

REMERCIEMENTS

***A NOTRE MAITRE CHEF DE SERVICE LE PROFESSEUR EL
OUAHABI HANAN***

Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration.

Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre lucide
compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre
savoir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en symbole
de ma reconnaissance.

AU PROFESSEUR

SALHI HOUDA

Vous avez effectivement participé à notre formation.

Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines vous valent
l'admiration et le respect de tous.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

PLAN

I-Introduction	9
II-Rappels	12
A- Historique de la mesure en continu du glucose	12
B- Holter glycémique.....	14
1-Définition	14
2-Description du système de mesure en continu du glucose.....	14
C- Intérêt du holter glycémique en pratique clinique	23
1-Effets sur l'HbA1c	23
2-Détection des hypoglycémies asymptomatiques.....	24
3-Repérage des excursions glycémiques et évaluation de l'instabilité glycémique.....	25
4-Recherche d'un phénomène de l'aube	26
5-Adaptation et évaluation thérapeutique.....	26
6-Intérêt éducatif.....	27
7-Utilisations spécialisées.....	28
D- Indications du holter glycémique	29
E- Limites de la mesure en continu du glucose.....	32
F- Holter glycémique et diabète de type 2	35
G- Holter glycémique et grossesse.....	35
H- Mesure en hospitalisation ou en ambulatoire ?.....	36
III-Objectifs de l'étude	39
IV-Matériels et méthodes	41
V-Résultats	47
VI-Discussion	83
VII-Conclusion	96
VIII-Résumé	98
IX-Annexes	101
X- Références	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Composants d'un holter glycémique : De gauche à droite : boîtier de lecture ou Enregistreur numérique, socle, câble USB du socle, adaptateur secteur, clip de nettoyage, Sen-Serter.

Figure 2 : Capteur de glucose iPRO 2[®] CGM.

Figure 3 : Mécanisme d'action de la glucose-oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique.

Figure 4 : Etapes d'insertion du capteur.

Figure 5 : Etapes de fixation du capteur.

Figure 6 : Courbe d'enregistrement en continu de la glycémie (CGMS)

Figure 7 : Exemple de tracé enregistré par mesure en continu de la glycémie durant l'exérèse chirurgicale d'un insulinome pancréatique.

Figure 8 : répartition de la population selon l'âge.

Figure 9 : répartition selon le sexe.

Figure 10 : répartition selon le type de diabète.

Figure 11 : Répartition selon la durée d'évolution du diabète.

Figure 12 : Répartition selon le traitement suivi.

Figure 13 : Répartition selon le respect ou non des MHD.

Figure 14 : Répartition selon la pratique ou non de l'activité physique.

Figure 15 : Répartition selon les complications dégénératives.

Figure 16 : Figure montrant les principales indications du holter glycémique dans notre série.

Figure 17 : répartition de la population selon le taux d'HbA1c.

Figure 18 : Moyenne glycémique des cas étudiés.

Figure 19 : Pourcentage des glycémies audessus/en dessous de la cible.

Figure 20 : Répartition de la population selon la valeur de l'indice MAGE.

Figure 21 : Répartition de la population selon la valeur du coefficient de variation.

Figure 22 : Répartition de la population selon la valeur du MODD.

Figure 23 : Pourcentage des diabétiques stables et instables dans notre série.

Figure 24 : Répartition des diabètes instables selon la forme.

Figure 25 : Comparaison du taux d'HbA1c à l'inclusion et à 3 mois.

Figure 26 : Profils glycémiques de deux patients diabétiques présentant une HbA1c identique mais des variabilités glycémiques différentes.

INTRODUCTION

I-Introduction :

-L'autosurveillance glycémique, même intensifiée, n'apporte qu'une information parcellaire et transversale sur le niveau d'équilibre glycémique du patient. Elle peut donc ne pas refléter l'ampleur ou les caractéristiques d'un phénomène continu (excursion hyperglycémique postprandiale, hypoglycémie asymptomatique...), et encore moins renseigner sur les événements à distance des contrôles glycémiques. De ce fait, des outils de mesure continue du glucose ont été perfectionnés, autant sur le plan pratique que sur leur précision de mesure permettant l'accès à des données glycémiques jusque-là inaccessibles par les contrôles standard de la glycémie capillaire.

-La mesure continue du glucose (MCG) est devenue un élément essentiel de la prise en charge du patient diabétique et surtout le diabétique de type 1.

-C'est est une technologie de surveillance en plein essor. Elle permet d'obtenir, a posteriori ou en temps réel, les fluctuations de la glycémie sur toute la période de la mesure et peut utilement compléter l'autosurveillance glycémique (ASG).

-Par analogie avec les holters tensionnels et ECG exploités en cardiologie, le terme « holter glycémique » est la dénomination courante en pratique diabétologique de ces systèmes de mesure continue du glucose. Ce dernier apporte une dimension supplémentaire aux patients en leur permettant d'estimer et de suivre tout au long du nyctémère les variations de leurs glycémies sur un ou plusieurs jours. Il ne s'agit donc plus d'analyser une photographie ponctuelle, mais plutôt d'interpréter un véritable film présentant leur évolution glycémique [1]. D'autre part, De nombreuses situations cliniques constituent des indications

d'enregistrement continu du glucose, afin de diagnostiquer les raisons d'un équilibre glycémique insuffisant.

-La première partie de ce mémoire est consacrée, tout d'abord à la description du holter glycémique en prenant comme exemple l'iPro 2[®] CGM utilisé dans notre formation, tout en détaillant les modalités d'utilisation, les indications, les avantages et les principales limites d'utilisation de ce dispositif. Dans la deuxième partie, nous exploiterons ce système à travers une étude prospective étalée sur 3 ans réalisée dans notre service de diabétologie chez une population de sujets diabétiques.

RAPPELS

II-Rappels

A- Historique de la mesure en continu du glucose :

1- Naissance du premier capteur de glycémie sous-cutanée

-C'est dans les années 60 que naquit l'idée de mesurer en continu la concentration en glucose, grâce à une électrode dérivée de l'électrode à oxygène décrite par Clark.

-Les travaux de recherche effectués les années suivantes aboutissent au développement de capteurs implantés en sous cutané. C'est en 1982 que fut annoncé la mesure continue de la glycémie au moyen d'un capteur de glucose implanté dans le tissu sous cutané [2].

2- Première commercialisation d'un holter glycémique

-Les progrès techniques réalisés dans l'élaboration des capteurs de glucose implantables ont conduit au développement du premier système de monitoring glycémique, le CGMS[®] (Continuous Glucose Monitoring System) par Medtronic-Minimed[®], qui a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1999 puis est commercialisé. Ces premières générations d'holter n'affichaient pas les résultats en temps réel, mais seulement après téléchargement des données [3].

3- Développement de la technique dans les années 2000

-Fin de l'année 2001, une deuxième technologie le GlucoDay[®] est commercialisé par Menarini Diagnostics. La mesure ne repose plus sur le principe de l'enzyme Glucose Oxydase mais utilise la technique de microdialyse du milieu interstitiel [1].

-L'évolution a été marquée par le développement des systèmes donnant un accès aux données en temps réel. En 2004, la firme Medtronic–Minimed développa le Guardian® puis le Guardian RT®, qui permettant d'obtenir en temps réel une mesure de la glycémie toutes les 5 minutes [4]. Puis en avril 2006, le système Paradigm® REAL Time (Medtronic–Minimed) est lui aussi approuvé par la FDA.

-Par la suite, Le STS ® produit par DexCom est approuvé par la FDA aux États-Unis en juin 2007, permet la mesure et l'enregistrement en continu du glucose pendant une période de 7 jours (il s'agit du modèle The Seven®) [5]. Juste après, Abbott Diabetes Care lance son propre capteur le FreeStyle Navigator®, qui a été approuvé par la FDA aux Etats–Unis en mars 2008.

-En juin 2010, la société Medtronic, a sorti le nouveau système, iPro2 professionnelle. Dernièrement une nouvelle catégorie de dispositif de mesure du glucose interstitiel appelé FGM (Flash Glucose Monitoring) a été sorti. Le dernier holter à avoir été homologué par la FDA est le Freestyle Navigator® pour une utilisation pendant 14 jours sans aucune calibration [1] [6] [7].



B-Holter glycémique :

1-Définition :

-La MCG ambulatoire sur de courtes périodes, ou « Holter glycémique », permet d'enregistrer et d'analyser le profil glycémique dans le milieu de vie habituel du patient, apportant un éclairage supplémentaire permettant d'ajuster le traitement, le régime alimentaire et le mode de vie de ces patients diabétiques.

-Le système est implanté pour une période de 3 jours en moyenne (Les patients peuvent porter ce dispositif aussi souvent que leur médecin le juge nécessaire). Il effectue jusqu'à 288 mesures de la glycémie par 24 heures, soit 72 fois plus de données qu'avec un dosage classique de la glycémie capillaire (quatre à six fois par jour).

-Cet Outil est prévu pour être utilisé en complément, et non en remplacement, de l'autosurveillance glycémique classique.

2-Description du système de mesure en continu du glucose :

2-1-Présentation des composants d'un holter glycémique (Ex : Ipro2 CGM) :

-Ce holter glycémique est composé d'un : (Figure 1,2) [8]

a -Capteur de glucose Enlite™

b -Enregistreur numérique iPro™2 : reçoit et mémorise les données provenant du capteur de glucose inséré au patient et dont la capacité d'enregistrement est de sept jours.

c-Socle iPro™2 : a deux fonctions principales : charger l'iPro2 et télétransmettre les données de l'iPro2 vers le logiciel (Care Link iPro).

d- Câble USB du socle iPro™2 : La petite extrémité du câble USB se branche sur le socle. L'autre extrémité du câble se branche soit sur un port USB

d'ordinateur, pour permettre de télétransmettre les données enregistrées vers le logiciel soit sur l'adaptateur secteur afin de charger l'iPro2.

e- Outil d'insertion automatique du capteur (Sen-Serter®)

f- Adaptateur secteur (chargeur) : permet de charger l'iPro2 en branchant le socle sur une prise électrique.

g- clips de nettoyage iPro™ 2 : permettent de fermer hermétiquement l'iPro2 après son retrait pour le protéger lors du nettoyage .

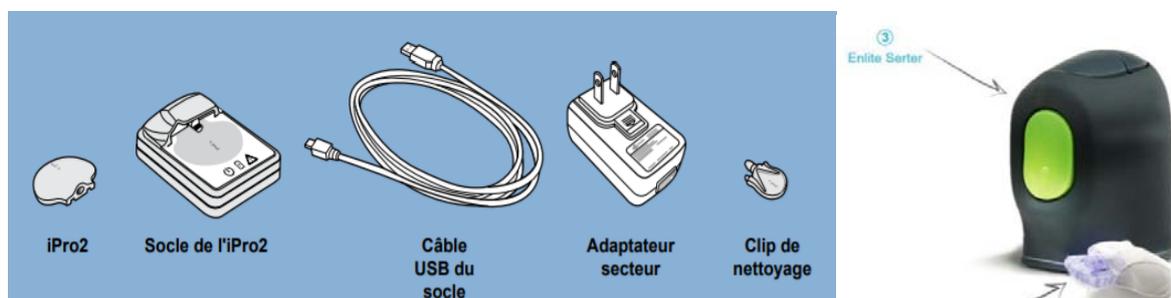


Figure 1: Composants d'un holter glycémique : De gauche à droite : boîtier de lecture ou Enregistreur numérique, socle, câble USB du socle, adaptateur secteur, clip de nettoyage, Sen-Serter.

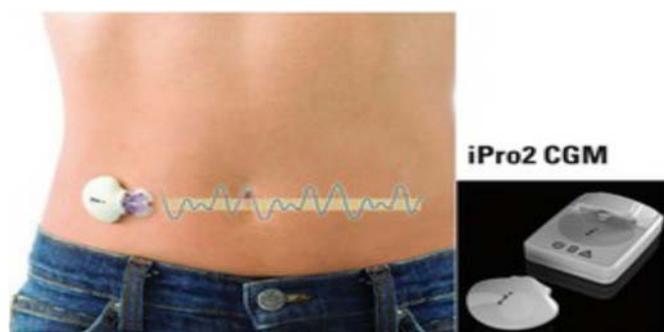


Figure 2 : Capteur de glucose iPRO 2 ® CGM

2-2- Principe de fonctionnement

-La plupart des dispositifs de mesure en continu du glucose fonctionnent sur le même principe. Seule la méthode électrochimique a fait la preuve de son intérêt et de sa fiabilité.

-Cette méthode repose sur un système (électrode ou microfibre) : le capteur est composé d'une micro-électrode de platine recouverte d'une fine couche de glucose oxydase implanté directement dans le tissu sous-cutané abdominal, mesurant les concentrations de glucose dans le tissu interstitiel.

-Le système peut donc être porté par le patient pendant ses activités habituelles, sans modifier ses habitudes, ni son ASG pluriquotidienne; il doit uniquement noter les divers événements (traitements, repas, activité physique, hypoglycémies ou signes ressentis, etc.), d'où la terminologie employée de « Holter glycémique ».

-Le fonctionnement du capteur du glucose repose sur le principe de concordance entre les concentrations du glucose interstitielles et sanguines (Figure 3). Le glucose qui se trouve dans le liquide interstitiel est mesuré par méthode enzymatique (la glycémie interstitielle n'étant pas accessible directement par des mesures directes. Elle nécessite l'utilisation d'une enzyme ou d'un réactif qui reconnaît spécifiquement le glucose), il réagit avec le glucose oxydase qui se trouve sur l'aiguille du capteur. L'oxydation du glucose par cet enzyme entraîne la formation de l'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène, ce dernier au contact du potentiel, se décompose en formant de l'eau, de l'oxygène, et un flux d'électrons générant un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le liquide interstitiel [9].

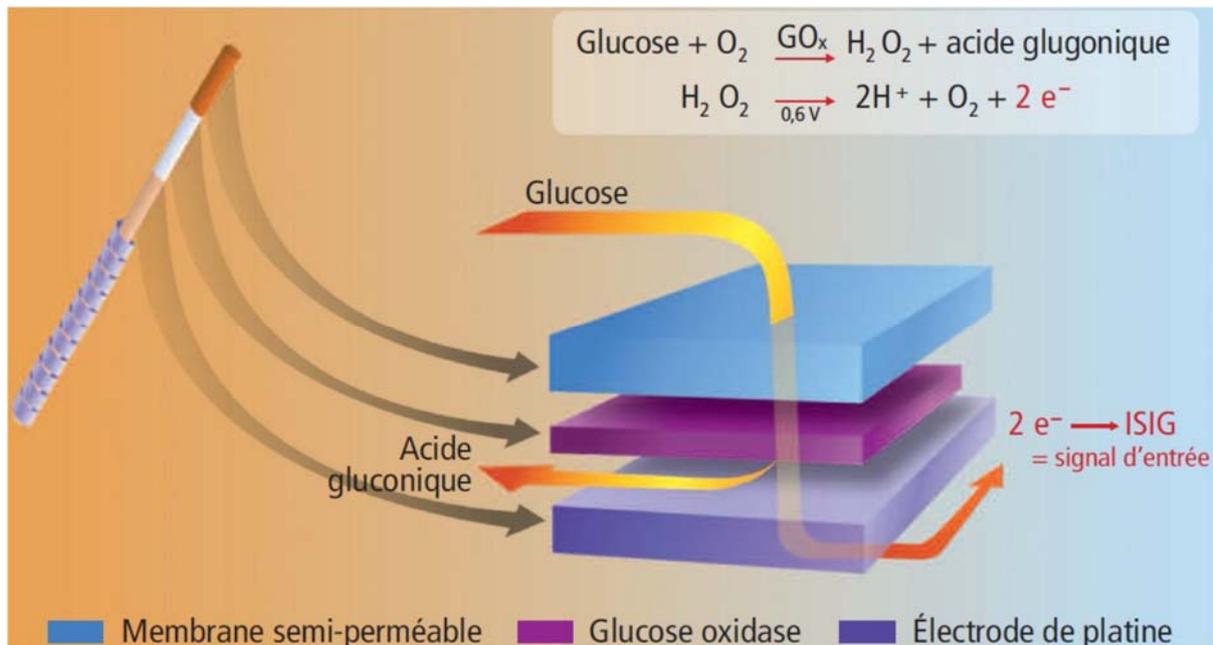


Figure 3 : Mécanisme d'action de la glucose-oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique [9].

2-3- Mise en place

a- Préparation du site d'insertion :

-Le site est simplement nettoyé avec une solution d'alcool médical. Il doit être sec avant l'insertion du capteur.

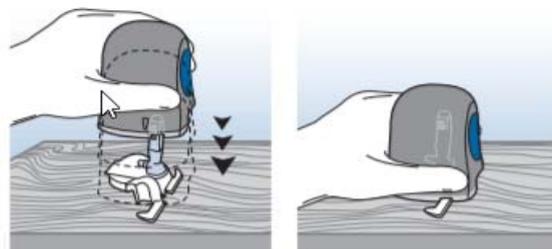
b- Zones site d'insertion :

-Les zones corporelles recommandées pour l'insertion d'un capteur sont celles qui sont dotée d'une couche adipeuse suffisante pour son insertion notamment la région abdominale, y compris l'avant, l'arrière et les côtés du corps, les quadrants supérieur et inférieur des fesses ainsi que les zones où la peau est ferme (bras). Des zones sont néanmoins à éviter. Il s'agit de la région autour du nombril (trop de frottements avec les vêtements), des parties creuses, des zones fréquemment utilisées pour des injections d'insuline ou pour la mise en place d'une pompe à insuline, des zones où se trouvent des cicatrices [10].

c- Technique d'insertion, fixation du capteur, insertion de l'enregistreur :

-La mise en place du capteur doit être rigoureuse afin d'assurer une bonne transmission ultérieure des données enregistrées.

- Le dispositif d'insertion est utilisé afin de bien insérer le capteur. Pour placer le capteur, il faut le tenir par la base et le placer dans le Sen-Serter jusqu'à ce qu'il soit convenablement mis en place (Figure 4).



- La base du Sen-Serter est placée à plat contre le site d'insertion, on appuie sur le bouton du dispositif d'insertion pour insérer le capteur. Une fois qu'il est bien en place au contact de la peau, l'inserteur est retiré en l'éloignant doucement (figure 5).

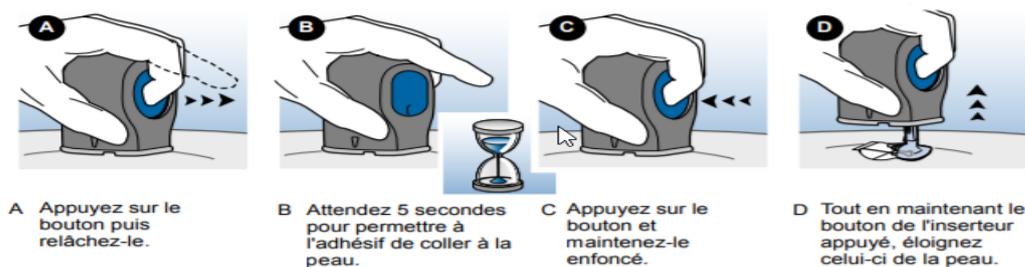


Figure 4 : Etapes d'insertion du capteur (Paradigm®, notice d'utilisation, 2006).

- Ensuite, le capteur est maintenu délicatement contre la peau à l'aide d'un doigt. Le capuchon de l'aiguille est retiré tout en vérifiant l'absence de saignement, d'irritation, du gonflement sur le site d'insertion.

- Il faut attendre au moins cinq minutes avant de connecter l'iPro2, pour que le capteur soit bien hydraté par les fluides interstitiels. Une fois inséré, le témoin lumineux vert de l'iPro2 se met à clignoter six fois au bout de 10 secondes : cela signifie que le capteur est bien hydraté et que l'iPro2 a commencé l'enregistrement avec succès.

- Concernant la fixation, Il faut décoller délicatement le papier blanc qui protège l'adhésif et redressez la bandelette adhésive du capteur de sorte qu'elle repose à plat contre la peau, ensuite, appliquer un pansement adhésif occlusif (transparent) sur l'ensemble du système (figure 6).

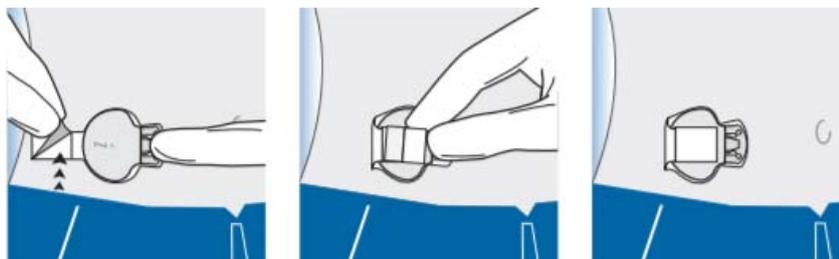


Figure 5 :Etapes de fixation du capteur (Paradigm®, notice d'utilisation, 2006)

2-4- Calibration et durée d'enregistrement

a- Calibration

- Le différentiel qui existe entre la concentration sous-cutané et le secteur plasmatique explique la nécessité de calibrer les capteurs de glucose de manière régulière. L'étape de calibration est donc primordiale puisque c'est elle qui va conditionner l'exactitude des mesures effectuées.

-Le capteur a pour mission de transformer de manière continue une concentration de glucose en un signal dont l'interprétation peut, en retour, donner une estimation de la concentration de glucose, par une étape appelée calibration du système.

- En pratique, la sensibilité du capteur, corps étranger pour l'organisme, tend à varier avec le temps, nécessitant de calibrer le capteur, selon les cas jusqu'à plusieurs fois par jour, par des mesures de glycémie capillaire.

-Une fois la connexion capteur/transmetteur réalisée, Du fait d'un décalage intrinsèque propre au capteur, d'une différence à l'état basal entre plasma et liquide interstitiel, il est souhaitable d'attendre la première phase d'initialisation du holter (environ 1 heure) avant d'entrer une première valeur de glycémie capillaire, temps nécessaire pour atteindre l'équilibre chimique entre les deux compartiments sanguin et interstitiel avec le capteur.

-D'autres prélèvements sanguins sont ensuite nécessaires pour la calibration de l'appareil pendant toute la durée d'enregistrement d'où l'intérêt de sensibiliser le patient à l'importance de ce recueil de données qui conditionne la qualité des tracés obtenus : Les recommandations complémentaires conseillent au moins quatre calibrations par jour et de ne pas les réaliser juste à la suite d'un repas ou au cours d'un effort physique : c'est-à-dire au moment où les fluctuations glycémiques sont les plus importantes, plutôt avant chaque repas et au coucher. En effet, lorsque la pente de variation du glucose est élevée, la différence de mesure entre la concentration de glucose plasmatique et interstitielle s'accroît [11] [12]. En revanche, des calibrations trop fréquentes (supérieures ou égales à 6 par jour) diminuent la sensibilité du capteur [13].

- De plus, il est déconseillé de réaliser les calibrations avec retard par rapport à ce que réclame le dispositif car cette pratique expose le sujet à avoir des ruptures de données MCG et peut impacter la fiabilité des résultats.

-Enfin, il est important que la glycémie capillaire utilisée pour la calibration soit juste, l'utilisation d'une glycémie capillaire erronée mettant là encore en jeu la fiabilité du système.

b- Durée d'enregistrement

-Le temps d'enregistrement varie en fonction des modèles utilisés. En ce qui concerne L'iPro2 de Medtronic, IL permet un suivi plus long par rapport au holter « classiques ». La durée d'enregistrement est de 7 jours, après quoi il s'éteint automatiquement [8].

- Cette durée dépend essentiellement de l'usure de l'électrode : les phénomènes d'inflammation locale, la présence de protéases altèrent la structure de l'électrode et diminuent ses performances.

- Pendant la durée d'enregistrement, il paraît préférable de demander aux patients de renoncer, à certaines activités exceptionnelles, auxquelles ils pourraient participer (invitation à dîner...) au profit d'activités plus habituelles et plus répétitives. Il faut insister pour qu'ils retranscrivent sur un carnet le maximum de renseignements concernant les doses d'insuline réalisées, le type et l'intensité des activités ou l'importance des repas effectués afin de faciliter l'interprétation ultérieure des résultats. Un interrogatoire du patient en fin d'enregistrement peut s'avérer utile pour collecter des informations manquantes.

2-5- retrait du capteur

-Le retrait du capteur ne nécessite pas de précautions particulières. Il suffit de déconnecter le capteur du transmetteur. Ensuite, le retrait s'effectue par traction douce dans le sens inverse à son insertion.

2-6- transmission des données et obtention de graphiques

- Le moniteur mémorise, toutes les cinq minutes les valeurs de glycémie, ces données sont transférées par la suite vers un ordinateur pour une analyse rétrospective : l'analyse est effectuée à l'aide d'un logiciel spécifique permettant d'obtenir des rapports statistiques, des courbes et des histogrammes.

-Comme cité précédemment, Il est important pour faciliter l'analyse, de pouvoir disposer d'un rapport synchronisant les données de la MCG avec les doses d'insuline, les apports glucidiques, les glycémies capillaires et les autres événements ayant été saisis dans le système (activité physique...) [14].

- L'analyse des résultats doit être effectuée le plus rapidement possible après la fin de l'enregistrement, idéalement le jour de dépose du capteur, afin de proposer au patient des modifications thérapeutiques pertinentes.

- Les mesures peuvent être exploitées différemment en fonction des modèles commercialisés :

→Le holter glycémique permet un recueil à postériori des résultats : Une fois le relevé des glycémies effectué, le patient dépose le système auprès de son médecin qui transfère les données enregistrées sur son ordinateur en connectant le holter avec le logiciel d'exploitation spécifique du système (CareLink Pro) : Il ressort une courbe indiquant à la fois les horaires de prise des glycémies capillaires (points rouges), d'injection d'insuline, de prise des repas, d'activité physique et le tracé du lecteur de glucose en continu (trait vert) (Figure 7).



Figure 6: Courbe d'enregistrement en continu de la glycémie (CGMS)

→ Les nouveaux systèmes de MCG permettent un affichage en temps réel des données glycémiques et permettent de régler différentes alertes : une lecture des

enregistrements est possible toutes les 5 minutes environ avec affichage sur écran couleur. Certains présentent même la courbe de glycémie sur les 3 ou 24 dernières heures d'enregistrement. Une nouvelle fonction existe et permet l'évaluation de la cinétique de la glycémie et peut permettre d'anticiper les complications liées à l'insulinothérapie. Le boîtier du holter Guardian RT® de Medtronic émet un signal lorsque la glycémie augmente de plus de 0,1 à 0,2 g/L par minute ou plus de 2 g/L en 20 minutes. Un signal équivalent est émis lors d'une diminution trop brutale de la glycémie (supérieure à 0,1 g/L par minute ou supérieure à 2 g/L en 20 minutes) [3].

- Même si les données sont lues en temps réel, elles peuvent être transférées vers un ordinateur. Le logiciel d'exploitation permet de conserver les différentes courbes de glycémie enregistrées et de les sauvegarder pour une étude ultérieure.

C- Intérêt du holter glycémique en pratique clinique :

-La MCG permet d'étudier les nombreuses fluctuations glycémiques pour lesquelles l'ASG traditionnelle est prise en défaut : hypoglycémies asymptomatiques diurnes et/ou nocturnes et/ou des hypoglycémies sévères ou récurrentes, excursions hyperglycémiques postprandiales, le phénomène de l'aube et les difficultés d'adaptation des doses de l'insulinothérapie etc...

1- Effets sur l'HbA1c :

-Il a été démontré que les complications liées au diabète peuvent être prévenues par l'amélioration de l'équilibre glycémique. Ainsi, une diminution de 0,9 % du taux d'HbA1c permet de réduire la mortalité liée au diabète de 10%, la survenue de complications microvasculaires (rétinopathies, néphropathies, neuropathies) de 25 % et les infarctus du myocarde de 16 % [15].

-Il est donc important de connaître quelle peut être l'influence du recours au monitoring continu du glucose interstitiel sur la qualité de l'équilibration de la glycémie dans les mois suivants, appréciée par le taux d'hémoglobine glyquée.

-Ces dernières années, de nombreux essais cliniques ont évalué les effets de la mesure en continu du glucose chez les patients diabétiques. L'une des plus récentes est la méta-analyse de J. Pickup ayant pris en compte les 6 études randomisées disponibles [16].

-Cette étude a inclut 449 patients utilisant une mesure continue de la glycémie et 443 utilisant une autosurveillance glycémique classique. La différence moyenne globale entre l'HbA1c pour la surveillance continue de la glycémie et l'autosurveillance de la glycémie était de -0,30%.

-Tous résultats confondus, le bénéfice sur l'HbA1c était modeste (réduction de -0,25 % d'HbA1c) et ce bénéfice était durable à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

- Cette étude a également démontré que la réduction du pourcentage d'HbA1c était la plus élevée chez les patients dont le taux d'HbA1c était le plus élevé au départ.

2- Détection des hypoglycémies asymptomatiques

-Les hypoglycémies représentent une complication majeure dans la prise en charge du patient diabétique sous insulinothérapie. Elles passent inaperçue car elles ont souvent lieu au cours de la nuit (plus de 70 % des hypoglycémies sont nocturnes).

- Toutes les études réalisées dans ce sens, qu'elles soient comparatives ou prospectives, ont montré la pertinence de la MCG pour, non seulement, visualiser les hypoglycémies asymptomatiques, nocturnes ou diurnes non détectables par une ASG

intensive, mais aussi de préciser le moment de survenue de l'épisode et de quantifier sa durée.

-Une étude récente réalisée par Battelino et al, ayant pour objectif principal l'impact de la mesure en continu du glucose sur la fréquence des hypoglycémies, a montré une réduction de moitié du temps passé en hypoglycémie chez des diabétiques de type 1 bien contrôlés ($HbA1c < 7,5 \%$) avec parallèlement une baisse de l'HbA1C de 0,27 % [17].

-Par ailleurs, il n'y a pas d'étude s'intéressant à des populations particulières comme les femmes enceintes, les patients souffrant d'hypoglycémies récurrentes, non ressenties ou sévères, les patients en échec métabolique sévère et chronique ou les enfants de moins de 6 ans.

3- Repérage des excursions glycémiques et évaluation de l'instabilité glycémique :

-La maîtrise des hyperglycémies post prandiales est un élément essentiel pour l'obtention d'un bon contrôle glycémique et la prévention des complications dégénératives, car l'élévation du taux de HbA1c est en grande partie liée à ces excursions glycémiques post-prandiales [18] [19].

-L'intérêt du holter est de pouvoir quantifier et de visualiser la variabilité glycémique journalière, de préciser l'origine des discordances entre l'auto-surveillance glycémique et l'hémoglobine glycosylée, de façon à pouvoir mettre en place des stratégies pour l'éviter.

-Afin de quantifier cette variabilité glycémique, certains outils spécifiques de mesure ou de calcul évaluent les variations intra- (indice MAGE : Mean Amplitude of Glycemic Excursions) et inter-journalières (indice MODD : Mean Of Daily Differences)

de la glycémie. Ces différents indices peuvent être aisément calculés grâce au monitoring continu de la glycémie.

-Plusieurs études randomisées et contrôlées ont montré que la variabilité glycémique est diminuée grâce à l'utilisation de la mesure en continu du glucose. Dans l'étude contrôlée de Garg, une baisse de 23% de l'incidence des hyperglycémies post-prandiales sous MCG et une augmentation de 26% du temps passé dans les objectifs glycémiques (0.81-1.40g/L) ont été observées, sans augmentation des hypoglycémies ($p < 0.001$) [20].

4- Recherche d'un phénomène de l'aube

-Le phénomène de l'aube se définit par l'élévation nocturne tardive de la glycémie, entre 4 heures et 5 heures du matin, essentiellement liée aux pics de sécrétion d'hormones de contre régulation (hormone de croissance, cortisol...) en début de nuit et aggravée par un déficit d'insulinisation en fin de nuit. Au vu des simples glycémies capillaires du coucher et du lever, le phénomène de l'aube peut facilement passer inaperçu ou simuler un rebond hyperglycémique secondaire à une hypoglycémie de 2ème partie de nuit et ainsi conduire à une diminution inappropriée de la dose d'insuline du soir. Le monitoring continu est alors un outil idéal pour étudier le phénomène de l'aube et permettre une adaptation orientée du traitement (par exemple en recourant à une pompe à insuline à différents débits programmables) [21].

5- Adaptation et évaluation thérapeutique

-L'enregistrement continu du glucose fournit une aide précieuse pour l'adaptation thérapeutique du diabète en particulier dans le cas des diabètes instables ou des patients chez lesquels une autosurveillance glycémique rigoureuse

est difficile à obtenir. En analysant les courbes holter, le schéma d'insulinothérapie peut être mieux ajusté avec une amélioration de l'HbA1c.

-La MCG a également été proposée avant d'envisager une modification radicale du traitement. Une étude portant sur 56 jeunes diabétiques type 1 a démontré que le port d'un holter pouvait aider à une prise de conscience sur la nécessité de renforcer le traitement, notamment en s'orientant vers un traitement par pompe à insuline externe après avoir observé l'importance des excursions glycémiques postprandiales, mais aussi la fréquence des épisodes hypoglycémiques nocturnes après 3 jours d'enregistrement.

6- Intérêt éducatif

-L'obtention d'une courbe continue de la glycémie et sa relation avec des événements ponctuels de la journée, permet aux patients de mieux visualiser et de prendre conscience de l'impact de nombreux paramètres tels que la durée et le délai d'action des différentes insulines, des erreurs d'ajustement des doses d'insuline, l'effet de l'activité physique et des erreurs diététiques sur leurs profils glycémiques. Dans son étude Bruce W. Bode s'est aidé du CGMS pour faire comprendre à certains patients leurs erreurs notamment alimentaires [22] [23].

-Le « holter » de glycémie est également un outil intéressant pour la mise en évidence de conduites inadaptées par le patient notamment les resucrages excessifs en cas d'hypoglycémies ressenties, le maintien des doses d'insuline habituelles lors d'un exercice physique prévisible susceptible d'entraîner secondairement des hypoglycémies, lors d'épisodes de stress responsables de phase d'hyperglycémie ou la non adaptation des doses d'insuline en cas d'excès alimentaire. Pour toutes ces situations, l'holter glycémique peut être d'une utilité manifeste [21].

7- Utilisations spécialisées

-Le champ des applications potentielles de la mesure en continu de la glycémie ne cesse de s'élargir. Son utilisation a été décrite dans de nombreuses autres situations cliniques plus spécialisées [1] :

-Chez le patient DT1 en dialyse péritonéale pour une insuffisance rénale chronique terminale, ou patient DT2 en hémodialyse, compte tenu des difficultés d'interprétation de l'équilibre glycémique par l'HbA1c et des variations de concentrations de glucose observées pendant les jours d'hémodialyse.

-Pour évaluer chez des patients diabétiques l'efficacité de la transplantation de pancréas ou d'ilots pancréatiques à restaurer un contrôle glycémique satisfaisant et diminuer la variabilité glycémique.

-Pour dépister certaines complications spécifiques du diabète, telles que la gastroparésie diabétique : la mesure continue du glucose montre l'absence de pic glycémique postprandial en rapport avec l'inadéquation de l'action de l'insuline et de la vidange de l'estomac.

-En tant qu'outil d'aide au diagnostic d'une glyco-génose ou d'une tumeur endocrine du pancréas, et durant le traitement chirurgical des insulinomes, afin d'en vérifier l'éradication complète (Figure 11).

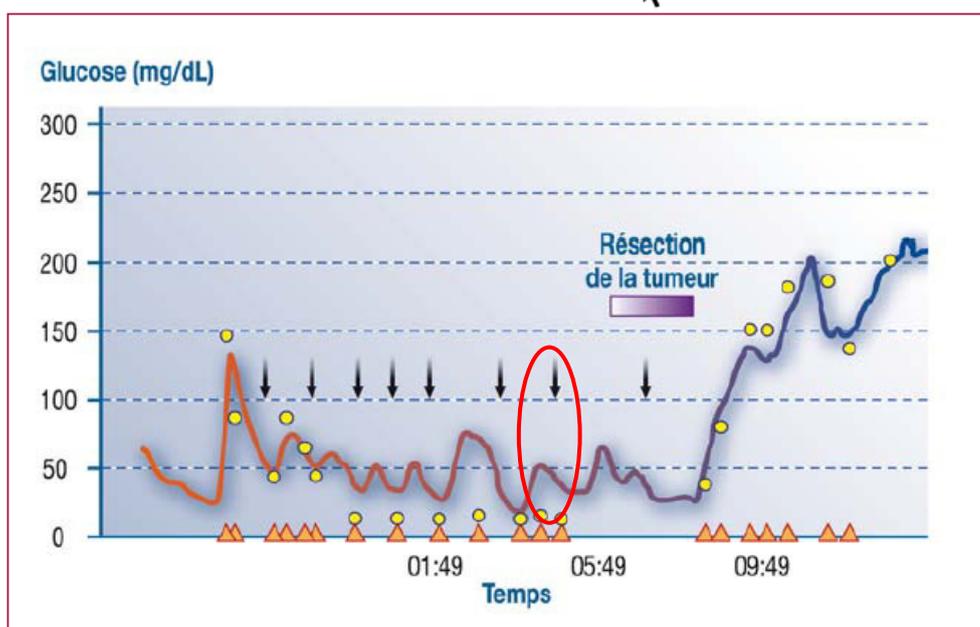


Figure 7 : Exemple de tracé enregistré par mesure en continu de la glycémie durant l'exérèse chirurgicale d'un insulinome pancréatique [1].

D- Indications du holter glycémique :

1- Recommandations américaines pour l'usage de la MCG

1-1- Recommandations de l'AACE/ACE (2016) :

-Une surveillance continue de la glycémie doit être envisagée chez [24] :

- Tous les patients utilisant de l'insuline, quel que soit leur type de diabète afin améliorer leur taux d'HbA1C.
- Tous les patients atteints de diabète de type 2 qui utilisent des agents anti-hyperglycémiantes autres que l'insuline [25].
- Les femmes enceintes atteintes de diabète ou en période pré-conceptionnelle.
- Les patients présentant des hypoglycémies récurrentes asymptomatiques [26].

- Tous les autres patients à risque d'hypoglycémie, y compris les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale et les grands sportifs (athlètes) [27] [28] [29].
- HbA1c au-dessus de la valeur cible ou les patients présentant une variabilité glycémique excessive.

1-2- [Recommandations de l'American Diabetes Association \(2018\)](#) :

-Une surveillance continue de la glycémie doit être envisagée chez [30] :

- Chez les adultes atteints de diabète de type 1 ne répondant pas aux objectifs glycémiques (HbA1c cible non atteinte).
- L'utilisation de la MCG est utile chez les patientes présentant des hypoglycémies fréquentes ou non ressenties.

-Compte tenu de l'adhésion variable des patients au système de MCG, la motivation du patient ainsi qu'une éducation préalable sont requises.

1-3- [Recommandations de l'Endocrine Society \(2016\)](#) :

-Propose presque les mêmes indications pour l'enfant de plus de 8 ans, l'adolescent et l'adulte et recommande une surveillance continue de la glycémie chez [31] :

- Les patients DT1 qui ont des niveaux d'HbA1c au-dessus de la cible et qui sont prêts et capables d'utiliser quotidiennement le dispositif.
- La MCG est recommandée pour une utilisation intermittente à court terme chez les patients adultes atteints de DT2 ayant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$.
- L'utilisation intermittente de systèmes de MCG capables d'effectuer des analyses rétrospectives à court terme est recommandée chez les enfants et adultes diabétiques présentant une hypoglycémie nocturne et/ou asymptomatique, un phénomène de l'aube et une hyperglycémie postprandiale.

-Cette société insiste sur le fait que le patient doit recevoir une éducation, une formation, des directives de traitement lui permettant d'optimiser au mieux les informations rendues par la MCG.

2- Les recommandations françaises pour l'usage de la MCG

2-1-Consensus d'experts français (CNPEDMM, SFD, SFE, CODEHG, EVADIAC, FFD, AJD) (2017) :

-Ce groupe de travail a rédigé un consensus précisant les indications de la mesure continue du glucose chez les patients atteints de diabète de type 1 afin d'aider les professionnels de santé à intégrer cette nouvelle technologie dans leur pratique quotidienne [32].

-Ce groupe recommande une MCG chez :

- Les patients DT1 (adultes et enfants) avec un taux d'HbA1c $\geq 8\%$ malgré une insulinothérapie intensifiée bien conduite (pompe ou multi-injections) et une autosurveillance glycémique appropriée ($\geq 4/j$).

- Et/ou présentant des hypoglycémies sévères avec interventions médicales en urgence dans les 12 mois précédents et/ou des hypoglycémies modérées fréquentes en particulier nocturnes ou non ressenties.

2-2-Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS 2006) :

-Selon la HAS, la principale indication du holter glycémique est [33] :

- La détection et l'évaluation des variations glycémiques, en particulier chez des diabétiques de type 1, adultes et enfants, présentant un diabète non contrôlé et/ou des hypoglycémies sévères ou récurrentes et/ou suspects d'hypoglycémies asymptomatiques.

E-Limites de la mesure en continu du glucose

-La mesure en continu du glucose est devenue aujourd'hui incontournable dans l'approche diagnostique et thérapeutique du diabète. Les nouvelles indications potentielles procurées par ce système sont nombreuses. Malheureusement, cette approche comporte encore certaines limites.

1 – Différence entre glycémie capillaire et valeur affichée par la MCG

- Différentes situations peuvent aboutir à une diminution de la fiabilité et de la précision des résultats de MCG entraînant de possibles discordances avec les glycémies capillaires de contrôle.

-La MCG est fondée sur le dosage semi-continu du glucose dans le tissu interstitiel. Il existe un écart entre la valeur affichée du glucose interstitiel (GI) et celle de la glycémie capillaire liée au retard temporel de l'équilibration du GI par rapport à la glycémie, mais également au délai de mesure par l'électrode sous-cutanée, à la conversion du signal électrique en taux de glucose et à l'affichage du résultat sur l'écran [34] [35].

-La durée du décalage est d'environ 10 minutes en cas de montée glycémique mais elle peut être plus courte en cas de descente (jusqu'à 6 minutes) [36]. Ce décalage temporel entre glycémie capillaire et GI est moins marqué avec les systèmes de dernière génération [37].

-Ce phénomène est très important à comprendre pour bien interpréter les valeurs affichées :

*En cas de glycémie stable, les taux annoncés seront proches de ceux de la glycémie capillaire.

*Au cours d'une augmentation glycémique, la valeur affichée sera généralement plus basse que la glycémie capillaire au même instant.

*En cas de chute glycémique, la valeur affichée sera plus élevée que la glycémie au même instant, et le patient peut présenter des symptômes d'hypoglycémie alors que les valeurs affichées sont encore normales.

-Ces écarts observés sont d'autant plus importants que les variations glycémiques sont fortes et rapides.

2-Différence entre la glycémie plasmatique et la glycémie interstitielle

-Le système de MCG mesure la concentration du glucose interstitiel et non la glycémie. Par conséquent, La concentration de glucose du liquide interstitiel ne reflète qu'imparfaitement la concentration de glucose plasmatique et les deux valeurs ne sont pas toujours identiques.

-Ainsi, il existe un certain délai physiologique entre la glycémie plasmatique et le glucose interstitiel mesuré, en particulier lors des hypoglycémies nocturnes, en moyenne de 5 min environ et pouvant atteindre 15 min, mais également une différence dans l'amplitude de ces variations physiologiques [38] [39].

-Il a également été montré, chez des sujets non diabétiques, que la glycémie sous-cutanée mesurée au niveau de l'abdomen est significativement inférieure (d'environ 20 %) à celle mesurée dans le tissu sous-cutané de l'avant-bras et à la glycémie plasmatique [40].

3- Nécessité de Calibrations régulières :

-Cf Chapitre calibration

4- Problèmes techniques :

-Certains problèmes techniques peuvent survenir en ambulatoire après la pose du capteur, il peut s'agir particulièrement :

- *D'un décollement partiel du capteur* : La zone d'insertion du capteur doit être surveillée, en particulier chez les jeunes.
- *capteur défectueux* : La mise à disposition de matériel de remplacement, d'un capteur supplémentaire est toujours nécessaire.
- *rupture de la microfibre* et interruption de l'enregistrement

5- Nécessité d'une éducation préalable du patient :

-Une formation pédagogique spécifique du patient est capitale pour garantir le succès de l'enregistrement. Ce tableau résume les différentes procédures d'éducation à la mesure continue du glucose en ambulatoire.

Visite initiale	Recommandations au patient
-Eduquer le patient à l'utilisation du capteur à domicile	-Port optimal du capteur de glucose pendant la période définie de l'enregistrement
-Insérer le capteur au cours d'une période de stabilité glycémique	-Observance à l'ACG : de 2 à 4 fois/jour
-S'assurer d'un enregistrement continu de glucose efficace en ambulatoire	-Tenue d'un journal alimentaire
-Examiner avec le patient les enregistrements à pratiquer	-Entrer les événements marquants (insuline, prise alimentaire, exercice, hypoglycémies)
-Initialiser le capteur de glucose	-Effectuer l'insertion du capteur à domicile
-Effectuer la première calibration	
-Vérifier l'exactitude du lecteur de glycémie	

6- Substances interférant avec le dosage du glucose :

Certaines substances, comme la vitamine C, l'aspirine, le paracétamol (acétaminophène), interfèrent avec le dosage du glucose par la glucose oxydase des électrodes sous-cutanées. Une surestimation de la glycémie, plus ou moins marquée selon le système considéré est observée [32].

7- Réactions cutanées locales au point d'insertion.

F- Holter glycémique et diabète de type 2

-Comme chez le DT1, la mesure en continu de la glycémie permet de détecter des hypoglycémies asymptomatiques, diurnes et nocturnes. Son intérêt potentiel pour évaluer les fluctuations glycémiques et leurs conséquences et pour motiver et initier l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2 (DT2) en échec de contrôle glycémique sous antidiabétiques oraux a été souligné par Monnier et al. [41].

-L'analyse des fluctuations de glucose interstitiel enregistrées permet d'identifier quelles sont les périodes de la journée ou de la nuit en cause dans le déséquilibre glycémique des patients. Ceci, permet au clinicien d'adapter au mieux ces choix thérapeutiques selon les mécanismes physiopathologiques impliqués [42].

G- Holter glycémique et grossesse

-Quel que soit le type de diabète, il doit être étroitement surveillé au cours de la grossesse vu le risque accru de complications materno-fœtales lié au déséquilibre glycémique.

-Le holter glycémique est un outil extrêmement utile chez des femmes en situation pré-conceptionnelle pour l'obtention et/ou le maintien d'un contrôle

glycémique optimal. C'est aussi le cas dans le diabète gestationnel, afin de détecter précocement le moment de la mise en route de l'insulinothérapie, de permettre une meilleure adaptation du traitement insulinique, de réduire la mortalité périnatale et le risque de complications. En particulier, les macrosomies fœtales qui seraient une conséquence des excursions hyperglycémiques non détectées par l'ASG traditionnelle.

-Il en est de même durant la grossesse chez les patientes diabétiques, en particulier pour identifier les hypoglycémies asymptomatiques, généralement nocturnes, précédant fréquemment les hypoglycémies symptomatiques, pour dépister les hyperglycémies postprandiales et optimiser l'insulinothérapie [43] [44].

H- Mesure en hospitalisation ou en ambulatoire ?

1- En hospitalisation :

-même si un enregistrement hospitalier reste souvent artificiel, il s'avère être un excellent outil d'éducation, plus particulièrement chez l'enfant et l'adolescent.

- Pour le soignant, c'est un bon moyen d'évaluer ses pratiques et l'efficacité et la sécurité d'un traitement pharmacologique mis en place.

-Il s'agit également d'un moyen d'éducation à l'utilisation du CGMS en ambulatoire.

-Intérêt chez les patients incapables de gérer le système en ambulatoire (perte d'autonomie, incompréhension des mesures à effectuer) [6].

2- En ambulatoire

-Il s'agit du contexte privilégié pour l'utilisation du holter glycémique qui peut servir à :

- Comprendre les discordances entre l'ASG et l'équilibre métabolique (HbA1c).
- Quantifier la variabilité glycémique endogène et exogène a visée d'outil d'éducation thérapeutique.
- Motivation du patient à un suivi thérapeutique régulier.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

III-Objectifs de l'étude :

-Les objectifs principaux de notre étude étaient :

- D'évaluer les variabilités glycémiques intra et inter-journalière fournies par enregistrement CGMS chez des patients diabétiques ayant porté un holter glycémique (iPro2) durant 6 jours en moyenne. Cette évaluation s'est basée sur l'analyse rétrospective des différentes courbes obtenues grâce au logiciel informatique iPro CareLink.
- De suivre l'évolution de l'HbA1C à 3 mois afin de rechercher un impact de la lecture de la glycémie en continu sur le contrôle métabolique.

-Tout ceci, afin de démontrer l'intérêt du holter glycémique dans la prise en charge du patient diabétique.

MATERIELS ET METHODES

IV–Matériels et méthodes

A–Type et le cadre de l'étude :

– Afin de réaliser ce travail, nous avons mené une étude prospective, de type descriptive analytique, incluant des patients diabétiques, suivis en consultation ou ayant été hospitalisés au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II de Fès sur une période de 3 ans allant de Janvier 2016– Décembre 2018.

B– Population étudiée :

– Ont été recrutés pour cette étude 23 patients diabétiques, de tout âge, de sexe masculin ou féminin, ayant un diabète, de type 1 (21 cas) ou de type 2 (2 cas), déséquilibré avec une instabilité glycémique majeure (alternance d'épisodes d'hyperglycémies et d'hypoglycémies), ou présentant des hypoglycémies isolées ou des excursions hyperglycémiques fréquentes, objectivées par les données du carnet de surveillance capillaire. Enfin, Il n'y avait pas de restrictions concernant leur taux d'HbA1c.

C– Recueil des données

–Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients et du logiciel informatique « Hosix ».

–Les principales données recueillies étaient représentées par les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque cardio-vasculaires associés au diabète, l'ancienneté du diabète et le traitement suivi, les complications dégénératives connues du diabète, le nombre d'hyperglycémies et d'hypoglycémies par jour et par semaine, nombre

d'hospitalisations liées au diabète, le taux d'HbA1C ainsi que le mode de vie (respect des mesures hygiéno-diététiques, activité physique ...).

- Pour la collecte de ces informations, une fiche d'exploitation a été établie :
(Annexe 1)

D- Paramètres analysés :

-Concernant les paramètres analysées, nous nous sommes intéressés particulièrement :

- A la déviation standard (normes : <50% de la moyenne glycémique), au coefficient de variation du glucose (<36%) et au MAGE (20-60mg/dl) comme des index de mesure de la variabilité intra-journalière à court terme.
- Au MODD comme index de mesure de la variabilité inter-journalière à court terme (<60mg/dl).
- A la moyenne glycémique.
- Aux corrélations entre les différents paramètres de stabilité glycémique.
- A l'hémoglobine glyquée initiale et à 3 mois de l'enregistrement.

E-Déroulement de l'étude :

1. Préparation de l'étude :

-Formation technique à l'utilisation du holter Glycémique iPro2 du médecin responsable de l'étude. Cette formation a inclus la pose de l'appareillage, son entretien et sa manipulation ainsi que le téléchargement des données et leur analyse.

- Installation préalable du logiciel de téléchargement des données sur un ordinateur.

-Elaboration d'un tableau de surveillance glycémique pour une analyse précise des données enregistrées par le capteur, sur cette fiche sont consignés les mesures de glycémies, les heures de prélèvements, les doses d'insulines injectées. Les activités physiques ainsi que les repas sont également notées par le patient (Annexe 2).

2. Moyens mis en œuvre :

- 6 appareils d'holter glycémique.Ce système comprend un capteur (appelé Enlite), et un transmetteur (appelé MiniLink).



C : Capteur (Enlite)
D : Transmetteur (MiniLink)

- Fourniture continue des capteurs de glucose Enlite™.
- Un ordinateur
- L'assistance technique ponctuelle du laboratoire Medtronic en cas de besoin (panne du système... etc).

3. Education des patients :

- Un protocole d'éducation thérapeutique pour les patients a été mis en place afin de proposer aux patients une formation optimale et reproductible à l'utilisation du système de mesure de la glycémie en continu : Après la pose du capteur et le

calibrage initial de l'appareil par le médecin, le patient est dûment informé de la manière de se servir de ce dernier :

- sensibilisation des patients à l'intérêt de l'autosurveillance glycémique avec réalisation d'au moins quatre à six glycémies capillaires par jour pour la calibration de l'appareil pendant toute la durée d'enregistrement car cela conditionne la qualité des tracés obtenus.
- De l'importance que la glycémie capillaire utilisée pour la calibration soit juste et que l'utilisation de valeurs glycémiques erronées pourrait mettre en jeu la fiabilité des résultats.
- Intérêt à mener la vie quotidienne la plus normale possible, le but de l'enregistrement étant de l'aider à adapter son traitement à sa vie quotidienne habituelle.

-Enfin, Le médecin confie au patient le tableau de surveillance glycémique pour le système CGMS en lui expliquant comment le remplir(Annexe 2).

F- Analyse statistique

-Les données ont été saisies et codées sur une base de données Excel.

-L'analyse a consisté d'abord à décrire la population incluse

-L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 20.

-Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, ainsi que par leurs valeurs minimale et maximale.

-Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

- Les comparaisons de variables quantitatives à des temps différents de l'étude ont été faites par un test de Student.

-la recherche de corrélation entre 2 variables quantitatives a été faite par un test de Spearman.

-Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

V-Résultats

A-Patients :

1^{er} patient :

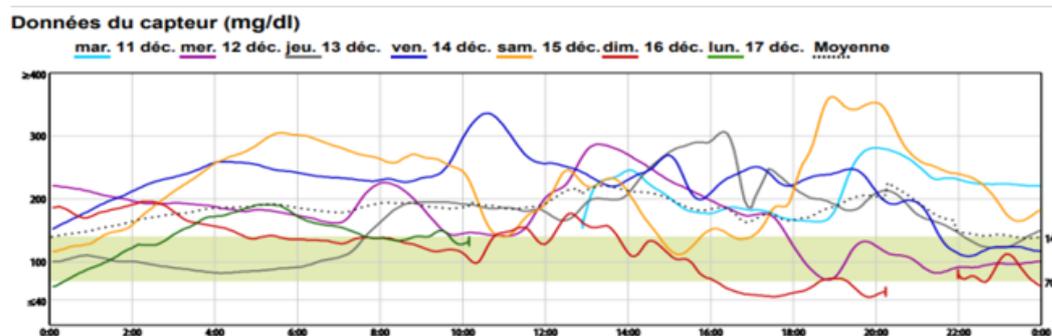
-Fille âgée de 18 ans, étudiante à l'université, diabétique de type 1 depuis 2 ans et ayant comme antécédents une forte hérédité diabétique dans la famille.

-Elle ne présente aucune complication de son diabète et elle n'a jamais été hospitalisée pour une complication aigue en dehors de la décompensation acido-cétosique (DAC) inaugurale.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et marche environ 1heure par jour à raison de 6 fois par semaine.

-Elle fait beaucoup d'hypoglycémies et d'hyperglycémies. Son HbA1c est de 9 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviatoin standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% audessus de la cible	% en dessous de la cible
182	64	35,1	67	62,8	16	71	3

2^{ème} patient

-Femme âgée de 33 ans, femme au foyer, diabétique de type 1 depuis 10 ans, ayant comme antécédents une forte hérédité diabétique de 1^{er} degré.

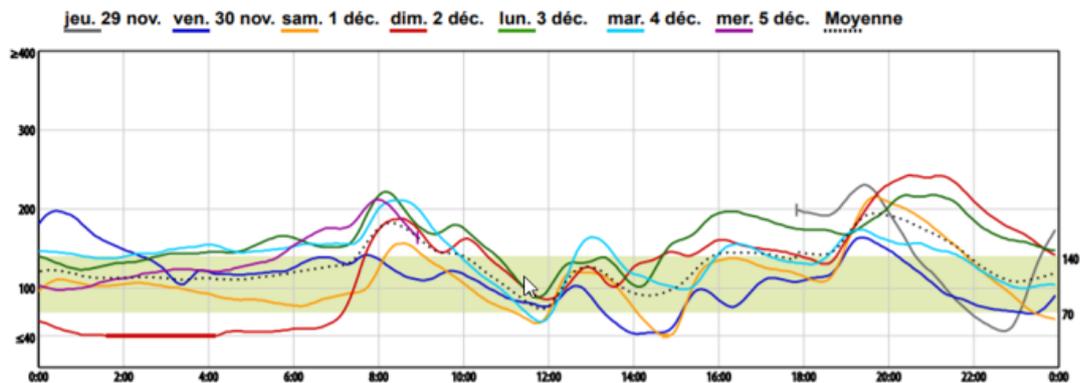
-Son statut dégénératif est indemne. Elle a été hospitalisée à deux reprises pour déséquilibre glycémique avec la survenue d'épisodes de DAC.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques mais ne pratique aucune activité sportive.

-Elle fait beaucoup d'hypoglycémies sévères, non ressenties et d'hyperglycémies. Son HbA1c est de 8.3 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :

Données du capteur (mg/dl) Un tracé capteur plat plus épais à 40 ou 400 mg/dl indique qu'il se peut que des valeurs de mesure du glucose en continu sortent de ces limites.



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviati on standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% audessus de la cible	% en dessous de la cible
130	45	34,6	90,3	43,8	23	42	10

3^{ème} patient

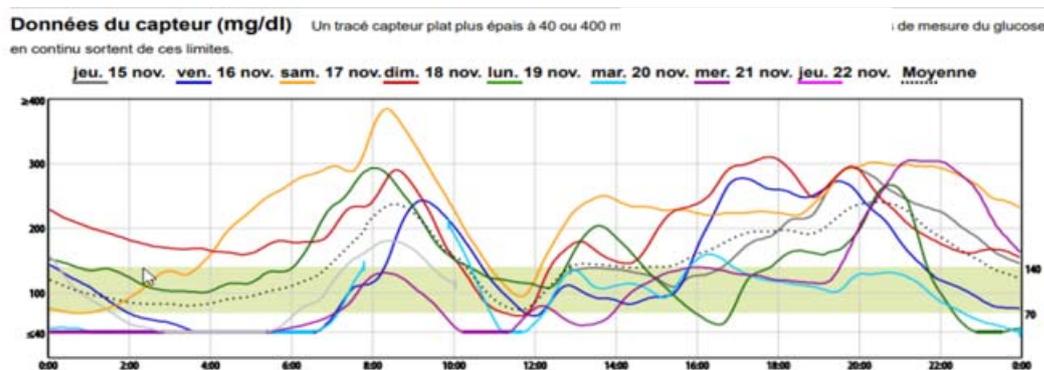
-Femme âgée de 26 ans, sans profession, diabétique de type 1 depuis 9 ans, ayant comme antécédents une dyslipidémie sous statine.

-Son statut dégénératif est marqué par la présence d'une néphropathie diabétique au stade de microalbuminurie positive. Elle a été hospitalisée à plusieurs reprises pour prise en charge de DAC.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et pratique une activité physique (marche 3 heures par semaine).

-Elle fait beaucoup d'hypoglycémies diurnes et nocturnes, non ressenties et d'hyperglycémies. Son HbA1c est de 13%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% audessus de la cible	% en dessous de la cible
149	81	54,3	159,3	104	26	46	21

4^{ème} patient

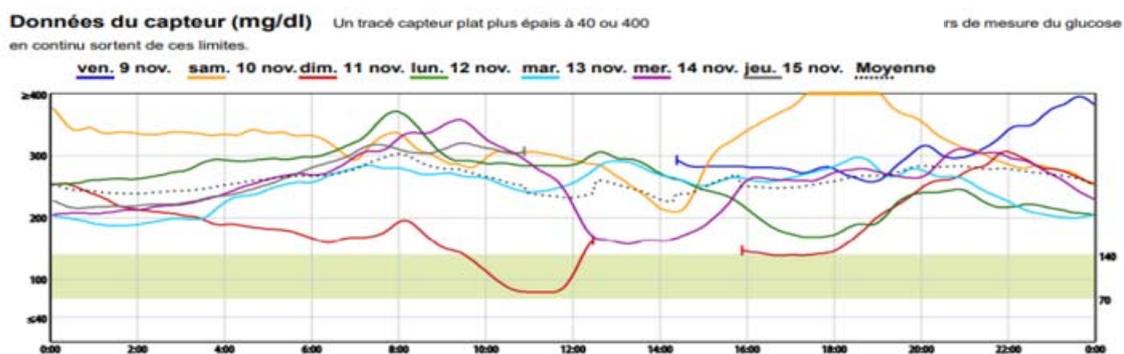
-Femme âgée de 36 ans, sans profession, diabétique de type 1 depuis 17 ans, ayant comme antécédents une dyslipidémie sous statine, une maladie d'Addison sous hydrocortisone et une sœur diabétique de type 1.

-Elle présente comme complications de son diabète, une rétinopathie, une néphropathie au stade de protéinurie sous traitement néphroprotecteur. Elle a récemment été hospitalisée pour prise en charge d'hypoglycémies sévères.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et marche environ 30 minutes par jour.

-Elle fait également beaucoup d'hypoglycémies d'après son carnet de surveillance. Son HbA1c est de 10.3 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviati on standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
261	59	22,6	195	45,6	6	97	0

5^{ème} patient

-Fille âgée de 14 ans, élève, diabétique de type 1 depuis 13 ans, sans antécédents pathologiques notables.

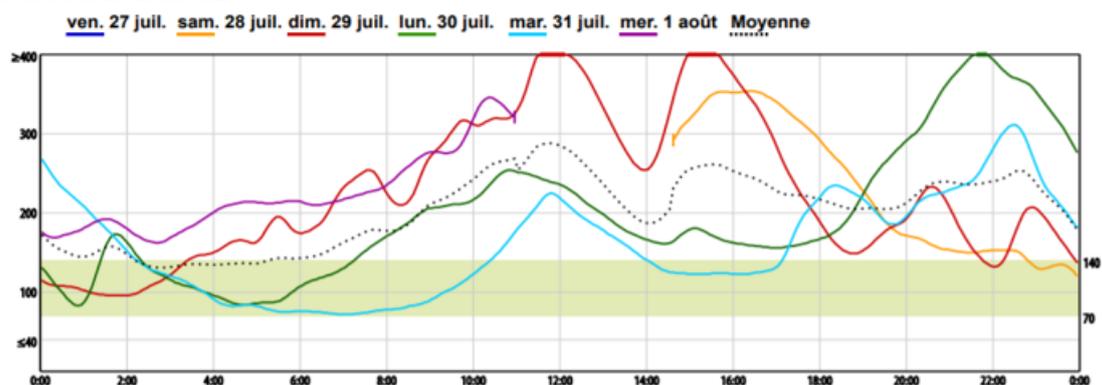
-Elle ne présente aucune complication dégénérative de son diabète, pas de notion de complications aiguës.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus avec mauvaise observance thérapeutique, ne respecte pas les mesures hygiéno-diététiques et ne pratique aucune activité sportive.

-Elle fait également beaucoup d'excursions hypo ethyper- glycémiques. Son HbA1c est de 11.5 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :

Données du capteur (mg/dl) Un tracé capteur plat plus épais à 40 ou 400 mg/dl indique qu'il se peut que des valeurs de mesure du glucose en continu sortent de ces limites.



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviatoin standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
151	66	43	118	68,3	8	75	0

6^{ème} patient

-Femme âgée de 30 ans, sans profession, diabétique de type 1 depuis 13 ans, sans antécédents pathologiques notables en dehors d'une hérédité diabétique dans la famille.

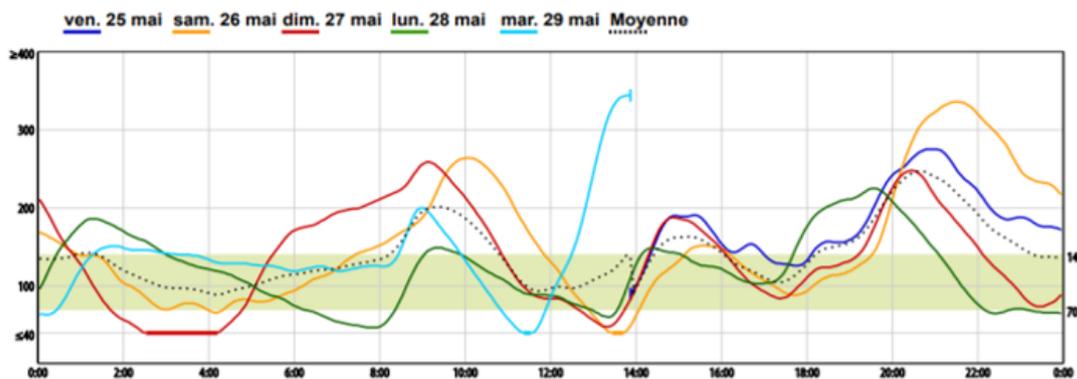
-Son statut dégénératif est indemne. Hospitalisée à deux reprises pour DAC.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, ne respecte pas les mesures hygiéno-diététiques, ne pratique aucune activité sportive.

-La patiente rapporte des hypoglycémies fréquentes tout au long du nycthémère. Son HbA1c est de 6.2%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :

Données du capteur (mg/dl) Un tracé capteur plat plus épais à 40 ou 400 mg/dl indique qu'il se peut que des valeurs de mesure du glucose en continu sortent de ces limites.



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
141	64	45,3	171,3	51,1	22	45	12

7^{ème} patient

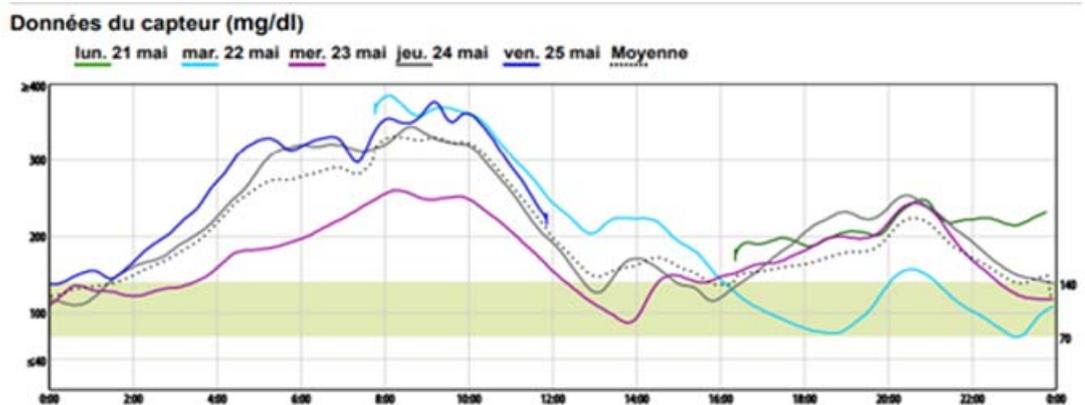
-Homme âgé de 37 ans, journalier de profession, diabétique de type 1 depuis 19 ans, suivi pour une thyroïdite d'Haschimoto sous traitement hormonal substitutif à base de L-thyroxine.

-Sur le plan dégénératif, son diabète est compliqué de rétinopathie diabétique bilatérale au stade de maculopathie. Pas de notion d'hospitalisations pour complications aiguës.

-Patient sous insulinothérapie schéma basal bolus avec respect des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique.

-Il fait beaucoup d'excursions hyperglycémiques. Son HbA1c est de 8,4 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
207	77	37,1	119,3	44,7	11	78	1

8^{ème} patient

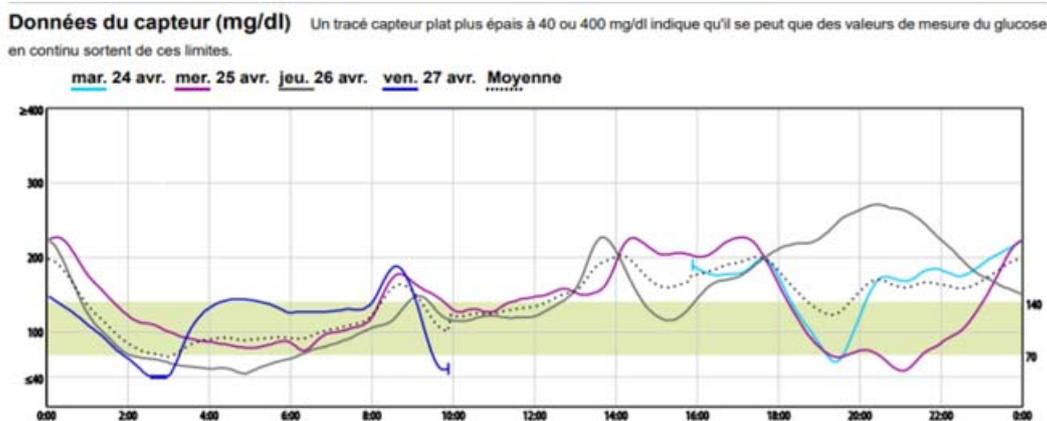
-Femme âgée de 35 ans, sans profession, diabétique de type 1 depuis 5 ans, ayant comme antécédents : une maladie maladie coelique sous régime sans gluten, une anémie ferriprive sous Fer, une dyslipidémie sous statine, une hypertension oculaire sous traitement local et une forte hérédité diabétique dans la famille.

-Son statut dégénératif est indemne avec notion de complications aiguës à type de DAC.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et marche environ 30 à 45 minutes par jour à raison de 5 fois par semaine.

-Elle fait également beaucoup d'hypoglycémies et d'hyperglycémies. Son HbA1c est de 12%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviatoin standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
140	55	39,2	145,5	54,3	16	47	12

9^{ème} patient

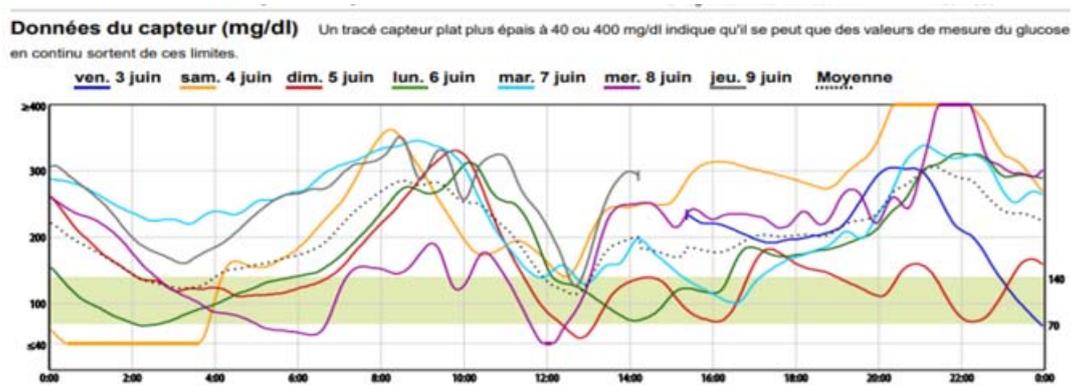
-Femme âgée de 40 ans, sans profession, diabétique de type 1 depuis 8 ans, ayant comme antécédents : une anémie ferriprive sous Fer, une dépression sous traitement antidépresseur, une hérédité diabétique dans la famille.

-Son statut dégénératif est indemne. Hospitalisée il y'a 4 ans pour prise en charge d'une DAC.

-Patiente sous insulinothérapie avec un schéma à deux insulines prémixées, ne respecte pas les mesures hygiéno-diététiques et ne pratique aucune activité sportive.

-Elle fait beaucoup d'hypoglycémies et d'hyperglycémies. Son HbA1c est de 8.1%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
204	87	42,6	148	130,9	18	73	6

10^{ème} patient

-Femme âgée de 37 ans, femme au foyer, diabétique de type 1 depuis 16 ans, suivie pour maladie d'Addison sous hydrocortisone et pour maladie cœliaque sous régime sans gluten. Notion d'hérédité diabétique type 1 dans la famille.

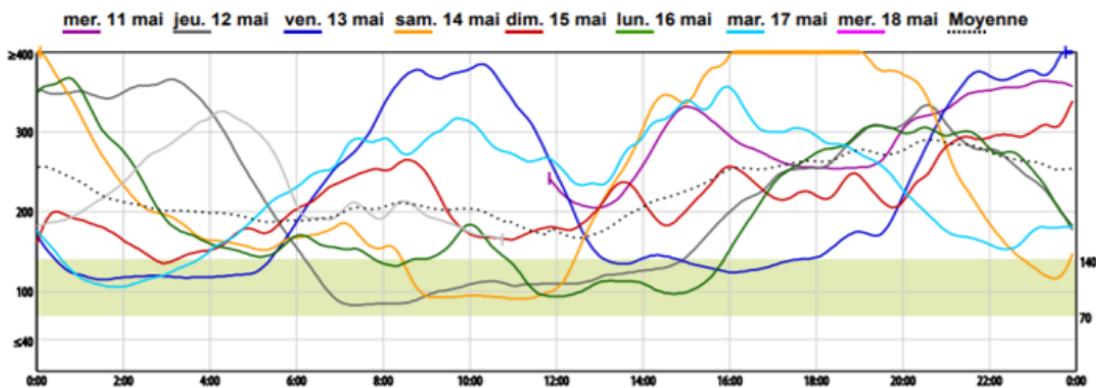
-Son statut dégénératif est indemne. Hospitalisée récemment pour prise en charge d'une DAC dans un contexte d'infection.

-Elle est sous insulinothérapie schéma basal bolus, ne respecte pas les mesures hygiéno-diététiques et ne fait aucune activité physique.

-Elle fait beaucoup d'excursions hyperglycémiques. Son HbA1c est de 9.1 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :

Données du capteur (mg/dl) Un tracé capteur plat plus épais à 40 ou 400 mg/dl indique qu'il se peut que des valeurs de mesure du glucose en continu sortent de ces limites.



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
226	85	37,6	70,5	166,7	13	81	0

11^{ème} patient

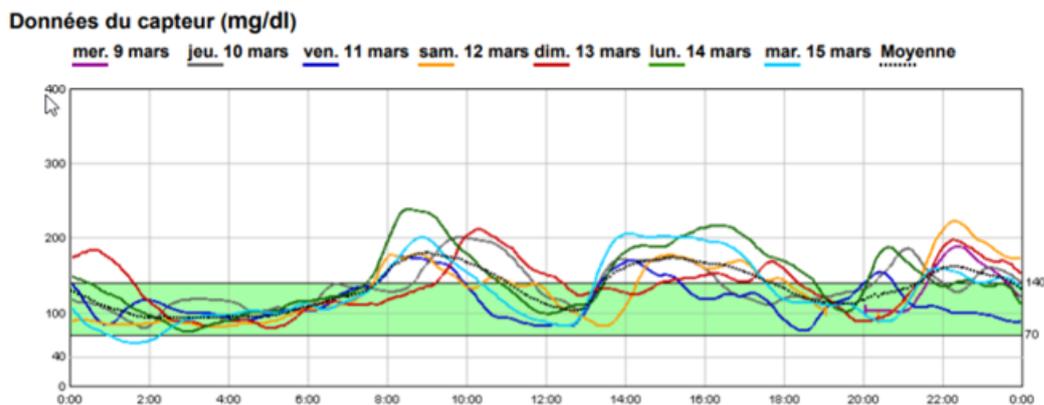
-Homme âgé de 52 ans, professeur universitaire de profession, diabétique de type 2 depuis 16 ans, suivi pour une hypertriglycéridémie sous mesures hygiéno-diététiques, notion d'hérédité diabétique type 2 dans la famille.

- Il n'a aucune complication connue de son diabète et il n'a jamais été hospitalisé.

-Patient sous antidiabétiques oraux, ne respecte pas les mesures hygiéno-diététiques et ne fait aucune activité physique.

-Il est souvent en hyperglycémie. Son HbA1c est de 11,4 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviati on standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
133	37	27,8	53,7	39	22	38	1

12ème patient

-Femme âgée de 19 ans, Etudiante, diabétique de type 1 depuis 12 ans, suivie pour dyslipidémie mixte sous statine avec antécédent de pancréatite stade E. Elle a également une hérédité diabétique dans la famille.

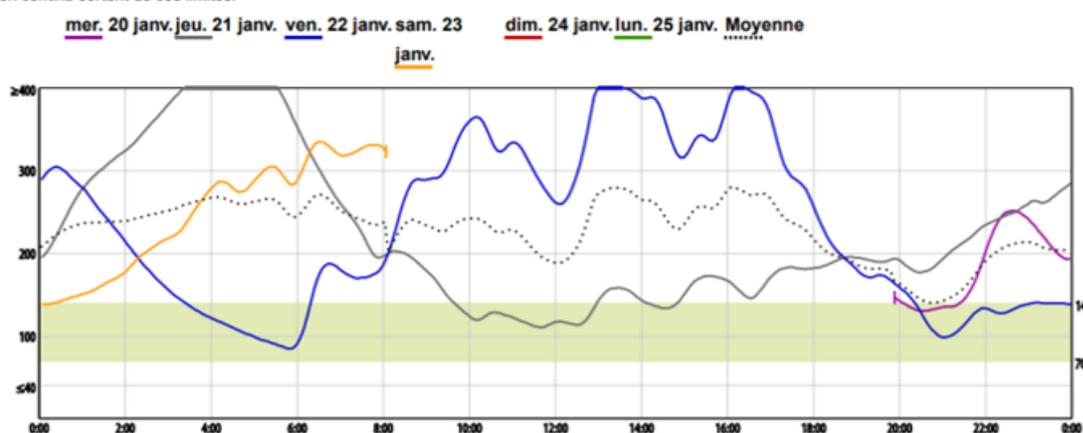
-Son statut dégénératif est indemne avec notion de plusieurs épisodes de DAC.

-Elle est sous insulinothérapie schéma basal bolus, en écart de régime et ne pratique aucune activité physique.

-Elle fait beaucoup d'excursions hyperglycémiques .Son HbA1c est de 9.8%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :

Données du capteur (mg/dl) Un tracé capteur plat plus épais à 40 ou 400 mg/dl indique qu'il se peut que des valeurs de mesure du glucose en continu sortent de ces limites.



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
229	89	38,8	166,5	148,9	7	80	0

13^{ème} patient

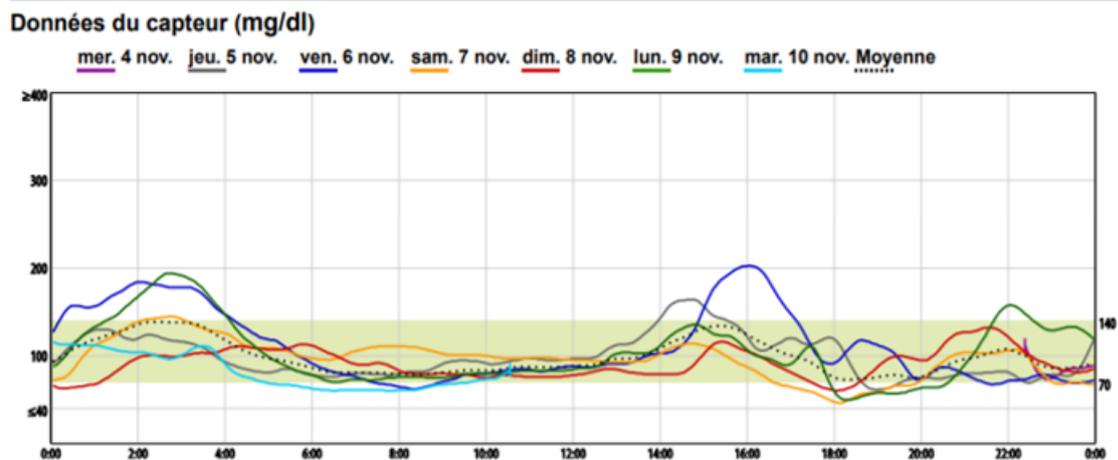
-Homme âgé de 28 ans, administrateur de profession, diabétique de type 1 depuis 3 ans, ancien tabagique chronique et ayant la notion d'hérédité diabétique dans la famille.

-Antécédent de deux hospitalisations pour DAC.

-Patient sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et marche 30 minutes par jour en moyenne.

-Son cycle glycémique objective beaucoup d'hypoglycémies et d'hyperglycémies. Son HbA1c est de 5,6 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviat ion standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
99	29	29,2	50,3	20,4	16	9	13

14^{ème} patient

-Femme âgée de 42 ans, secrétaire de profession, diabétique de type 2 depuis 8 ans,

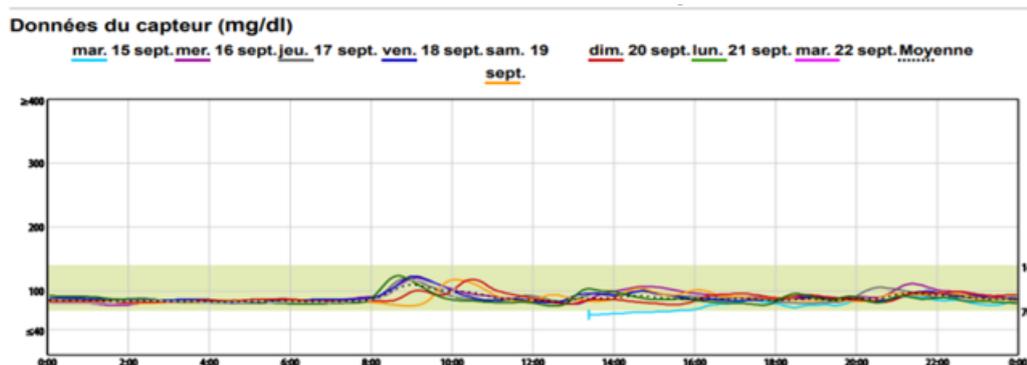
-Dans ses antécédents, on note une forte hérédité diabétique type 2 dans la famille.

-Son statut dégénératif est indemne, jamais hospitalisée pour une complication aigue de son diabète.

-Elle est sous antidiabétiques oraux (Metformine+ sulfamide hypoglycémiant), elle respecte toujours les mesures hygiéno-diététiques et marche environ 3 heures par semaine.

-Elle rapporte parfois des hypoglycémies. Son HbA1c est de 5.2%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviatoin standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
89	9	10,1	21,5	5,08	1	0	1

15^{ème} patient

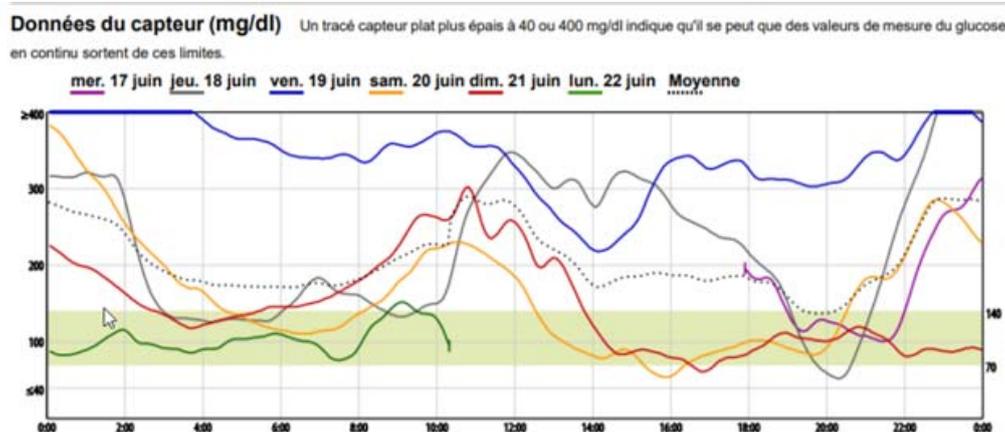
-Femme âgée de 26 ans, sans profession, diabétique de type 1 depuis 13 ans, ayant comme antécédents la notion de diabète de type 1 chez 3 frères.

-Elle présente comme complications de son diabète une néphropathie diabétique et une rétinopathie diabétique compliqué de cécité bilatérale. Elle a été hospitalisée à plusieurs reprises pour prise en charge de DAC ou d'hypoglycémies graves.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, ses glycémies capillaires sont souvent supérieures à 2,5g/l malgré le respect des mesures hygiéno-diététiques, elle rapporte également des hypoglycémies nocturnes et des signes dysautonomiques.

-Son HbA1c est de 10.4 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
207	104	50,2	113,6	133,3	13	62	2

16^{ème} patient

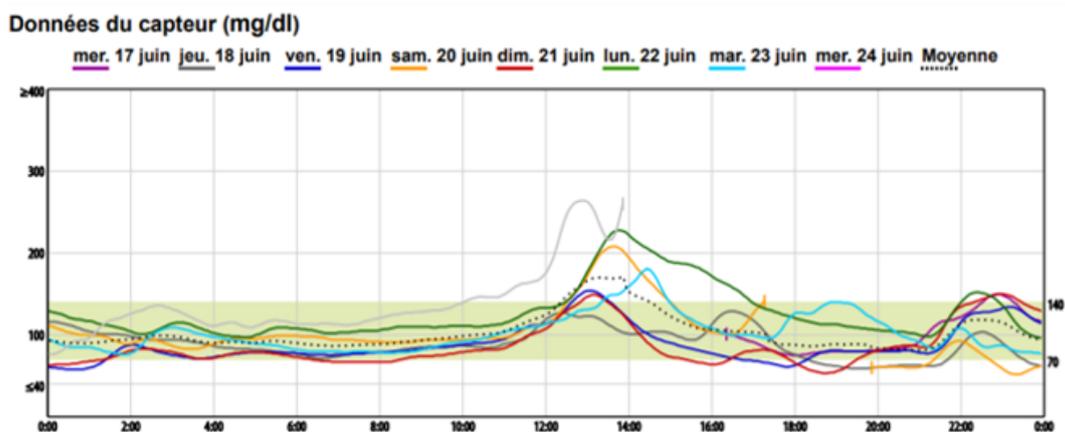
-Femme âgée de 45 ans, journalière de profession, diabétique de type 1 depuis 26 ans, sans antécédents pathologiques particuliers.

-Elle ne présente aucune complication de diabète et elle a été hospitalisée plusieurs fois pour équilibrer son diabète.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques mais ne pratique aucune activité sportive.

-elle rapporte des hypoglycémies. Son HbA1c est de 5.6%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviati on standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
103	33	32	56,5	18,4	18	10	10

17^{ème} patient

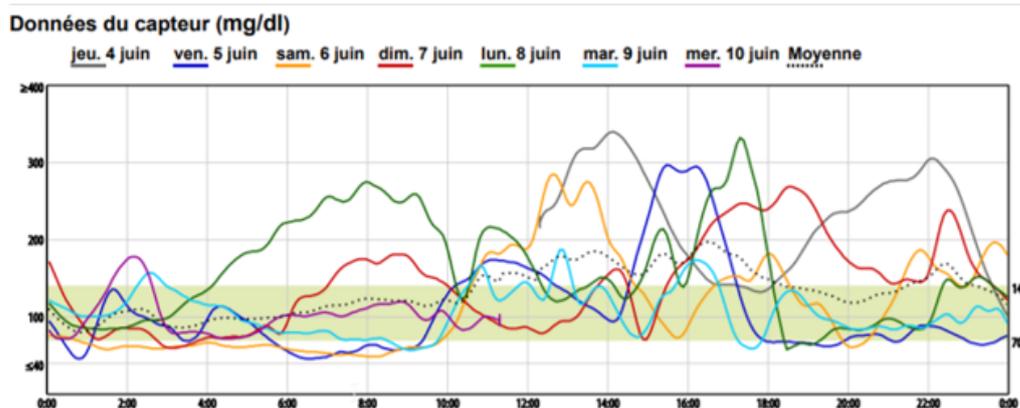
-Femme âgée de 30 ans, infirmière de profession, diabétique de type 1 depuis 17 ans, sans antécédents pathologiques particuliers.

-Son statut dégénératif est indemne, hospitalisée à plusieurs reprises pour décompensations acido-cétosiques depuis la découverte de son diabète.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus ,respecte les mesures hygiéno-diététiques et va à la salle de sport 3 à 4 fois par semaine.

-Elle se plaint d'hypoglycémies. Son HbA1c est de 6.8%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviat ion standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
133	66	49,6	82,2	64,3	33	37	15

18^{ème} patient

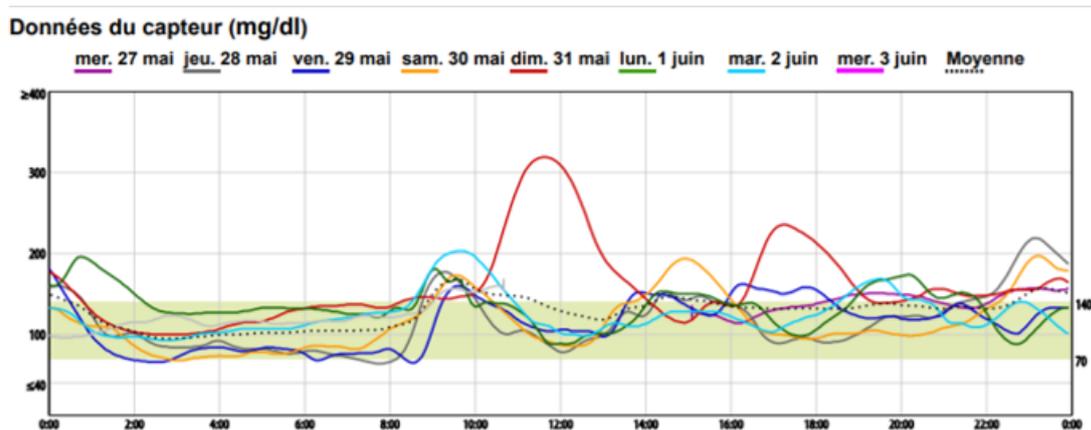
-Femme âgée de 67 ans, femme au foyer, sédentaire, diabétique de type 2 depuis 5 ans, et hypertendue depuis 3 ans sous inhibiteur calcique.

-Elle ne présente aucune complication de diabète, et elle n'a jamais été hospitalisée pour son diabète.

-Elle est sous antidiabétiques oraux en bithérapie, respecte les mesures hygiéno-diététiques mais sédentaire, ne pratique aucune activité sportive.

-Elle rapporte des hypoglycémies nocturnes. Son HbA1c est de 6.9%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviati on standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
127	36	28,3	75	46,3	23	30	2

19^{ème} patient

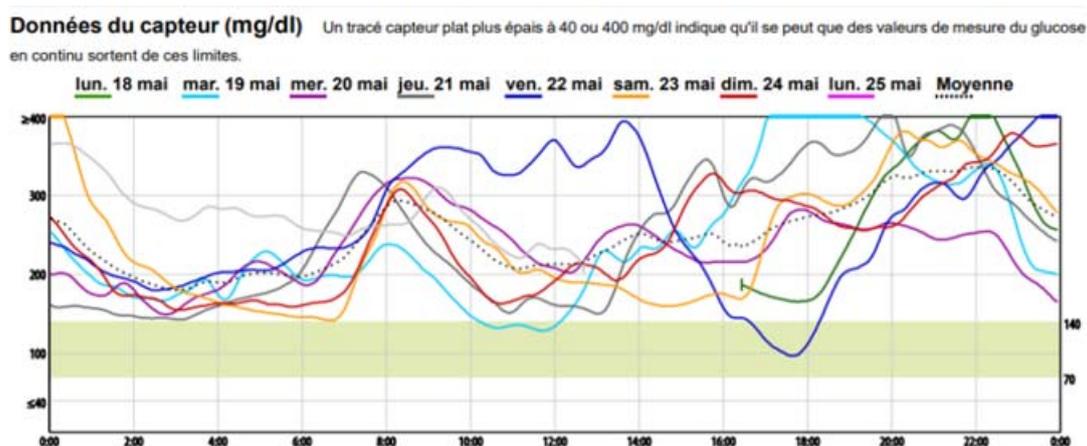
-Fille âgée de 19 ans, étudiante à l'université, diabétique de type 1 depuis 4 ans, n'a aucun antécédent

-Elle a été hospitalisée une seule fois lors de la découverte de son diabète pour prise en charge d'une DAC inaugurale.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et marche environ 20 à 30 minutes par jour pour aller à l'université.

-Elle est souvent en hyperglycémie. Son HbA1c est de 12.5 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviation standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
250	73	29,2	75,7	87,4	6	98	0

20^{ème} patient

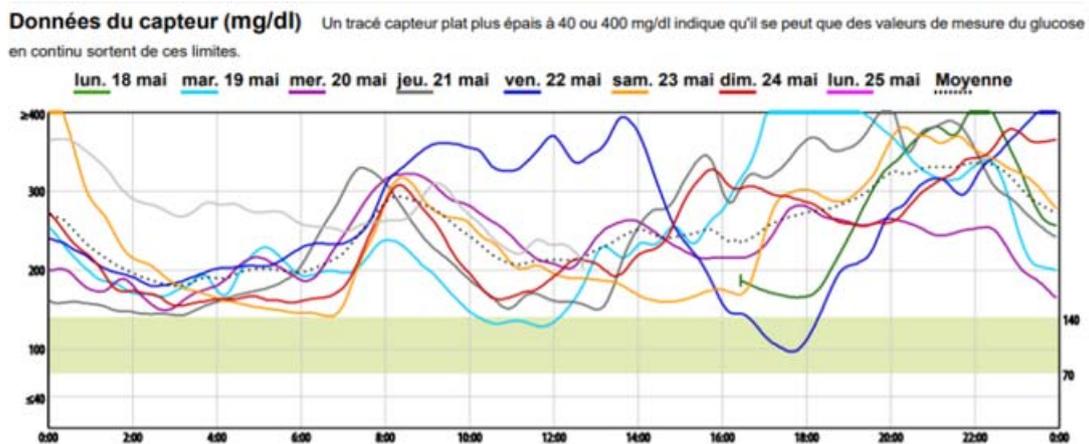
-Homme âgé de 44 ans, ingénieur de profession, diabétique de type 1 depuis 13 ans, ayant la notion d'hérédité diabétique dans la famille.

- Il n'a aucune complication connue de son diabète, hospitalisé deux fois, lors de la découverte de son diabète puis pour la mise en route d'une insulinothérapie fonctionnelle.

-Patient sous insulinothérapie fonctionnelle avec une bonne hygiène de vie.

-Il fait beaucoup d'hyperglycémies et d'hypoglycémies. Son HbA1c est de 7,4 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
153	50	32,6	140	70,7	20	59	5

21^{ème} patient

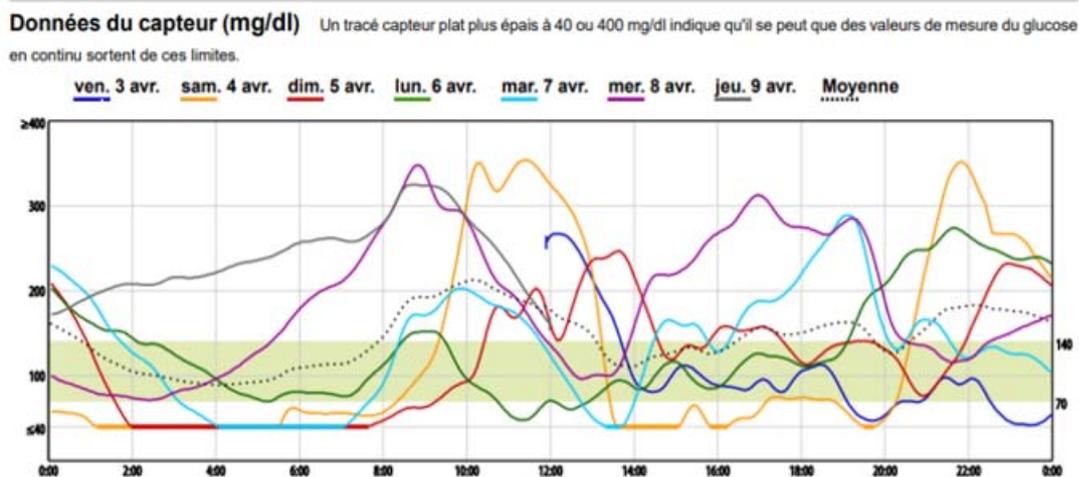
-Femme âgée de 50 ans, femme au foyer, diabétique de type 1 depuis 20 ans, suivie également pour dyslipidémie depuis 1 an sous statine.

-Son statut dégénératif est indemne, hospitalisée une seule fois lors de la découverte de son diabète.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, ne respecte pas toujours les mesures hygiéno-diététiques, ne fait aucune activité physique en dehors des tâches ménagères.

-La patiente rapporte des hypoglycémies nocturnes. Son HbA1c est de 9.7%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviatoin standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
144	83	57,6	177	60,5	23	45	22

22ème patient

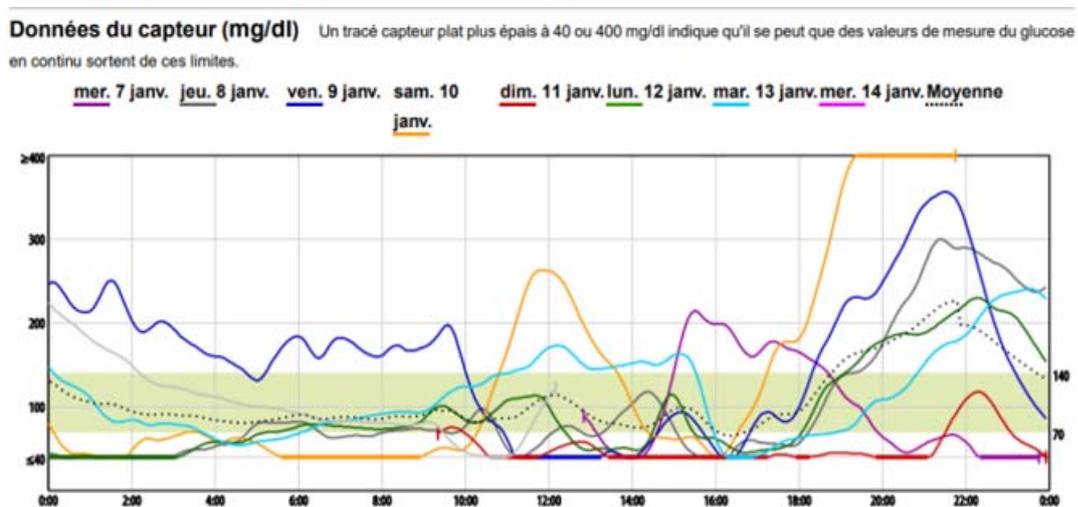
-Homme âgé de 35 ans, Professeur de profession, diabétique de type 1 depuis 33 ans, suivi pour dyslipidémie sous statine et ayant la notion d'hérédité diabétique dans la famille.

-Sur le plan dégénératif, son diabète est compliqué de rétinopathie diabétique bilatérale lasérisée. Il a été hospitalisé à plusieurs reprises pour prise en charge de DAC.

-Patient sous insulinothérapie schéma basal bolus avec respect des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique.

-Son carnet de surveillance objective des hypoglycémies fréquentes et des hyperglycémies. Son HbA1c est de 6,8 %.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
145	78	70,9	145	78,6	29	29	41

23ème patient

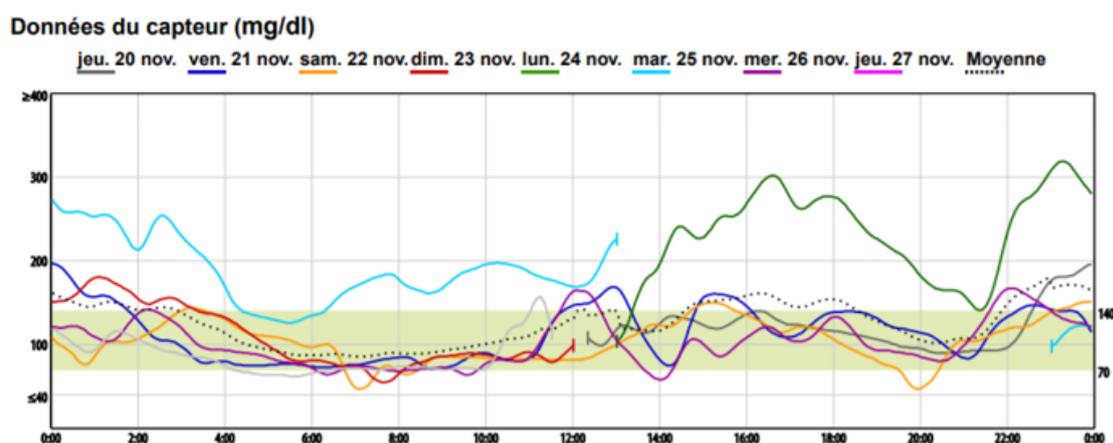
-Femme âgée de 23 ans, délégué médical de profession, diabétique de type 1 depuis 6 mois, n'a aucun antécédent pathologique particulier.

-hospitalisée lors de la découverte de son diabète suite à une DAC inaugurale.

-Patiente sous insulinothérapie schéma basal bolus, respecte les mesures hygiéno-diététiques et va à la salle de sport 1 jour sur 2.

-Son cycle glycémique objective des hypoglycémies sévères et des hyperglycémies. Son HbA1c est de 6.2%.

→ Courbe obtenue après enregistrement CGMS :



→ Résultats de l'interprétation :

Glycémie moyenne (mg/dl)	Déviaton standard (mg/dl)	Coefficient de variation (%)	MAGE (mg/dl)	MODD (mg/dl)	Nombre d'excursions	% au dessus de la cible	% en dessous de la cible
125	53	42,4	66,7	30,5	21	29	6

B- Résultats :

1-Etude descriptive :

Les données statistiques des observations effectuées sur les 23 patients sont représentées par les histogrammes suivants :

a- Age

L'âge moyen de nos patients était de $34,17 \pm 12,50$ ans, avec des extrêmes allant de 14 à 67 ans.

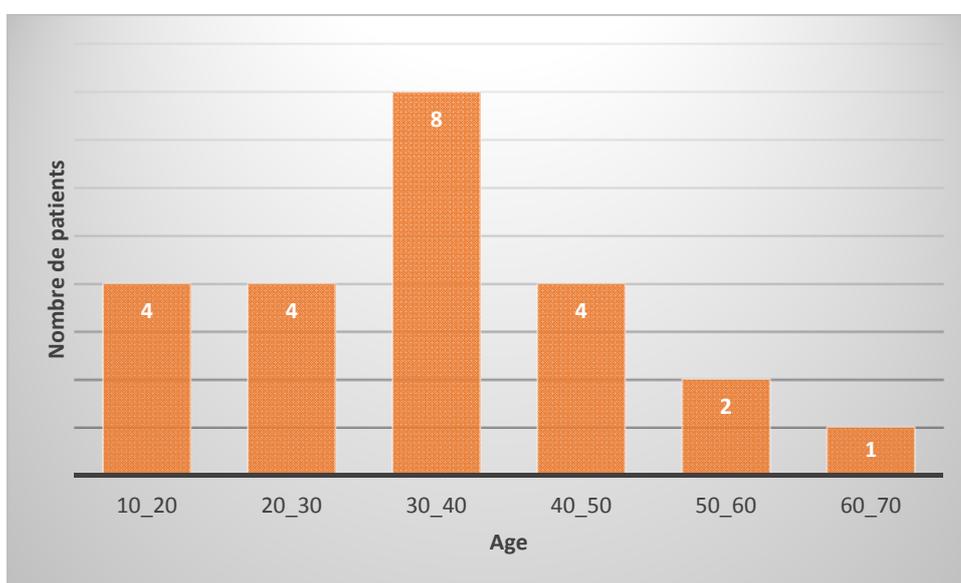


Figure 8 : répartition de la population selon l'âge

b- Sexe

On note une prédominance féminine dans la population étudiée avec un pourcentage de 78,2%, les hommes ne représentent que 21,8 % et un sex-ratio F/H de 3,6.

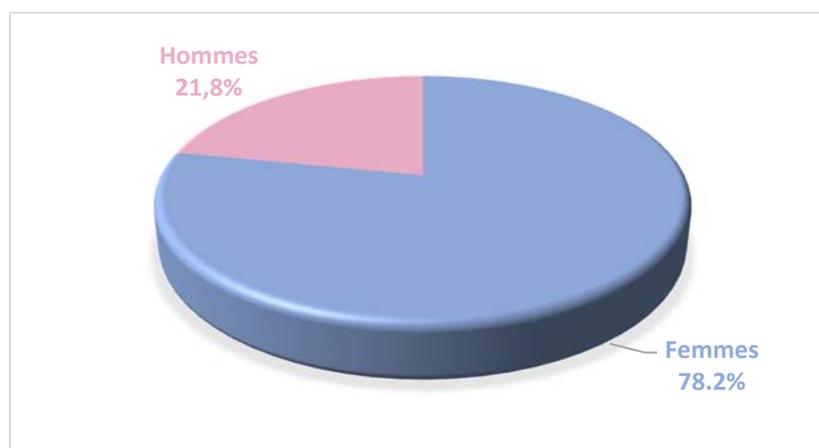


Figure 9 : répartition selon le sexe

c- Type de diabète

-Notre échantillon se composait de 87% de diabétiques de type 1 et seulement 13% de diabétiques de type 2.

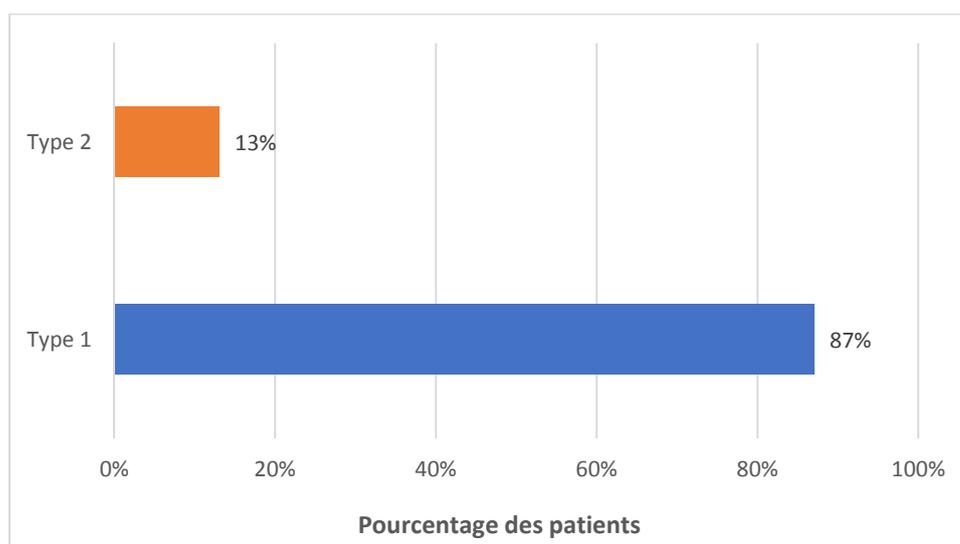


Figure 10 : Répartition selon le type de diabète

d- Durée d'évolution du diabète

-Le diabète évoluait en moyenne 11,89 ans chez les cas étudiés avec des extrêmes allant de 6 mois à 33 ans.

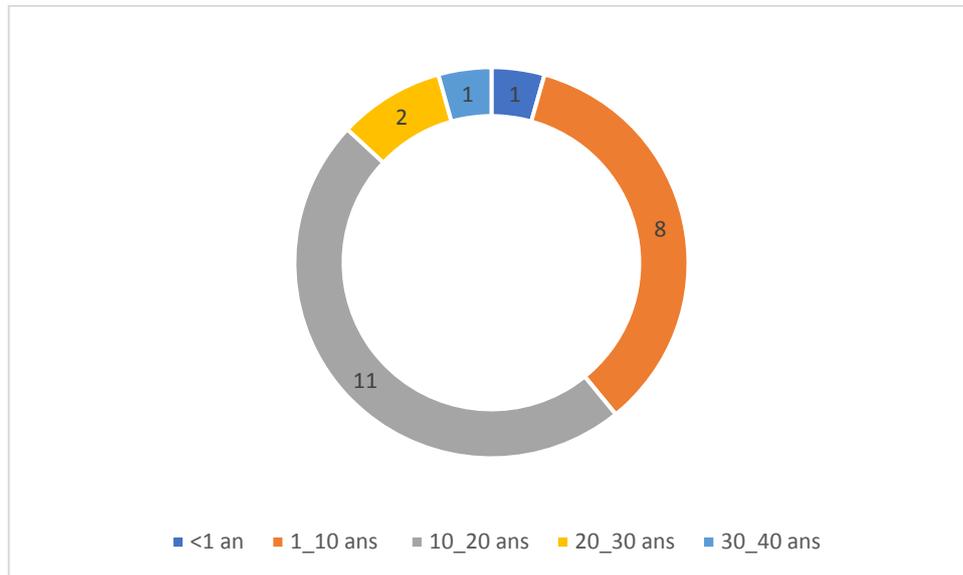


Figure 11 : Répartition selon la durée d'évolution du diabète

e- Traitement du diabète

82,7 % des patients étaient sous insulinothérapie schéma basal bolus , 13 % étaient sous antidiabétiques oraux seuls, 4,3% étaient sous antidiabétiques oraux en association à une insuline basale .

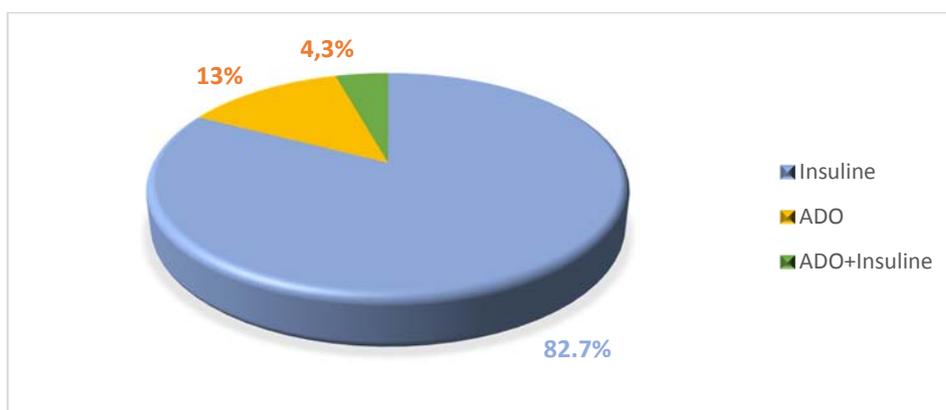


Figure 12 : Répartition selon le traitement suivi

f- Mesures hygiéno-diététiques

-A l'interrogatoire, 73,9 % des patients ont déclaré suivre une alimentation équilibrée avec des horaires de repas fixes alors que 26,1% étaient en écart total du régime.

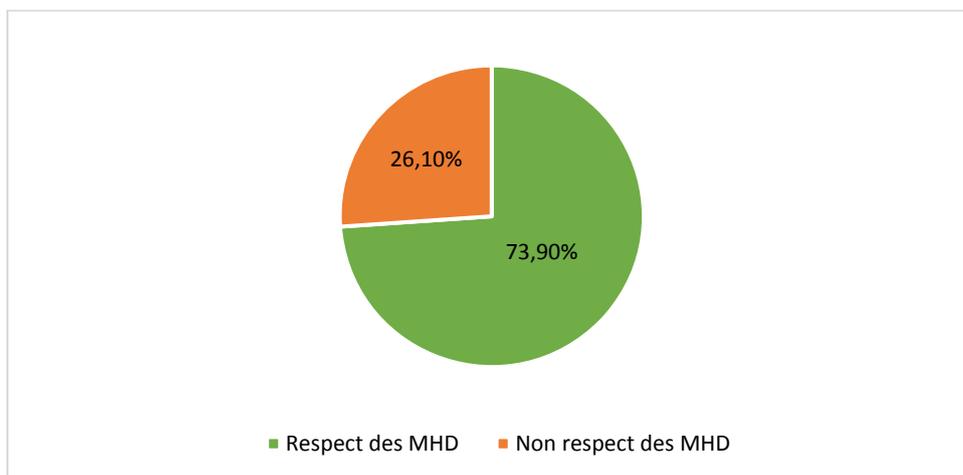


Figure 13 : Répartition selon le respect ou non des MHD

g- Activité physique

-L'activité physique était pratiquée par plus que la moitié des patients (56,5% contre 43,5%) et représentée essentiellement par la marche. La moyenne de temps de marche était estimée de 3,5 heures/semaine.

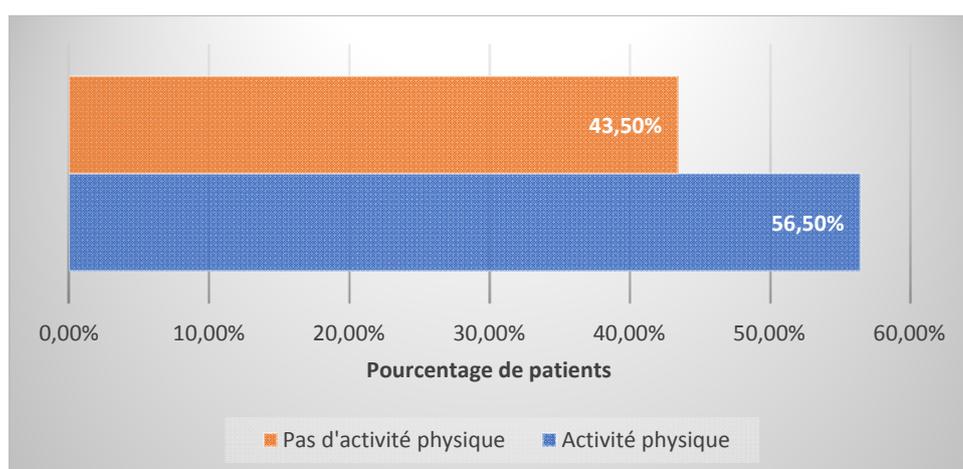


Figure 14 : Répartition selon la pratique ou non de l'activité physique

h- Complications dégénératives associées au diabète

-Parmi les complications micro-angiopathiques, la rétinopathie diabétique était présente chez dans 17,4 % des cas, la néphropathie diabétique chez 13 % des cas, aucun patient de ce groupe n'avait un diabète compliqué de neuropathie diabétique.

-Quant aux complications macro-angiopathiques, 56,5% des patients n'avaient pas encore l'indication à rechercher une artériopathie ou une coronaropathie. Chez les 43,5% patients explorés, l'exploration s'est révélée négative dans 100% des cas.

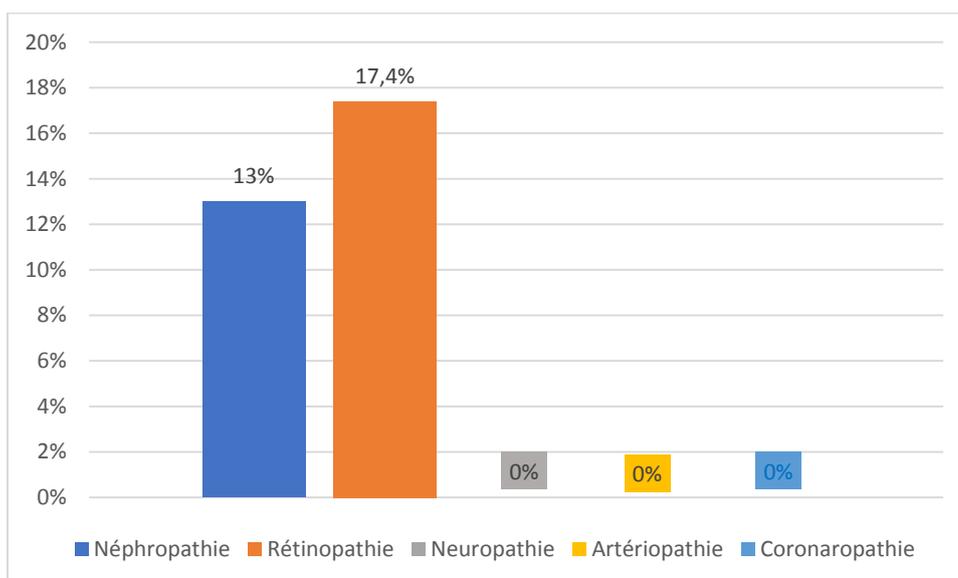


Figure 15 : Répartition selon les complications dégénératives.

i- Indication du holter glycémique

-Dans cette population, un holter glycémique était indiqué chez 5 patients devant des excursions hyperglycémiques, chez 5 patients devant des hypoglycémies et chez 13 patients devant une instabilité glycémique.

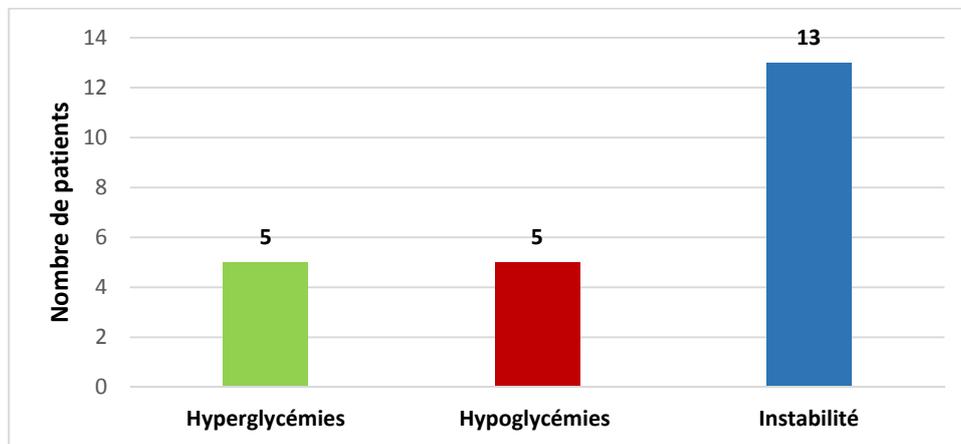


Figure 16 : Figure montrant les principales indications du holter glycémique dans notre série.

j- HbA1c initiale

-La moyenne d'HbA1c de nos patients était de 8,7% avec un écart type de 2,37 et des extrêmes allant de 5,2% à 12,5%.

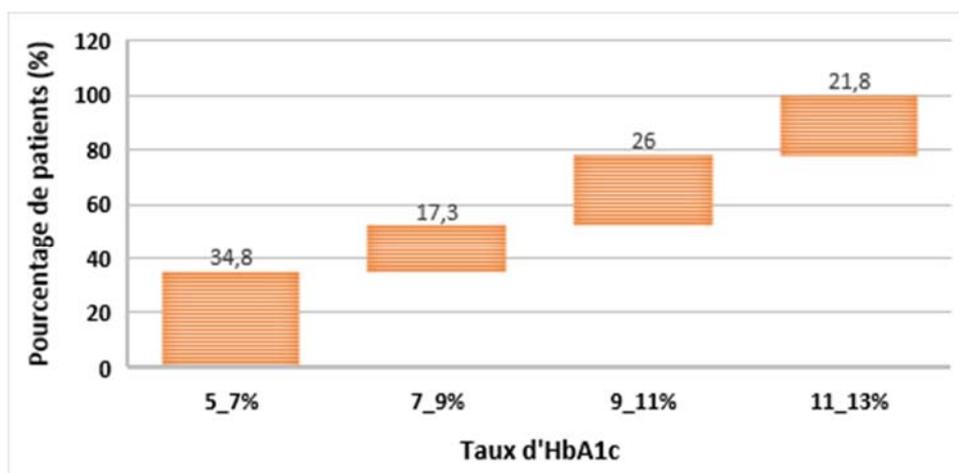


Figure 17 : Répartition de la population selon le taux d'HbA1c

k- Moyenne glycémique

-La moyenne glycémique de cette population était de 160,5 mg/dl (extrêmes entre 89 et 261 mg/dl).

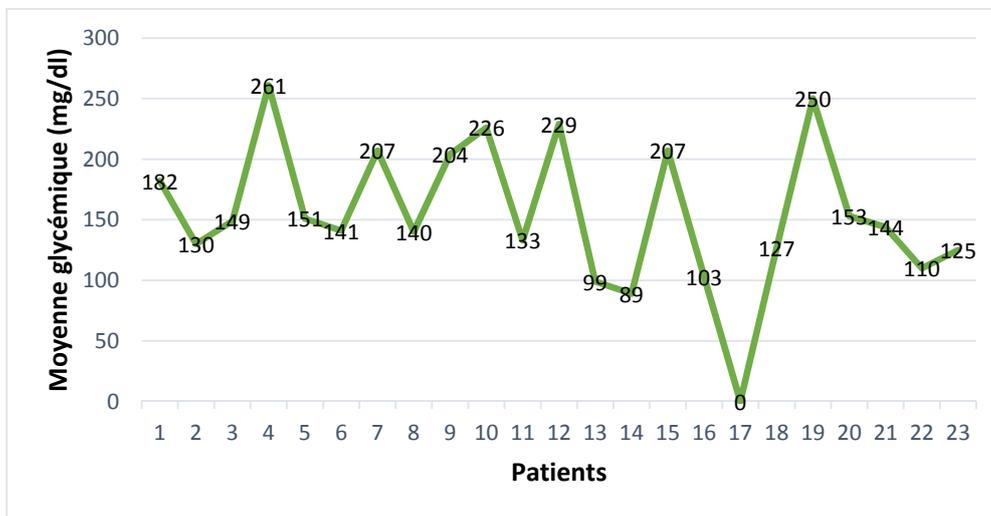


Figure 18 : Moyenne glycémique des cas étudiés

l- Pourcentage des glycémies au dessus/en dessous de la cible

-Les pourcentages des glycémies audessus et en dessous de la cible des 23 patients sont présentés sur le graphique suivant, nous remarquons que la plupart de nos patients (86,9%) étaient en hyperglycémie chronique.

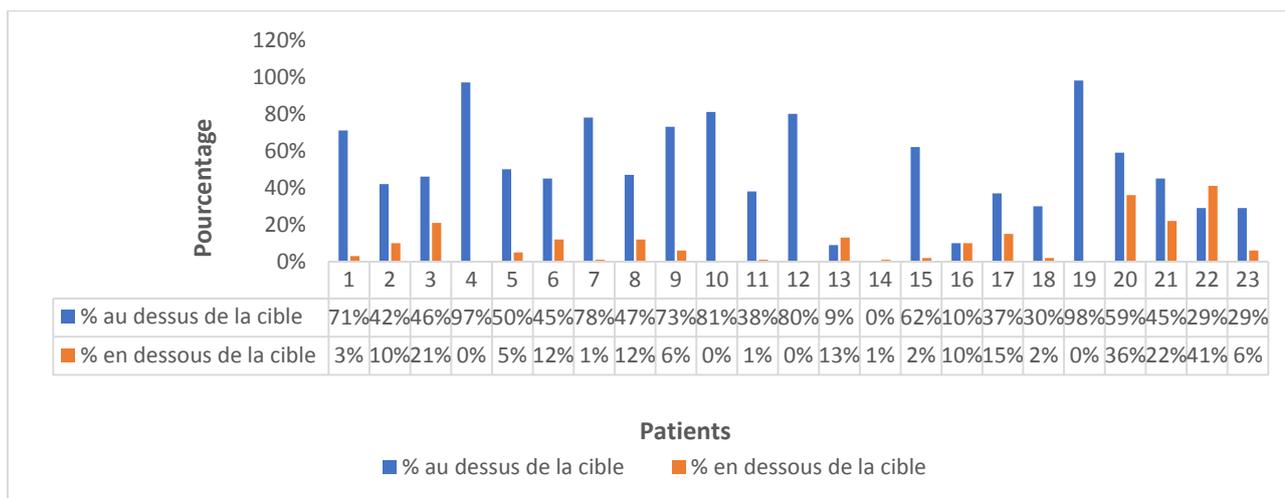


Figure 19 : Pourcentage des glycémies au dessus/en dessous de la cible

m- MAGE

-Le calcul de l'indice MAGE s'est révélé pathologique chez 20 patients (87%), les 3 cas restants (13%) avaient un indice correcte.

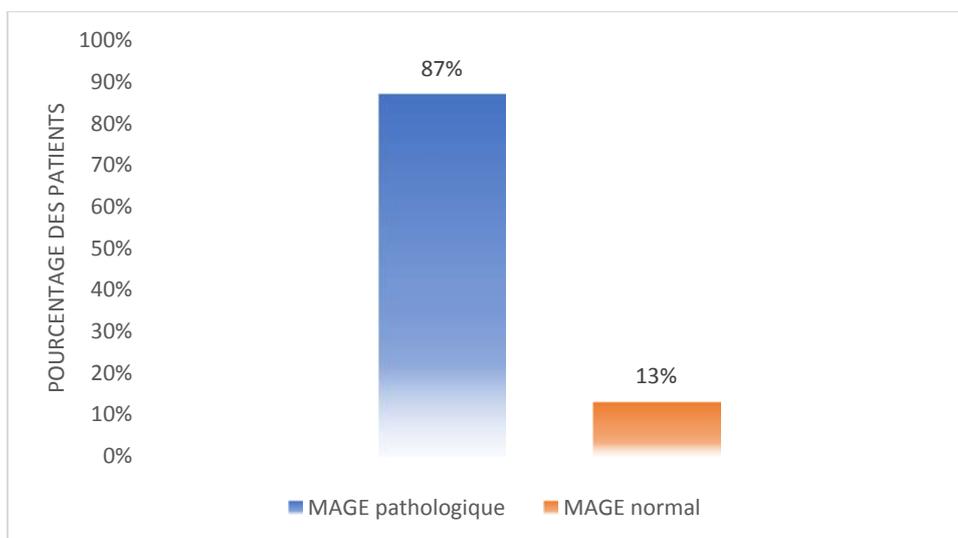


Figure 20 : Répartition de la population selon la valeur de l'indice MAGE

n - Coefficient de variation (CV) :

-Dans notre population étudiée, 13 cas (56,5%) avaient un CV dans les valeurs instables (> 36%) contre 10 cas (43,5%) avec un CV stable (<36%).

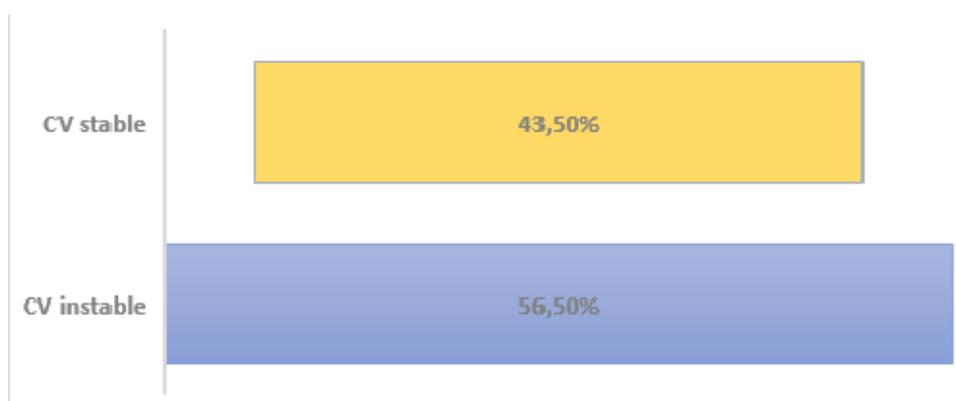


Figure 21 : Répartition de la population selon la valeur du coefficient de variation

o- MODD

- Le calcul de l'indice MODD s'est révélé pathologique ($> 60\text{mg/dl}$) chez 13 patients (56,5%) et dans les plages normales ($<60\text{mg/dl}$) dans 10 cas (43,5%).

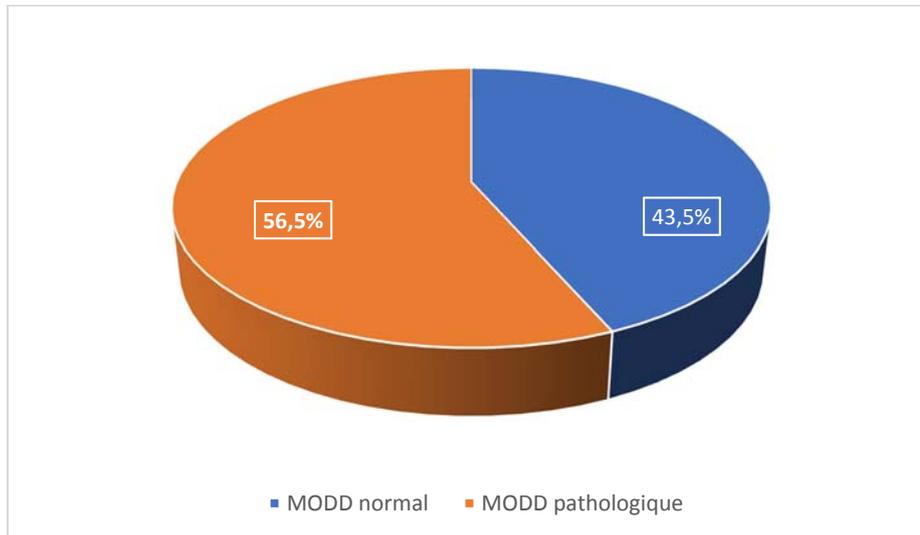


Figure 22 : Répartition de la population selon la valeur du MODD

p- Diabète stables/Diabète instables

-Le calcul des différents indices de variabilité glycémique a permis de retenir le diagnostic de diabète instable chez 39,1% des cas. La forme à tendance hyperglycémique était la plus fréquente (5 cas).

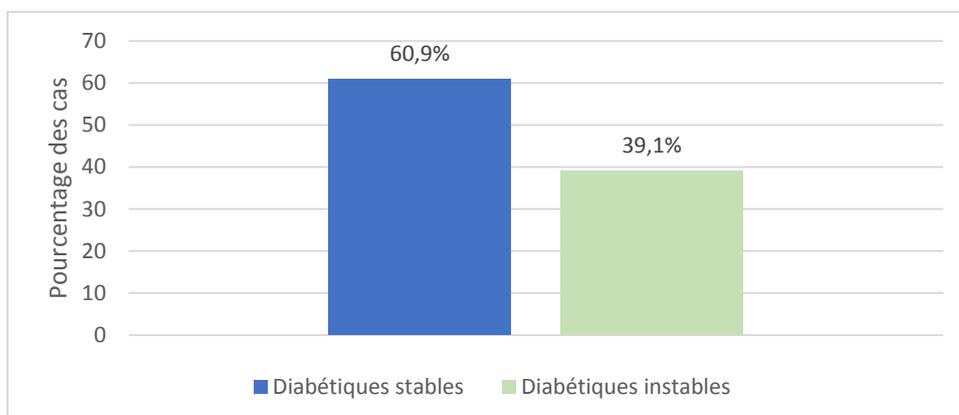


Figure 23 : Pourcentage des diabétiques stables et instables dans notre série

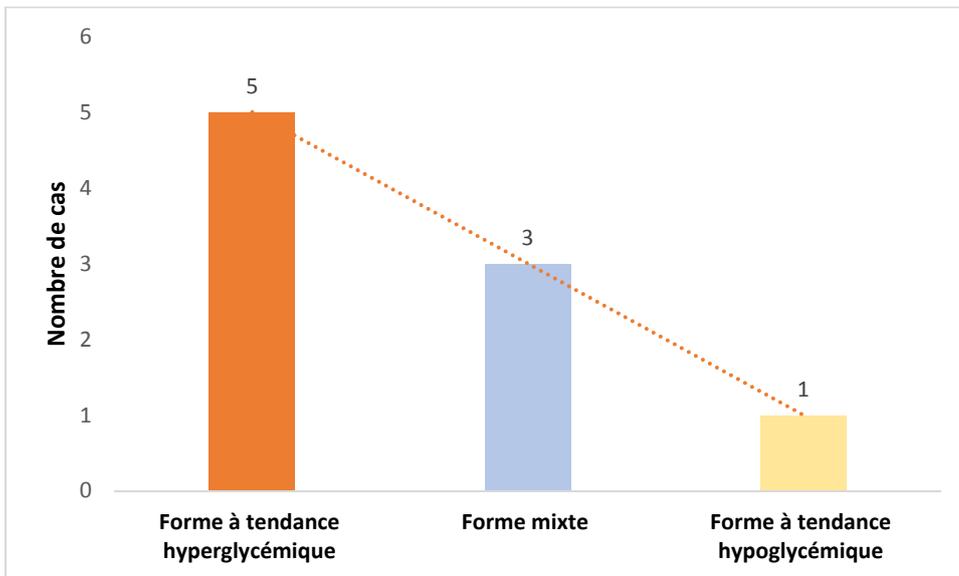


Figure 24 : Répartition des diabètes instables selon la forme

q- HbA1c à 3 mois

-Trois mois après l'enregistrement et l'adaptation thérapeutique guidée par les données holter, nous avons obtenu une baisse des valeurs de l'HbA1c de l'ordre de - 1,09 %.

-l'HbA1c moyenne a été de 7,7% avec des extrêmes allant de 5,2% à 12%.

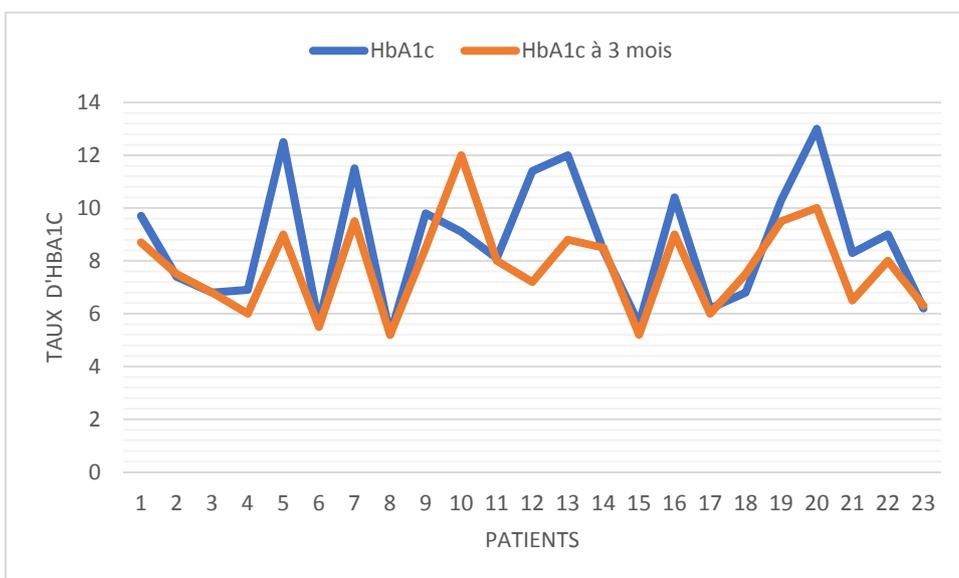


Figure 25 : Comparaison du taux d'HbA1c à l'inclusion et à 3 mois

2- Etude analytique :

a – Corrélation entre l'HbA1c et l'indice MAGE :

- L'analyse statistique établie par la méthode de Pearson n'a pas objectivé une corrélation entre l'HbA1c et l'indice MAGE avec un coefficient de corrélation de 0.087 ni entre l'HbA1c et la DS ($p=0,18$).

MAGE (mg/dl)	HbA1c (%)	(p)
109,03	8,7	0,087

DS (mg/dl)	HbA1c (%)	(p)
61,78	8,7	0,18

b- Corrélation entre l'HbA1c et la glycémie moyenne

-Dans notre étude, cette corrélation s'est révélée statistiquement significative avec un $p=0,006$.

Glycémie moyenne (mg/dl)	HbA1c (%)	(p)
160,5	8,7	0,006

c- Corrélation de l'indice MAGE avec la glycémie moyenne et la déviation standard :

- L'analyse statistique établie par la méthode de Pearson n'a pas objectivé de corrélation entre la glycémie moyenne et l'indice MAGE ($p=0,062$), en revanche ce dernier est significativement corrélé à la déviation standard des glycémies ($p=0,003$).

MAGE (mg/dl)	Glycémie moyenne (mg/dl)	(p)
109,03	160,5	0,062

MAGE (mg/dl)	DS (mg/dl)	(p)
109,03	61,78	0,003

d- Corrélation entre l'indice MAGE et les complications du diabète

-La néphropathie et la rétinopathie diabétique étaient les principales complications dégénératives retrouvées chez nos patients. Après l'analyse statistique des données, nous n'avons pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre la valeur de l'indice MAGE et la rétinopathie diabétique ($p=0,18$). De même pour la néphropathie diabétique ($p= 0,07$).

MAGE (mg/dl)	Rétinopathie (%)	(p)
109,03	17,4	0,18

MAGE (mg/dl)	Néphropathie (%)	(p)
109,03	13	0,07

DISCUSSION

VI-Discussion

A- Apport du Holter glycémique dans l'évaluation de l'instabilité glycémique:

I- Variabilité glycémique

-Les variations glycémiques observées chez le sujet non diabétique sont essentiellement liées à la réponse métabolique post-prandiale engendrée par les prises alimentaires. Classiquement, après la prise d'un repas, la glycémie s'élève dans les 15 minutes suivant l'absorption orale pour atteindre un pic aux alentours de la 45^{ème} minute. Le retour au niveau basal de la glycémie s'observe dans l'heure suivant le pic glycémique post-prandial, le niveau glycémique restant alors stable jusqu'à la prochaine prise alimentaire [45].

-Chez le patient diabétique insulino-traité, la variabilité glycémique (VG) est par contre directement liée à la perte de l'homéostasie glycémique en rapport avec la diminution puis la carence de la sécrétion endogène insulinique. Cela se traduit par un pic glycémique postprandial le plus souvent exacerbé et tardif, et une incapacité à un retour à un niveau basal dans l'heure où les deux heures suivant ce pic post-prandial. Une petite proportion de patients diabétiques surtout de type 1 peuvent développer une forme particulière de diabète, appelé diabète instable, caractérisée par une variabilité glycémique extrême, responsable d'évènements cliniques, essentiellement hypoglycémies itératives et/ou sévères, altérant la qualité de vie. [46]

-On distingue une VG à court terme, qui peut être inter- ou intra-journalière, et une VG à long terme, qui représente les fluctuations glycémiques sur plusieurs semaines ou mois.

II- Evaluation de la variabilité glycémique

- L'hémoglobine glyquée classiquement utilisée pour témoigner de la qualité du contrôle glycémique des patients diabétiques ne fournit qu'une information partielle voire erronée sur la qualité de la stabilité glycémique. Elle ne reflète que la glycémie moyenne sur deux à trois mois, ne tenant pas compte des variations de glycémie journalière. Comme le montre la Figure 30, des patients présentant des HbA1c identiques peuvent présenter des excursions glycémiques très différentes.[47]

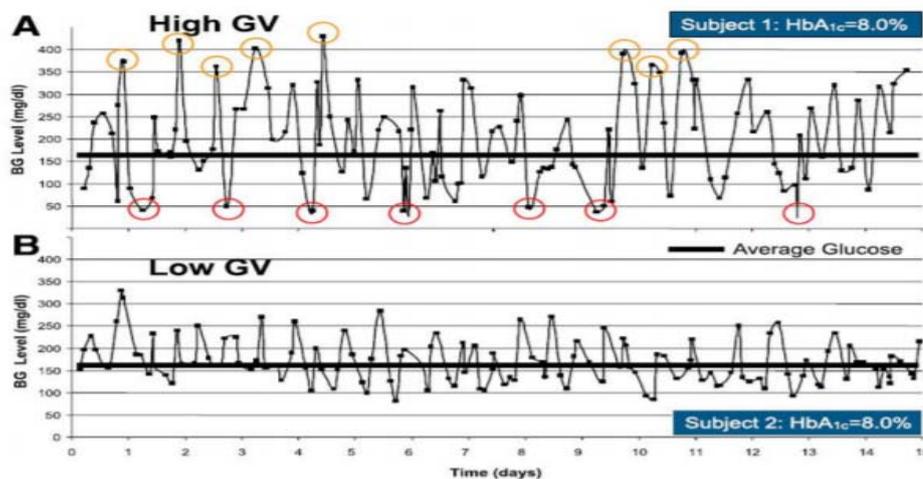


Figure 26 : Profils glycémiques de deux patients diabétiques présentant une HbA1c identique mais des variabilités glycémiques différentes [47].

-Le holter glycémique, grâce à un grand nombre de mesures journalières, permettant de suivre le profil glycémique jour et nuit, représente un outil performant pour l'évaluation de cette instabilité glycémique et ainsi, optimiser la prise en charge thérapeutique [48].

- L'importance de l'instabilité glycémique peut être quantifiée de plusieurs manières. Sa mesure reste l'objet de débats en raison du nombre probablement

excessif d'index qui ont été proposés. Certains de ces outils sont faciles d'utilisation, d'autres beaucoup complexes ou difficiles à appliquer en pratique clinique, même en faisant appel aux moyens modernes d'enregistrement tel que la mesure continue du glucose interstitiel par holter glycémique [49].

-La moyenne glycémique est facile à obtenir, parcontre, elle ne reflète ni l'amplitude, ni le nombre des oscillations glycémiques et par conséquent, ne reflète que partiellement la variabilité glycémique intra et inter-journalière [50].

1 – Variabilité à court terme

a – Variabilité intra-journalière

-La variabilité intra-journalière correspond à la dispersion des glycémies autour de la moyenne des 24 heures et peut être évaluée de manière simple à partir de plusieurs paramètres, principalement la déviation standard (DS) et le coefficient de variation (CV).

-La DS autour de la moyenne glycémique reste aujourd'hui le « gold standard » pour évaluer la VG. C'est un outil simple à utiliser et peut être mesurée de façon optimale grâce à un holter glycémique contrairement à un lecteur de glycémie classique qui donne une évaluation imprécise des fluctuations glycémiques car certaines variations peuvent en effet avoir lieu entre les mesures, et les prises de glycémie nocturnes sont difficiles à réaliser. En revanche, la DS enregistre sans distinction les oscillations mineures et majeures. Une valeur supérieure à 50 % de la moyenne glycémique est le témoin d'une instabilité glycémique sévère.

-Le coefficient de variation est un pourcentage calculé avec la SD et la glycémie moyenne ($CV (\%) = SD/moyenne * 100$) et représente le meilleur index pour évaluer la variabilité glycémique. L'équipe de Monnier a établi une valeur seuil à 36 %, ce seuil a été récemment validée par l'International Consensus on use of continuous glucose monitoring (CGM) [51] [52]. Un CV inférieur à 36 % correspond à

des niveaux de glycémie stables, alors qu'un CV supérieur correspond à des niveaux de glycémie instables.

-Le Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE) a également été décrit par Molnar et al. [53] comme index de variabilité glycémique intra-journalière et reste largement utilisé car son calcul est relativement simple, il se base sur le calcul de la moyenne des amplitudes des excursions glycémiques. Il reflète les excursions glycémiques majeures et exclut les excursions mineures. Sa valeur normale est comprise entre 20 et 60 mg/dl. Plus sa valeur est haute et plus l'instabilité glycémique journalière du patient diabétique est élevée [50].

-D'autres indices sont utilisés pour l'évaluation de la variabilité glycémique à court terme notamment le Continuous overlapping net glycemic action (CONGA) et le Mean absolute glucose (MAG) mais ils sont peu applicables en pratique clinique, car leur calcul reste relativement complexe [49].

b - Variabilité inter-journalière

- La meilleure méthode pour évaluer la variabilité inter-journalière a été décrite dans les années 1970 par Molnar et al sous le qualificatif de MODD (pour Mean Of Daily Differences). Cette est une méthode qui intègre à la fois les variations glycémiques en amplitude et au cours du temps. Son calcul est relativement simple et consiste à comparer les profils glycémiques sur 2 jours consécutifs et à moyenner les différences absolues entre chaque courbe à chaque instant. La frontière de la variabilité inter-journalière entre diabète stable et labile a été fixée à 60 mg/dl [54] [55].

c- Evaluation du risque d'hypoglycémie

- Le LBG (Low blood glucose index) est un indice permettant d'évaluer le risque de survenue d'hypoglycémies sévères. Un nombre minimum de 120 mesures

glycémiques réalisées sur une période d'étude d'au moins 1 mois est nécessaire à son calcul rendant son analyse complexe.

-D'après l'étude de Kovatchev, une valeur de LBGi inférieure à 2,5 correspond à un risque faible de survenue d'hypoglycémies sévères ; une valeur comprise entre 2,5 et 5 correspond à un risque intermédiaire et une valeur supérieure à 5 correspond à un risque élevé [56].

2- Variabilité à long terme

- Elle est évaluée par la déviation standard de l'HbA1c, mais il n'existe aujourd'hui pas de méthode standardisée, ni de définition précise [57].

-Dans notre série, nous n'avons pu calculer que le coefficient de variation, le MAGE et le MODD. Ce dernier a été fait de manière « artisanale » en faisant appel au calcul manuel. La complexité de la formule de calcul des autres indices a constitué un frein à leur utilisation dans notre étude.

-Selon les données de la littérature, à l'heure actuelle, le nombre d'indices à retenir pour confirmer le diabète instable dont la définition reste essentiellement clinique, n'est toujours pas consensuel.

-Dans notre étude, nous nous sommes basés essentiellement, en dehors des données cliniques (événements hypoglycémiques, décompensations acidocétosiques fréquentes et imprévisibles altérant la qualité de vie), sur le coefficient de variation puisqu' il représente le meilleur index pour évaluer la variabilité glycémique intra-journalière et sur le MODD pour évaluer la variabilité glycémique inter-journalière.

-Les résultats de cette analyse nous ont permis de diagnostiquer 9 cas (39,1%) de diabète instables dans notre série illustrant encore une fois l'intérêt du holter glycémique en pratique clinique.

- Le diabète instable affecte préférentiellement des patients jeunes (âge moyen : 26 ± 15 ans), avec un deuxième pic d'incidence autour de l'âge de 60 ans.

La moyenne d'âge de nos patients était de 30,7 ans ce qui rejoint les données de la littérature. Deux tiers de patients porteurs d'un diabète instable sont décrits comme étant des femmes, avec une durée d'évolution de diabète inférieure à celle des patients porteurs d'un diabète stable [2, 3]. Dans notre étude, les patients atteints étaient majoritairement des femmes (8 femmes, 1 homme) mais la durée d'évolution de leur diabète était supérieure à celles des diabétiques stables (15,6 ans vs 10,1 ans). Ces résultats sont toutefois à nuancer par le faible effectif de notre étude.

- Trois formes cliniques de diabètes instables sont classiquement décrites, le diabète instable à tendance hyperglycémique avec décompensations acidocétosiques prédominantes, forme la plus fréquente (59 %), le diabète instable à tendance hypoglycémique avec hypoglycémies sévères prédominantes (17 %), le diabète instable mixte avec alternance d'hypoglycémies sévères et de décompensations acidocétosiques (24 %). Dans notre série, la forme hyperglycémique représentait la forme la plus fréquente (55,6%) , suivie de la forme mixte (33,3%) puis de la forme hypoglycémique (11,1%) ce qui concorde avec les données de la littérature.

III- Corrélations entre les différents paramètres de stabilité glycémique :

1- Corrélations de l'indice MAGE avec la glycémie moyenne et la déviation standard :

-Selon les études, le MAGE est indépendant de la glycémie moyenne mais par contre bien corrélé à la déviation standard quelles que soient les modalités d'insulinothérapie entreprises ($r = 0,69$ à $0,71$; $p = 0,022$ à $0,003$). Dans notre étude, les résultats étaient similaires avec un coefficient de corrélation ($p=0.062$, $p=0,003$) respectivement [50].

2- Corrélation de l'HbA1c avec l'indice MAGE et la déviation standard :

- Dans le but de déterminer les rapports entre l'HbA1c, les caractéristiques de l'hyperglycémie et la variabilité glycémique, une étude allemande a été menée chez 63 diabétiques de type 2 ayant un diabète bien contrôlé (HbA1c <7%), en utilisant un système de surveillance continue de la glycémie (CGMS) et un test MMT (Mixed Meal Test). La durée de l'hyperglycémie, la déviation standard et le MAGE ont été analysés.

-L'analyse statistique a montré que l'HbA1c est fortement corrélé à l'hyperglycémie chronique ($p < 0.001$) mais pas à la déviation standard des glycémies ni au MAGE ($p = 0.20$) suggérant que l'hyperglycémie chronique prolongée et les fluctuations glycémiques sont deux composantes indépendantes de la dysglycémie du diabétique [58]. Ces données rejoignent celles de notre étude qui n'a également pas trouvé de corrélation entre HbA1c et le MAGE ($p = 0,87$), l'HbA1c et la DS ($p = 0,18$).

3- Corrélation entre l'HbA1c et la glycémie moyenne :

-La moyenne glycémique est généralement corrélée à l'HbA1c selon les données de la littérature notamment de l'étude clinique DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [50]. Notre étude a également démontré une corrélation significative entre ces deux paramètres ($p = 0,006$) ce qui confirme encore une fois les données de la littérature.

IV- Place de la variabilité glycémique dans les complications vasculaires du diabète

-La variabilité glycémique constitue l'une des trois composantes du « triumvirat » du diabète sucré, avec l'hyperglycémie ambiante et les hypoglycémies

[49]. Son rôle dans le développement et la progression d'angiopathies diabétiques a été suggéré.

-Les études interventionnelles prolongées avec comparaison de traitements intensifs et conventionnels ont clairement démontré que l'exposition chronique au glucose (hyperglycémie ambiante), quand elle est excessive, participe à la genèse des complications microvasculaires et, à un degré moindre, des complications macro-vasculaires [59].

- Pour ce qui est de la variabilité glycémique et en ce qui concerne les fluctuations aiguës de la glycémie, aucune étude ne permet actuellement de savoir si elles jouent un rôle dans le développement et la progression des complications diabétiques, Les études dont nous disposons actuellement sont des études observationnelles ou rétrospectives qui ont analysé l'association entre fluctuations aiguës de la glycémie et marqueurs de l'activation du stress oxydatif[60] [61], un des facteurs intervenant dans la genèse des complications diabétiques [62]. En effet, les hyperglycémies post prandiales transitoires sont accompagnées d'une série de changements de la coagulation et d'une production exagérée des radicaux libres qui seront responsables d'un dysfonctionnement endothélial et des dommages vasculaires [63] [64].

- Concernant la rétinopathie et la néphropathie diabétique, la plupart des analyses de la VG à court terme chez le diabétique de type 1 proviennent de l'étude DCCT/EDIC et tendent à montrer qu'il n'existe pas de lien entre la VG (évaluée par DS ou MAGE) à court terme et le risque de développement ou de progression de ces complications micro-vasculaires [65] [66]. Chez le diabétique de type 2, peu d'études ont été menées, l'étude de Zoppini et al incluant 1019 patients DT2, n'a pas montré de lien entre variation de la glycémie plasmatique(évaluée par le CV) et développement ou progression de la rétinopathie [67].

-Les résultats de notre étude confirment ceux de la littérature, la corrélation entre la variabilité glycémique (évaluée par l'indice MAGE) et le développement de la rétinopathie et de la néphropathie diabétique n'était pas significative

($p=0,18$, $p= 0,07$ respectivement).

-Concernant la neuropathie diabétique, l'étude de Bragd et al portant sur une population de 100 patients DT1 suivis 11 ans en moyenne a montré que laVG (évaluée par la DS)pourrait jouer un rôle dans la survenue et l'évolution de la neuropathie périphérique ($p = 0,03$) [68] .Une récente étude réalisée par Xu et al en 2016 a montré que les patients DT2 atteints d'une neuropathie périphérique présentaient une variabilité glycémique (évaluée par DS et MAGE) plus importante que des patients sans neuropathie [69]. Cette corrélation n'a pas pu être étudié dans notre série vu l'absence de neuropathie chez tous les patients.

-Enfin, concernant les complications macro-vasculaires chez le DT1, l'analyse des données de l'étude DCCT n'a pas permis de montrer de lien entre VG et développement de complications macro-vasculaires [70]. Une étude récente parue en 2019 incluant 4982 patients diabétiques a évalué l'impact de la variabilité glycémique à long terme sur les maladies et la mortalité cardio-vasculaire. Au bout d'un suivi de 5 ans, il y'a eu 305 cas de maladie cardio-vasculaire (189 cas de coronaropathie, 45 cas d'accident vasculaire cérébral, 81 cas d'arrêt cardiaque) et 154 décès suggérant qu'une grande variabilité glycémique est associée à un risque accru de maladies et de mortalité cardio-vasculaires [71].Là encore, ce lien n'a pas pu être étudié dans ce travail car aucun de nos patients n'avait de complications macro-angiopathiques.

B- Apport du holter glycémique dans la détection des hypoglycémies asymptomatiques :

-L'identification de périodes d'hypoglycémie constitue l'un des principaux objectifs du diabétologue et du patient au cours de l'adaptation du traitement. Si la tâche peut être relativement aisée en période diurne, grâce à l'autosurveillance glycémique et aux perceptions des patients, le dépistage des hypoglycémies nocturnes reste un problème difficile à résoudre du fait de l'intervalle de temps prolongé entre les contrôles glycémiques et de l'émoussement des sensations des patients durant la nuit.

- Comme il a déjà été mentionné, le holter glycémique permet non seulement de visualiser ces hypoglycémies asymptomatiques, mais aussi de préciser le moment de survenue de l'épisode et de quantifier sa durée [72].

- Gross TM et al ont publié une étude multiconcentrique incluant 238 patients diabétiques pour comparer la sensibilité de détection des hypoglycémies du CGMS versus la glycémie capillaire simple. 87% des patients montraient des hypoglycémies avec le CGMS versus 59% sous contrôle capillaire seul. 36% des patients sous CGMS montraient des hypoglycémies nocturnes versus 17% sous contrôle capillaire seul. Toutes ces hypoglycémies supplémentaires étaient asymptomatiques [73]. Dans notre série, l'analyse des différentes courbes CGMS a permis la détection des hypoglycémies dans 52,1% des cas, des hypoglycémies nocturnes non ressenties dans 39,1% des cas.

C- Apport du holter glycémique dans la détection du phénomène de l'aube :

- Le phénomène de l'aube peut facilement passer inaperçu ou simuler un rebond hyperglycémique secondaire à une hypoglycémie de 2ème partie de nuit et ainsi conduire à une diminution inappropriée de la dose d'insuline basale. Le holter glycémique semble être l'outil idéal pour étudier ce phénomène en mettant en évidence une augmentation régulière, spontanée de la glycémie en fin de nuit. Il permet également de quantifier l'amplitude moyenne de ces variations conduisant ainsi à une adaptation orientée du traitement.

-Dans notre série de patients et grâce au système CGMS, nous avons pu diagnostiquer un phénomène de l'aube chez 1 patient DT2, 3 patients DT1. Tous les patients ont bénéficié d'une majoration de la dose d'insuline basale du soir.

D- Holter glycémique et effets sur l'HbA1c :

- L'un des objectifs principaux dans la prise en charge du patient diabétique est la normalisation impérative des glycémies vers des taux HbA1c les plus près de la norme, afin de prévenir la survenue des complications micro et macro vasculaires et de réduire le taux de mortalité lié au diabète.

-Dans de nombreuses études randomisées, le holter glycémique a démontré son intérêt dans le contrôle glycémique en diminuant l'HbA1c et la variabilité glycémique sans augmenter le nombre d'hypoglycémies.

-Les travaux de Bode BW et al montrent une amélioration de l'HbA1c à 5 semaines après deux enregistrements de sept jours suivis d'une adaptation thérapeutique, et cet effet perdure à environ 10 semaines [73].

-Une des plus grandes études parue est l'étude JDRF (n = 322) qui retrouve une baisse de 0,5% de l'HbA1c uniquement chez les plus de 25 ans (pas de différence chez les 15-24 ans) [74]. Dans la méta-analyse de J. Pickup précédemment cité, la réduction de d'HbA1c était modeste, de l'ordre de -0,25 % [16].

-En ce qui concerne la baisse de l'HbA1c dans notre série, on observe une baisse moyenne de 1,09 % à 3 mois ce qui est plutôt élevé par rapport aux données de la littérature. Ceci pourrait être expliqué par le fait que notre population était plus déséquilibrée à l'inclusion (HbA1c initiale=8,7%) en comparaison à celles des autres études car, selon la littérature, la baisse de l'HbA1c est d'autant plus importante que le taux d'HbA1c initial est élevé (HbA1c > 9%) [16].

CONCLUSION

VII- Conclusion :

-Le holter glycémique est une technique peu invasive qui complète l'auto surveillance glycémique classique chez les patients diabétiques en permettant une visualisation de la glycémie en continue dans leur milieu de vie.

-Ses indications sont larges. Notre étude s'accorde avec les données de la littérature pour démontrer que le holter glycémique représente un outil performant dans la détection et l'évaluation des variations glycémiques source d'instabilité glycémique, la recherche d'hypoglycémies asymptomatiques, la détection du phénomène de l'aube et l'amélioration de l'équilibre métabolique. Il constitue également une aide à la décision et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

-Enfin, le holter glycémique est destinée à des patients éduqués, motivés, et disposés à modifier et adapter leur comportement sur la base des tracés glycémiques fournis par ces capteurs à usage ambulatoire.

RESUME

VIII– Résumé

Introduction :

–Les approches habituelles de l'évaluation de l'équilibre glycémique se font souvent par auto–contrôle glycémique et mesure de l'HbA1c. Cependant, Les fluctuations glycémiques chez les patients diabétiques passent souvent inaperçues sans parfois aucune traduction sur ces paramètres de surveillance. –Leholter glycémique est un outil qui offre comme principal avantage une visualisation de l'ensemble de ces excursions.

Objectif de l'étude :

–L'objectif principal de cette étude est d'illustrer l'apport du holter glycémique dans la prise en charge du patient diabétique en pratique clinique.

Matériels et méthodes :

–Nous avons mené une étude prospective, descriptive, analytique, chez 23 patients diabétiques ayant bénéficié d'un enregistrement continu de la glycémie sur 6 jours en moyenne, suivis ou hospitalisés au service d'Endocrinologie–Diabétologie du CHU HASSAN de FES sur une période de 3 ans.

Résultats :

–L'âge moyen de notre population était de $34,17 \pm 12,50$ ans, avec des extrêmes allant de 14 à 67 ans. On note une prédominance féminine avec un sex–ratio de 3,6 F/H. Cette population se composait de 87% de diabétiques type 1 et de 13% de diabétiques type 2, leur diabète évoluait en moyenne 11,8 ans (extrêmes allant de 6 mois à 33 ans), compliqué de rétinopathie diabétique dans 17,4% des cas et de néphropathie diabétique dans 13% des cas. 56,5% des sujets exerçaient une activité physique régulière contre 43,5% ne pratiquant aucune activité, la majorité de nos patients (73,9 % vs 26,1%) avaient déclaré suivre les MHD. Leur HbA1c moyenne

était de $8,7 \pm 2,3\%$ et elle était statistiquement corrélée à leur glycémie moyenne qui était de 160,7 mg/dl ($p=0,006$).

-La pose d'un holter glycémique était indiqué devant des excursions hyperglycémiques chez 5 patients, devant des hypoglycémies fréquentes chez 5 patients et devant un instabilité glycémique importante dans 13 cas. L'analyse des différentes courbes CGMS avait permis la détection d'hypoglycémies asymptomatiques dans 52,1% des cas, du phénomène de l'aube chez 4 cas. Concernant les indices de variabilité glycémique, les indices MAGE, le coefficient de variation et l'indice MODD se sont révélés pathologiques chez 87% ,56.5% ,56.5% des cas respectivement. A la lumière de ces indices, le diagnostic de diabète instable était retenu chez 39,1% de nos patients. La forme à tendance hyperglycémique était la plus fréquente (5 cas).

-Le taux d'HbA1c s'était nettement amélioré à trois mois de l'enregistrement avec une baisse significative de l'ordre de $-1,09\%$ grâce à une éducation thérapeutique personnalisée pour chaque patient.

Conclusion :

A l'issue de notre étude, l'apport du holter glycémique chez le patient diabétique parait considérable tant en matière d'amélioration de l'équilibre métabolique que comme outil diagnostique et support pédagogique, à condition de cibler la population adéquate.

ANNEXES

IX- Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Identité :

Nom et prénom :

IP :

N° du Kit :

Age :

Statut matrimonial :

Sexe :

1 Masculin

0 Féminin

ATCD :

Diabète : type 1 type 2

- Durée d'évolution :

- Traitement : ADO (1)

insuline(2)

ADO+ insuline (3)

HTA: oui non

Dyslipidémie : oui non

Cardiopathie : oui non

AVCI : oui non

Hérédité diabétique : oui non

Habitudes toxiques : Ethylisme (1) Tabagisme(2)

Evaluation de l'instabilité glycémique :

Hyperglycémies oui non :

hypoglycémie : oui non : nombre d'hypoglycémie/ jour : Durée :
Diurnes : oui non : Nocturnes : oui non :
Ressenties : oui non :

hypoglycémie grave : oui non :

acidocétose diabétique : oui non : , Fréquence :

Examen clinique :

Poids : kg

Taille : m

IMC : kg/m²

obésité : oui 1 non 2

Tour de taille :

augmentée : oui 1 non 2

HTA : oui non

Hypotension orthostatique : oui non

Lipodystrophies : oui non

Examens para-cliniques :

Bilan métabolique :

Glycémie à jeun : g/l
Taux d'HbA1c : %

Dyslipidémie : oui 1 non 0

Chol T : LDL : HDL : TG :

Hyperuricémie : oui 1 non 0

Acide urique :

Vitamine D :

Normal 1 insuffisance 2 carence 3

Autres :

NFS : Anémie : oui non

Normochrome normocytaire 1 hypochrome microcytaire 2 normochrome
macrocytaire 3

Fer sérique :

Bas :1 Normal :0

Ferritinémie :

Basse :1 normale :0

Bilan des complications dégénératives :

Microangiopathie : oui 1 non 0

microalbuminurie de 24h : positive 1 négative 0

insuffisance rénale: oui 1 non 0

stade : légère 1 modérée 2 sévère 3 dialyse 4

Ophtalmopathie : oui non

FO : RD oui non , proliférante non proliférante

Stade : minime 1 modérée 2 sévère 3 maculopathie 4

Neuropathie : oui non

Macroangiopathie : oui 1 non 0

cardiopathie présente 0 absente 0

ECG :normal 0 anormal : 1

Echodoppler des artères des troncs supra-aortiques et membres inférieurs :

Normal 0 Epaississement 1 médiacalcosé 2 Plaque d'athérome 3

Traitement :

ADO :

Type : Metformine 1 Sulfamide 2 Gliptine 3 Glinides 4 GLP1 5 autres 6

Dose :

Insuline :

Type : rapide 1 lente 2 mixte 3

Genre : humaine 1 analogue 2

Schéma thérapeutique :

Anti- hypertenseurs :

Type : Amlodipine 1 ARAII (2) IEC (3)

Dose :

Hypolipémiants :

Type : Simvastatine 1 Atorvastatine 2 Fibrate 3

Dose :

Aspirine : oui non

Education :

Respect des mesures hygiéno-diététiques : oui non

Activité physique : oui non Fréquence : /sem Durée :
min

Indication du Holter glycémique :

Détection des hypoglycémies asymptomatiques : Oui Non

Repérage des excursions glycémiques : Oui Non

Evaluation d'une instabilité glycémique : Oui Non

Recherche d'un phénomène de l'aube: Oui Non

Port du capteur :

Durée moyenne : jrs

Analyse des données et des courbes de profil glycémique :

Analyse des tracés nocturnes:

*patient 1 :

*patient 2 :

*patient 3 :

...

Analyse des tracés diurnes et des tracés par repas :

*patient 1 :

Dose d'insuline par repas : Unités

Ajustement de la dose d'insuline : Oui Non Si oui nbre d'unités : UI

Oubli du bolus : Oui Non

Collation : Oui Non Ajout d'un bolus : Oui Non Si oui nbre
d'unités : UI

Apport du holter glycémique chez le patient diabétique

Analyse des hypoglycémies :

Fréquence : /jour

Valeur de la glycémie : g/l

Horaire de survenue :

Durée :

Resucrage : Oui Non , quantité de sucres : g

Valeur de la glycémie après resucrage :

Impact de l'utilisation du CGMS sur le contrôle métabolique :

Sur l'équilibre glycémique (Taux d'HbA1c %) :

* à 3 mois :

Annexe 2 : Tableau de surveillance glycémique pour système CGMS

Tableau de surveillance glycémique

Nom :

IP :

Lit :

Glycémies :

H1 =

H3 =

Date de pose :

Date de retrait :

Durée de port du capteur :

Date	Horaire de prise des glycémies préprandiales	Gly avant repas	Repas	Gly 2h après repas	Traitement	Horaire d'injection ou de prise des médicaments /activité physique
			Petit déjeuner			
			Déjeuner			
			Diner			
			Coucher			
			Petit déjeuner			
			Déjeuner			
			Diner			
			Coucher			
			Petit déjeuner			
			Déjeuner			
			Diner			
			Coucher			
			Petit déjeuner			
			Déjeuner			
			Diner			
			Coucher			
			Petit déjeuner			
			Déjeuner			
			Diner			
			Coucher			

RÉFÉRENCES

XI-Références :

- [1]- Catargi B., El Mghari G., Sauvanet J.P. Mesure en continu de la glycémie : Pourquoi ? Comment ? Pour quelles indications ? Médecine des maladies Métaboliques. 2008, 2, 4: 400-409.
- [2] - Shichiri M, Yamasaki Y, Kawamorir et Al. Wearable artificial pancreas with needle-type glucose sensor. Lancet, 1982, 2: 1129-1131.
- [3] - Skyler J. Continuous monitoring - an overview of its development. Diabetes Technol Ther. 2009, 11, (suppl. 1) : S5-S10.
- [4] - Wei C., Lunn D., Acerini C., Allen J., Larsen A., Wilinska M. Measurement delay associated with the Guardian RT continuous glucose monitoring system. Diabet Med. 2010, 27: 117- 122.
- [5] - GARG S, ZISSER H, SCHWARTZ S, BAILEY T, KAPLAN R ET ELLIS S (2006). Improvement in glycemic excursions with transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care, 29, 44-50.
- [6] - Guerci B., Böhme P., Halter C., Bourgeois C. Capteurs de glucose et mesure continue du glucose. Médecine des maladies Métaboliques. 2010, 4, 2: 157-168.
- [7] - MCGARRAUGH G ET BERGENSTAL R (2009). Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using the Free Style Navigator Continuous Glucose Monitoring System. Diabetes Technol. Ther., 11, 145-150.
- [8] - Guerci B., Hanaire H. La mesure continue du glucose : du nouveau dans la surveillance et le traitement du diabète. Médecine clinique endocrinologie & diabète. 2011: 48-52.

- [9] –Genay S., Fulcrand J., Décaudin B. Pompes à insuline et capteurs de glucose interstitiel. *Le moniteur Hospitalier*. 2012, 243: 25–35.
- [10] – JADVISCOVA T, FAJKUSOVA Z, PALLAYOVA M, LUZA J ET KUZMINA G (2007). Occurrence of adverse events due continuous glucose monitoring. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 151, 263–266.
- [11] –Aussedat B, Dupire–Angel M, Gifford R, et al. Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E716–E728.
- [12] –Diabetes Research In Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham BA, Kollman C, Beck R, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:318–25.
- [13] –TUBIANA–RUFFI N, RIVELINE J ET DARDARI D (2007). Real–time continuous glucose monitoring using Gardian®RT: from research to clinical practice. *Diabetes and metabolism*,33, 415–420
- [14] –Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. *Médecine des maladies Métaboliques* – Juin 2017 – Vol. 11.
- [15] – Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 nov 2013;(11):CD008143.
- [16] – PICKUP JC et al. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose : meta–analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*, 2011 ; 343 : d3805.

- [17] –BATTELINO T et al. Effect of ContinuousGlucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. Diabetes Care, 2011 ; 34 : 795–800.
- [18] –MARAN A, CREPALDI C, TIENGO A, GRASSI G, VITALI E ET PANAGO G (2002). Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. Diabetes Care, 25, 347–352.
- [19] –WALLACE A, WILLIS J, MONRO J, FRAMPTON C, HEDDERLEY D ET SCOTT R (2008). The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. Diabetes Technol. Ther., 10, 266–272.
- [20] –Garg S., Zisser H., Schwartz S., et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. Diabetes Care. 2006, 29: 44–50.
- [21] –Melki V., Hanaire–Broutin H. Intérêt du CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) dans l'exploration du diabète de type 1 de l'adulte. Diabetes & Metabolism. 2001, 27, 5: 618–623.
- [22] –Bruce W. Bode. Using CGMS to improve the management of T1DM. Diabetes Technology and therapeutics, 2000, Vol.2, Suppl.1.
- [23] –Bruce W. Bode. Clinical utility of the CGMS. Diabetes Technology and therapeutics, 2000, Vol.2, Suppl.1.
- [24] –Vivian A. Fonseca et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology, Endocr Pract. 2016;22(No. 8).
- [25] –Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35:32–38.

- [26] –Zalzali M, Houdelet–Guerinot V, Socquard E, Thierry A, Delemer B, Lukas–Croisier C. Continuous glucose monitoring and hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes: a pilot study. *Minerva Endocrinol.* 2015 July 10.
- [27] –Gehlaut RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in type 2 diabetes—more common than you think: a continuous glucose monitoring study. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9:999–1005.
- [28] –Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo– and hyperglycemia in well–controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5:19–26.
- [29] –Joubert M, Fourmy C, Henri P, Ficheux M, Lobbedez T, Reznik Y. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107:348–354.
- [30] –American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S55–S64.
- [31] –Anne L. Peters (chair), Andrew J. Ahmann, Tadej Battelino, Alison Evert, Irl B. Hirsch, M. Hassan Murad, William E. Winter, Howard Wolpert. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* September 2016.
- [32] –Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. *Médecine des maladies Métaboliques* – Juin 2017 – Vol. 11.
- [33] –Haute Autorité de Santé (HAS). Holter glycémique : Mesure ambulatoire de la glycémie en continu (CGMS). Octobre 2006.
- [34] –Sparacino G, Facchinetti A, Cobelli C. “Smart” continuous glucose monitoring sensors: on–line signal processing issues. *Sensors* 2010;10:6751–72.

- [35] –Ward WK, Engle JM, Branigan D, El Youssef J, Massoud RG, Castle JR. The effect of rising vs. falling glucose level on amperometric glucose sensor lag and accuracy in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2012;29:1067–73.
- [36] –Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002;25: 889–93.
- [37] –Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory–Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787–94.
- [38] –Choleau C, Reach G. Mesure en continu de la glycémie : différents sites, différentes ambitions. *Diabetes Metab* 2003;29:2S15–2S20.
- [39] –Kulku E, Tamada JA, Reach G, et al. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care* 2003;26:2405–9.
- [40] –von Dolein A, Adamson U, Lins PE. Nocturnal differences in subcutaneous tissue glucose between forearm and abdominal sites during continuous glucose monitoring in normal subjects. *Diabetes Metab* 2005;31:347–52.
- [41] –Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–7.
- [42] –Monnier L, Colette C, Boegner C, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab* 2007;33:247–52.
- [43] –Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:S67–S71.

- [44] –Yogev Y, Chen R, Ben–Haroush A, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003;101:633–8.
- [45]– Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care*, 1980, 3, 58–62.
- [46] – S. Lablanche, S. Borot. Prise en charge du patient porteur d'un diabète de type 1 instable. *Médecine des maladies Métaboliques* – Juin 2016 – Vol. 10 – N°4.
- [47]– Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2016). Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 39, 502–510.
- [48]– Buckingham, B. (2008). Clinical Overview of Continuous Glucose Monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2, 300–306.
- [49]– L. Monnier, C. Colette, D.–R. Owens. La variabilité glycémique : l'évaluation de son impact passe par des index de mesure et des recommandations simples. *Médecine des maladies Métaboliques* – Mai 2018 – Vol. 12 – N°3.
- [50]–Guerci B. La variabilité glycémique asymptotique: comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique ? *Diabetes Metab* 2003, 29, 179–188.
- [51]– Monnier L, Colette C, Wojtuszczyzn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017 ;40:832–8.
- [52]– Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017 ; 40:1631–40.
- [53]– Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970 ; 19:644–55.

- [54]– Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 1972 ;8:342–8.
- [55]–Cobelli C, Facchinetti A. Yet another glucose variability index: time for a paradigm change ? *Diabetes Technol Ther* 2018 ;20:1–3.
- [56]– Kovatchev, B.P., Cox, D.J., Gonder–Frederick, L.A., Young–Hyman, D., Schlundt, D., and Clarke, W. (1998). Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care* 21, 1870–1875.
- [57]– Kilpatrick, E.S. (2012). The rise and fall of HbA(1c) as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia* 55, 2089–2091.
- [58]– Klaus–Dieter Kohnert, Petra A, Peter H, Eckhard Z, Karolina P, Ernst–Joachim F, Eckhard S Chronic hyperglycaemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*.77 (2007) 420–426.
- [59]– Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al ; Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta–analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ;5:431–7
- [60]–Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006 ; 295:1681–7.
- [61]– Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008 ;57:1349–54.

- [62]–Brownlee M. The pathophysiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005 ; 54:1615–25.
- [63]– Buscemi, S., Re, A., Batsis, J.A., Arnone, M., Mattina, A., Cerasola, G., and Verga, S. (2010). Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 27, 872–878.
- [64]– Hoffman, R.P., Dye, A.S., Huang, H., and Bauer, J.A. (2013). Effects of Glucose Control and Variability on Endothelial Function and Repair in Adolescents with Type 1 Diabetes. *ISRN Endocrinol.* 2013.
- [65]– Kilpatrick, E.S., Rigby, A.S., and Atkin, S.L. (2006). The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29, 1486–1490.
- [66]– Lachin, J.M., Bebu, I., Bergenstal, R.M., Pop–Busui, R., Service, F.J., Zinman, B., Nathan, D.M., and DCCT/EDIC Research Group (2017). Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 40, 777–783.
- [67]– Zoppini, G., Verlato, G., Targher, G., Casati, S., Gusson, E., Biasi, V., Perrone, F., Bonora, E., and Muggeo, M. (2009). Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD* 19, 334–339.
- [68]–Bragd, J., Adamson, U., Bäcklund, L.B., Lins, P.E., Moberg, E., and Oskarsson, P. (2008). Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose selfmonitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab.* 34, 612–616.

- [69] – Xu, W., Zhu, Y., Yang, X., Deng, H., Yan, J., Lin, S., Yang, H., Chen, H., and Weng, J. (2016). Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int. J. Cardiol.* 215, 263–268.
- [70]– Kilpatrick, E.S., Rigby, A.S., and Atkin, S.L. (2008). Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51, 365–371.
- [71]– Echouffo–Tcheugui JB, Zhao S, Brock G, Matsouaka RA, Kline D, Joseph JJ. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study. *Diabetes Care.* 2019 Mar;42(3):486–493.
- [72] – Sola–Gazagnes A., Riveline J.P. La mesure continue du glucose : présent et avenir. *Mesure continue du glucose au long cours en 2012. Médecine des maladies Métaboliques.* 2012, 6, 6: 484–489.
- [73]– Gross TM Detection of unseen hypoglycemia using CGMS. *Diabetologia*, 2000, 43, Suppl.1, 19.