d'un service à l'autre.

En considérant que l'ensemble des 95 échantillons obtenus est représentatif de la population fréquemment rencontré au sein du CHU de Nantes, la tendance obtenue reflète donc le comportement général de chaque appareil dans les conditions d'utilisation quotidienne.

V.5.5.2.1.5.2.

Tableau 16 : Etude des équations des droites de régression – Résultats Généraux

Maternité	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu- Chek® Performa
Equation	$y = 1,0204x + 0,2301$	$y = 1,0232x - 0,1658$	$y = 0,8592x - 0,1390$
r	0,933	0,982	0,958

Le meilleur coefficient de corrélation obtenu par le lecteur Nova® StatStrip Xpress avec une valeur de "r" = 0,982. Pour l'Accu-Chek Performa, ce coefficient est plus faible avec un "r" de 0,958. Le plus bas obtenu avec l'Optium Xceed est le plus bas avec seulement un "r" de 0,933.

La courbe de régression du Nova® StatStrip Xpress, quasi superposable à la droite de référence, est la meilleure des trois lecteurs. Cependant, l'Optium Xceed tend à la surestimation, quant à l'Accu-Chek

Tableau n°17 : Synthèse des résultats des comparaisons des services confondus (Paramètre glycémie de référence)

Tableau 17 : Synthèse des résultats des comparaisons des services confondus obtenues au sein des trois services d'urgence : Réanimation Pédiatrique - Maternité

n = 95	Abbott® Optium Xceed	
Résultat Acceptable	76%	
Résultat hors des +/- 20%	24%	
RC	9%	
RI	14%	
Erreur de sous estimation	4%	
Erreur de sur estimation	(Erreur Max : -27,59%)	

sur estimation de la glycémie	20% (Erreur Max : 62,07%)	0%	1% (Erreur Max : 23,68%)
-------------------------------	------------------------------	----	-----------------------------

Fiabilité :

Pour les séries de mesures effectuées au sein des trois services du CHU de Nantes (Hémodialyse, Réanimation Pédiatrique et Maternité), le lecteur de glycémie Nova[®] StatStrip Xpress présente le meilleur taux de résultats acceptables avec un score de 96%. Les lecteurs Abbott[®] Optium Xceed et Accu-Chek[®] Performa sont quant à eux respectivement à 76% et 77%.

Répartition des erreurs

Les 4% d'erreurs observées avec le Nova[®] StatStrip Xpress sont à des erreurs par sous estimation de la glycémie ; 2% au-delà du seuil des -30% d'erreurs mais sans excéder les -33,33% d'erreurs.

Malgré des pourcentages d'erreurs proches pour l'Optium Xceed et l'Accu-Chek[®] Performa, le profil et la répartition de celles-ci sont néanmoins disparates d'un lecteur à l'autre. En effet, sur les 24% de résultats non acceptables obtenus par l'Optium Xceed, 14% sont situées au-delà du seuil des 30%, avec un écart maximum mesuré à 60 % par rapport à la valeur réelle. Le Performa, quant à lui, ne présente que 1% de valeurs erronées supérieures au seuil des 30% avec un écart maximum observé à -31,75%. De plus, la disparité est également constatée sur la tendance générale du l'Optium Xceed qui tend à surestimer la glycémie du sujet (20% des cas contre 4% d'erreurs sous estimées) alors que l'Accu-Chek[®] Performa présente la tendance inverse, avec 22% d'erreurs sous estimées contre 1% de surestimation.

V.5.5.2.1.5.3. Conclusion sur les Résultats combinés de l'ensemble des Services

Après regroupement de l'ensemble des données recueillies au sein des trois services hospitaliers du CHU de Nantes, et en ne prenant en compte que le paramètre glycémique, nous remarquons que le nombre de Résultats Acceptables pour chacun des lecteurs est significativement différent.

Abbott[®] Optium Xceed

Avec 76% de résultats acceptables, le laboratoire Abbott[®] affiche le meilleur taux d'acceptation. L'élévation des trois lecteurs de glycémie mesurés sont au-dessus du seuil des 30% constitue le taux d'erreurs observées. Pour les erreurs constatées avec l'Optium Xceed, il s'agit d'une surestimation de la glycémie (20% des cas) contre seulement 1% de sous estimation.

Nova[®] StatStrip Xpress

Avec 96% de résultats acceptables, le laboratoire Nova[®] StatStrip Xpress présente le meilleur taux de réponse correcte. Parmi les erreurs recensées, la moitié sont supérieures au seuil de l'erreur maximale de -33,33%.

Accu-Chek[®] Performa

L'Accu-Chek[®] Performa offre le meilleur taux de lecture d'Abbott[®] avec un taux de résultats correctes de 77%. Cependant, pour le dernier, l'Accu-Chek[®] Performa présente 1% des cas une erreur supérieure au seuil de l'erreur maximale (Erreur Maximale de -31,75%) essentiellement liées à une sous estimation de la glycémie réelle (22%) des mesures.

V.5.5.3. Analyse finale

Etude de l'impact

Hématocrite

V.5.5.3.1. Sélection

Glycémie

ou de pO₂

Pour approfondir l'analyse du comportement de chaque lecteur de glycémie, les données recueillies ont été regroupées et analysées en fonction de divers paramètres telles que la qualité de réponse en fonction la valeur réelle de la glycémie du sujet, le taux d'hématocrite ou encore la pression en Oxygène dissous dans le sang pouvant être à l'origine d'interférence lors de la mesure sur les AGC.

V.5.5.3.2. Paramètres étudiés : Glycémies de Référence VS Glycémie Lecteurs // Valeurs Hautes – Moyennes – Basses

Le premier paramètre étudié est la qualité de réponse de chacun des trois lecteurs de glycémie : Abbott® Optium Xceed, Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa en fonction de l'intervalle de glycémie sélectionné. Le choix des plages de glycémie s'est opéré en fonction des valeurs normales de glycémie chez l'adulte, à savoir un minimum de 3,9 mmol/L et un maximum de 5,5 mmol/L. Ainsi, les trois plages de glycémie se sont définies d'elles mêmes correspondant au regroupement des valeurs de glycémie de référence au dessus des 5,5 mmol/L, une deuxième plage contenant les glycémies de référence comprises entre 3,9 et 5,5 mmol/L, et enfin un dernier groupe de glycémie en dessous de 3,9 mmol/L. Cette séparation a permis d'obtenir des groupes de données relativement homogènes comprenant respectivement 39, 31 et 25 valeurs de glycémies dites « hautes », « moyennes » et « basses ».

V.5.5.3.2.1. Tableaux de résultats

Tableau 18 : Glycémies de Référence Hautes : > 5,5 mmol/L

n = 39	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu-Chek® Performa = 25		
Résultat Acceptable	84,6%	100%	71,8%	Résultat Acceptable	
Résultat hors des +/- 20%	15,4%	0%	28,2%	Résultat hors des +/- 20%	
RC	5,1%	0%	21%	RC	
RI	10,3%	0%	1%	RI	
Erreur par sous estimation	2,6%	0%	28,2%		

de la glycémie	(E
Erreur par sur estimation de la glycémie	(E

Tableau 19 : Glycémies de Référence moyennes : 3,9 - 5,5 mmol/L

n = 31	
Résultat Acceptable	
Résultat hors des +/- 20%	
RC	
RI	
Erreur par sous estimation de la glycémie	(E
Erreur par sur estimation de la glycémie	(E

Tableau 20: Glycémies de Référence basses : < 3,9 mmol/L

Erreur par sous estimation de la glycémie	4,0% (Erreur Max : -27,59%)	8,0% (Erreur Max : -33,33%)	Graphique 25 : Moyenne des écarts à la référence en fonction des plages de glycémie (Erreur Max : -29,73%)
Erreur par sur estimation de la glycémie	24,0% (Erreur Max : 62,07%)	0%	

Erreur Max : Erreur maximum (en sur ou sous-estimation) rencontrée sur l'ensemble des mesures.

V.5.5.3.2.2. Etude de la répartition des mesures

L'Optium Xceed d'Abbott® affiche sur l'ensemble des trois zones de glycémie des erreurs essentiellement liées à une surestimation de glycémie

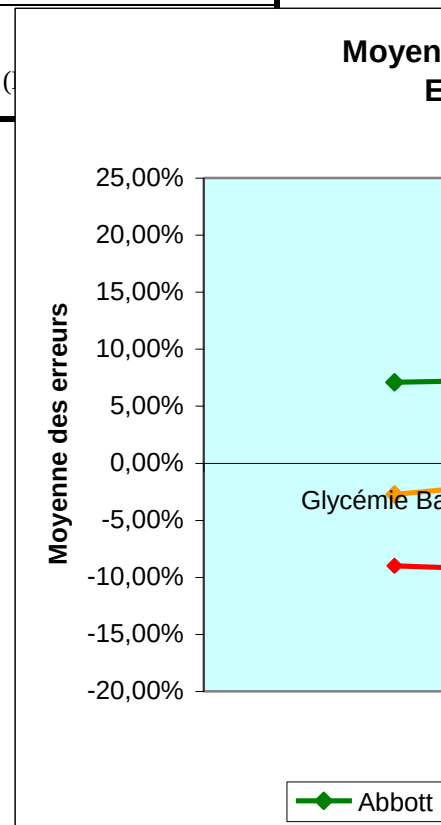
Le StatStrip Xpress présente des erreurs par sous-estimation sur la plage de glycémie moyenne et basse (pas d'erreur par surestimation)

Les erreurs relevées avec l'Accu-Chek® Performa sont exclusivement par sous-estimation sur les 3 plages de glycémie

- ⇒ Stabilité des profils de résultats sur les trois zones de glycémie étudiées pour les lecteurs Optium Xceed et Accu-Chek® Performa.
- ⇒ Avec le lecteur Nova®, des erreurs de glycémie sont observées sur deux plages de glycémie (moyenne et basse), aucune pour la zone de glycémie haute.

V.5.5.3.2.3. Etude de la moyenne des écarts à la glycémie de référence

Le graphique n°25 représente le comportement global de chacun des lecteurs de glycémie en fonction des plages de glycémie.



Nous remarquons que chacun des lecteurs de glycémie présente un niveau d'erreur moyen stable d'une plage de glycémie à l'autre. Comme observé dans les graphiques précédentes, le lecteur Optium Xceed présente une tendance à la surestimation quelle que soit la plage de glycémie. Le StatStrip Xpress est quant à lui caractérisé par des erreurs de sous-estimation sur les glycémies plus proches des glycémies de référence. L'Accu-Chek® Performa fournit globalement des erreurs de sous-estimation sur l'ensemble des zones.

V.5.5.3.2.4. Comparaison des performances

Il n'y a pas de modification notable des performances de chaque lecteur de glycémie en fonction de la plage de glycémie mesurée.

V.5.5.3.3. Paramètres étudiés : Glycémies de Référence VS Hématocrite des Prélèvements

L'hématocrite représente la proportion de globule rouge par rapport au volume de sang total. Sa détermination s'effectue après centrifugation du sang rendu préalablement incoagulable par de l'héparine par exemple, en mesurant en pourcentage le niveau atteint par la masse globulaire.

Chez l'adulte, les variations physiologiques d'hématocrite s'échelonnent de 37% à 50%.

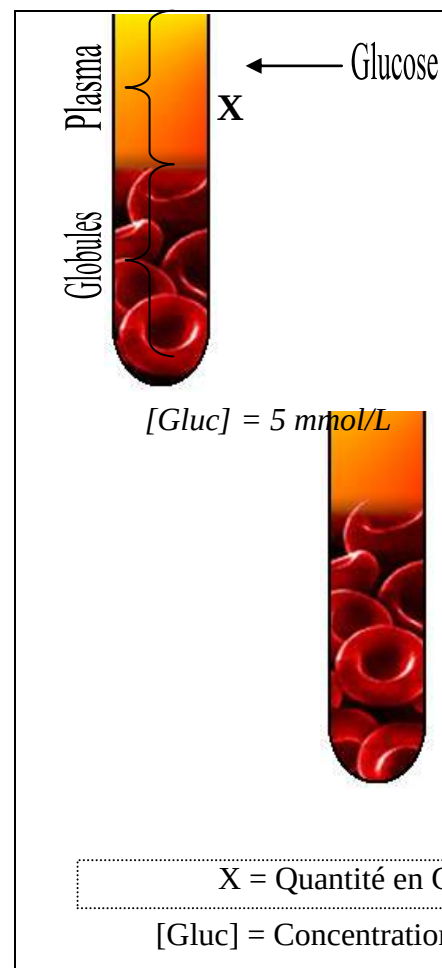
Les plages d'hématocrite ont donc été déterminées en tenant compte des valeurs normales avec une zone d'hématocrite normale (de 37 % à 50%), une zone avec les hématocrites élevés (au-delà de 50%) et une zone avec les hématocrites bas (en deçà de 37%).

V.5.5.3.3.1. Causes de variation de la mesure glycémique en fonction de l'hématocrite.

Le taux d'hématocrite d'un échantillon peut être une des causes de variation entre la mesure glycémique réalisée sur un analyseur de glycémie capillaire et une mesure sur un automate de laboratoire. En effet, l'origine de l'interférence avec l'hématocrite tient du procédé même d'analyse de l'échantillon. Pour un analyseur de glycémie capillaire, l'analyse de la glycémie est réalisée sur sang total contrairement à la glycémie réalisée sur un automate, qui s'opère après centrifugation de l'échantillon, sur la fraction plasmatique.

Pour une analyse de la glycémie sur sang total, la variation de l'hématocrite est un facteur majeur. En effet, après centrifugation, le glucose se retrouve dans la fraction plasmatique de l'échantillon. A volume égal d'échantillon et à quantité égale de glucose au sein de celui-ci, la variation d'hématocrite entraînera une variation de la concentration plasmatique en glucose. Ainsi, plus l'hématocrite est bas, plus la fraction plasmatique est importante, d'où une concentration finale en glucose plus faible. Et inversement en cas d'hématocrite élevé.

Hématocrite Normal	Hématocrite Bas
Hématocrite Elevé	



Une variation d'hématocrite n'affecte pas le résultat rendu lors d'une mesure sur sang total puisque le glucose est dilué dans le plasma de l'échantillon.

Cependant, la mesure de référence est réalisée par la mesure de la glycémie plasmatique. Ainsi, pour des analyseurs de glycémie, on doit en compte le paramètre « Hématocrite ». Lors de la mesure de la glycémie, ceux-ci peuvent surestimer la glycémie d'un échantillon à hématocrite bas et sous-estimer la glycémie d'un échantillon présentant un hématocrite élevé.

V.5.5.3.3.2. Tableau 21 : Hématocrites Elevés : > 50%

Tableau 21 : Hématocrites Elevés : > 50%	
n = 22	

	Xceed	Xpress	Performa
Résultat Acceptable	95,5%	90,9%	77,3%
Résultat hors des +/- 20%	4,5%	9,1%	22,7%
RC	4,5%	4,5%	18,2%
RI	0%	4,5%	4,5%
Erreur par sous estimation de la glycémie	4,5% (Erreur Max : -25,58%)	9,1% (Erreur Max : -33,33%)	22,7% (Erreur Max : -31,25%)
Erreur par sur estimation de la glycémie	0%	0%	0%

Tableau 22 : Hématocrites Normales : 37 - 50

n = 33	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu-Chek® Le Nova® StatStrip Xpress Performa
Résultat Acceptable	75,8 %	97,0%	66,7%
Résultat hors des +/- 20%	24,2%	3,0%	33,3%
RC	6,0%	3,0%	30,3%
RI	18,2%	0%	3,0%
Erreur par sous estimation de la glycémie	3,0% (Erreur Max : -27,59%)	3,0% (Erreur Max : -25,00%)	30,3% (Erreur Max : -31,75%)
Erreur par sur estimation de la glycémie	21,2% (Erreur Max : 62,07%)	0%	3,0% (Erreur Max : 23,68%)

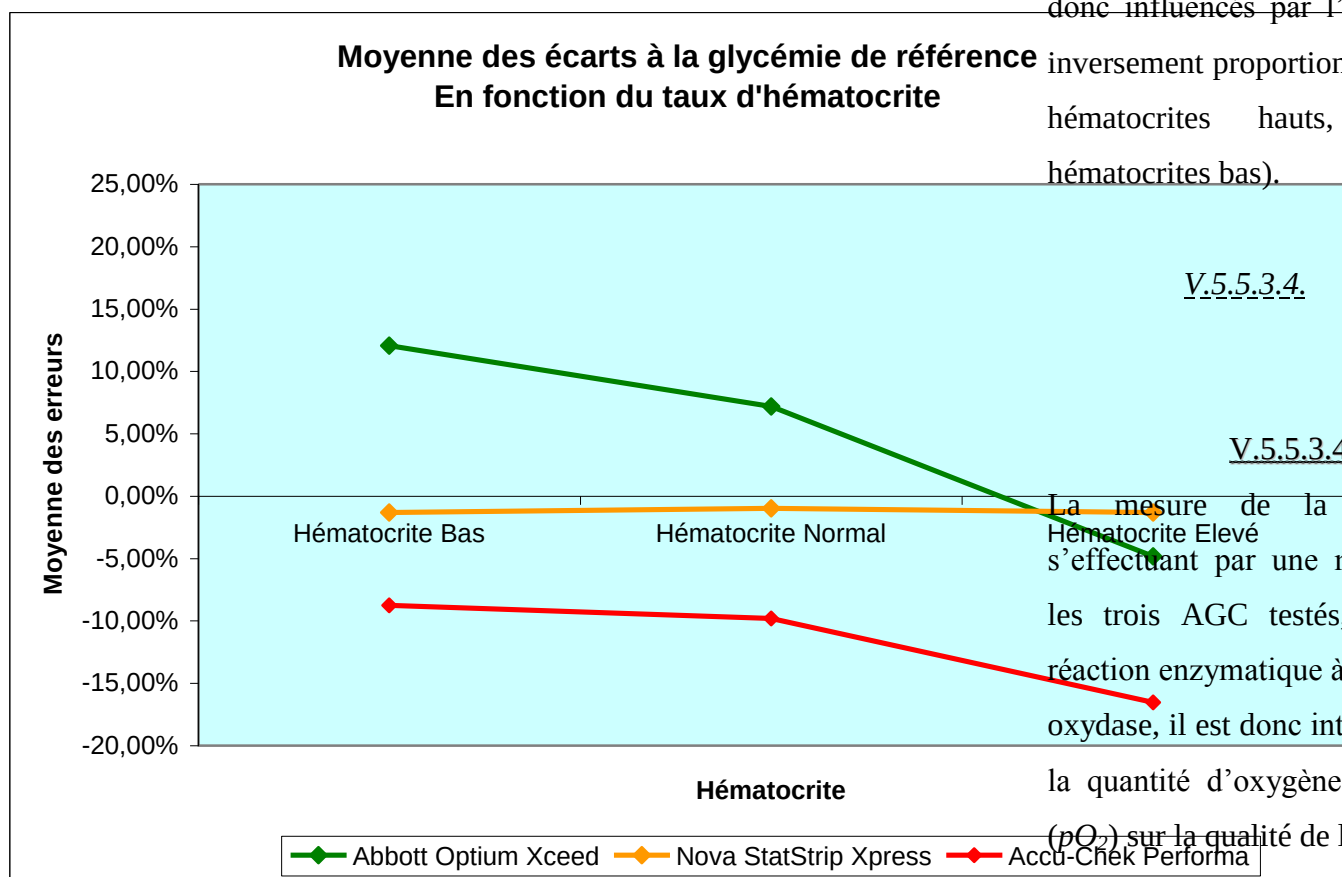
Tableau 23 : Hématocrites Bas : < 37

n = 35	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	Accu-Chek® Le Nova® StatStrip Xpress Performa
Résultat Acceptable	65,7%	100%	88,6%
Résultat hors des +/- 20%	34,3%	0%	11,4%
RC	17,15%	0%	11,4%
RI	17,15%	0%	0%
Erreur par sous estimation de la glycémie	5,7% (Erreur Max : -26,86%)	0%	11,4% (Erreur Max : -25,64%)
Erreur par sur estimation de la glycémie	28,6% (Erreur Max : 42,50%)	0%	0%

V.5.5.3.3.4. Etude de la moyenne des écarts à la glycémie de référence.

Le graphique n°26 représente le comportement global de chacun des lecteurs de glycémie en fonction des plages d'hématocrite.

Graphique 26 : Moyenne des écarts à la glycémie de référence en fonction du taux d'hématocrite



Sur les trois lecteurs étudiés, seul le Nova[®] StatStrip Xpress stable et ne présentant que peu d'erreur quel que soit le taux d'hématocrite. Sous-estimant la glycémie, l'Accu-Chek[®] Performa est moins performant dans la zone d'hématocrite haute. Quant à l'Optium Xceed, il surestime la glycémie pour les plages d'hématocrite bas et moyen, et sous-estime la glycémie pour des valeurs hautes d'hématocrite.

V.5.5.3.3.5. Conclusion

Les électrodes utilisées par le StatStrip Xpress et l'Accu-Chek[®] Performa prennent en compte le taux d'hématocrite dans la

détermination de la glycémie. Il y a des glycémies situées toujours en de hors de référence, avec une erreur moyenne de 10% pour le StatStrip et plus importante avec l'Accu-Chek. L'hématocrite pour le Performa. Les électrodes utilisées sur les lecteurs prennent pas en compte le paramètre de l'hématocrite, les résultats de glycémie mesurés sont donc influencés par l'hématocrite.

inversement proportionnelle (soit une relation inverse entre les hématokrites hauts, surestimant la glycémie pour les hématokrites bas).

V.5.5.3.4. Paramètres de la mesure de la glycémie
pO₂ des l

V.5.5.3.4.1. In

La mesure de la glycémie s'effectuant par une méthode enzymatique, et plus précisément par une réaction enzymatique à l'aide de l'oxydase, il est donc intéressant de

la quantité d'oxygène dissous (pO₂) sur la qualité de la mesure.

Au cours des mesures réalisées en Unité de Réanimation d'Hémodialyse – Réanimation de Maternité, les prélèvements réalisés à des fins médicales s'effectuaient sur divers sites, en fonction des commodités d'accès, à savoir quatre sources de prélèvements :

- Prélèvement de sang Artériel
- Prélèvement de sang Capillaire
- Prélèvement de sang Veineux
- Prélèvement issu de la Veineuse pour les sujets

L'oxygène étant consommé au fur et à mesure de sa progression du réseau artériel vers le système veineux. Il existe un gradient de concentration en oxygène décroissant du sang artériel au sang veineux. Ainsi, les valeurs normales référencées pour la pression en oxygène artériel est de $p_aO_2 = 10 - 13,5 \text{ kPa}$ alors que celles du sang veineux sont de $p_vO_2 = 4,6 - 6,6 \text{ kPa}$.

Parmi l'ensemble des 95 échantillons étudiés, seulement 79 présentent une pO_2 exploitable. Sur les 16 autres prélèvements, la réalisation de la mesure de la pO_2 n'était pas réalisable. Sur les 79 prélèvements retenus, la répartition étant la suivante :

- 5,1% de prélèvements Artériels,
- 51,9% de prélèvements Capillaires,
- 5,1 % de prélèvements Veineux,
- 37,9% de prélèvements sur Fistule.

Après étude des différentes valeurs de pO_2 obtenues, une division en trois intervalles à été effectuée en prenant compte des valeurs normales de p_aO_2 et p_vO_2 dans l'objectif de constituer trois groupes de données relativement homogènes. Ainsi, la division s'est opérée de manière suivante : Une zone de pO_2 dite élevée, pour des valeurs supérieures à 12 kPa, une zone médiane pour des valeurs de pO_2 comprises entre 8 et 12 kPa et une zone de pO_2 basse au dessous de 8 kPa. Cette répartition a permis d'obtenir respectivement des groupes de 31, 24 et 24 échantillons.

V.5.5.3.4.2. Tableaux de résultats

Tableau 24 : pO_2 Elevées : > 12 kPa

n = 31	Abbott® Optium Xceed	Nova® StatStrip Xpress	n = 24	
Résultat Acceptable	90,3%	90,3%	Résultat Acceptable	
Résultat hors des +/- 20%	9,7%	9,7%	Résultat hors des +/- 20%	
RC	9,7%	6,5%	RC	
RI	0%	3,2%	RI	
			Erreur par sous estimation de la glycémie	(E

Erreur par sous estimation de la glycémie	(E
Erreur par sur estimation de la glycémie	

Tableau 25 : pO_2 Moyennes : 8 – 12 kPa

n = 24	
Résultat Acceptable	
Résultat hors des +/- 20%	
RC	
RI	
Erreur par sous estimation de la glycémie	
Erreur par sur estimation de la glycémie	(E

Tableau 26 : pO_2 Basses : < 8 kPa

n = 24	
Résultat Acceptable	
Résultat hors des +/- 20%	
RC	
RI	
Erreur par sous estimation de la glycémie	
Erreur par sur estimation de la glycémie	

Erreur par sur estimation de la glycémie	41,6% (Erreur Max : 61,90%)	0%	Graphique 27 : Moyenne des écarts à la glycémie de référence en fonction de la pO_2 (Erreur Max : 23,61%)
--	--------------------------------	----	--

Erreur Max : Erreur maximum (en sur ou sous-estimation) rencontrée sur l'ensemble des mesures.

V.5.5.3.4.3. Etude de la répartition des mesures

L'Optium Xceed fournit, pour les deux plages de pO_2 moyennes et basses, des glycémies erronées exclusivement par surestimation. Pour la plage de pO_2 haute (au-delà de 12 kPa), les mesures erronées sont uniquement liées à une sous-estimation de la glycémie.

Le StatStrip Xpress quant à lui ne fournit des glycémies en dehors des +/-20% que pour la plage de pO_2 élevée. Ces erreurs sont uniquement liées à une sous-estimation de la glycémie.

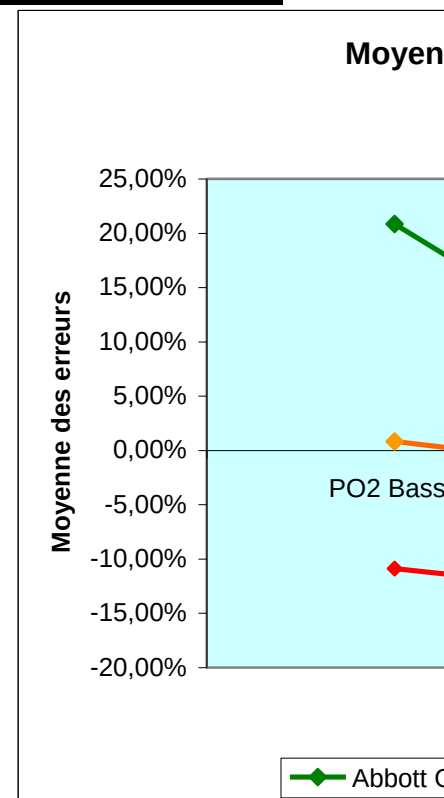
Pour l'Accu-Chek® Performa, les erreurs sont dues à une sous-estimation de la glycémie sur les 3 plages pO_2 .

Trois situations distinctes sont observées :

- => Une erreur systématique par sous estimation de la glycémie sur la plage haute de pO_2 pour le lecteur Nova®,
- => Une erreur par sous-estimation de la glycémie pour la plage de pO_2 élevée, et par surestimation pour les deux autres : Lecteur Abbott®,
- => Une erreur par sous-estimation sur les trois plages de pO_2 , avec également une erreur par sur estimation fournit pour la plage de pO_2 basse.

V.5.5.3.4.4. Etude de la moyenne des écarts à la glycémie de référence.

Le graphique n°27 représente le comportement global de chacun des lecteurs de glycémie en fonction des plages de pO_2 .



Les profils respectifs des lecteurs de glycémie sont les suivants : l'Accu-Chek® Performa affiche des erreurs positives sur l'ensemble des plages de pO_2 , d'hématocrite, avec toujours une sous-estimation importante pour l'Accu-Chek® Performa. Le StatStrip Xpress quant à lui affiche un biais positif pour la pO_2 moyenne, tend à la surestimation pour les pO_2 basses de pO_2 , et sous-estime les

V.5.5.3.4.5. Comparaison des résultats

Il n'y a pas de modification notable des lecteurs Nova® StatStrip Xpress et l'Accu-Chek® Performa avec la valeur de pO_2 pour le lecteur Abbott® Optium Xceed. Les résultats variables en fonction la

V.6. Etude de la structure générale de l'appareil

Au-delà du coté purement technique de l'analyse des trois lecteurs de glycémie étudiés, cette dernière partie de l'étude traitera de l'utilisation globale du lecteur dans les situations quotidiennes rencontrées à l'hôpital. Bien que subjectif car relevant de mon avis personnel et de celui des quelques infirmières qui ont eu l'occasion d'utiliser des modèles similaires lors d'implantations temporaires des lecteurs StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa, cette partie tend cependant à être objective à partir du moment où les éléments pris en compte sont uniquement ceux répondant aux contraintes fixées par la pratique hospitalière.

V.6.1. Prise en main

Les trois lecteurs de glycémie Abbott® Optium Xceed, Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa de conception simple, s'utilisent tous trois très aisément pour les manipulations usuelles réalisées au sein des services. Leur petite taille et leur faible poids permet une prise en main aisée quelles que soient les situations. A noter que le Nova® StatStrip est le seul sur les trois lecteurs qui dispose d'un insert d'électrode de mesure sur la partie supérieure du lecteur, mais ceci n'étant aucunement un problème pour l'utilisation quotidienne.

V.6.2. Dépôt de l'échantillon / Electrode / Mesure

La palme revient sans conteste à l'Accu-Chek® Performa qui, avec son système de puits en Y, capte très facilement le moindre échantillon sanguin dès que l'extrémité de l'électrode arrive de façon tangente à la goutte de sang. Le faible volume d'échantillon sanguin nécessaire (0,6 µl) pour remplir le puits participe à la facilité « d'aspiration » de l'échantillon. Pour l'Optium Xceed, la mesure s'effectue par simple dépôt de la goutte de sang sur la bandelette réactive. Le volume de sang

nécessaire au déclenchement de la mesure est de 2,5 µl, ce qui est conséquent (2,5 µl), surtout pour la mesure réalisée chez un préma. Enfin, le StatStrip Xpress avec sa mesure, présente une facilité d'aspiration. L'aspiration de l'échantillon est de bonne qualité que celle de l'Accu-Chek® Performa. Il arrive parfois que le puits de l'Accu-Chek® Performa ne se remplisse pas. N'admettant pas de remplissage, il est alors nécessaire de changer d'électrode. Cela peut être une source de surconsommation.

V.6.3. Nettoyage / Désinfection

Comme tout instrument présent dans un service de soins, les lecteurs de glycémie doivent être régulièrement nettoyés voire désinfectés. Les problèmes de contamination sont donc indispensables que cette opération soit efficace. Les trois lecteurs, de par leur design, sont facilement nettoyables. Ils ne présentent pas d'aspérité pour la désinfection d'une niche biologique. Seule la puce de calibration de l'Accu-Chek® Performa présente une légère difficulté de nettoyage de même de la partie agrippante comportant de légères aspérités.

V.6.4. Calibration

L'absence d'une calibration adaptée aux mesures utilisées lors des tests est décrite dans les erreurs relevées. Les qualités des lecteurs de glycémie sont les mêmes. StatStrip Xpress est le seul

s'affranchir de calibration avec ses électrodes en Or réputées bio équivalentes quel que soit le lot de production.

V.6.5. Autres remarques

Robustes à la conception, il faut néanmoins prêter attention à ces appareils et éviter toute chute pouvant endommager l'affichage digital. La vérification de l'intégralité des cristaux au démarrage de l'appareil est un plus qui permet un contrôle rapide de l'intégrité de l'écran. Cette fonction, présente sur l'Optium Xceed et le Nova[®] StatStrip à l'introduction de l'électrode de mesure, nécessite une manipulation supplémentaire de l'utilisateur pour y accéder sur l'Accu-Chek[®] Performa.

Il est à noter également que la robustesse générale des lecteurs est légèrement mise à défaut sur l'Optium Xceed de part une fragilité au niveau du couvercle de pile sur lequel les deux loquets supérieurs tendent à se rompre. Ce dernier n'est alors pas complètement enclenché, entraînant un jeu au niveau de la pile et un risque de faux contact. L'incidence de ce problème n'a pas été étudiée sur la qualité du résultat obtenu lors des mesures de glycémie. Pour le StatStrip Xpress et l'Accu-Chek[®] Performa, les capots de pile semblent plus robustes.

V.6.6. Bilan

Les trois lecteurs testés présentent des avantages et inconvénients mineurs mais sont semblablement identiques. Les critères évoqués ci-dessous ne seront donc pas des éléments majeurs pour départager tel ou tel lecteur mais seront à prendre en considération au moment de leur utilisation au sein des services hospitaliers.

V.7. Conclusion sur l'étude

Les différents essais réalisés sur les trois lecteurs de glycémie Abbott[®] Optium Xceed, Nova[®] StatStrip Xpress et Accu-Chek[®] Performa nous

ont permis de mettre en évidence les points faibles de chacun des appareils dans les situations couramment rencontrées.

D'un point de vue général, le lecteur StatStrip Xpress semble la plus fiable dans les situations étudiées :

- Lors des essais au laboratoire, l'exactitude des résultats fournis par le StatStrip Xpress. Pour la répétabilité, le StatStrip Xpress fournit également les CV% les plus faibles, inférieurs à quatre. Concernant l'exactitude, le StatStrip Xpress fournit également des résultats fiables.
- Pour les essais dans les services hospitaliers, que soit le service (Hémodialyse, Pédiatrique, Maternité), les résultats du StatStrip Xpress que les autres lecteurs obtenus étaient les plus proches de la valeur de référence. Ces observations ont été confirmées par l'analyse des résultats des paramètres pouvant interférer avec la mesure comme l'hématocrite, la présence de sucre dans la zone de résultats qui peut fausser les résultats, lesquels on observe le plus petit nombre d'erreurs de mesure.

L'Optium Xceed et l'Accu-Chek[®] Performa, quant à eux légèrement en retard par rapport au labo, les CV% obtenus sont plus élevés. Dans les lecteurs, les résultats sont égaux à la valeur de référence vis-à-vis de la glycémie de référence. Au sein des services, les pourcentages de réussite de mesure sont plus importants avec le StatStrip Xpress. Les lecteurs Abbott[®] ou Roche[®] sont différents en fonction du principe de mesure.

dispersion des erreurs obtenue avec l'Accu-Chek® Performa, moindre que celle affichée par l'Optium Xceed, aboutit cependant à une stabilité des mesures rendues par sous-estimation globale des résultats. Cette stabilité n'est hélas pas retrouvée pour l'Optium Xceed qui, en fonction du profil patient, peut surestimer ou sous-estimer une glycémie.

Mises à disposition du laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes, ces observations seront confrontées aux contraintes commerciales et budgétaires qui sont du ressort de l'administration et du conseil de gestion de CHU.

Suite à ce travail, le choix du CHU de Nantes s'est porté sur le lecteur du laboratoire Nova® Biomédical : StatStrip Xpress pour équiper le CHU de Nantes (Hôtel Dieu, Hôpital Mère-Enfant, Hôpital Guillaume et René Laennec, Hôpital St Jacques...) durant les trois prochaines années (2009 à 2011).

Conclusion

Les analyseurs de glycémie capillaire sont quotidiennement utilisés par des milliers de personnes, en ville ou à l'hôpital. Outil d'autosurveillance pour le patient à domicile, l'acte de mesure de la glycémie à l'hôpital par le personnel médical est considéré comme acte infirmier par le code de la santé public.

Les innovations technologiques ont permis une évolution progressive des systèmes de mesures de la glycémie tendant vers des lecteurs et électrodes de mesure de plus en plus performants. L'étude comparative des trois lecteurs de glycémie Abbott® Optium Xceed, Nova® StatStrip Xpress et Accu-Chek® Performa permet de prendre conscience des limites de fiabilité des analyseurs de glycémie capillaire. En fonction du patient, du contexte clinique, de la thérapeutique, les différents lecteurs ne fournissent pas des résultats comparables.

Les erreurs de mesure ne sont cependant pas entièrement liées aux capacités analytiques des analyseurs de glycémie. Les étapes pré-analytiques jouent également un rôle majeur dans l'obtention d'un résultat de glycémie correct. En effet, non développé dans cette thèse, il sera important de respecter le protocole de prélèvement capillaire

passant, par un lavage adapté du doigt au niveau du doigt sur lequel sera effectuée l'effraction cutanée dans des zones non cicatricielles, en contact de la goutte de sang, avant d'effectuer autant d'étapes essentielles au bon déroulement de la mesure glycémique ; tout en garantissant un confort toléré de +/- 20% par rapport à la mesure en laboratoire.

Malgré les limites des lecteurs de glycémie, ils apportent cependant un bénéfice à la prise en charge du diabétique en ambulatoire. À l'hôpital l'obtention de glycémies correctes chez les hospitalisés, sans avoir systématiquement recours à une ponction veineuse, permet d'améliorer la prise en charge et une meilleure prise en charge. L'éducation des utilisateurs est essentielle pour le suivi règles de bases du prélèvement et limiter les facteurs pouvant interférer avec la mesure de glycémie. La référence reste la mesure obtenue au laboratoire d'analyse de glycémie des centres hospitaliers, d'où l'importance d'une bonne corrélation entre les résultats des lecteurs et les automates.

Liste des Abréviations

ADA	American Diabetes Association
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGC	Analyseurs de Glycémie Capillaire
ALFEDIAM	Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
ASG	Auto Surveillance Glycémie
ATCD	Antécédents
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSP	Code de la Santé Public
CV%	Coefficient de Variation
DDP4	Dipeptidyl peptidase-4
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Electrocardiogramme
G30%	Glucose 30%
GDHPQQ	Pyrroloquinoline quinone glucose deshydrogenase
GIP	Glucose dependent insulinotropic peptide
GLP-1	Glucagon-like peptide
Glyc Ref	Glycémie de Référence
GOD	Glucose-Oxydase
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	High-density lipoprotein
HME	Hôpital Mère-Enfant
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
LDL	Low-density lipoprotein
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
Moy	Moyenne
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
p_aO_2	Pression artérielle en oxygène
pO2	Pression en oxygène
PPR	Photocoagulation panrétinienne
p_vO_2	Pression veineuse en oxygène
RA	Résultat Acceptable
RC	Recontrôle Conseillé
RGLUC%	Ecart, en pourcentage, de la valeur théorique avec la valeur de référence
RI	Recontrôle Impératif
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Index

i) Graphiques

Graphique 1 : Profil nyctéméral de la sécrétion physiologique d'insuline	19
Graphique 2 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à deux injections	20
Graphique 3 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à trois injections	20
Graphique 4 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à quatre injections	21
Graphique 5 : Schéma du protocole d'insulinothérapie à cinq injections	21
Graphique 6 : Test de conservation des électrodes : études des écarts types mesurés entre les valeurs de glycémie obtenues avec des électrodes issus de flaconnage fermé et de flaconnage ouvert.	80
Graphique 7 : Essai de reproductibilité - Lecteurs Abbott® Optium Xceed	82
Graphique 8 : Essai de reproductibilité - Lecteurs Nova® StatStrip Xpress.....	83
Graphique 9 : Essai de reproductibilité - Lecteurs Accu-Chek® Performa.....	84
Graphique 10 : Lecteur Abbott® Optium Xceed – Résultats Hémodialyse.....	91
Graphique 11 : Lecteur Nova® StatStrip Xpress - Résultats Hémodialyse.....	91
Graphique 12 : Lecteur Accu-Chek® Performa - Résultats Hémodialyse	92
Graphique 13 : Lecteur Abbott® Optium Xceed – Résultats Réanimation Pédiatrie	94
Graphique 14 : Lecteur Nova® StatStrip Xpress – Résultats Réanimation Pédiatrie	95
Graphique 15 : Lecteur Accu-Chek® Performa – Résultats Réanimation Pédiatrie	95
Graphique 16 : Lecteur Abbott® Optium Xceed – Résultats Maternité.....	98
Graphique 17 : Lecteur Nova® StatStrip Xpress – Résultats Maternité	99
Graphique 18 : Lecteur Accu-Chek® Performa – Résultats Maternité	100
Graphique 19 : Tous les lecteurs - Hémodialyse	102
Graphique 20 : Tous les lecteurs – Réanimation Pédiatrique	103
Graphique 21 : Tous les lecteurs – Maternité	103
Graphique 22 : Lecteur Abbott® Optium Xceed – Résultats Généraux.....	104
Graphique 23 : Lecteur Nova® StatStrip – Résultats Généraux.....	105
Graphique 24 : Lecteur Accu-Chek® Performa – Résultats Généraux	105
Graphique 25 : Moyenne des écarts à la glycémie de référence en fonction des plages de glycémie	109
Graphique 26 : Moyenne des écarts à la glycémie de référence en fonction du taux d'hématocrite.....	112
Graphique 27 : Moyenne des écarts à la glycémie de référence en fonction de la pO ₂	114

iv) Photos

Tableau 1 : Critères à réunir pour entreprendre le dépistage d'une maladie.....	13
Tableau 2 : Facteurs de risque du diabète de type 2	14
Tableau 3 : Facteurs de risque cardio-vasculaire selon l'HAS.....	23
Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous Sulfamides hypoglycémifiants	26
Tableau 5 : Identification des analyseurs de Glycémie utilisés au cours de l'étude	74
Tableau 6 : Caractéristiques générales des analyseurs de glycémies retenus pour l'étude.	75
Tableau 7: Résultats de l'essai « Conservation des électrodes » (Cf Annexes).....	78
Tableau 8 : Essai de Reproductibilité (Cf. Annexes).....	81
Tableau 9 : Essai de Répétabilité des lecteurs de Glycémie Abbott® Optium Xceed – Nova® StatStrip Xpress – Accu-Chek® Performa.....	86
Tableau 10 : Etude des équations des droites de régression – Résultats Hémodialyse.....	92
Tableau 11 : Résultats des mesures glycémiques dans le service d'Hémodialyse	93
Tableau 12 : Etude des équations des droites de régression – Résultats Réanimation – Pédiatrique	96
Tableau 13 : Résultats des mesures glycémiques dans le service de Réanimation – Pédiatrique	97
Tableau 14 : Etude des équations des droites de régression – Résultats Maternité	100
Tableau 15 : Résultats des mesures glycémiques dans le service de Maternité.....	101
Tableau 16 : Etude des équations des droites de régression – Résultats Généraux	106
Tableau 17 : Synthèse des résultats des mesures glycémiques obtenues au sein des trois services d'Hématologie - Réanimation Pédiatrique - Maternité.....	106
Tableau 18 : Glycémies de Référence Hautes : > 5,5 mmol/L	108
Tableau 19 : Glycémies de Référence Moyennes : 3,9 – 5,5 mmol/L	108
Tableau 20: Glycémies de Référence Basses : < 3,9 mmol/L	108
Tableau 21 : Hématocrites Elevés : > 50	110
Tableau 22 : Hématocrites Normales : 37 - 50	111
Tableau 23 : Hématocrites Bas : < 37	111
Tableau 24 : pO_2 Elevées : > 12 kPa.....	113
Tableau 25 : pO_2 Moyennes : 8 – 12 kPa.....	113
Tableau 26 : pO_2 Basses : < 8 kPa	113

iii) Equations

Équation 1 : Formule de Cockcroft & Gault.....	54
Équation 2 : Formule MDRD.....	55
Équation 3 : Formule de Friedewald.....	56
Équation 4 : Réaction enzymatique Colorimétrie et Hexokinase	61

Bibliographie

- 1 AFSSAPS. Choisir un lecteur de glycémie en milieu hospitalier. (Disponible sur www.afssaps.fr. Consulté Mai 2009)
- 2 AFSSAPS. Points importants à prendre en compte pour une bonne utilisation des lecteurs de glycémie. Mise à jour : 16 avril 2008. (Disponible sur : www.afssaps.fr. Consulté Mai 2009)
- 3 AFSSAPS/HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Argumentaire). Novembre 2006. (Disponible sur : www.afssaps.fr. Consulté Mai 2009)
- 4 ALFEDIAM BRUN J.M., DROUIN P., BERTHEZENE F., JACOTOT B., POMETTA C. Dyslipidémies du Patient Diabétique. (Disponible sur : <http://www.alfediam.org/magazine/alfediam-lipides.html>. Consulté Juin 2009)
- 5 ALFEDIAM : Données récentes sur l'épidémiologie, le coût et la prise en charge du diabète en France Métropolitaine (mise à jour 11.03.2008). (Disponible sur : www.alfediam.org. Consulté Juin 2009)
- 6 ALFEDIAM. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. (Disponible sur : http://www.alfediam.org/paramedical/donnees_epidemio.asp. Consulté Juin 2009)
- 7 ANAES. Principe de dépistage du diabète de type 2. 2003. (Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. Consulté Juillet 2009)
- 8 ANDREELLI F. Les nouveautés de l'UKPDS Diabetes & Metabolism, 2000; 26(3) : pA76-pA77
- 9 ANDREELLI F., GIRARD J. Chapitre 2 - Métabolisme énergétique et physiologie : Régulation de l'homéostasie glucidique. Traité de Diabétologie 2ème (Coordonné par Grimaldi André). Edition Médecine – Science / Flammarion, 2009 : p22-p40
- 10 BANQUE DE DONNEES THERIAQUE www.theriaque.org. (Consulté Août 2009)
- 11 BENHAMOU P.-Y. L'insulinothérapie (233e) Corpus Médical Faculté de Médecine Grenoble Novembre 2002 (Mise à jour Février 2005) (Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233e/leconimprim.pdf>. Consulté Juillet 2009)
- 12 BIOLIVESCALE FACULTE DE MEDECINE. FibroMètres : Protocoles et recommandations techniques. (Disponible sur : <https://blemish.unimedia.fr/~biolivescale/uploads/rte/File/RTmars2009.pdf>. Consulté Juillet 2009)
- 13 BOROT S., AITOUARES M., PENFONIS A. Chapitre 16 - Coma hyperosmolaire du diabétique. Traité de Diabétologie 2ème (Coordonné par Grimaldi André). Edition Médecine – Science / Flammarion, 2009 : p514-p546
- 14 BRILOT F., GEENEN V. Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 RMLG. Revue médicale de Liège, 2005; 60 (5-6) : p366
- 15 BUYSSCHAERT M. Chapitre 19. Larcier s.a., 2006 : p101-109
- 16 CESBRON S.-C. Choisir un lecteur de glycémie. (Disponible sur : www.afssaps.fr. Consulté Mai 2009)
- 17 CLARKE W.-L., COX D., GOSWAMI D., ET AL. Evaluating clinical accuracy of self-monitored blood glucose measurements. Diabetes Care, 1997; 20 : p622-p627.
- 18 COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN DIABÉTOLOGIE. ITEM 23 : Prise en charge du diabète de type 2. Mise à jour Novembre 2002. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 19 COLLEGE DES OPHTALMISTES DE FRANCE. Guide de l'ophtalmologue. Deuxième cycle de formation. Paris : Elsevier Masson, 2009.
- 20 COYNE S., LACOUR B., HENRIOT M., ET AL. Optium Xceed (Abbott) et Optium Xceed (3) : p250
- 21 DORCHY H. Choix des insulines. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 22 DURON F. & Coll. Cours en Diabétologie. Paris VI (Mise à jour : 15 novembre 2003)
- 23 ERRAJRAJA A., BERTAL K. L'insulinothérapie transitoire chez le patient diabétique. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 24 GRIMALDI A. Cours Internationaux de Diabétologie (Université Paris VI), 2000
- 25 GRIMALDI A. Diabète de type 2. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 26 GRIMALDI A. Guide pratique de l'insulinothérapie. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 27 GSK. Dossier santé : le diabète. (Disponible sur : <http://www.gsk.com>. Consulté Juillet 2009)
- 28 HALIMI S., GRIMALDI A., WION-BARBOUR S. L'insulinothérapie : équilibre glycémique et qualité de vie. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 29 HALIMI S., WION-BARBOUR S. L'insulinothérapie : équilibre glycémique pour le patient diabétique. (Disponible sur : www.college-diabetologie.fr. Consulté Juin 2009)
- 30 HAS Guide Affection de longue durée. (Disponible sur : www.has-sante.fr. Consulté Juin 2009)

- 31 HAS. Service évaluation des dispositifs, Dispositifs médicaux pour auto-surveillance de l'hémoglobine glyquée. 2007. (Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. Consulté Septembre 2009)
- 32 HENNEN G. Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne – Edition De Boeck & Larcier s.a., 1996 : p448-449
- 33 HERMAN W.-H., ILAG L.-L., JOHNSON S.-L., MARTIN C.-L., SINDING J., PLUNKETT C.-D., LAPORTE F.-B., BURKE R., BROWN M.-B., HALTER J.-B., RASKIN P. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005 ; 28 (7) : 1568-73
- 34 HILZ M.-J., MARTHOL H., NEUNDÖRDER B. Diabetic somatic polyneuropathy. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic concepts. Fortschr Neurol Psychiatr, 2000 ; 68 (6) : 278-88.
- 35 JEITLER K., HORVATH K., BERGHOLD A., GRATZER T.-W., NEESER K., SIEBENHOFER A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in patients with diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. Diabetologia, 2008 ; 51 (6) : 941-51.
- 36 Karagianni P, Sampanis Ch, Katsoulis Ch, Miserlis G, Polyzos S, Zografou I, Stamatopoulos, Douloubakas I, Zamboulis Ch. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. Hippokratia. 2009 Apr;13(2):93-6
- 37 KUSNIK-JOINVILLE O., WEILL A., SALNAVE B., RICORDEAU P., ALLEMAN D. de Diabétologie : Quelles évolutions entre 2000 et 2005. Pratique et Organisation des Soins, 2007 ; 38
- 38 LALAU J.-D. Chapitre 17 - Acidose lactique et diabète Traité de Diabétologie 2ème (Coordonné par Grimaldi André). Edition Médecine – Science / Flammarion, 2009 : p547-p555
- 39 MONNIER L., COLETTE C. Chapitre 11 - Traitement du diabète non insulino-dépendant, Thérapeutique nutritionnelle du diabète de type 2 : de la théorie à la pratique Traité de Diabétologie 2ème (Coordonné par Grimaldi André). Edition Médecine – Science / Flammarion, 2009 : p351-p366
- 40 OMS. Aide mémoire n°138 (Avril 2002) (Disponible sur : <http://www.who.int/fr>. Consulté Mai 2009)
- 41 OMS. Aide mémoire n°236 (Septembre 2002) (Disponible sur : <http://www.who.int/fr>. Consulté Mai 2009)
- 42 OMS. Aide mémoire n°312 (Novembre 2008) (Disponible sur : <http://www.who.int/fr>. Consulté Mai 2009)
- 43 OUEDRAOGO Y., OUEDRAOGO M., OUEDRAOGO S.M., OUEDRAOGO A.-S., ZOUBGA A.Z., OUEDRAOGO G., DRABO Y.J. Place des complications respiratoires dans les complications aiguës du diabète sucré au centre hospitalier nationale Médecine d'Afrique Noire, 2001 ; 48 (6)
- 44 PAULIN S., GRANDPERRET-VAUTHIER S., PENFORNIS A. Chapitre 15 - Acidocétose diabétique Traité de Diabétologie 2ème (Coordonné par Grimaldi André). Edition Médecine – Science / Flammarion, 2009 : p531-p539

de la glycémie
électrodes Optium

- **Nova[®]** StatStrip[™] hospitaliers et sp des bandelettes.
- **Accu-Chek[®]** : d'évaluation du Accu-Chek[®] Per

ANNEXES

Tableaux de résultats des études sur les lecteurs de Glycémie :

- Essai de conservation des électrodes.
- Essai de Répétabilité.
- Essai de Reproductibilité.
- Résultats Service d'Hématologie.
- Résultats Service de Réanimation Pédiatrique.
- Résultats Service de Maternité.

Documents fabricants lecteurs de glycémie capillaire :

- **Abbott[®]** : Caractéristiques techniques générales de l'Optium[™] pour le dosage

Essai de Conservation des Electrodes

Date		Flacon Fermé						Flacon Ouvert						Gluc Ref					
		Abbott Optium Xceed			Nova StatStrip Xpress			Roche Accu-Chek Performa			Nova StatStrip Xpress				Roche Accu-Chek Performa				
		RGLUC%		Nova	RGLUC%		Nova	RGLUC%		Roche	RGLUC%		Nova		RGLUC%		Roche	RGLUC%	
		Abbott	RGLUC%	Nova	RGLUC%	Nova	RGLUC%	Roche	RGLUC%	Roche	RGLUC%	Nova	RGLUC%		Nova	RGLUC%	Roche	RGLUC%	
Année 2008	02-juil	Début du Test, Première ouverture des Flaconnages																	
Mercredi	J-1	4,6	0,00%	4,6	0,00%	4,6	-2,17%	4,5	4,6	0,00%				4,6	0,00%			4,6	
Jeudi	3-juil.	5,3	15,22%	4,4	-4,35%			4,0	4,4	-4,35%				4,3	-6,52%			4,6	
Vendredi	4-juil.																		
Samedi	5-juil.																		
Dimanche	6-juil.																		
Lundi	7-juil.	7,6	15,15%	6,8	3,03%	6,8	-3,03%	6,4	6,9	4,55%				6,6	0,00%				
Mardi	8-juil.	4,4	-6,38%	4,7	0,00%	4,7	-2,13%	4,6	5,3	12,77%									
Mercredi	9-juil.	5,6	3,70%	5,2	-3,70%	5,2	0,00%	5,4	6,1	12,96%									
Jeudi	10-juil.	3,2	23,08%	2,5	-3,85%	2,5	-15,38%	2,2	2,9	11,54%									
Vendredi	11-juil.	5,4	17,39%	4,6	0,00%	4,6	-6,52%	4,3	4,9	6,52%									
Samedi	12-juil.																		
Dimanche	13-juil.																		
Lundi	14-juil.																		
Mardi	15-juil.	7,3	12,31%	5,9	-9,23%	5,9	-7,69%	6	7	7,69%								6,5	
Mercredi	16-juil.	6,6	-1,49%	7	4,48%	7	-1,49%	6,6										6,7	
Jeudi	17-juil.	6	13,21%	5,2	-1,89%	5,2	-3,77%	5,1										5,3	
Vendredi	18-juil.	7,3	8,96%	6,5	-2,99%	6,5	2,99%	6,9										6,7	
Samedi	19-juil.																		
Dimanche	20-juil.																		
Lundi	21-juil.	4,1	-2,38%	3,9	-7,14%	3,9	2,38%	4,3										4,2	
Mardi	22-juil.	5,9	22,92%	4,7	-2,08%	4,7	0,00%	4,8										4,8	
Mercredi	23-juil.	9,4	8,05%	8,7	0,00%	8,7	3,45%	9										8,7	
Jeudi	24-juil.	7,7	16,67%	6,5	-1,52%	6,5	12,12%	7,4										6,6	
Vendredi	25-juil.	10,7	20,22%	5,4	-39,33%	5,4	-4,49%	8,5										8,9	
Samedi	26-juil.																		
Dimanche																			
Lundi																		5,9	
Mardi																			

Essai de Répétabilité

Essai de Répétabilité

Test 01		Glyc Début : 2,8 Glyc Fin : 2,6																				Heure Début : 14:30 Heure Fin : 15:00			
mmol/l	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	moy	Ecart Type	cv%		
Abbott	2,9	2,8	2,8	2,8	2,6	2,6	2,6	2,7	2,4	2,7	2,6	2,5	2,4	2,3	2,3	2,3	2,4	2,2	2,4	2,3	2,5	0,21	0,08		
Nova	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7	2,6	2,7	2,6	2,7	2,6	2,4	2,6	2,7	2,6	2,7	2,7	2,6	2,6	2,6	2,5	2,6	0,08	0,03		
Accu	2,2	2,4	2,2	2,3	2,6	2,3	2,3	2,4	2,3	2,2	2,1	2,2	2,3	2,2	2,7	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,3	0,15	0,06		
		Glyc Début : 2,8		Glyc Fin : 2,6																					

Glyc Moy de Ref	2,7	mmol/L
Durée du Test	0:30	min

Essai de Reproductibilité

N° Tube	Abbo 001	Abbo 002	Abbo 003	Moy	Erreur vs Ref	Ecart Type	Moy ecart type	Nova 001	Nova 002	Nova 003	Moy	Erreur vs Ref	Ecart Type	Moy ecart type	Accu 001	Accu 002	Accu 003	Moy	Erreur vs Ref	Ecart Type	Moy ecart type	Référence Cobass
1	1,40	1,40	1,40	1,40	16,7%	0,00	0,13	0,90	0,90	0,80	0,87	-27,8%	0,06	0,14	1,00	1,00	0,90	0,97	-19,4%	0,06	0,15	1,20
2	2,90	2,90	3,00	2,93	1,1%	0,06		2,70	2,70	2,80	2,73	-5,7%	0,06		2,80	2,60	2,70	2,70	-6,9%	0,10		2,90
3	3,90	4,20	4,20	4,10	28,1%	0,17		3,20	3,10	3,10	3,13	-2,1%	0,06		3,20	3,10	3,20	3,17	-1,0%	0,06		3,20
4	3,20	3,30	3,30	3,27	-1,0%	0,06	0,13	3,20	3,30	3,30	3,27	-1,0%	0,06	0,15	2,90	3,10	3,00	3,00	-9,1%	0,10	0,15	3,30
5	4,20	4,40	4,40	4,33	14,0%	0,12		3,80	3,80	3,80	3,80	0,0%	0,00		3,90	3,90	3,80	3,87	1,8%	0,06		3,80
6	4,00	4,10	4,20	4,10	0,0%	0,10		4,40	4,60	4,50	4,50	9,8%	0,10		4,00	3,90	4,20	4,03	-1,6%	0,15		4,10
7	4,20	4,10	4,00	4,10	-4,7%	0,10	0,13	4,20	4,10	3,70	4,00	-7,0%	0,26	0,14	4,40	4,60	4,10	4,37	1,6%	0,25	0,15	4,30
8	5,20	5,10	5,10	5,13	11,6%	0,06		4,70	4,80	4,90	4,80	4,3%	0,10		4,80	4,90	4,70	4,80	4,3%	0,10		4,60
9	4,60	4,60	4,60	4,60	-4,2%	0,00		5,10	4,90	5,20	5,07	5,6%	0,15		4,00	4,40	4,30	4,23	-11,8%	0,21		4,80
10	5,60	5,40	5,40	5,47	13,9%	0,12	0,13	4,90	5,00	4,90	4,93	2,8%	0,06	0,14	4,50	4,60	4,30	4,47	-6,9%	0,15	0,15	4,80
11	5,40	5,60	5,50	5,50	12,2%	0,10		4,80	4,80	4,80	4,80	-2,0%	0,00		4,80	4,80	5,00	4,87	-0,7%	0,12		4,90
12	5,20	4,80	4,30	4,77	-2,7%	0,45		5,10	4,60	4,90	4,87	-0,7%	0,25		4,00	3,90	4,00	3,97	-19,0%	0,06		4,90
13	5,00	5,30	5,60	5,30	8,2%	0,30	0,13	4,70	4,80	4,90	4,80	-2,0%	0,10	0,14	4,70	4,90	4,90	4,83	-1,4%	0,12	0,15	4,90
14	5,90	6,10	6,10	6,03	20,7%	0,12		4,80	4,80	4,80	4,80	-4,0%	0,00		4,80	4,80	4,80	4,80	-4,0%	0,00		5,00
15	7,20	7,10	7,30	7,20	41,2%	0,10		4,90	4,40	4,90	4,73	-7,2%	0,29		5,20	4,70	5,20	5,03	-1,3%	0,29		5,10
16	5,50	5,50	5,30	5,43	4,5%	0,12	0,13	5,30	5,30	5,30	5,30	1,9%	0,00	0,14	4,90	4,80	4,90	4,87	-6,4%	0,06	0,15	5,20
17	6,20	6,30	6,30	6,27	8,0%	0,06		6,10	5,40	6,30	5,93	2,3%	0,47		5,60	5,40	5,20	5,40	-6,9%	0,20		5,80
18	6,10	6,20	6,70	6,33	9,2%	0,32		6,20	6,20	5,90	6,10	5,2%	0,17		5,20	5,30	5,50	5,33	-8,0%	0,15		5,80
19	6,30	6,50	6,40	6,40	8,5%	0,10	0,13	6,20	6,10	5,90	6,07	2,8%	0,15	0,14	5,60	5,40	5,00	5,33	-9,6%	0,31	0,15	5,90
20	6,20	5,90	6,20	6,10	1,7%	0,17		6,40	5,90	6,20	6,17	2,8%	0,25		5,00	4,90	4,70	4,87	-18,9%	0,15		6,00
21	5,80	5,80	5,70	5,77	-5,5%	0,06		6,10	6,20	6,20	6,17	1,1%	0,06		5,20	5,40	5,00	5,20	-14,8%	0,20		6,10
22	6,00	5,90	5,90	5,93	-5,8%	0,06	0,13	6,50	6,30	6,70	6,50	3,2%	0,20	0,14	6,00	6,00	6,30	6,10	-3,2%	0,17	0,15	6,30
23	6,90	6,90	6,90	6,90	4,5%	0,00		6,40	6,50	6,70	6,53	-1,0%	0,15		6,50	6,30	6,50	6,43	-2,5%	0,12		6,60
24	7,50	7,90	7,80	7,73	8,9%	0,21		7,30	6,90	7,20	7,13	0,5%	0,21		7,40	7,30	7,20	7,30	2,8%	0,10		7,10
25	7,10	6,60	7,10	6,93	-3,7%	0,29	0,13	7,10	7,30	7,30	7,23	0,5%	0,12	0,14	7,70	8,50	8,30	8,17	13,4%	0,42	0,15	7,20
26	7,60	7,60	7,70	7,63	4,6%	0,06		7,50	7,40	7,30	7,40	1,4%	0,10		7,20	7,20	7,40	7,27	-0,5%	0,12		7,30
27	9,20	9,20	9,30	9,23	18,4%	0,06		7,50	7,70	8,00	7,73	-0,9%	0,25		7,10	7,20	7,20	7,17	-8,1%	0,06		7,80
28	9,20	8,90	8,60	8,90	12,7%	0,30	0,13	7,80	7,80	7,90	7,83	-0,8%	0,06	0,14	6,50	6,50	6,80	6,60	-16,5%	0,17	0,15	7,90
29	9,80	9,80	9,70	9,77	16,3%	0,06		8,60	8,40	8,30	8,43	0,4%	0,15		8,50	8,30	8,30	8,37	-0,4%	0,12		8,40
30	17,20	16,90	17,10	17,07	-4,7%	0,15		20,60	19,90	19,80	20,10	12,3%	0,44		20,20	20,20	19,50	19,97	11,5%	0,40		17,90

Résultats Service d'Hémodyalise

IPP / Nom	Glycémie sur lecteur						Glyc de Réf	Appareil pr Glyc de Ref	Hémo-globine g/dL	Hématocrite Calculée (Hb x3)	Appareil pour Hb de Ref	Type de Prélèvement	Prélèvement		PO 2 kPa
	Abbot		Nova		Accu-check								Date	Heure	
	mmol/L	RGLU%	mmol/L	RGLU%	mmol/L	RGLU%									
HEMO_01	5,8	11,54%	5,3	1,92%	4,9	-5,77%	5,2	Cobas 6000 s	16,8	50,40%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	8h15	16,30
HEMO_02	13,5	-3,57%	13,8	-1,43%	12,9	-7,86%	14	Cobas 6000 s	10,4	31,20%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	8h16	12,40
HEMO_03	6,9	4,55%	6,5	-1,52%	6	-9,09%	6,6	Cobas 6000 s	11,5	34,50%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	8h40	7,56
HEMO_04	7,3	15,87%	6,1	-3,17%	6,3	0,00%	6,3	Cobas 6000 s	12,3	36,90%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	8h42	5,89
HEMO_05	8,8	4,76%	8,3	-1,19%	7,4	-11,90%	8,4	Cobas 6000 s	12	36,00%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	8h45	10,20
HEMO_06	5,1	6,25%	5,4	12,50%	4	-16,67%	4,8	Cobas 6000 s	13	39,00%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	14h50	5,38
HEMO_07	12,2	3,39%	12,8	8,47%	10,4	-11,86%	11,8	Cobas 6000 s	12,7	38,10%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	14h55	9,49
HEMO_08	9,6	7,87%	8,8	-1,12%	7,7	-13,48%	8,9	Cobas 6000 s	12,4	37,20%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	15h00	8,90
HEMO_09	10,7	-0,93%	12	11,11%	8,4	-22,22%	10,8	Cobas 6000 s	17,8	53,40%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	15h45	4,62
HEMO_10	10,2	10,87%	9	-2,17%	7,8	-15,22%	9,2	Cobas 6000 s	11,8	35,40%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	15h50	5,41
HEMO_11	5,3	-5,36%	5,7	1,79%	4,7	-16,07%	5,6	Cobas 6000 s	10,4	31,20%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	15h55	27,30
HEMO_12	4,8	-7,69%	5,2	0,00%	3,9	-25,00%	5,2	Hitachi	14,3	42,90%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	16h10	11,00
HEMO_13	6,8	1,49%	6,9	2,99%	5,5	-17,91%	6,7	Hitachi	10,4	31,20%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	16h13	11,70
HEMO_14	8,4	33,33%	6,4	1,59%	5,4	-14,29%	6,3	Hitachi	11,9	35,70%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	16h16	4,32
HEMO_15	10,6	21,84%	8,7	0,00%	8,7	0,00%	8,7	Hitachi	11,8	35,40%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	16h45	10,50
HEMO_16	5,3	-1,85%	5,4	0,00%	4,2	-22,22%	5,4	Hitachi	14,3	42,90%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	16h47	11,80
HEMO_17	5,7	-8,06%	6	-3,23%	4,7	-24,19%	6,2	Hitachi	12,9	38,70%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	3-juil.-08	16h51	12,70
HEMO_18	7,3	8,96%	6,8	1,49%	5,8	-13,43%	6,7	Cobas 6000 s	11,6	34,80%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	14h50	9,35
HEMO_19	6,5	8,33%	5,9	-1,67%	5,4	-10,00%	6	Cobas 6000 s	11,9	35,70%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	14h52	11,90
HEMO_20	6,4	12,28%	5,6	-1,75%	4,5	-21,05%	5,7	Cobas 6000 s	12,1	36,30%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	14h54	6,50
HEMO_21	10,7	5,94%	10,4	2,97%	9,4	-6,93%	10,1	Cobas 6000 s	12,1	36,30%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	14h56	17,00
HEMO_22	6,8	13,33%	5,7	-5,00%	5,4	-10,00%	6	Cobas 6000 s	12,3	36,90%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	14h58	15,00
HEMO_23	5,2	-3,70%	5,3	-1,85%	4,1	-24,07%	5,4	Hitachi	12,7	38,10%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	15h40	12,80
HEMO_24	6,1	10,91%	5,3	-3,64%	4,6	-16,36%	5,5	Hitachi	10,6	31,80%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	15h43	9,25
HEMO_25	6,6	-7,04%	7,2	1,41%	5,5	-22,54%	7,1	Hitachi	16,6	49,80%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	15h46	13,70
HEMO_26	5,7	-8,06%	5,6	-9,68%	4,8	-22,58%	6,2	Hitachi	13,6	40,80%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	15h49	11,20
HEMO_27	6	-14,29%	6,6	-5,71%	5,5	-21,43%	7	Hitachi	14,3	42,90%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	16h30	13,50
HEMO_28	6,5	-1,52%	6,3	-4,55%	5,2	-21,21%	6,6	Hitachi	12,2	36,60%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	16h32	11,10
HEMO_29	5,6	-11,11%	5,8	-7,94%	4,3	-31,75%	6,3	Hitachi	12,9	38,70%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	16h35	14,60
HEMO_30	7,7	30,51%	6,1	3,39%	5,7	-3,39%	5,9	Hitachi	7,5	22,50%	ABL 725	Fist. Art.-Vein.	4-juil.-08	16h38	5,39

NB : Fist. Art.-Vein. = Fistule Artériovineuse

Résultats Service de Réanimation Pédiatrique

IPP / Nom	Glycémie sur lecteur				Glyc de Réf	Appareil pr Glyc de Réf	Hémo-globine g/dL	Hémo-tocrite (Hb x3)	Appareil pour Hb de Ref	Type de Prélèvement	Prélèvement		PO 2 kPa
	Abbot	Nova		Accu-check							Date	Heure	
	mmol/L	RGLU%	mmol/L	RGLU%	mmol/L	RGLU%							
PED_01	9	30,43%	7,1	2,90%	6,6	-4,35%	6,9	GEM 3000	6,9	Veineux	23-juin-08	16h00	
PED_02	6,7	15,52%	5,9	1,72%	5,5	-5,17%	5,8	GEM 3000	5,8	Veineux	23-juin-08	16h02	7,00
PED_03	5,6	47,37%	4,5	18,42%	4,7	23,68%	3,8	GEM 4000	3,8	Capillaire	23-juin-08	16h10	5,90
PED_04	5,9	-4,84%	5,8	-6,45%	5,4	-12,90%	6,2	GEM 4000	6,2	Arteriel	23-juin-08	16h21	9,60
PED_05	5,1	41,67%	4,1	13,89%	3,4	-5,56%	3,6	GEM 4000	3,6	Capillaire	23-juin-08	16h39	
PED_06	6,7	24,07%	5,3	-1,85%	6,3	16,67%	5,4	GEM 4000	5,4	Capillaire	24-juin-08	7h45	
PED_07	7	14,75%	5,6	-8,20%	4,9	-19,67%	6,1	GEM 4000	6,1	Veineux	24-juin-08	7h50	2,80
PED_08	6,2	31,91%	5,2	10,64%	3,8	-19,15%	4,7	GEM 4000	4,7	Capillaire	24-juin-08	8h15	2,90
PED_09	6,7	6,35%	6,9	9,52%	5	-20,63%	6,3	GEM 4000	6,3	Capillaire	24-juin-08	8h21	7,60
PED_10	3,3	57,14%	2,3	9,52%	2,1	0,00%	2,1	GEM 4000	2,1	Capillaire	24-juin-08	9h30	5,30
PED_11	6,4	39,13%	4	-13,04%	4,6	0,00%	4,6	GEM 4000	4,6	Capillaire	24-juin-08	10h33	4,00
PED_12	5,9	0,00%	5,2	-11,86%	6,9	16,95%	5,9	GEM 4000	5,9	Capillaire	24-juin-08	14h17	10,60
PED_13	9,4	11,90%	8	-4,76%	7,5	-10,71%	8,4	GEM 4000	8,4	Arteriel	24-juin-08	14h45	12,60
PED_14	4,4	10,00%	3,7	-7,50%	4,2	5,00%	4	GEM 4000	4	Capillaire	24-juin-08	14h51	8,60
PED_15	6,1	12,96%	5,5	1,85%	4,7	-12,96%	5,4	GEM 3000	5,4	Capillaire	24-juin-08	15h10	
PED_16	5,9	25,53%	4,7	0,00%	4,7	0,00%	4,7	GEM 4000	4,7	Capillaire	24-juin-08	15h20	7,60
PED_17	7,2	5,88%	6,7	-1,47%	5,8	-14,71%	6,8	GEM 4000	6,8	Veineux	24-juin-08	16h10	3,90
PED_18	11,4	42,50%	7,2	-10,00%	7,2	-10,00%	8	GEM 4000	8	Veineux	25-juin-08	9h00	
PED_19	4,3	-25,86%	5,4	-6,90%	4,8	-17,24%	5,8	GEM 4000	5,8	Capillaire	30-juin-08	14h30	
PED_20	5,6	43,59%	3,6	-7,69%	3,3	-15,38%	3,9	GEM 4000	3,9	Capillaire	30-juin-08	14h50	
PED_21	10,5	-7,89%	11,4	0,00%	9	-21,05%	11,4	GEM 4000	11,4	Veineux	1-juil.-08	7h45	
PED_22	7	45,83%	5,7	18,75%	5,6	16,67%	4,8	GEM 4000	4,8	Capillaire	1-juil.-08	8h00	
PED_23	6,3	18,87%	5,1	-3,77%	4,6	-13,21%	5,3	GEM 4000	5,3	Veineux	1-juil.-08	8h05	
PED_24	5,6	27,27%	4,2	-4,55%	3,9	-11,36%	4,4	GEM 4000	4,4	Capillaire	1-juil.-08	8h06	
PED_25	4,7	62,07%	3,4	17,24%	3	3,45%	2,9	GEM 3000	2,9	Veineux	1-juil.-08	8h10	

Résultats Service de Maternité

IPP / Nom	Glycémie sur lecteur				Glyc de Réf	Appareil pr Glyc de Réf	Hémo-globine g/dL	Hémo-tocrite (Hb x3)	Appareil pour Hb de Ref	Type de Prélèvement	Prélèvement		PO 2 kPa
	Abbot	Nova		Accu-check							Date	Heure	
	mmol/L	RGLU%	mmol/L	RGLU%	mmol/L	RGLU%							
MATER_01	3,3	-15,38%	4,3	10,26%	3,4	-12,82%	3,9	Hitachi	3,9	Capillaire	4-sept.-08	10h00	8,84
MATER_02	3,2	-25,58%	4,6	6,98%	3,2	-25,58%	4,3	Hitachi	4,3	Capillaire	4-sept.-08	10h40	17,00
MATER_03	2,8	-15,15%	3,2	-3,03%	3,2	-3,03%	3,3	Hitachi	3,3	Capillaire	5-sept.-08	9h45	24,70
MATER_04	3,1	-11,43%	3,3	-5,71%	2,8	-20,00%	3,5	Hitachi	3,5	Capillaire	5-sept.-08	10h20	10,20
MATER_05	1,4	-17,65%	1,7	0,00%	1,5	-11,76%	1,7	Hitachi	1,7	Capillaire	5-sept.-08	10h43	9,35
MATER_06	3,2	-15,79%	4	5,26%	4,1	7,89%	3,8	Hitachi	3,8	Capillaire	8-sept.-08	10h30	19,50

Analyseurs hospitaliers et spécifications des bandelettes



Tests mesurés : Glycémie,
Hématocrite corrigé
Test reporté : Glucose
Durée du test : 6 secondes
Volume dans la bandelette réactive : 1,2 µl
Méthodologie du test : Électrochimie
Types d'échantillon et modes de fonctionnement :
Sang total : Artériel, Veineux,
Capillaire, Néonatal

Plage de la mesure du glucose :
0,5 à 33,3 mmol/l (10 à 600 mg/dl)

Interférences éliminées :
Hématocrite, acide ascorbique, acide urique,
paracétamol (acétaminophène), bilirubine,
maltose, galactose, xylose, oxygène

Plages de fonctionnement :
Température : 15 °C à 40 °C (59 °F à 104 °F)
Altitude : Maximum de 4 570 mètres
(15 000 pieds)

Humidité : Humidité relative 10 % à 90 %
Hématocrite : 20 % à 65 %

Réactifs et bandelettes :
Bandelettes : Cartons de 36 ou de 72 boîtes
50 bandelettes/boîte

CQ : Trois niveaux (bas, normal, haut) ;
vendus séparément
Linéarité : Cinq niveaux disponibles

Stabilité des bandelettes réactives et du CQ :
24 mois depuis la date de fabrication
3 mois depuis l'ouverture du flacon

Homologation et conformité
Conforme au règlement du système qualité FDA
(QSR), ISO 13485:2003, CSA, TÜV, CE
Auto-déclaré conforme à IVDD,
IEC 61010-2-101:2002, EN 55011:1998,
EN 61000-6-1 et EN 61326 Annexe A

Étiquetage FDA :
Pour usage diagnostique in vitro uniquement



Analyseur StatStrip™ connecté

Poids : 360 g (0,8 lbs)
Dimensions : 153 mm x 82,5 mm x 46 mm
(6,0 po x 3,25 po x 1,8 po)

Stockage des données :
Tests de patient : 1 000 tests
Tests CQ : 200 tests
Utilisateurs : 4 000 utilisateurs

Connectivité :
Sortie des données du lecteur : Port Ethernet
RJ-45

Protocole : TCP/IP Ethernet 10 Mbit
Standard : Conforme à POCTI-A
Programme d'installation : NovaNet™, logiciel
de gestion d'instrument sur Internet

Informations sur les piles :
Type : Pile rechargeable Li polymère 3,7 V
Caractéristiques : Rechargeable/Remplaçable
Durée : 8 heures d'utilisation
(environ 40 tests avec lectures de code à barres) /
12 à 24 heures veille

Station de branchement :
Accessoire en option : station de recharge de
bureau ou montage mural avec prise Ethernet
RJ-45. 3 diodes lumineuses indiquant : état de
la connexion, données d'émission/de réception
et état de la charge. Place supplémentaire incluse
pour la recharge et le rangement d'une pile de
recharge.

Autres caractéristiques :
Écran tactile en couleur • Lecteur de code
à barres intégré • CQ conventionnel avec
valeurs cibles attribuées aux matériaux CQ • CQ numérique ou réussite/échec •
Demande de CQ ou verrouillage de CQ • Plages
anormales et critiques signalées en couleur • Liste
de commentaires ou texte libre • Rejet des résultats
au lecteur (en option) pour la répétition des tests
• Signalisation des résultats de Contrôle
Glycémique Serré • Accepte ID patient ou
numéro d'entrée • Utilisation du mot de passe
d'opérateur (protection) • Entrée de codes de
diagnostic CIM-9 • ID des médecins demandeurs
• Mode de corrélation • Ajustement de la pente et
du point d'intersection • Configuration du lecteur
sur Internet par emplacement • Connexion à ACT
d'hôpital • Connectivité à tous les systèmes d'info.
de lab/dossiers médicaux électr. • Sortie de
données POCTI-A • Unités de mesure mmol/L
ou mg/dL



Analyseur StatStrip™ Xpress™

Poids : 75 g (0,2 lbs)
Dimensions : 91 mm x 58 mm x 23 mm
(3,6 po x 2,3 po x 0,9 po)

Stockage des données :
Tests de patient et de CQ : 400 tests au total
(PEPS)

Connectivité :
Transfert de données : Connexion du port
Strip à USB
Programme de données : Logiciel de transfert de
données basé sur Nova Microsoft®-Excel®

Informations sur les piles :
Type : Pile bouton Li 3 V
Caractéristiques : Rechargeable
Durée : Minimum 600 tests

Autres caractéristiques :
Affichage blanc/noir à cristaux liquides • Grand
affichage numérique (30 mm) • CQ conventionnel
avec valeurs cibles attribuées aux matériaux du
CQ • Unités de mesure selon le lecteur commandé
(modèles mg/dL ou mmol/L) • Arrêt automatique
du lecteur quand il n'est pas utilisé • Détection
automatique de l'échantillon et déclenchement de
l'analyse • Compteur d'échantillons automatique
avec horodateur pour le suivi des données

Numéros des brevets Nova Biomedical :
US 6,258,229 US 6,287,451 US 6,837,976
US 6,942,770 BE 1 212 609 CA 2,375,089
CA 2,375,092

Numéros des brevets Nova Biomedical :
US 6,258,229 US 6,287,451 US 6,837,976 US 6,942,770 BE 1 212 609
CA 2,375,089 CA 2,375,092

Nova Biomedical® est une marque déposée de
Nova Biomedical Corporation.

Microsoft® et Microsoft®-Excel® sont des marques déposées de
Microsoft Corporation aux États-Unis et/ou dans d'autres pays.

Spécifications sujettes à modifications sans préavis.

nova
biomedical

SIÈGES SOCIAUX NOVA BIOMEDICAL : 200 Prospect St., Waltham, MA 02454-9141 U.S.A. TEL : 781-894-0800 800-458-5813 FAX : 781-894-5915 INT'L FAX : 781-899-0417
NOVA BIOMEDICAL AUSTRIA : Laxenburger Strasse 33/6, A-1100 Vienna, Autriche TEL : (43) 1-603 09 700 FAX : (43) 1-603 09 702 COURRIEL : office@novabiomedical.at
NOVA BIOMEDICAL CANADA, LTD : 6810 Kilmat Rd., Unit 5, Mississauga, Ontario L5N 5M2 Canada TEL : 905-567-7700 800-263-5999 FAX : 905-567-5496
NOVA BIOMEDICAL FRANCE : Bat Sigma Parc Technopolis - 3 avenue du Canada - ZA Couffiazeau - 91940 Les Ulis TEL : 01 64 86 11 74 FAX : 01 64 46 24 03 COURRIEL : info@novabiomedical.fr
NOVA BIOMEDICAL GmbH : Adam-Opel-Str. 19 A, 63322 Rödermark, F.R. Allemagne TEL : (49) 6074-8448-0 FAX : (49) 6074-844833 COURRIEL : info@novabiomedical.de
NOVA BIOMEDICAL INDIA : 117C, Sector-2, Pocket-2, Dwarka, New Delhi 110045 Inde TEL : +91 11 2508 2664 FAX : +91 11 2508 9018 COURRIEL : novabiomedical.vsnl.net.in
NOVA BIOMEDICAL K.K. : B-3F Omori Belpoint, 26-Minami OI 6-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-0013, Japon TEL : (03) 5471-5461 FAX : (03) 5471-5474 COURRIEL : m.aman@novabiomedical.co.jp
NOVA BIOMEDICAL U.K. : C3-5, Evans Business Centre, Deeside Industrial Park, Deeside, Flintshire CH5 2JZ Royaume-Uni TEL : (44) 1244 287087 FAX : (44) 1244 287080 COURRIEL : office@novabiomedical.co.uk

AUX ÉTATS-UNIS, numéro de téléphone gratuit 800-458-5813

AU CANADA, numéro de téléphone gratuit 800-263-5999

Adresse Internet : www.novabiomedical.com Email : info@novabiomedical.com



ACCU-CHEK® Performa

Rapport d'évaluation du système Accu-Chek Performa

Introduction

Le système Accu-Chek Performa propose aux personnes diabétiques un outil précis, fiable et facile d'utilisation pour surveiller leur taux de glycémie. Le système Accu-Chek Performa offre à l'utilisateur un test fiable, réalisable en 5 secondes, avec un contrôle automatique du volume de sang déposé, moins d'interférences, une utilisation sur de larges plages de valeurs d'hématocrite, de température et d'humidité, le tout avec un volume d'échantillon minimal de 0,6 µl. De plus, l'exactitude du système a été démontrée avec des prélèvements réalisés sur sites alternatifs, tels que la cuisse ou l'avant bras, permettant ainsi aux personnes diabétiques de réaliser leurs glycémies avec plus de douceur.

Le système Accu-Chek Performa effectue de nombreux contrôles de qualité à chaque test, et permet ainsi de s'affranchir de la température et de l'hématocrite par exemple, qui peuvent provoquer des erreurs ou des résultats inexacts sur les autres systèmes.

C'est pourquoi le système Accu-Chek Performa est capable de fonctionner à une température comprise entre 6° et 44°C et pour une humidité relative de 10 à 90% combinée à une valeur d'hématocrite de 10 à 70%.

Spécifications techniques du lecteur Accu-Chek Performa

Principe de mesure	Glucose déshydrogénase, électrochimique
Plage de mesure	10 à 600 mg/dl (0,6 – 33,3 mmol/l)
Temps de mesure	5 secondes
Température de fonctionnement	6° à 44°C
Humidité de fonctionnement	10 à 90%
Volume de l'échantillon	0,6 µl
Valeur d'hématocrite	10 à 70%
Altitude	< 3 094 mètres au-dessus du niveau de la mer
Types d'échantillon	Capillaire, veineux, artériel, néonatal
Sites de test	Bout du doigt, paume de la main, avant-bras, bras, mollet, cuisse
Nouvelles fonctions d'assistance et de sécurité	Détecte les sous-dosages Reconnait et repère les solutions de contrôle automatiquement Détecte l'expiration des bandelettes grâce à la puce de calibration Puce de calibration avec des facteurs de correction Date et heure pré-réglées en usine Pile interne d'appoint pour la date et l'heure
Calibration	Puce de calibration, spécifique à chaque lot, incluse dans chaque boîte de bandelettes réactives
Dimensions	93 x 52 x 22 mm
Poids	62 grammes avec la pile
Alimentation	Une pile de type CR 2032
Capacité de mémoire	500 valeurs mesurées avec la date, l'heure. Moyenne sur 7, 14 et 30 jours

Noms – Prénoms : GUERIN Mickaël Laurent Patrick Pierre Christian

Titre de la thèse : Etude Comparative de Trois Lecteurs de Glycémie Capillaire "Abbott® Optium Xceed"
- "Nova® StatStrip Xpress" - "Accu-Chek® Performa" Au Sein des Hôpitaux "Hôtel
Dieu" et "Hôpital Mère-Enfant" du CHU de Nantes.

Résumé de la thèse :

L'utilisation des analyseurs de glycémie capillaire (AGC) pour l'estimation de la glycémie est très répandue aujourd'hui. Majoritairement utilisés chez le sujet diabétique pour le suivi régulier de la glycémie et les adaptations posologiques lors des traitements par insuline, leur utilisation au sein de centres hospitaliers tels que le CHU de Nantes s'étend également à des sujets non diabétiques nécessitant un suivi rapproché des glycémies. Véritables outils de biologie délocalisés au sein des services cliniques, ils se doivent de présenter une fiabilité optimale quel que soit le profil du patient.

Après le rappel de bases essentielles sur le diabète et la présentation des complications majeures de cette pathologie, cette thèse présentera l'étude comparative de trois analyseurs de glycémie effectuée au sein du CHU de Nantes au cours de l'été 2008. Après avoir étudié la fiabilité, la reproductibilité et la répétabilité des lecteurs au laboratoire, les différents essais réalisés dans les services de soins permettent d'appréhender le comportement de ces trois lecteurs en fonction de paramètres tels que le niveau de glycémie, l'hématocrite ou la pO₂.

Mots Clés :

DIABETE, GLYCEMIE, ANALYSEUR DE GLYCEMIE CAPILLAIRE, LECTEUR DE GLYCEMIE CAPILLAIRE, INTERFERENCES

Jury :

Président : M. le Pr. Jean-Marie BARD
Professeur de Biochimie Générale et Clinique – Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseeurs : Mme le Dr. Edith BIGOT-CORBEL
Maître de Conférences des Universités Praticiens Hospitaliers (MCU PH) en Biochimie – Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme le Dr. Danielle DUDOUET
Praticien attaché – Laboratoire de Biochimie du CHU Nantes
Mme. Le Dr. Sylvie MOREAU-GROLIER,
Pharmacien – 38 Rue Félix Faure 44400 Rezé

Adresse de l'auteur :

13 Rue de la Châtaigneraie 44115 Basse-Goulaine