

Méthodes peu-/non-invasives de monitoring des glycémies et leurs applications

Question

Dans les derniers numéros de la revue américaine «Paediatrics», j'ai constaté une publicité pour un nouveau type d'appareil de mesure non invasive de la glycémie: GlucoWatch®. J'aurais aimé en savoir plus sur ce type d'appareil et sur le monitoring non invasif des glycémies.

Vivianne Amiet, Sierre

Réponse

Introduction

Depuis le développement, dans les années 70, du Biostator®, une unité de mesure invasive et peu mobile du glucose sanguin associée à une pompe à insuline intraveineuse contrôlée par ordinateur, on rêve d'une cellule β artificielle, soit un système «dosage des glycémies-injection d'insuline» en circuit fermé.

Jusqu'ici on ne trouve sur le marché que des appareils ou systèmes permettant une mesure du glucose sanguin en continu avec une précision très variable. Souvent nous sommes confrontés à la question suivante: A qui et quand est-il raisonnable d'installer un monitoring continu de la glycémie? En évaluant au plus juste l'utilité, les avantages et les coûts, une réponse claire est difficile à donner. Malheureusement, même avec 4 ou 5 contrôles glycémiques par jour, les hyperglycémies post-prandiales ou les hypoglycémies nocturnes restent souvent méconnues. Une interprétation rétrospective de ces valeurs, comme dans le cas d'un examen ECG-Holter, permettrait un réglage

précis de l'insulinothérapie. Ainsi un système d'alarme efficace avec des valeurs limites pour les hypo- et les hyperglycémies rassurerait les parents et éventuellement diminuerait le nombre de contrôle glycémique nécessaire. Un système en circuit fermé fiable et avec une bonne longévité serait donc concevable. Cette cellule β artificielle reste tout de même une lointaine musique d'avenir, malgré tous les progrès techniques actuels. Les nouveaux systèmes peu/non-invasif de monitoring du glucose, grâce à leur invasivité minime et leur grande maniabilité, apportent tout de même des implications cliniques positives, principalement dans le domaine ambulatoire¹⁾.

GlucoWatch®

GlucoWatch® est le premier appareil non invasif de mesure du glucose sanguin de la

firme Cygnus Inc., Californie, USA (<http://www.glucowatch.com/>). Les autorités de contrôle américaines (Food and Drug Administration: FDA) en ont autorisé l'utilisation chez l'adulte en mars 2001 et chez l'enfant (7-17 ans) en août 2002. La prescription et la surveillance sont médicales (fig. 1).

Technique/

Utilisation:

Les molécules de glucose du liquide interstitiel sous-cutané atteignent le détecteur par iontophorèse (un très faible courant électrique provoque un mouvement des ions Na qui entraînent les molécules de glucose vers la cathode), où s'effectue une oxydation. Le signal électrique produit par cette réaction est proportionnel à la concentration du glucose (mesure par ampérométrie) (fig. 2).



Figure 1: GlucoWatch® Biographer et AutoSensor.

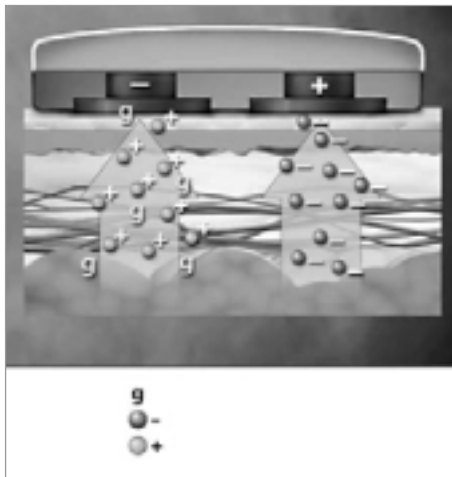


Figure 2: Iontophorèse dans le système GlucoWatch®: un très faible courant électrique mobilise les ions Na qui entraînent les molécules de glucose sur la cathode.

La GlucoWatch® est portée au poignet. Après un temps d'équilibration de 3 heures, un étalonnage est réalisé au moyen de mesure de glycémie traditionnelle. Ensuite, durant environ 12 heures, des valeurs de glucose sont indiquées toutes les 20 minutes (moyenne de mesures effectuées à 10 minutes d'intervalle), valeurs représentant le taux sanguin de sucre 15 minutes auparavant. Ces valeurs sont enregistrées pour pouvoir être exploitées par la suite (GlucoWatch® Analyser).

Effets indésirables:

Jusqu'à 50% des utilisateurs présentent une irritation cutanée locale.

Fiabilité:

En raison d'un contrôle de qualité interne du système, jusqu'à 20% des mesures ne sont pas indiquées. C'est le cas, par exemple, lors de variation de température ou de changement dans la conductibilité électrique de la peau (transpiration). Une étude²⁾ publiée en mai 2001 montre une

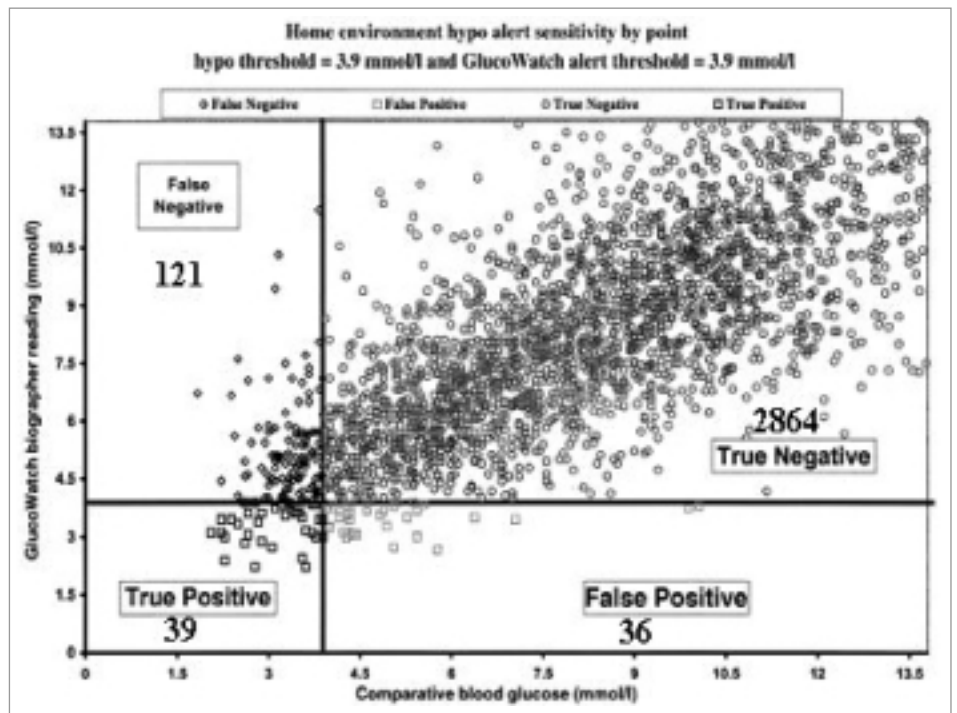


Figure 3: Corrélation entre les mesures du GlucoWatch® et le taux de sucre sanguin dans un cadre ambulatoire. La valeur limite pour l'hypoglycémie est située à 3,9 mmol/l: à noter, le grand nombre de résultats faux-négatifs.

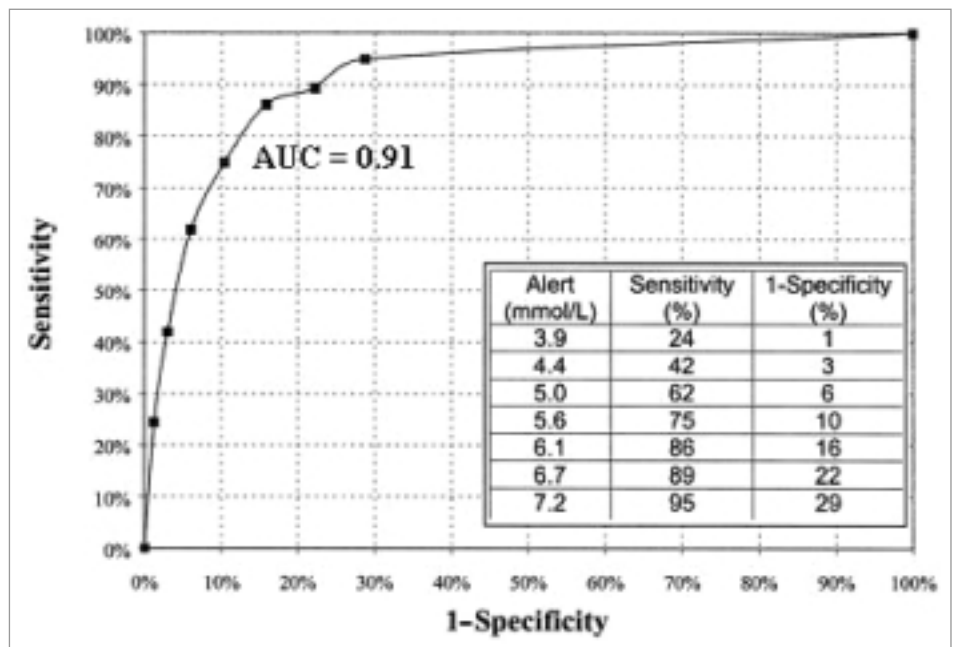


Figure 4: Aire sous la courbe et table de valeurs de sensibilité et spécificité correspondant à chaque limite d'hypoglycémie.

sensibilité de 24% avec une spécificité de 99% (voir *fig. 3* et *fig. 4*), pour une valeur limite d'hypoglycémie de 3,9 mmol/l. D'où la recommandation de programmer l'alarme d'hypoglycémie du GlucoWatch® de 1,1 à 1,7 mmol/l au-dessus de la limite réelle.

Disponibilité et prix:

Les premiers appareils ont été vendus aux USA en avril 2002. Depuis, la GlucoWatch® a également été distribuée en Grande-Bretagne. L'utilisation de l'appareil implique d'avoir suivi un cours de formation. Le prix d'acquisition est d'environ Fr. 900.-, un détecteur coûte Fr. 6.50 (permettant un monitoring d'environ 12 heures).

Appréciation:

GlucoWatch® s'adresse à ceux que l'on nomme «frequent testers and frequent insulin injectors», c'est-à-dire au diabétiques motivés. Les fabricants, eux-mêmes, déconseillent l'utilisation de ce système comme référence unique du dosage de l'insuline et il ne peut pas remplacer le do-



Figure 6: Sonde CGMS®.

sage de la glycémie préprandiale. Cet appareil semble par contre être utile comme alarme en cas d'hyper- ou hypoglycémies (avec toutefois une précision moins bonne pour les valeurs basses). Mais c'est avant tout comme indicateur de tendance (augmentation/diminution des glycémies) qu'il semble le plus indiqué. Particulièrement lors de conditions spéciales (contrôle ciblé du traitement, voyage, maladie, sport etc.). Toutefois et tant qu'on ne note pas d'améliorations techniques, la GlucoWatch® ne va pas remplacer les méthodes

de mesures traditionnelles. En raison d'expériences cliniques indépendantes des fabricants encore peu nombreuses et des grandes difficultés actuelles à se procurer ce système, une attitude expectative est justifiée.

Continuous Glucose Monitoring System: CGMS®

Jusqu'à présent, le seul système de mesure de glycémie en continu peu invasif autorisé et expérimenté chez l'enfant est distribué par la firme Medtronic Minimed (*fig. 5*, <http://www.minimed.de/>). Depuis 1 an, cet appareil est également employé dans notre clinique.

Technique/Utilisation:

Avec une aiguille-électrode sous-cutanée (*fig. 6*), comparable au cathéter des pompes à insuline, la concentration du glucose



Figure 5: Moniteur CGMS® avec son câble de connexion.

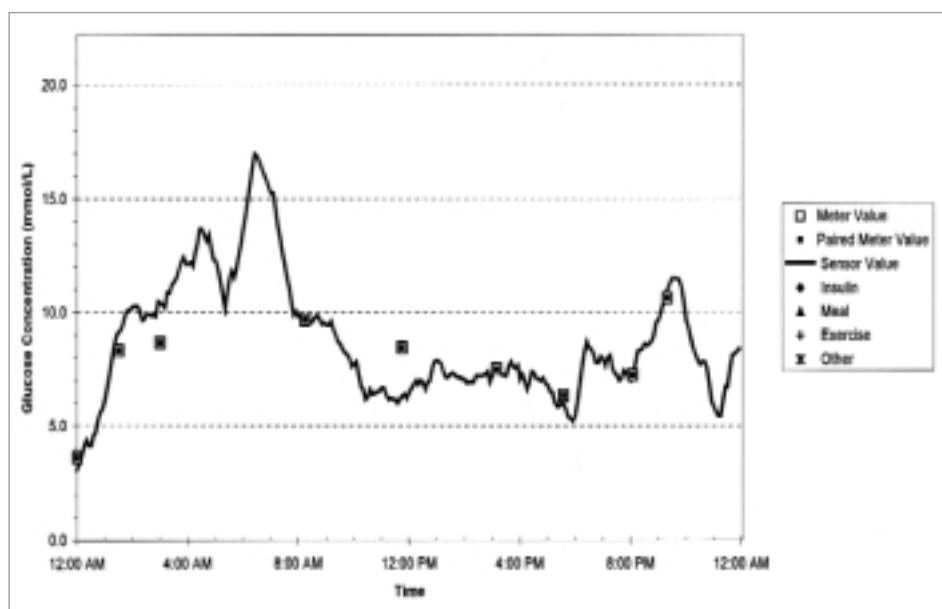


Figure 7: Exemple d'une hyperglycémie nocturne découverte via le monitoring par CGMS® chez une patiente porteuse d'une pompe à insuline.

est mesurée de manière électro-enzymatique. Après 1 heure, le premier calibrage par mesure conventionnelle du glucose peut-être entrepris. Par la suite, et en raison de la présence d'une dérive de signal, l'appareil nécessite au moins trois ajustements par jour. Durant 72 heures, des valeurs sont mesurées toutes les 10 secondes et des moyennes sont faites toutes les 5 minutes. Ces résultats sont stockés dans un moniteur de taille comparable à un pager. Ces valeurs ne sont pas affichées directement sur l'appareil de mesure, mais sont évaluées sur l'ordinateur pas l'entremise d'une COM-Station™ (fig. 7).

Effets indésirables:

Il n'y a pas d'effets indésirable, excepté la mise en place et la fixation du cathéter en région abdominale ou glutéale.

Fiabilité:

La corrélation entre les mesures du GlucoWatch® et les mesures traditionnelles est de 0,92³⁾. Le programme d'interprétation du système fournit une corrélation et une déviation standard pour apprécier la validité des mesures de l'appareil. Une corrélation de 0,9 et une déviation standard < 20% sont fréquemment atteintes.

Disponibilité et prix:

Le système est disponible sans problèmes en Suisse. Il coûte Fr. 6900.-. Un détecteur (mesures durant 72 heures environ) coûte environ Fr. 90.-.

Appréciation:

CGMS® est un système utilisable sans problème avec un peu de pratique, applicable

également en ambulatoire. Il est bien toléré par les enfants et les adolescents. Toutefois il ne remplace pas les glycémies capillaires. Utilisé à bon escient, il permet de reconnaître des variations de glycémies passées inaperçues et d'entreprendre l'ajustement thérapeutique correspondant.

Autres systèmes

La firme Disetronic, avec son produit Gluco-Online™, n'applique pas le même principe que celui décrit pour les deux systèmes précédents, mais une technique de microdialyse, mesurant la concentration de glucose sous-cutané selon la viscosité et les modifications de pression dépendantes du glucose (http://www.disetronic.com/manager/Publish/Files/02_Seib.pdf) Des études cliniques avec des prototypes montrent une bonne fiabilité des mesures, mais le système est encore trop invasif et la stabilité des mesures de trop courte durée. Un détecteur optique implanté, basé sur la technologie infrarouge, a été développé par la firme Animas Inc. (<http://www.animascorp.com>); il devrait être commercialisé en 2005.

L'avenir des systèmes optiques non invasifs, comme par exemple celui de Pen-
dragon Medical AG est encore très incertain.

Résumé

A l'avenir, beaucoup d'espoirs seront formulés dans le domaine du monitoring des glycémies en continu, mais seulement quelques rares promesses seront tenues. Principalement lié au fait que les techniques complexes échouent fréquemment in vivo.

Actuellement, deux systèmes sont commercialisés. Ceux qui se basent sur des techniques optiques ou de microdialyse doivent encore être testés en clinique. En raison de la fiabilité insuffisante et de la mise en place trop récente de ces nouvelles méthodes, il n'est pas encore temps de songer à un système en circuit fermé. Un tel système doit avoir une bonne fiabilité technique pour être utilisable en milieu ambulatoire.

Les critères pour un système d'alarme fiable détectant les hypoglycémies ne sont remplis actuellement par aucun de ces systèmes. Malgré ces constatations peu réjouissantes, une analyse rétrospective des valeurs de glycémies mesurées en continu, comme lors d'un examen par ECG-Holter, est possible avec le CGMS® (selon notre propre expérience) et probablement également avec la GlucoWatch®. Ces systèmes proposent donc une utilisation finale intéressante, avec l'apport d'informations supplémentaires, permettant une optimisation de la thérapie diabétique, également chez l'enfant.

Références

- 1) Robert JJ. Continuous monitoring of blood glucose. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 1: 81-4.
- 2) Pitzer KR, Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, Tamada JA, Potts RO. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care* 2001 May; 24(5): 881-5.
- 3) Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999 Dec; 46(3): 183-90.

Udo Meinhardt, Bern

Traduction: Vivianne Amiet, Sierre

Adresse de l'auteur:

Dr U. Meinhardt
Oberarzt pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Inselspital
3010 Bern