HAL
open science

Intérêt de la mesure continue du glucose au cours de l'épreuve de jeûne chez des patients diabétiques de type 1 en apprentissage de l'insulinothérapie fonctionnelle

Charles Halter

To cite this version:

Charles Halter. Intérêt de la mesure continue du glucose au cours de l'épreuve de jeûne chez des patients diabétiques de type 1 en apprentissage de l'insulinothérapie fonctionnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01732979

HAL Id: hal-01732979

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732979v1

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE
NANCY 1 2008

FACULTE DE MEDECINE
DE NANCY

87

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisieme cycle de Médecine Spécialisée
(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

par

Charles HALTER

le 30 Septembre 2008

INTERET DE LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE AU COURS DE L'EPREUVE DE JEUNE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 1 EN APPRENTISSAGE DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

Examinateurs de la thèse :

Mr le Professeur Bruno GUERCI
Président

Mr le Professeur Olivier ZIEGLER
Mr le Professeur Marc KLEIN
Melle le Docteur Michèle FLORIOT
Mr le Docteur Renaud FAY
Juges

UNIVERSITE HENRI POINCARE
NANCY 1 2008

FACULTE DE MEDECINE
DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

par

Charles HALTER

le 30 Septembre 2008

INTERET DE LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE AU COURS DE L'EPREUVE DE JEUNE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 1 EN APPRENTISSAGE DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

Examinateurs de la thèse :

M[r] le Professeur Bruno GUERCI
Président

M[r] le Professeur Olivier ZIEGLER
M[r] le Professeur Marc KLEIN
Melle le Docteur Michèle FLORIOT
M[r] le Docteur Renaud FAY
Juges

INTERET DE LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE AU COURS DE L'EPREUVE DE JEUNE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 1 EN APPRENTISSAGE DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :	
du 1er Cycle :	**M. le Professeur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
Filières professionnalisées :	**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**
Prospective :	**M. le Professeur Laurent BRESLER**
FMC/EPP :	**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX
Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT- Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX
Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH
Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE
Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT
Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER
Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS
Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL
64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Remerciements à notre Président de Thèse

A Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse. Votre enseignement fût pour moi des plus enrichissants. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Remerciements à nos Juges

A Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Vous m'avez témoigné votre confiance en m'accueillant au sein de votre équipe et je vous en suis infiniment reconnaissant. J'y ai trouvé les meilleures conditions pour réaliser ma formation au sein d'un groupe compétent, dynamique et chaleureux.

A Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Vous avez su faire naître en moi par vos qualités de pédagogue le goût pour notre spécialité alors que j'assistais à vos cours sur les bancs de la Faculté. Vous me faites aujourd'hui l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

A Mademoiselle le Docteur Michèle FLORIOT

Votre implication sans faille dans la formation de nos patients à l'insulinothérapie fonctionnelle est pour moi source d'estime et d'admiration. Vous êtes à l'origine de cette thèse et je vous remercie de l'avoir dirigée. Merci pour votre aide précieuse tout au long de l'élaboration de cet ouvrage.

A Monsieur le Docteur Renaud FAY

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sensibilité à votre disponibilité et vos conseils avisés. J'espère sincèrement avoir à l'avenir de nouvelles occasions de travailler à vos côtés.

Remerciements à mes proches

A mes Parents

Que ce travail soit une marque de mon amour filial et symbolise pour vous aussi l'accomplissement de tant d'années au cours desquelles votre soutien ne m'a jamais manqué.

A Axelle

Le grand amour de ma vie. Ta présence contribue à mon bonheur jour après jour. Merci infiniment pour ta patience dans les moments difficiles. Permets moi de t'offrir ce travail en gage de tout ce que nous avons encore à construire ensemble.

A Vincent, Paul et Clément

Votre indéfectible amitié, malgré mes absences et la distance qui nous sépare, est inestimable.

A tous ceux qui me sont chers….

CHAPITRE I :
INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

1 : INTRODUCTION.....p20
2 : NAISSANCE ET DEVELOPPEMENT DU CONCEPT p21
3 : OBJECTIFS DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE **p22**
4 : PRINCIPES GENERAUX..... .....**p22**
5 : PRE REQUIS ET POPULATION CIBLE.....**p23**
6 : DETERMINATION DES BESOINS EN INSULINE BASALE : L'EPREUVE DE JEUNE... p24
1 : DETERMINATION THEORIQUE.....p24
2 : VALIDATION EXPERIMENTALE : L'EPREUVE DE JEUNE.....p25
7 : DETERMINATION DES BESOINS EN INSULINE PRANDIALE: LES REPAS TESTS.....p29
1 : DETERMINATION THEORIQUE.....p30
2 : VALIDATION EXPERIMENTALE : LES REPAS TESTS.....p31
8 : EDUCATION DIETETIQUE.....**p32**
1 : EVALUATION INITIALE.....p32
2 : ESTIMATION DU CONTENU GLUCIDIQUE DES REPAS.....p32
3 : CAS PARTICULIERS.....p34
4 : LA FIN DES DOGMES DIETETIQUES.....p35
5: COMPTAGE GLUCIDIQUE ET MOMENT D'INJECTION DE L'ANALOGUE RAPIDE...p36
9 : CORRECTION DES HYPERGLYCEMIES ET HYPOGLYCEMIES.....**p37**
1 : CORRECTION DES HYPERGLYCEMIES.....p37
2 : CORRECTION DES HYPOGLYCEMIES.....p39
3 : DETERMINATION DES OBJECTIFS GLYCEMIQUES p40
10 : INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE ET ACTIVITE PHYSIQUE.....**p41**
1 : ACTIVITE PHYSIQUE ET BESOINS EN INSULINE p41
2 : PROTOCOLE D'ADAPTATION THERAPEUTIQUE.....p41
11 : LES RESULTATS DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE **p44**
1 : EVOLUTION DE L'HbA1c p44
2 : EVOLUTION DES EPISODES HYPOGLYCEMIQUES p46
3 : EVOLUTION DU POIDS p48
4 : EVOLUTION DES DOSES QUOTIDIENNES D'INSULINE.....p48
5 : EVOLUTION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE p49
6 : EVOLUTION DE LA QUALITE DE VIE p50
7 : IMPACT SANITAIRE ET ECONOMIQUE A LONG TERME p52
12 : CONCLUSIONS.....**p53**

CHAPITRE II :
MESURE ET ENREGISTREMENT EN CONTINU DU GLUCOSE

1 : INTRODUCTION.....p56
2 : CRITERES DE QUALITE DES CAPTEURS DE GLUCOSE p58
3 : LIMITES ANALYTIQUES LIEES A LA PHYSIOLOGIE..... p59
4 : CAPTEURS DE GLUCOSE NON INVASIFS..... p61
CAPTEURS SPECTROSCOPIQUES.....p61
5 : CAPTEURS DE GLUCOSE SEMI-INVASIFS..... p62
TECHNIQUE DE IONTOPHORESE INVERSE : GLUCOWATCH.....p62
TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE: GLUCODAY..... p64
CGMS.....p76
GUARDIAN REAL-TIME.....p78
PARADIGM REAL-TIME.....p79
FREESTYLE NAVIGATOR.....p80
DEXCOM STS p81
SCGM1.....p82
TABLEAU RECAPITULATIF.....p82
ETUDE COMPARATIVE DE LA PRECISION DES CAPTEURS « REAL TIME » p83
6 : CAPTEURS DE GLUCOSE INVASIFS..... p85
CAPTEURS INTRAVEINEUX ET PANCREAS ARTIFICIEL.....p85
7 : INTERETS ET INDICATIONS DES CAPTEURS DE GLUCOSE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE INSULINO-TRAITE:.....p86
DETECTION DES HYPOGLYCEMIES NON RESSENTIES.....p86
DETECTION DES EPISODES HYPERGLYCEMIQUES.....p87
EVALUATION DE L'INSTABILITE GLYCEMIQUE..... p88
EDUCATION DU PATIENT DIABETIQUE.....p90
ADAPTATION THERAPEUTIQUE.....p90
IMPACT SUR L'EQUILIBRE METABOLIQUE p91
AUTRES APPLICATIONS POTENTIELLES..... p94

CHAPITRE III
INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE : RESULTATS DE LA COHORTE NANCEIENNE

PATIENTS ET METHODE.....p97
POPULATION ETUDIEE.....p97
TYPE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....p97
PROGRAMME DE FORMATION A L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE.....p97
MODALITES DE SUIVI.....p100
RECUEIL DE DONNEES.....p100
RESULTATS p102
1/ TABLEAU RECAPITULATIF p102
2/ EVOLUTION DE L'HbA1c.....p104
3/ EVOLUTION DE LA FREQUENCE DES HYPOGLYCEMIES.....p107
4/ EVOLUTION DES DOSES D'INSULINE TOTALE.....p109
5/ EVOLUTION DES DOSES D'INSULINE PRANDIALE.....p111
6/ EVOLUTION DES DOSES D'INSULINE BASALE.....p113
7/ EVOLUTION DU POIDS.....p116
8/ EVOLUTION DE L'APPORT CALORIQUE TOTAL.....p119
9/ EVOLUTION DE LA REPARTITION DES APPORTS CALORIQUES ET EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE GLUCIDES SIMPLES p121
CONCLUSIONS.....p126

CHAPITRE IV
MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE AU COURS DE L'EPREUVE DE JEUNE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 1 EN APPRENTISSAGE DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

1 / METHODOLOGIE.....p129
POPULATION ETUDIEE.....p129
TYPE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....p129
PROTOCOLE.....p130
METHODOLOGIE STATISTIQUE p131
2 / COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVEC LE HOLTER GLYCEMIQUE ET LA SURVEILLANCE GLYCEMIQUE CAPILLAIRE STANDARD.....p135
1/ COMPARAISON DES VALEURS MOYENNES DE GLUCOSE.....p135
2/ COMPARAISON DES AIRES SOUS LA COURBE.....p136
3/ COMPARAISON DES POURCENTAGES DE TEMPS PASSES EN HYPOGLYCEMIE, EN HYPERGLYCEMIE ET DANS LES OBJECTIFS p138
4/ GAIN DE TEMPS OBTENU AVEC LE HOLTER GLYCEMIQUE DANS LA DETECTION DES EPISODES D'HYPOGLYCEMIE OU D'HYPERGLYCEMIE.....p140
3 / EFFET DES CORRECTIONS INSULINIQUES ET DES COLLATIONS GLUCIDIQUES.....p141
EVOLUTION DU GLUCOSE INTERSTITIEL APRES CORRECTION INSULINIQUE.....p141
EVOLUTION DU GLUCOSE INTERSTITIEL APRES COLLATION GLUCIDIQUE.....p142
4 / ETUDE PHARMACOCINETIQUE DES MODALITES D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE BASALE.....p143
NOMBRE MOYEN DE CORRECTIONS INSULINIQUES ET DE COLLATIONS GLUCIDIQUES AU COURS DE L'EPREUVE.....p144
GLUCOSE INTERSTITIEL: COMPARAISON DES MOYENNES ET ÉCART TYPE.....p144
GLUCOSE INTERSTITIEL : COMPARAISON DE L'INDEX MAGE.....p145
GLUCOSE INTERSTITIEL : COMPARAISON DE L'INDEX MODD.....p146
DISCUSSION.....p147
5 / ALGORITHME DE CORRECTION DE LA DOSE D'INSULINE BASALE THEORIQUE.....p148
PRESENTATION DE L'ALGORITHME.....p149
PRESENTATION DES RESULTATS.....p151
DISCUSSION p153

ANNEXES :

ANNEXE 1 : TABLEAU DES INDEX GLYCEMIQUES.....p156
ANNEXE 2 : EVALUATION DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE A NANCY : RECUEIL DE DONNEES.....p157
ANNEXE 3 : COURBES DE MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE INTERSTITIEL AU COURS DU JEUNE.....p164

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES p168

SERMENT

SERMENT D'HIPPOCRATE.....p181

CHAPITRE I :

INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

I. INTRODUCTION

La découverte de l'insuline en 1921 fût le point de départ d'une aventure scientifique et technico-industrielle sans précédent mais également d'une formidable épopée humaine.

En effet si l'insuline animale a transformé le diabète de maladie aiguë cachectisante mortelle en maladie chronique, elle a aussi, ce faisant, rendu le patient diabétique dépendant voire « esclave » de son traitement.

La prévention des complications aiguës et tardives du diabète implique l'obtention d'un bon contrôle métabolique (étude DCCT) au prix d'une intensification du traitement et donc de ses contraintes. [1]
Ainsi le patient diabétique devait adapter son alimentation, ses horaires, son activité physique et bien souvent son activité professionnelle et ses loisirs à l'insulinothérapie.

Le concept d'insulinothérapie fonctionnelle, modèle d'éducation thérapeutique né il y a plus de 20 ans, a pour objectif d'améliorer l'équilibre glycémique mais aussi de restaurer une vie sociale, professionnelle et familiale de qualité en offrant au patient une plus grande autonomie dans le maniement de son traitement.

II. NAISSANCE ET DEVELOPPEMENT DU CONCEPT D'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

Il est communément écrit que le concept d'insulinothérapie fonctionnelle fût élaboré aux Etats-Unis, à la fin des années 1970, par le Dr *Bernstein*, [2] lui-même diabétique, ayant imaginé une méthode d'auto-traitement qu'il publia dans un ouvrage qui a connu peu de retentissement en Europe.

En 1978 *Berger* [3] développe avec succès en Allemagne un programme structuré d'éducation des diabétiques de type I à ce qu'il appelle « l'insulinothérapie physiologique » dont l'évaluation en 1983 démontre que le contrôle glycémique peut être amélioré durablement sans majorer le risque d'hypoglycémies sévères.

A partir de 1983 *Howorka* [4] en Autriche et *Grimm* en Suisse romande développent la méthode et font de ces pays un berceau efficace de l'insulinothérapie fonctionnelle puisqu'à ce jour 80% des patients suisses et autrichiens sont traités selon cette méthode.

Longtemps restés confidentiels en France et associés au traitement par pompe externe du fait de la faiblesse des insulines disponibles à l'époque, *Grimaldi* [5] puis *Slama* contribuèrent de manière déterminante à la diffusion de ces programmes d'éducation thérapeutique suite à la commercialisation des analogues rapides et lents de l'insuline.

III. OBJECTIFS DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

L'insulinothérapie fonctionnelle a trois objectifs principaux :

Améliorer l'équilibre glycémique en diminuant l'HbA1c (sans augmenter la fréquence des hypoglycémies sévères) afin de prévenir la survenue de complications tardives.

Améliorer la qualité de vie des patients diabétiques en adaptant l'insulinothérapie à leur mode de vie, notamment en ce qui concerne l'horaire des repas et la quantité d'apports glucidiques.

Autonomiser et responsabiliser les patients en leur permettant d'acquérir une maîtrise personnalisée de leur traitement.

IV. PRINCIPES GENERAUX

L'insulinothérapie fonctionnelle consiste à reproduire aussi fidèlement que possible l'insulinosécrétion physiologique des cellules *B* des îlots de langerhans:

Sécrétion basale assurant la normoglycémie à distance des repas.
Sécrétion prandiale contrôlant l'excursion glycémique post-prandiale.
Sécrétion supplémentaire éventuelle afin de corriger toute glycémie élevée.
Sécrétions adaptées aux diverses situations de la vie courante (activité physique, stress, maladie, repas copieux, jeûnes religieux etc....)

Ainsi la dose quotidienne d'insuline doit être « pédagogiquement » décomposée en 3 entités distinctes :

Insuline « basale » (sous forme d'injection d'analogue lent ou débit de base délivré par pompe) appelée *insuline pour vivre.*
Insuline « prandiale » (sous forme d'injection d'analogue rapide ou de bolus délivré par pompe) appelée *insuline pour manger.*
Insuline « de correction » (sous forme d'injection d'analogue rapide ou de bolus délivré par pompe) appelée *insuline pour soigner.*

V. PRE-REQUIS ET POPULATION CIBLE

Les conditions indispensables à la mise en œuvre de cette insulinothérapie dite « physiologique » sont donc : [6]

- Le recours à un schéma Basal-Bolus (multi-injections sous-cutanées d'analogues lent et rapides ou pompe à insuline externe) permettant de séparer les besoins prandiaux et inter prandiaux.
- Le recours à des injections ou bolus supplémentaires dits de correction des glycémies dépassant les valeurs cibles.
- La pratique d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne pré, post mais aussi interprandiale soit au moins 6 contrôles par jour.
- L'acquisition de connaissances diététiques permettant la quantification du contenu en hydrates de carbone mais aussi en protides et en lipides du repas et donc des besoins insuliniques correspondants.
- La participation à des expériences personnelles ciblées afin de déterminer les besoins en insuline « basale » (épreuve de jeûne), « prandiale » (repas-tests) ou encore de « correction ».
- La connaissance des cinétiques et durées d'action des insulines employées.

L'insulinothérapie fonctionnelle ne peut donc pas être proposée, du moins dans sa globalité, à tous les patients diabétiques insulinodépendants.

La population cible est celle des diabétiques de type I en activité, ayant des horaires variables pour les repas ou encore ceux qui voyagent beaucoup et sont confrontés aux décalages horaires, les patients sportifs…

De même l'insulinothérapie fonctionnelle est particulièrement indiquée lorsqu'un équilibre optimal du diabète est indispensable (programmation d'une grossesse par exemple…)

Cependant, selon l'équipe du *Pr Grimaldi,* ce mode de traitement peut, sous réserve d'adaptation au contexte individuel, être indiqué plus largement pour tous les patients insulinodépendants motivés présentant un désir d'autonomie et de responsabilisation (« locus de contrôle interne ») et souhaitant une plus grande liberté thérapeutique…

VI. DETERMINATION DES BESOINS EN INSULINE BASALE : L'EPREUVE DE JEUNE

L'insuline basale appelée « *insuline pour vivre* » assure une imprégnation insulinique permanente nécessaire à la régulation de la glycémie à distance des repas.

2 modalités d'administration de l'insuline basale sont à notre disposition :

- L'administration par injection sous-cutanée d'un analogue lent de l'insuline (insuline Détémir / Levemir et surtout Glargine / Lantus), remarquable par sa durée d'action prolongée d'environ 24 H autorisant 1 seule injection quotidienne et par sa cinétique « plate » (absence de pic d'action).

- L'administration continue sous-cutanée d'un analogue rapide de l'insuline par pompe externe (ou implantée) offrant l'avantage de pouvoir programmer d'éventuels débits multiples en cas de besoins variables au cours du nycthémère (« phénomène de l'aube » en rapport avec une insulinorésistance matinale par ex…).

La détermination des besoins insuliniques de base de chaque patient au cours de l'instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle fait appel à 2 étapes complémentaires :

1. DETERMINATION THEORIQUE

3 méthodes ont été proposées et sont toujours utilisées au choix des différents équipes :

- *Howorka* proposa initialement d'administrer une dose d'insuline basale correspondant à 40 % des besoins insuliniques quotidiens. [4]

- *Grimaldi* et son équipe ayant constaté que les patients diabétiques étaient fréquemment surdosés en insuline basale [5] préconisèrent d'administrer une dose d'insuline basale comprise entre 0,3 et 0,4 UI/Kg/J selon la sensibilité à l'insuline du patient, elle-même corrélée à la qualité de l'équilibre métabolique et à l'indice de masse corporelle.

- *Howorka* proposa finalement une formule intégrant le poids et un coefficient de sensibilité à l'insuline pour calculer de manière personnalisée les besoins en insuline basale : 7 et 8

Détermination des besoins actuels totaux en insuline :
Insuline basale + Insuline prandiale

Détermination des besoins théoriques totaux en insuline :
Insuline basale (0,35 UI x poids (Kg)) + Insuline prandiale
(Nb moyen quotidien de portion de 20g de Glucides x 2,2)

Détermination du coefficient de sensibilité à l'insuline :
k = besoins actuels totaux / besoins théoriques totaux

Détermination de la dose d'insuline basale à tester par l'épreuve de jeûne :
0,35 UI x poids (Kg) x k

2. VALIDATION EXPERIMENTALE: L'EPREUVE DE JEUNE

Si, selon les services, les protocoles peuvent différer sur certaines modalités pratiques, l'objectif de l'épreuve de jeûne est contant et double :

Valider ou éventuellement corriger la dose d'insuline basale retenue selon les algorithmes décrits ci-dessus.

Mise en situation pratique permettant une meilleure compréhension du rôle de l'insuline basale, étape indispensable pour l'autonomisation du patient et l'évolution vers une plus grande liberté alimentaire en terme d'horaire.

Durée de l'épreuve de jeûne :
Elle se déroule sur une durée de 24 à 36 heures selon les équipes. 9

Jeûne total ou glucidique :
Le premier n'autorise que les boissons non sucrées telles que eau, thé ou café.

Le second autorise des apports lipidiques et protidiques restreints au déjeuner et au dîner (salade, 100 g de viande ou poisson ....) mais implique l'injection pré-prandiale d'analogue rapide.
En effet *Berger* préconise d'administrer 1 UI d'insuline pour 20 g de protides afin d'éviter une élévation glycémique modérée mais fréquente après un repas ne contenant que des protides.

Ceci engendre 2 écueils potentiels :

Sur le plan pédagogique d'une part en compliquant la compréhension de l'épreuve et donc son extrapolation ultérieure dans l'optique d'une plus grande liberté des horaires alimentaires…

Pour l'équipe soignante d'autre part qui devra déterminer si d'éventuelles hyperglycémies au cours du jeûne sont liées à une dose de basale insuffisante ou à une sous-estimation des besoins prandiaux en insuline.

Jeûne en ambulatoire ou en hospitalisation :

La pratique ambulatoire du jeûne revêt un avantage économique évident et une plus grande flexibilité pour les patients en activité qui peuvent ainsi choisir la date qui leur convient. Cela nécessite la remise d'un protocole détaillé et expliqué au patient et une assistance téléphonique spécialisée éventuelle 24H/24. L'hospitalisation a quant à elle l'avantage d'offrir la présence d'un personnel soignant nécessaire pour l'éducation et pour rassurer le patient diabétique au cours de cette expérience qui s'accompagne souvent d'une crainte de l'hypoglycémie sévère en particulier nocturne.

Epreuve de jeûne et activité physique :

Celle-ci doit être modérée, compatible avec celle de la vie quotidienne du patient. L'alitement permanent (en milieu hospitalier …) tout comme l'activité sportive (en milieu ambulatoire….) doivent être évités.

Administration de l'insuline basale :

La dose d'analogue lent ou le débit de base à la pompe sont donc modifiés si la dose d'insuline basale déterminée par les algorithmes décrits plus haut diffère de celle habituellement utilisée par le patient.

Surveillance glycémique :

Le contrôle des glycémies capillaires doit être effectué toutes les 2 heures pendant la journée et toutes les 3 heures durant la nuit.

Bien entendu toute sensation de malaises ou symptômes compatibles avec une hypoglycémie doit conduire à un contrôle intercurrent.

Les résultats doivent être consignés avec précision.

Objectifs glycémiques au cours de l'épreuve de jeûne :

Ils diffèrent selon les équipes allant de 0,6 à 0,7 g/L pour la borne inférieure et de 1,2 à 1,4 g/L pour la borne supérieure.

Correction d'éventuelles hypoglycémies (< 0,6 ou 0,7 g/L selon protocole) :

Ingestion de glucides (sous forme de morceaux de sucre ou de verre de jus de fruit gradué mais pas de sucres complexes) en quantité adaptée au niveau glycémique puis contrôle de la glycémie capillaire 30 mn puis 1 heure plus tard.

Les différentes collations doivent être consignées avec précision.

Selon protocole par exemple :

Collation 10g de glucides (2 morceaux de sucre ou ½ verre gradué de jus de fruit) si glycémie entre 0,50 et 0,59 g/L.

Collation 20g de glucides (4 morceaux de sucre ou 1 verre gradué de jus de fruit) si glycémie entre 0,40 et 0,49 g/L.

Collation 20g de glucides (4 morceaux de sucre ou 1 verre gradué de jus de fruit) + appel du médecin référent si glycémie < 0,40 g/L.

Correction d'éventuelles hyperglycémies (>1,2 ou 1,4 g/L selon protocole) :
Administration d'analogue rapide (injection sous cutanée ou bolus par pompe) en quantité adaptée au niveau glycémique puis éventuel contrôle de la glycémie capillaire 1H30 plus tard.
Les différentes corrections doivent là encore être consignées avec précision.

Selon protocole par exemple :

Correction avec 1 UI d'analogue rapide si glycémie entre 1,21 et 1,60 g/L.

Correction avec 2 UI d'analogue rapide si glycémie entre 1,61 et 2,00 g/L.

Correction avec 3 UI d'analogue rapide si glycémie entre 2,01 et 2,40 g/L.

Appel du médecin référent si glycémie > 2,40 g/L pour éventuel dosage de Cétonémie.

RQ : Le protocole utilisé dans notre service (Hôpital Jeanne d'Arc à Toul CHU NANCY) peut être consulté dans le chapitre III page 98.

Analyse des résultats de l'épreuve de jeûne et correction éventuelle de la dose d'insuline basale :

La dose d'insuline basale pourra être modifiée à la hausse ou à la baisse après analyse du nombre et de l'horaire des corrections et/ou collations nécessaires pour maintenir une « normoglycémie » au cours du jeûne.

L'analyse de la littérature et l'étude des protocoles des différentes équipes françaises révèlent qu'il n'existe actuellement aucun protocole précis d'adaptation de la dose intégrant ces résultats, la pratique actuelle consistant à majorer ou minorer de une ou quelques unités celle-ci en cas de « tendance hyperglycémique ou hypoglycémique » prédominante.

Un des objectifs de notre étude consistera à rationaliser cette démarche par l'analyse des courbes d'enregistrement continu du glucose interstitiel au cours de l'épreuve de jeûne.

Epreuve de jeûne et détection d'un éventuel phénomène de l'aube :

Une autre application pratique de cette expérience est la recherche d'une fluctuation significative des glycémies à jeun témoignant d'une modification des besoins en insuline basale au cours de la journée.
En effet en raison d'une élévation des acides gras libres plasmatiques et d'une insulinorésistance induite par le cycle nycthéméral des hormones de contre régulation les besoins peuvent être accrus en fin de nuit et début de matinée (« phénomène de l'aube ») voire en fin d'après midi (« phénomène vespéral »).[10]
De telles constatations peuvent donc motiver chez les patients traités par pompe l'instauration de plusieurs débits de base et chez les autres la mise sous pompe afin de mieux reproduire l'insulinosécrétion physiologique.

Intérêts pédagogiques de l'épreuve de jeûne :

Le jeûne prolongé permet une prise de conscience du rôle des différentes insulines : l'insuline basale (« pour vivre ») assure la stabilisation glycémique en dehors de toute prise alimentaire tandis que l'insuline prandiale (« pour manger ») permet de contrôler l'élévation glycémique après le repas.

Il s'agit donc souvent d'une expérience permettant de rompre avec certains dogmes parfois très ancrés tels que : « Horaires fixes des repas - Ne jamais sauter de repas - Prise de féculents à chaque repas - Arrêt de l'insuline en cas de jeûne (maladie par ex) » ...

Ainsi le diabétique comprend la nécessité de ne jamais interrompre son insuline basale (même et surtout en cas de maladie) et la possibilité de varier les horaires des repas ou de les sauter si nécessaire voire de jeûner (lors des fêtes religieuses par exemple) sans craindre l'hypoglycémie sévère.

VII. DETERMINATION DES BESOINS EN INSULINE PRANDIALE : LES REPAS TESTS

Dans le même objectif de reproduire l'insulinosécrétion physiologique et d'offrir au patient une plus grande liberté alimentaire en terme de quantité de glucides ingérés au moment des repas, la détermination des besoins individuels en insuline prandiale, appelée « *insuline pour manger* », constitue une autre étape fondamentale de l'insulinothérapie fonctionnelle.

Dès 1977, *Mirouze,* étudiant les besoins prandiaux des diabétiques de type 1 avec un pancréas artificiel démontre qu'il existe une relation linéaire entre les glucides absorbés et la quantité d'insuline nécessaire pour les métaboliser ainsi qu'une supériorité des besoins du matin par rapport à ceux du midi ou du soir.[12]

En 1989 *Slama* confirme cette relation de proportionnalité, y compris pour les repas mixtes très copieux en glucides (140g).[13]

Dès lors la maîtrise des glycémies post-prandiales implique soit une adaptation des apports glucidiques à la dose d'insuline dans le cadre d'un traitement (plan alimentaire et insulinothérapie) « figé », soit au contraire une adaptation de l'insulinothérapie à la ration glucidique de chaque repas.[14]

2 modalités d'administration de l'insuline prandiale sont à notre disposition :

<u>Les insulines Lispro / Humalog, Aspart / Novorapid ou Glulisine / Apidra en injection SC pré-prandiale:</u>
Analogues rapides de l'insuline dont le délai d'action est d'environ 10 minutes avec pic d'activité 1 heure après l'injection et durée d'action de 3 à 4 heures permettant donc un contrôle glycémique post-prandial satisfaisant. [11]

<u>L'administration d'analogue rapide de l'insuline sous forme de bolus pré-prandiaux à la pompe :</u>
La pharmacocinétique est superposable à celle décrite ci-dessus.
Comme pour les besoins en insuline basale, l'évaluation des besoins individuels en insuline prandiale, appelée « insuline pour manger » implique une détermination théorique puis une validation expérimentale lors des repas tests.

1. DETERMINATION THEORIQUE

L'étude de la littérature fait état de différentes méthodes de détermination théorique des doses d'insuline prandiale :

- *Berger* et *Grimm* proposent en 1999 d'évaluer pour chaque patient le rapport « carbohydrate / insuline » : il s'agit de diviser la quantité moyenne de glucides ingérée par 24 h par la moitié de la dose totale d'insuline quotidienne . Ce ratio permet d'évaluer la quantité de glucides métabolisée par une unité d'insuline.[3] A noter que cette méthode nécessite de disposer d'une enquête alimentaire fiable.

- Le Dr *Sachon* et l'équipe de la Pitié-Salpêtrière préconisent l'utilisation du barème moyen pré-établi suivant [15]:
  1 UI d'insuline par portion de 10g de glucides au petit-déjeuner.
  1 UI d'insuline par portion de 10g de glucides au déjeuner.
  1,5 UI d'insuline par portion de 10g de glucides au dîner.

L'augmentation des besoins lors du petit-déjeuner s'explique par l'élévation des acides gras libres plasmatiques secondaire au jeûne de fin de nuit et par une insulinorésistance induite par le cycle nycthéméral des hormones de contre régulation.

- Une autre méthode fréquemment utilisée est la « règle des 500 » qui consiste à calculer le facteur « z » (z = 500 / dose totale quotidienne d'insuline) : il faut alors 10/z UI d'insuline par portion de 10g de glucides.

- *Howorka* dès 1990 [8] établit des algorithmes personnalisés intégrant le coefficient de sensibilité individuelle à l'insuline :

  Détermination des besoins actuels totaux en insuline :
  Insuline basale + Insuline prandiale

  Détermination des besoins théoriques totaux en insuline :
  Insuline basale (0,35 UI x poids (Kg)) + Insuline prandiale
  (Nb moyen quotidien de portion de 20g de Glucides x 2,2)

  Détermination du coefficient de sensibilité à l'insuline :
  k = besoins actuels totaux / besoins théoriques totaux

  Détermination des besoins en insuline prandiale à tester lors des repas tests:
  2,2 x k UI par portion de 20g de glucides.

2. VALIDATION EXPERIMENTALE : LES REPAS TESTS

Une fois leurs besoins théoriques déterminés, les patients vont participer à des « repas tests » dont l'objectif est double :

Validation ou éventuellement correction des besoins en insuline prandiale retenus pour chaque repas selon les algorithmes décrits ci-dessus.

Objectif éducatif avec mise en situation pratique permettant une meilleure compréhension du rôle de l'insuline prandiale, étape indispensable pour l'autonomisation du patient et l'évolution vers une plus grande liberté alimentaire en terme de quantité de glucides ingérés.

Ces repas doivent se dérouler dans les conditions suivantes :

Effectuer une glycémie capillaire 2 heures avant le repas test afin de rattraper une éventuelle glycémie déviante.

Effectuer une glycémie capillaire pré-prandiale (avant l'injection SC ou le bolus d'analogue rapide) : celle-ci doit être dans les objectifs (0,7-1,3 g/L) sinon décaler le test.

Définir avec précision la quantité de glucides apportée par le repas (sous contrôle de la diététicienne)

Calculer la dose théorique d'analogue rapide à administrer selon la relation « ….. UI d'insuline / portion de ….g de glucides ».

Effectuer une glycémie capillaire post-prandiale (1 H 30 après le repas) et calculer le delta glycémique : valeur post-prandiale – valeur pré-prandiale :

Si le delta glycémique se situe entre 0,4 et 0,6 g/L : validation.
Si le delta glycémique est < à 0,4 g/L : minorer de 0,1 U / 10g de glucides.
Si le delta glycémique est > à 0,6 g/L : majorer de 0,1 U / 10g de glucides.

Ainsi les besoins prandiaux vont être validés ou corrigés avec précision pour chaque patient et ce pour chacun des 3 repas.

L'éducation diététique du patient constitue donc un objectif essentiel lors de l'instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle afin de lui permettre d'exploiter au mieux les résultats de cette expérience et ainsi d'accéder à une plus grande liberté alimentaire….

VIII. EDUCATION DIETETIQUE

L'un des objectifs de l'insulinothérapie fonctionnelle est donc d'offrir au patient diabétique une plus grande liberté alimentaire en terme d'horaires et d'apports glucidiques des repas.
Ceci n'est conciliable avec un bon contrôle métabolique qu'au prix d'une participation active du patient dans l'adaptation quotidienne de ses doses d'insuline prandiale.
L'enseignement diététique, révolutionnaire car centré sur les goûts du patient et rompant avec un certain nombre de dogmes longtemps véhiculés par le corps médical lui-même, constituera donc un des enjeux majeurs de ce modèle d'éducation thérapeutique qu'est l'insulinothérapie fonctionnelle.

1. EVALUATION INITIALE

Une évaluation des habitudes nutritionnelles ainsi que du mode de vie du patient est souhaitable afin d'orienter au mieux l'enseignement diététique.
Les feuilles d'enquêtes alimentaires au sein desquelles il consignera le type et le poids des aliments consommés sur 3 jours à domicile ainsi que les doses d'insuline réalisées et les glycémies obtenues pourront constituer un support de travail fort intéressant lors des entretiens individuels avec la diététicienne.

De même une évaluation des connaissances diététiques du patient permettra de mettre en évidence les acquis et les lacunes de chacun : plusieurs équipes utilisent à cet effet des questionnaires type QCM sur les différentes sources de glucides et leur quantité dans les différents aliments de base.

2. ESTIMATION DU CONTENU GLUCIDIQUE DES REPAS

L'objectif de ce temps de formation est de fournir au patient les moyens d'être parfaitement autonome pour ajuster, avant chaque repas, la dose d'insuline prandiale selon l'adage « ..... UI d'insuline / portion de ....g de glucides » validé individuellement lors des repas tests.

Pour évaluer la quantité de glucides contenue dans un repas le patient doit acquérir un savoir-faire pratique dans l'estimation du poids des aliments et des connaissances théoriques sur les contenus glucidiques de ceux-ci.

Cet apprentissage s'effectue pour l'essentiel à l'occasion de séances de travail en groupe au cours desquelles la composition glucidique des principales familles d'aliments est abordée en terme de quantité de glucides par portion :

5 « familles » sont généralement distinguées :

Les aliments n'apportant pas ou peu de glucides :
fromages, viandes, poissons, boissons non sucrées.....
Les légumes :
5 à 10g de glucides par portion de 100g.
Les fruits :
15g environ par portion de fruit.
Les produits laitiers :
5g environ pour 100 ml de lait ou pour un yaourt nature.
Le pain et les féculents :
20g par portion de 100g de féculents et 50g par portion de 100g de pain.

L'utilisation d'aliments factices, l'apprentissage de la lecture d'étiquettes sur les emballages alimentaires, la manipulation et l'estimation du poids d'aliments réels lors de repas de groupe encadrés par la diététicienne sont nécessaires à la mise en pratique de ces informations.

Afin de faciliter l'application quotidienne des calculs de contenu glucidique des repas, des livrets d'équivalence « glucides / portion » en format réduit sont généralement remis avant la sortie. [19] Des outils informatiques de type PALM sont également en cours d'élaboration (équipe du *Pr Penfornis*)

De plus, avant le retour à domicile, les patients auront l'occasion de tester en situation réelle cette nouvelle liberté dans le choix de la composition de leur repas (repas au self avec menu libre) et de mettre en pratique de manière autonome leurs acquis.

3. CAS PARTICULIERS

Repas riches en glucides et index glycémiques élevés :

Rabasa-Lhoret et *Charpentier* [14 et 16] ont étudié les glycémies post-prandiales ambulatoires de patients ainsi éduqués à adapter leur dose d'insuline pré-prandiale au contenu glucidique et à l'horaire du repas.
Ils ont constaté que les relations « ... UI d'insuline / portion de ...g de glucides » restaient stables quelque soit le niveau d'apport glucidique, l'index glycémique et le contenu en fibres du repas, ce que corrobore les recommandations de l'ADA de 2003 concernant l'insulinothérapie intensifiée.[17]

Repas riches en protides - Repas riches en lipides :

En ce qui concerne le contenu protéique du repas l'étude de *Winiger* [18] en 1995 met en évidence un effet hyperglycémiant modéré mais tardif des protides consommés en grande quantité (> à 35 % de l'apport calorique total) secondaire à une élévation de la glucagonémie et de la néoglucogenèse hépatique .

Si l'effet des lipides sur la glycémie post-prandiale est négligeable pour *Rabasa-Lhoret* [14], d'autres auteurs considèrent qu'un repas riche en lipides peut justifier d'une majoration de dose car responsable d'une insulinorésistance via une majoration des acides gras libres circulants .

Bien que *Howorka* [8] ait proposé un algorithme complémentaire pour adapter la dose d'insuline au contenu protidique et lipidique du repas
(0,45 x Coefficient d'insulinosensibilité k d'insuline supplémentaire par 100 Kcal de protides ou lipides), il apparaît clairement que c'est avant tout l'expérience personnelle du patient de l'effet de ce type de repas sur sa glycémie qui lui permettra de moduler avec finesse ses propres algorithmes.

Alcool :

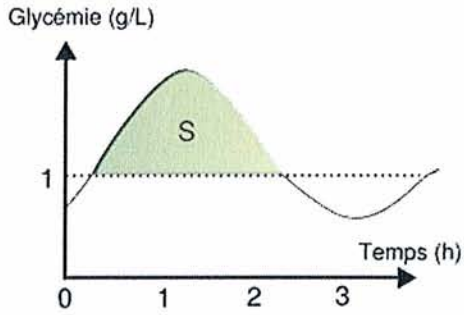
Le risque d'hypoglycémie secondaire à la consommation d'alcool à jeun est généralement bien connu des patients diabétiques, ce qui n'est pas le cas de l'hyperglycémie tardive (6 à 8 h) induite par la prise de boissons alcoolisées pendant le repas. Ce phénomène résulterait de la métabolisation de l'alcool en acétaldéhyde puis en triglycérides engendrant ainsi une insulinorésistance.
Par ailleurs certaines boissons alcoolisées contiennent également des glucides (vins moelleux, vins cuits, liqueurs, biéres, cidres doux...) qu'il convient de comptabiliser lors du comptage glucidique. Ainsi on préconise de majorer la dose d'insuline prandiale en cas de consommation supérieure à 2 verres d'alcool lors du repas.

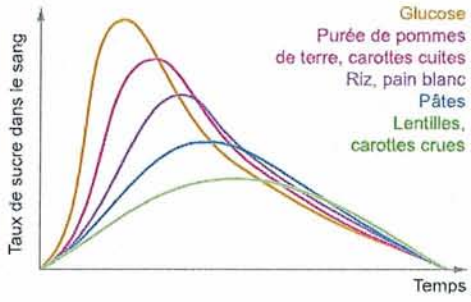
4. LA FIN DES DOGMES DIETETIQUES

Notion de « sucres lents et rapides » :

Cette distinction doit désormais être abandonnée au profit de la notion d'index glycémique : l'index glycémique d'un aliment correspond à son pouvoir hyperglycémiant comparé à celui du glucose.
Il se calcule en effectuant le rapport des Aires sous la courbe de glycémie obtenue après ingestion de l'aliment (S1) et après ingestion du même poids de glucose (S2) :

$$\text{Index Glycémique} = S1 / S2 \quad \times 100$$





Valeur de l'index glycémique	Catégories de l'index glycémique
< 50	BAS
Entre 50 et 70	MOYEN
> 70	ELEVE

Le tableau des index glycémiques des aliments de consommation courante est disponible en annexe 1 page 156.

Ainsi le patient découvre, souvent avec grand étonnement, qu'il n'existe pas de « sucres qui durent ou qui disparaissent dans le temps »…
Cette notion est importante notamment dans la gestion des épisodes hypoglycémiques : la réussite d'un resucrage dépendant ainsi de l'index et de la quantité de glucides ingérés et non pas d'une hypothétique durée d'action de ceux-ci.

« Manger des féculents et du pain à chaque repas » :

Si le pain et les féculents sont indispensables pour un bon équilibre alimentaire (car riches en glucides et donc source d'énergie), les conditions de restauration, l'appétit et les envies peuvent varier d'un jour à l'autre, d'un repas à l'autre….

L'insulinothérapie fonctionnelle, parce qu'elle imite la sécrétion physiologique d'insuline, permet de varier la quantité d'aliments glucidiques aux repas, à condition d'adapter sa dose d'insuline prandiale en fonction, entre autres, de la ration de féculents et de pain consommée.

« Eviter les desserts sucrés » :

C'est un des domaines où les patients vont le plus pouvoir profiter de leur liberté alimentaire retrouvée... Néanmoins, outre l'apport glucidique qu'ils représentent, l'apport lipidique qui leur est associé (pâtisseries, viennoiseries...) devra être intégré non seulement dans le calcul de la dose d'insuline prandiale mais aussi dans le nécessaire contrôle du bilan calorique afin d'éviter une prise de poids délétère à moyen terme...

« Ne jamais sauter de repas » :

Certaines circonstances sociales, professionnelles ou personnelles liées à l'envie de manger ou au plaisir d'une « grasse matinée » imposent de sauter un repas. L'expérience du jeûne révèle au patient que cela lui est désormais possible.

« Prendre des collations systématiques » :

Là encore l'épreuve du jeûne fait prendre conscience au patient du rôle de l'insuline basale qui permet de « vivre sans manger » : ainsi il n'est pas nécessaire de fractionner son alimentation en 3 repas et 3 collations pour éviter les hypoglycémies, sous réserve d'une dose ajustée d'analogue rapide.

5. COMPTAGE GLUCIDIQUE ET MOMENT D'INJECTION DE L'ANALOGUE RAPIDE

Il est en effet beaucoup plus pratique pour le décompte des glucides ingérés d'effectuer l'injection à la fin du repas plutôt qu'avant.
Cette méthode semble avoir un effet délétère en terme de contrôle de l'excursion glycémique post-prandiale puisque *Brunner* a montré que le pic moyen de 20 patients traités par insuline aspart passe de 11,2 à 13,2 mmol/L selon qu'elle est injectée avant ou après le repas. [20]
Le rôle hypothétique des pics hyperglycémiques répétés dans la dysfonction endothéliale favorisant le développement d'un athérome précoce pourrait, si elle se confirme, plaider contre cette pratique. [25]
L'impact sur l'HbA1c est sans doute modeste, mais non nul, et mériterait d'être précisé.

IX. CORRECTION DES HYPERGLYCEMIES CORRECTION DES HYPOGLYCEMIES

1. CORRECTION DES HYPERGLYCEMIES

La détection par l'autosurveillance glycémique d'une valeur de glycémie capillaire supérieure aux objectifs fixés doit motiver une injection correctrice d'analogue rapide : c'est ce que le *Dr SACHON* appelle *« l'insuline pour soigner »*. [15]

Là encore différents algorithmes sont utilisés selon les équipes dans l'objectif de déterminer individuellement l'effet d'une unité d'insuline sur la glycémie :

- La plupart se basent sur leur expérience clinique et préconisent le recours à des adages simples tels que :

« 1 unité d'analogue rapide abaisse la glycémie de 0,4 g/L » *Berger* [3]
« 1 unité d'analogue rapide abaisse la glycémie de 0,5 g/L » *Chiasson* [21]

Si cette méthode a l'avantage d'être simple, elle a aussi l'inconvénient de ne pas tenir compte de l'insulinosensibilité propre à chaque patient....

- *Howorka* a proposé un algorithme permettant d'intégrer le coefficient d'insulinosensibilité k déjà utilisé pour la détermination des doses d'insuline prandiale et basale [7 et 8]:

Détermination des besoins actuels totaux en insuline :
Insuline basale + Insuline prandiale

Détermination des besoins théoriques totaux en insuline :
Insuline basale (0,35 UI x poids (Kg)) + Insuline prandiale
(Nb moyen quotidien de portion de 20g de Glucides x 2,2)

Détermination du coefficient de sensibilité à l'insuline :
k = besoins actuels totaux / besoins théoriques totaux

Une unité d'insuline abaisse la glycémie de
0,35 x (60 / Poids en Kg) x coef k = ... g/L

- D'autres enfin utilisent la « règle des 1500 » :

Le pouvoir hypoglycémiant de 1 unité d'insuline (en mg/dL) est défini par le quotient 1500 / dose quotidienne totale d'insuline. [22]
En 2002 *Davidson P* a proposé d'utiliser 1900 plutôt que 1500 suite à l'analyse des données recueillies chez 182 patients insulinotraités. [23]

Quelque soit la méthode choisie, la fiabilité des algorithmes proposés à chaque patient devra être expérimentée à l'occasion d'un épisode hyperglycémique à distance du repas : le patient calcule la dose a priori nécessaire pour ramener la glycémie à 1 g/L puis contrôle sa glycémie toutes les heures pendant 4 heures.

De même l'analyse a posteriori de l'effet des éventuels bolus de correction administrés au cours de l'épreuve de jeûne est tout à fait instructive car permettant de s'affranchir des variations glycémiques liées au repas et/ou aux autres injections... Comme nous le démontrerons dans notre étude, l'utilisation du Holter Glycémique au cours de cette épreuve permet une étude plus précise et donc plus fiable de l'effet des bolus de correction.

Ainsi au fil du temps chaque patient se forge sa propre expérience et affine ses propres algorithmes....

Le patient doit également être capable d'adapter sa manière d'employer « l'insuline pour soigner » selon le moment auquel est détecté le dérapage glycémique :

1. en cas d'hyperglycémie préprandiale : la dose de correction ainsi calculée doit être ajoutée à la dose d'insuline prandiale.

2. en cas d'hyperglycémie interprandiale : la dose de correction doit être administrée tout simplement.

3. en cas d'hyperglycémie postprandiale : il faut tenir compte de la durée d'action de l'insuline injectée avant le repas et donc attendre 3 heures après la 1ère injection pour refaire une dose correctrice...Ceci permet d'éviter le chevauchement des 2 insulines et le risque d'hypoglycémie mais interdit en pratique toute correction immédiate d'une glycémie post-prandiale trop élevée. La mesure de celle-ci garde néanmoins tout son intérêt pour corriger éventuellement l'algorithme du repas ou l'évaluation des glucides apportés par celui-ci. [24]

2. CORRECTION DES HYPOGLYCEMIES

L'éducation du patient concernant la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie est fondamentale afin d'adapter au mieux la collation aux besoins réels de la situation.

En effet, en cas de glycémie inférieure aux objectifs, la maîtrise d'un « resucrage » précis est importante pour éviter l'habituelle tendance à la surcompensation motivée par la sensation de mal-être et de faim…

- Comme proposé dans le programme DAFNE [47] (Dose Ajustment For Normal Eating) [47], la plupart des équipes pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle s'accordent à dire que, en général, une portion de 20g de glucides élève la glycémie de 0,5 g/L…
  Une fois de plus cette méthode qui a l'avantage d'être la plus simple a aussi l'inconvénient de ne pas tenir compte des variations inter-individuelles et notamment du poids de chaque patient….

- *Howorka,* toujours dans le souci de rationaliser la méthode, a donc proposé l'équation suivante [7 et 8] :

« 20g de glucides élèvent la glycémie de 0,8 x (60 / Poids en Kg) = ….g/L »

Quelque soit la méthode choisie, l'expérimentation de l'algorithme à l'occasion d'éventuels épisodes hypoglycémiques permettra de le valider ou de le corriger, en hospitalisation puis après le retour à domicile.

Là encore l'analyse a posteriori de l'effet sur la glycémie d'une collation au cours de l'épreuve de jeûne peut s'avérer pédagogiquement très utile car permettant de s'affranchir de l'effet des injections pré-prandiales d'analogue rapide et donc de simplifier le raisonnement…. Comme nous le démontrerons dans notre étude l'utilisation du Holter Glycémique au cours de cette épreuve permet une étude plus précise et donc plus fiable de l'effet des collations.

A noter enfin que toute hypoglycémie devra motiver la recherche de sa cause :

- activité physique non planifiée.
- consommation d'alcool à distance d'un repas.
- erreur lors du comptage glucidique ou lors du calcul de la dose d'insuline pré-prandiale.
- insuline basale surdosée…

3. DETERMINATION DES OBJECTIFS GLYCEMIQUES

Objectifs glycémiques à jeun et en pré-prandial :

La fourchette habituellement retenue se situe, comme pour les diabétiques de type 1 ne pratiquant pas l'insulinothérapie fonctionnelle, entre 0,8 et 1,3 g/L, [3] voire entre 0,7 et 1,2 g/L…[26]
Bien entendu ces objectifs doivent être personnalisés et notamment adaptés à l'évaluation du risque d'hypoglycémie sévère.

Objectifs glycémiques post-prandiaux :

Là encore, il y a une grande diversité reflétant l'absence de consensus ou de recommandations précises….
Est-il important pour la prévention des complications d'obtenir un contrôle post-prandial strict ? Pour les complications microvasculaires et neuropathiques, la cible thérapeutique est l'HbA1c. Mais si on connaît chez le diabétique de type 2 la part de l'hyperglycémie post-prandiale dans l'excès d'HbA1c [27], on l'ignore encore précisément pour le diabète de type 1…
Néanmoins, *Charpentier* a montré en 2006 qu'il y a désormais de bonnes raisons de penser que indépendamment de l'HbA1c, le pic hyperglycémique post-prandial a un effet délétère sur la fonction endothéliale, et que ceci contribue au développement d'un athérome précoce.[25]

Ainsi, si certains se contentent de vérifier que la glycémie est revenue à la norme 3 à 4 heures après le repas en privilégiant l'absence d'hypoglycémie à distance des repas, [15] la plupart préfèrent ajuster la dose d'insuline pré-prandiale selon les résultats de la glycémie post-prandiale qui doit alors répondre à des objectifs stricts (< à 1,6 g/L 1 heure après le début du repas ou < à 1,4 g/L 2 heures après le début du repas).[28]

Afin de répondre au mieux à ces objectifs de glycémies post-prandiales, le patient devra ajuster la dose d'analogue rapide en fonction de 3 paramètres :

- quantité de glucides apportée par le repas
- glycémie instantanée pré-prandiale (éventuelle correction)
- activité physique éventuellement programmée (cf chapitre suivant)

X. INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE ET ACTIVITE PHYSIQUE

L'insulinothérapie fonctionnelle, par définition, doit offrir au diabétique une plus grande liberté sur le plan alimentaire mais également en terme de mode de vie et de loisirs...
L'ajustement du traitement lors des exercices physiques, facilité par les schémas à 4 injections et surtout par le recours à la pompe à insuline, doit donc faire l'objet d'un effort éducatif orienté.

1. ACTIVITE PHYSIQUE ET BESOINS EN INSULINE

Comme l'a démontré *Lawrence* dès 1926 tout effort physique implique une dépense énergétique accrue et une amélioration de la sensibilité à l'insuline dont les effets couplés peuvent conduire chez le patient diabétique insuffisamment préparé à une hypoglycémie...[30]
A noter le cas particulier de l'effort très intense mais très bref, susceptible d'engendrer une sécrétion d'adrénaline comparable à un grand stress : l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline pouvant alors masquer la tendance hypoglycémiante liée à l'exercice et à la consommation accrue de glucose au niveau musculaire.

2. PROTOCOLE D'ADAPTATION THERAPEUTIQUE

Grimm JJ a mené plusieurs études [3 et 29] chez des patients diabétiques sportifs et proposé un protocole d'adaptation thérapeutique selon 3 facteurs :

- Intensité de l'exercice.
- Durée de l'exercice.
- Moment de l'exercice.

L'intensité de l'effort est bien corrélée avec la fréquence cardiaque moyenne au cours de celui-ci rapportée à la fréquence cardiaque maximale théorique (220 – âge).
On définit donc l'intensité de l'activité physique comme suit :

- Faible lorsque la Fc moyenne lors de l'effort est < à 60 % de la Fc max théorique.
- Intermédiaire lorsque la Fc moyenne lors de l'effort est de 60 à 75 % de la Fc max théorique.
- Forte lorsque la Fc moyenne lors de l'effort est > à 75 % de la Fc max théorique.

La durée de l'effort doit également être prédéterminée :
Les efforts de moins de 20 minutes sont considérés comme courts, ceux de 20 à 60 minutes comme moyens et ceux excédant 1 heure comme longs…

Enfin le moment de la journée où est réalisé l'effort et sa situation par rapport au dernier repas et à la dernière injection (ou bolus) d'analogue rapide doit être considéré.

Après avoir analysé l'évolution des courbes glycémiques de patients insulinotraités lors de 259 séances d'activités physiques *Grimm* conclut à la nécessité de majorer la ration glucidique afin de compenser les glucides « brûlés » pendant l'effort. De plus il propose d'y associer, en cas d'effort intense et/ou prolongé, une diminution de la dose d'insuline active pendant et après l'effort (afin de ne pas avoir à ingérer des quantités excessives de glucides pour éviter l'hypoglycémie).

Le tableau suivant rapporte les supplémentations en glucides et les diminutions de doses d'insuline (lorsqu'elles sont indiquées) proposées par *Grimm* :

INTENSITE	**DUREE**		
	0-20 min	**20-60 min**	**> 60 min**
FAIBLE: **<60% FMT**	0 – 10 g	10 – 20 g	10 – 20 g par heure Insuline Prandiale : -20 à -30 % Insuline Basale : - 10 % Débit Basal : - 20 à -30 %
MOYENNE : **60-75% FMT**	10 – 20 g	20 – 60 g Insuline Prandiale : -10 à -50 % Débit Basal : - 20 à -50 %	20 – 100 g par heure Insuline Prandiale : - 10 à -50 % Insuline Basale : - 10 à - 20% Débit Basal : - 20 à -50 %
FORTE : **>75% FMT**	20 – 30 g	30 – 100 g Insuline Prandiale : -10 à -50 % Débit Basal : - 20 à -50 %	30 – 100 g par heure Insuline Prandiale : - 10 à -50 % Insuline Basale : - 10 à - 30% Débit Basal : - 20 à -70 %

Ainsi, pour les efforts de moins de 1 heure, *Grimm* conseille aux patients sous multi-injections de ne pas modifier leur dose d'insuline lente tandis qu'il invite les patients porteurs de pompe à modifier leur débit de base.
Le recours à la pompe à insuline sous-cutanée doit être discutée chez les patients très sportifs ou devant faire face à des exercices physiques non programmés car elle offre une bonne réactivité en permettant une diminution du débit basal à tout moment...Ces ajustements de débit basal doivent en principe débuter avec l'effort et se terminer quelques heures après la fin de celui-ci : en effet le risque d'hypoglycémie tardive perdure jusqu'à 12 heures après l'exercice...
Ainsi on conseille volontiers de diminuer la dose d'insuline prandiale du repas précédent l'effort mais aussi de celui qui le suit.
Bien entendu une auto-surveillance glycémique renforcée s'impose pendant et après l'effort...

Les protocoles proposés sont nombreux, des plus simples [16] aux plus compliqués [31], reflétant l'absence de consensus dans ce domaine ...

XI. LES RESULTATS DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

1. EVOLUTION DE L'HbA1c

L'analyse de la littérature nous a permis d'identifier une quinzaine d'études évaluant l'impact métabolique de l'insulinothérapie fonctionnelle.
La plupart d'entre elles sont des études de suivi de cohorte, malheureusement non contrôlées et non randomisées.

L'évolution de l'HbA1c moyenne après instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle dans les différentes cohortes est présentée dans le tableau suivant :

ETUDE	Effectif	HbA1c initiale	HbA1c à 1 an	HbA1c à 3 ans	HbA1c à 5 ans
Muller [32]	1103	7 ,64	7 ,46		
Jorgen [33]	697	10,01	9,05	9,31	
Bott [34]	636	8,3	7,5	7,6	7,9
Hunger [35]	250	7,51	7,44		
Samann [36]	9583	8,1	7,3		
Pieber [37]	210	8,7		7,5	
Plank [38]	123	7,9		7,1	7,8
Tankova [39]	201	9,1	7,8		
Sarostina [40]	121	12,55	9,35		
Waldhausl [41]	80	7,9	6		
Fasching [42]	36	8,2	6,9		7,3
Langewitz [43]	43	6,6	6,46		
Berger [44]	87	7			6,8
Heger [45]	183	7	6,8		
Heurtier [46]	110	8,4	7,7		

Ainsi, quelque soit l'étude considérée, l'insulinothérapie fonctionnelle s'accompagne d'une réduction significative de l'HbA1c lors de l'évaluation à 1 an, mais les quelques études qui proposent un suivi à plus long terme révèlent une réascension de l'HbA1c, qui reste toutefois inférieure à sa valeur initiale…

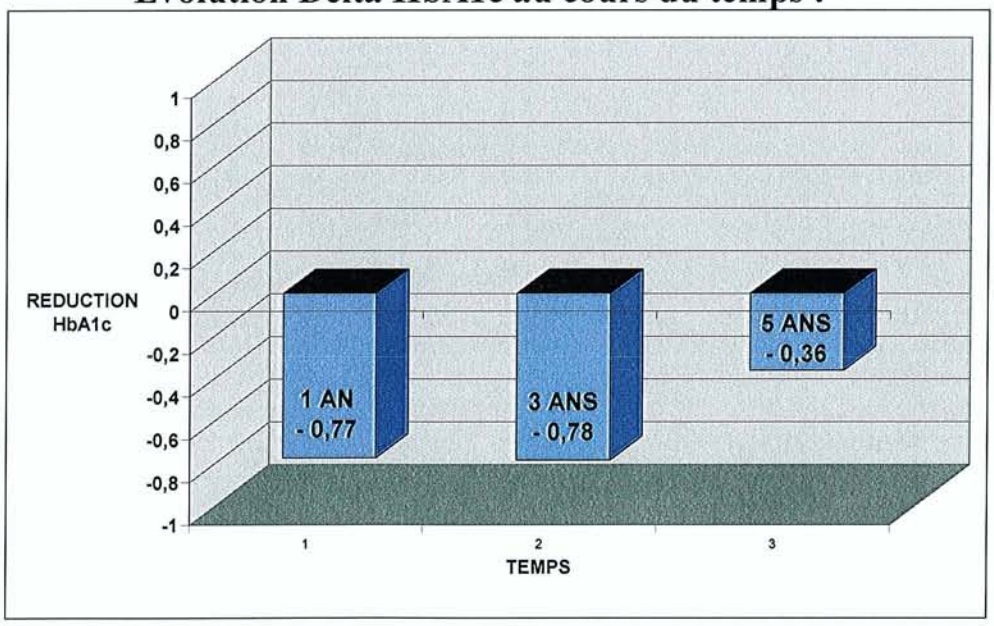
En effet, comme le montre les tableaux suivants évaluant l'HbA1c moyenne initiale puis selon la période de suivi à 1, 3 et 5 ans, le bénéfice en terme de réduction d'HbA1C semble s'amenuiser avec le temps : ceci souligne l'intérêt d'un suivi régulier et prolongé pour tous les patients…

ETUDE	EFFECTIF	HbA1c initiale	HbA1c à 1 an
Muller [32]	1103	7 ,64	7 ,46
Jorgen [33]	697	10,01	9,05
Bott [34]	636	8,3	7,5
Hunger [35]	250	7,51	7,44
Samann [36]	9583	8,1	7,3
Tankova [39]	201	9,1	7,8
Sarostina [40]	121	12,55	9,35
Waldhausl [41]	80	7,9	6
Fasching [42]	36	8,2	6,9
Langewitz [43]	43	6,6	6,46
Heger [45]	183	7	6,8
Heurtier [46]	110	8,4	7,7
META -ANALYSE	13043	8,2	7,43

ETUDE	EFFECTIF	HbA1c initiale	HbA1c à 3 ans
Jorgen [33]	697	10,01	9,31
Bott [34]	636	8,3	7,6
Pieber [37]	210	8,7	7,5
Plank [38]	123	7,9	7,1
META -ANALYSE	1666	9,04	8,26

ETUDE	EFFECTIF	HbA1c initiale	HbA1c à 5 ans
Bott [34]	636	8,3	7,9
Plank [38]	123	7,9	7,8
Berger [44]	87	7	6,8
Fasching [42]	36	8,2	7,3
META -ANALYSE	882	8,11	7,75

Evolution Delta HbA1c au cours du temps :



La seule étude contrôlée et randomisée [47] disponible dans ce domaine, réalisée dans le cadre du programme anglais DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating), a porté sur 169 diabétiques de type 1 qui ont été randomisés individuellement entre programme DAFNE immédiatement ou groupe contrôle ne participant à ce programme que 6 mois plus tard : l'HbA1c s'améliore significativement de 1% par rapport au groupe contrôle.

Facteurs prédictifs du bon résultat métabolique après instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle :

Ces critères, mis en évidence par les analyses multivariées de *Bott U* [48] sont classiques puisque le bon niveau d'HbA1c obtenu avec ce traitement dépend de :

- Niveau antérieur d'HbA1c
- Fréquence de l'autosurveillance glycémique
- Niveau de connaissance diabétologique
- Statut socio-économique
- Age au début du diabète
- Absence de tabagisme....

2. EVOLUTION DES EPISODES HYPOGLYCEMIQUES

Le tableau suivant rapporte, pour 8 de ces mêmes études, l'évolution de la fréquence des épisodes d'hypoglycémies sévères après instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle :

ETUDE	EFFECTIF	HYPOS SEVERE AVANT FIT : Nb /Année	HYPOS SEVERE 1 AN APRES FIT : Nb / Année
Muller [32]	1103	0,35	0,16
Jorgen [33]	697	0,28	0,19
Bott [34]	636	0,28	0,19
Hunger [35]	250	0,46	0,12
Samann [36]	9583	0,37	0,14
Pieber [37]	210	0,46	0,13
Plank [38]	123	0,49	0,14
Tankova [39]	201	0,15	0,06
META-ANALYSE	12803	0,36	0,15

Ainsi la réduction de l'HbA1c ne s'accompagne pas comme on aurait pu le craindre d'une augmentation de la fréquence des épisodes hypoglycémiques sévères mais au contraire d'une diminution significative de ceux-ci puisqu'ils sont 2 fois moins fréquents après instauration du traitement.

En effet la relation inverse entre l'évolution de l'HbA1c et celle de la fréquence des épisodes hypoglycémiques sévères décrite lors du DCCT [1] n'est pas retrouvée une fois que les patients sont éduqués à l'insulinothérapie fonctionnelle : il s'agit là d'un véritable atout dans cette démarche conjointe d'intensification thérapeutique et d'amélioration de la qualité de vie…

De plus ce résultat persiste à long terme comme l'ont prouvé *Bott* et *Plank* :

ETUDE	EFFECTIF	HYPOS SEVERES AVANT FIT : Nb /Année	HYPOS SEVERES 1 AN APRES FIT : Nb / Année	HYPOS SEVERES A LONG TERME Nb / Année	Délai
Bott [34]	636	0,28	0,19	0,18	6 ans
Plank [38]	123	0,49	0,14	0,16	12 ans

Facteurs prédictifs du risque d'hypoglycémie sévère après instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle :

Ces critères, mis en évidence par les analyses multivariées de *Mulhauser* [49] sont :

- Fréquence des hypoglycémies sévères avant le début du traitement
- C-Peptide indosable
- Niveau de connaissance diabètologique
- Détermination du patient à atteindre la normoglycémie
- Statut socio-économique bas

Résultats des études en sous groupe [50] :

Lorsque les patients sont initialement relativement bien équilibrés (HbA1c < à 8%), l'HbA1c moyenne reste inchangée (aux alentours de 6,8%) mais les hypoglycémies sévères diminuent de moitié (de 0,51 à 0,24 épisodes / an – $p<0,0001$).

A l'inverse quand les patients sont déséquilibrés avant le traitement (HbA1c > à 8,8%), l'HbA1c moyenne s'améliore significativement (de 10,6 à 8% - $p<0,0001$) alors que les hypoglycémies sévères, initialement peu fréquentes, le demeurent (de 0,20 à 0,21 épisodes / an).

3. EVOLUTION DU POIDS

Le tableau ci-dessous rapporte l'évolution pondérale des patients après instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle dans 3 études de cohortes :

ETUDE	EFFECTIF	POIDS INITIAL MOYEN :	POIDS 1 AN APRES FIT :	POIDS 4 ANS APRES FIT :
Heurtier [46]	110	68,4	67	/
Berger [44]	87	Hommes : 72,9	/	74
		Femmes : 62	/	62,8
DAFNE [47]	169	80,5	81,5	/

Ainsi la plus grande liberté alimentaire accordée par ce mode de traitement ne se solde pas par une prise pondérale significative.

Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Diminution de la fréquence des hypoglycémies et donc des « resucrages »
- Meilleure gestion des « resucrages » en cas d'hypoglycémies
- Disparition des éventuelles collations
- Meilleure régulation des apports caloriques (les patients ne se forçant plus à consommer des féculents à chaque repas ou tout simplement à manger lorsqu'ils n'ont pas faim…)
- Majoration de l'activité physique
- Diminution des doses d'insuline basale….

4. EVOLUTION DES DOSES QUOTIDIENNES D'INSULINE

L'instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle, contrairement à ce qu'aurait pu faire craindre la plus grande liberté en terme d'apport glucidique, s'accompagne d'une diminution de la consommation quotidienne moyenne d'insuline.

En effet dans l'étude de *Berger* [44] la dose quotidienne totale moyenne des 87 patients après 4 années d'insulinothérapie fonctionnelle évoluait comme suit:

40,4 U/j (Basale = 19,3 / Prandiale = 21,1) ⟹ 38,5 U/J (Basale = 18,8 / Prandiale = 19,7)

L'étude de l'équipe de *Grimaldi* portant sur 110 patients [46] confirme la réduction des doses quotidiennes moyennes d'insuline basale après 1 an:

0,37 U/Kg/j ⟹ 0,33 U/Kg/j

et a permis d'établir un lien direct entre diminution des doses d'insuline basale et réduction de la fréquence des épisodes hypoglycémiques sévères.

Ainsi, comme l'explique le Dr *Sachon* [6], la détermination théorique des besoins secondairement validés par l'épreuve de jeûne permet fréquemment de détecter un surdosage en insuline basale responsable d'épisodes hypoglycémiques sévères [51].

5. EVOLUTION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

L'évolution du comportement alimentaire des patients ayant bénéficié d'une formation à l'insulinothérapie fonctionnelle a fait l'objet d'une analyse spécifique [52] dans la cohorte allemande de *Bott* regroupant 636 patients :

- 89 % d'entre eux déclaraient modifier continuellement les apports glucidiques et les horaires de leurs repas contrairement aux 11 % restants qui conservaient un plan alimentaire fixe.

- 85 % d'entre eux déclaraient s'autoriser la consommation de produits sucrés (sucre et sucreries jusque-là « bannis » de leur alimentation) contrairement aux 15 % restants qui continuaient de les éviter totalement.

- 43 % des patients « sautaient » un repas au moins une fois par semaine…

Un score évaluant le degré de « libéralisation alimentaire » a été fondé par cette même équipe puis soumis à une analyse multivariée :

- un score de « libéralisation alimentaire » plus élevé est statistiquement corrélé à :
  - la jeunesse du patient.
  - un plus grand nombre d'injections quotidiennes d'insuline ou à un traitement par pompe…
  - une meilleure connaissance des outils diététiques et à un sentiment de moindre pesanteur de la mise en application de ceux-ci…

- par contre il n'existe aucune corrélation statistiquement significative entre ce score et l'évolution de l'HbA1c ou de la fréquence des épisodes hypoglycémiques…

L'insulinothérapie fonctionnelle paraît donc parfaitement convenir à la grande majorité des patients. En effet, ceux-ci bénéficient d'une plus grande liberté alimentaire n'altérant en rien leur équilibre métabolique dans la mesure où ils disposent des outils thérapeutiques nécessaires pour la gérer…Seule une petite partie, souvent des personnes âgées, préfèrent conserver des habitudes thérapeutiques, en particulier alimentaires, fixes.

Ainsi, en 1998, dans l'étude de *Langewitz* [43] évaluant l'impact psychologique de l'insulinothérapie fonctionnelle, 82 % des patients interrogés déclaraient que le bénéfice principal de ce traitement était la plus grande liberté alimentaire…

6. EVOLUTION DE LA QUALITE DE VIE

De nombreuses études psychométriques ont été mises en œuvre afin d'évaluer l'impact de l'insulinothérapie fonctionnelle sur la qualité de vie des patients. [8,9,39,43,44,46,47,52,53]

- *Howorka* a publié en 2000 [53] les résultats d'études complémentaires (l'une à court terme, l'autre à long terme…) :

La première, contrôlée et randomisée, comparait les scores de qualité de vie de 2 groupes de 16 patients après 1 mois de traitement, l'un ayant bénéficié de la formation à l'insulinothérapie fonctionnelle, l'autre non.
Bien que les 2 groupes aient dès le départ des scores élevés liés au biais de recrutement de patients très motivés, l'insulinothérapie fonctionnelle améliorait encore significativement le sentiment d'indépendance, de contrôle du traitement et d'aptitude à gérer son diabète.

La seconde, non contrôlée et portant sur 68 patients, concluait à une amélioration significative, après 3 ans d'insulinothérapie fonctionnelle, de la perception d'être libéré du contrôle du médecin et des restrictions liées au traitement de la maladie…

- *Langewitz et al* [43] ont évalué l'impact psychologique de l'insulinothérapie fonctionnelle chez 43 diabétiques de type I (moyenne d'âge = 33 +/- 10 ans et durée moyenne du diabète = 15 +/- 10 ans) :

Les questionnaires suivants ont été renseignés par les patients avant et après une année d'application du traitement :

- *Diabetes Quality Of Life* (DQOL) évaluant la qualité de vie.
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) évaluant le niveau de dépression et d'anxiété.
- *Fragebogen zu Kompetenz und Kontrollüber-zeugungen* (FKK) évaluant le locus de contrôle ainsi que le degré d'autonomie et de responsabilisation du patient.
- *FAmilien System Test* (FAST) évaluant la relation médecin-malade.

QUESTIONNAIRE		SCORE AVANT FIT :	SCORE 1 AN APRES FIT :
DQOL	Insatisfaction de la vie	33	28
	Moments libres du stress de la maladie	74	78
	Préoccupations liées au diabète	14	15
HAD	Anxiété	6,5	4,6
	Dépression	2,7	1,5
FKK	Fatalisme	22	21
	Externalité de la perception du contrôle des événements	45	44
FAST	Distance hiérarchique avec le médecin	1,1	0,6
	Cohésion	9	10

Ainsi les scores d'anxiété et de dépression ont diminué de manière significative ($p < 0,01$) et la relation médecin – malade s'est nettement bonifiée avec une régression de la distance hiérarchique et une meilleure cohésion ($p < 0,001$).

Enfin parmi les patients interrogés dans cette étude :
82 % considèrent que le bénéfice principal est la plus grande liberté alimentaire.
56 % soulignent une plus grande indépendance.
56 % se sentent plus aptes à modifier eux même leur traitement.
52 % estiment contrôler plus facilement leurs écarts glycémiques.
52 % apprécient la possibilité de jeûner.

Ainsi malgré la majoration d'un certain nombre de contraintes quotidiennes telles que l'augmentation du nombre d'injections et de contrôles de glycémie capillaire ou encore la nécessité d'évaluer en permanence les glucides, toutes ces études [8,9,39,43,44,46,47,52,53] concluent à une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

7. IMPACT SANITAIRE ET ECONOMIQUE A LONG TERME

L'enjeu principal de l'insulinothérapie fonctionnelle consiste, comme pour toute insulinothérapie optimisée, à prévenir la survenue des complications micro et macro-angiopathiques du diabète de type I via une amélioration de l'équilibre métabolique sur le long terme.

Si l'intérêt est évident pour chaque patient à l'échelon individuel, il est également majeur en terme d'économie de la santé…

Bien entendu, la formation des patients puis leur suivi nécessite, sur le plan humain et donc financier, un investissement initial conséquent (consultations individuelles, séances de travail en groupe et expérimentations cliniques encadrées par une équipe pluridisciplinaire préalablement formée …)

Il faut cependant considérer l'impact économique potentiel de l'insulinothérapie fonctionnelle à long terme, évalué par *Shearer A* [54] à partir de la synthèse des résultats de l'étude DAFNE et des cohortes allemandes et autrichiennes : il est en effet possible d'estimer le gain dans le temps en terme d'HbA1c et d'en déduire la diminution des complications (en appliquant les résultats du DCCT) [1] et donc de leur coût…

Selon les conclusions de ce travail l'insulinothérapie fonctionnelle pourrait, après 10 ans d'application, réduire significativement la prévalence des dialyses, des maux perforants plantaires ou encore de la cécité (jusqu'à 25 %) et diminuer la fréquence des acidocétoses et des hypoglycémies sévères et donc le nombre d'hospitalisations.

Ainsi cet allongement de la durée de vie sans complications permettrait d'épargner environ 4000 euros de dépenses de santé par patient en 10 ans…

XII. CONCLUSIONS

Il est donc désormais prouvé que l'insulinothérapie fonctionnelle permet une amélioration couplée de la qualité de vie et de l'équilibre métabolique sans prise de poids ni majoration de la fréquence des hypoglycémies.
Elle contribue également à une amélioration de la relation médecin-malade en offrant au patient une meilleure maîtrise de sa maladie et de son traitement.
Enfin elle est source d'économie importante à terme par la réduction des accidents métaboliques aigus et des complications chroniques.

Forte de ces résultats, l'insulinothérapie fonctionnelle, qui a dû rompre avec certains dogmes historiques pour remettre le traitement au service de la vie du patient (et non plus l'inverse), est devenue la méthode de référence pour le traitement du diabète de type I dans un bon nombre de pays européens et devrait le devenir également en France…

Cependant, le succès de la méthode implique l'application de programmes éducatifs rigoureux par des équipes pluridisciplinaires motivées et préalablement formées sur le plan biomédical mais aussi en terme d'approche psychopédagogique du malade et de sa maladie...

Enfin, la tendance à la réduction du gain d'HbA1c au cours du temps souligne la nécessité d'un suivi spécifique et prolongé des patients pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle.

CHAPITRE II :

MESURE ET ENREGISTREMENT EN CONTINU DE LA CONCENTRATION DU GLUCOSE

I. INTRODUCTION

La prévention des complications aiguës et tardives du diabète implique l'obtention d'un bon contrôle métabolique (étude DCCT) [1] au prix d'une intensification du traitement et donc de ses contraintes.

En effet la pratique d'une insulinothérapie « optimisée » nécessite la multiplication des injections quotidiennes d'insuline dont l'efficacité (contrôle glycémique) et la tolérance (hypoglycémies) doivent être régulièrement évaluées via l'auto-surveillance glycémique.

Le patient insulinorequérant doit donc s'astreindre à mesurer pluri-quotidiennement ses glycémies capillaires afin d'adapter au mieux son insulinothérapie.

Cependant cette auto-surveillance glycémique conventionnelle présente plusieurs inconvénients :

- Elle ne fournit que des informations ponctuelles ne traduisant que très partiellement la réalité des fluctuations glycémiques survenant sur l'ensemble du nycthémère.[55] Ainsi l'adaptation rétrospective des doses est sujette aux approximations liées à l'extrapolation subjective des données transversales que sont les glycémies capillaires.

- L'insulinothérapie optimisée s'accompagne d'une nette majoration du risque hypoglycémique (étude DCCT) [1] que l'auto-surveillance glycémique conventionnelle ne peut appréhender que partiellement (en particulier lorsque ces hypoglycémies sont asymptomatiques ou nocturnes).

- L'évaluation de l'effet hyperglycémiant des repas par la « classique » mesure de la glycémie capillaire post-prandiale (1H30 après le début de la prise alimentaire) fait actuellement l'objet de controverses car celle-ci ne rend que partiellement compte de l'intensité et de la durée de l'excursion glycémique post-prandiale.

- Enfin la réalisation (idéalement avant et après chaque repas) des glycémies capillaires participe à l'altération de la qualité de vie des patients qui jugent souvent l' auto-surveillance glycémique encore plus contraignante que l'insulinothérapie elle-même... [56]

Ainsi depuis une trentaine d'années de nombreux travaux de recherche ont été menés dans l'objectif de développer des systèmes de mesure en continu de la concentration du glucose afin de palier aux limites exposées plus haut.

Classiquement appelés « Holters Glycémiques », ces capteurs peuvent apporter une aide précieuse au patient et au diabétologue pour apprécier et donc mieux contrôler les fluctuations glycémiques en offrant, selon les cas, une ou plusieurs des informations suivantes :

- Elaboration de la courbe glycémique des 48 à 72 dernières heures.
- Affichage en temps réel de la concentration en glucose.
- Alarmes d'hypoglycémies et d'hyperglycémies.....

Enfin une mesure fiable en continu du glucose pourrait être utilisée pour commander un débit insulinique adapté à partir d'une pompe portable ou implantable et ouvrir ainsi la voie au développement d'une boucle fermée encore appelée « pancréas artificiel ».

Nous étudierons dans ce chapitre les différentes modalités de mesure en continu du glucose ainsi que les intérêts et limites de telles techniques en pratique clinique.

Le Chapitre IV traitera, entre autres, de l'intérêt spécifique du Holter Glycémique Glucoday dans l'analyse de l'épreuve de jeûne pratiquée chez nos patients au cours de l'instauration de l'insulinothérapie fonctionnelle.

II. CRITERES DE QUALITE DES CAPTEURS DE GLUCOSE

Un capteur de glucose ne peut-être considéré comme fiable et donc utilisé en pratique clinique que si il répond à un certain nombre d'exigences [57] :

1. BIOCOMPATIBILITE ET MINIATURISATION

Le capteur, si il est invasif, doit évidemment être biocompatible avec le tissu dans lequel il est implanté (tissu adipeux sous-cutané abdominal généralement).
De plus le système doit être miniaturisé afin que sa mise en place soit simple, peu invasive et que le port de l'appareil soit acceptable pour le patient.

2. EXACTITUDE

Le coefficient de corrélation entre les résultats de concentration du glucose rendus par le capteur et les résultats des méthodes de référence (glycémies capillaires ou mieux veineuses) doit être satisfaisant (> à 0,8).

3. LINEARITE

Il est nécessaire que la réponse du capteur soit linéaire in vivo jusqu'à des concentrations de glucose de 20 mM/L.

4. SPECIFICITE

La réponse du capteur doit bien sûr être spécifique pour le glucose.

5. DELAI DE REPONSE

Le délai de réponse doit être suffisamment court, inférieur à 10 minutes (en particulier si le capteur inclut une alarme en cas d'hypoglycémie afin que le patient puisse se « resucrer » rapidement et ainsi éviter une hypoglycémie sévère...)

6. CALIBRATION

Les capteurs ne peuvent fournir une estimation fiable de la glycémie à partir des concentrations de glucose (interstitiel généralement) que si la sensibilité du système est régulièrement ré-étalonnée à l'aide de points de calibration (glycémies capillaires ou mieux veineuses).
En théorie un seul point de calibration par enregistrement devrait être nécessaire mais les modifications de sensibilité in vivo du capteur au cours du temps imposent de le recalibrer selon les cas jusqu'à plusieurs fois par jour...

7. FREQUENCE DES MESURES

L'obtention d'au moins une mesure toutes les 5 minutes est souhaitable pour une analyse fine des fluctuations glycémiques.

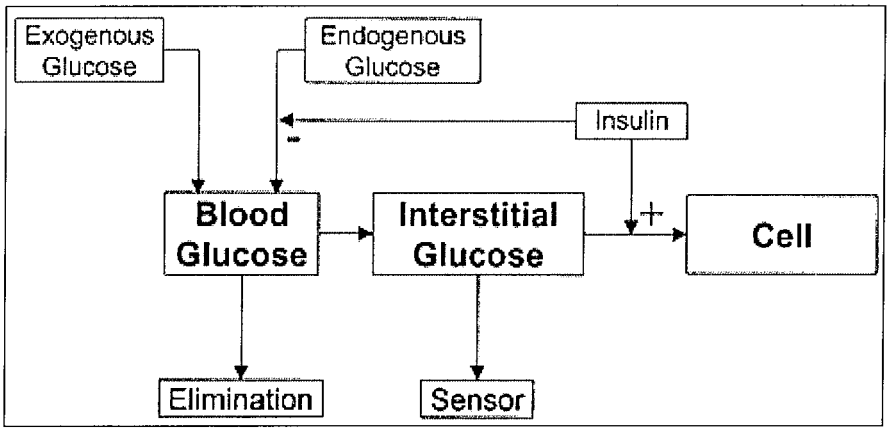
III. LIMITES ANALYTIQUES DES TECHNIQUES DE MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE LIEES A LA PHYSIOLOGIE

Idéalement la mesure du glucose en continu devrait s'effectuer à l'aide de capteurs intra-vasculaires afin d'évaluer directement le niveau glycémique du patient…

Néanmoins, compte tenu des difficultés inhérentes à un abord intra-vasculaire par définition invasif, la grande majorité des capteurs de glucose ont été développés de manière à mesurer la concentration de glucose dans le milieu interstitiel, plus facile d'accès…

Si les variations de concentration de glucose au niveau interstitiel et vasculaire sont intimement corrélées [70], elles ne sont pas pour autant parfaitement superposables. [71]

Ces différences résultent en grande partie des phénomènes de captation cellulaire du glucose sous l'action physiologique de l'insuline présentés dans le schéma suivant [72]:



En effet plusieurs études [72 et 73] ont révélé qu'il existe un retard d'environ 5 minutes dans la mesure du glucose interstitiel par rapport à celle du glucose plasmatique.

Afin de pondérer ce phénomène certains appareils intègrent dans leur logiciel de traitement de l'information un décalage de quelques minutes entre le moment exact de la mesure et l'affichage horaire du résultat. [64]

Il existe d'autre part une différence d'amplitude des fluctuations de glucose entre les 2 secteurs [74 et 78].

Ainsi après charge glucosée, l'augmentation du glucose interstitiel est inférieure à celle du glucose plasmatique tandis qu'après administration d'insuline la chute du glucose interstitiel est inférieure à celle du glucose plasmatique mais plus prolongée :

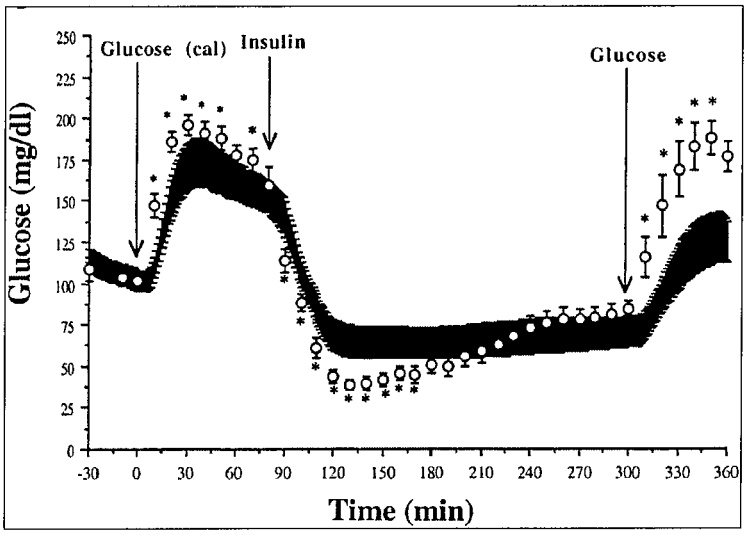


Figure ci-dessus : Fluctuations après charge glucosée et injection d'insuline du glucose interstitiel (courbe noire) et du glucose plasmatique (ronds blancs) [74]

Ce phénomène aboutit donc à une légère sous-estimation de la glycémie et à une surestimation de la durée des hypoglycémies par les holters glycémiques.

Ces effets sont majorés en cas de brutales fluctuations du couple glucose – insuline dans le secteur vasculaire [75].

Ainsi, ces constatations sont à prendre en compte pour tous les capteurs estimant à partir du glucose interstitiel les valeurs de glycémies.

Rappelons enfin que la précision de tels capteurs est directement dépendante de la qualité de leur calibration, idéalement réalisée lors d'une période de relative stabilité glycémique.

IV. CAPTEURS DE GLUCOSE NON INVASIFS

CAPTEURS SPECTROSCOPIQUES

A la différence des capteurs invasifs ou semi-invasifs qui mesurent la concentration de glucose directement dans le tissu interstitiel, les capteurs non invasifs permettent de mesurer indirectement un composite des concentrations de glucose dans les compartiments intracellulaire, interstitiel et intravasculaire sans nécessiter d'effraction cutanée. 58 et 59

Pour ce faire ces capteurs spectroscopiques utilisent les propriétés d'absorption de la lumière par le glucose (longueurs d'ondes de 600 à 1300 nm) suite à l'émission d'un faisceau lumineux à travers la peau (du doigt généralement).

Si le caractère non invasif de cette technique constitue un avantage certain, les inconvénients sont malheureusement nombreux :

- distribution hétérogène du glucose dans les tissus
- absence de spécificité d'absorption pour le glucose (urée – Hb – eau….)
- pertinence analytique sur des périodes prolongées non démontrée
- calibration longue et complexe
- miniaturisation difficile du système de mesure…..

Ainsi ces capteurs non invasifs restent à ce jour encore peu employés en pratique clinique au profit des techniques de mesure invasives ou semi-invasives…

V. CAPTEURS DE GLUCOSE SEMI-INVASIFS

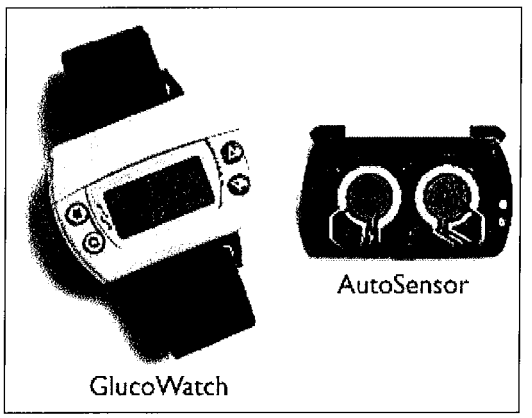
TECHNIQUE DE IONTOPHORESE INVERSE PAR DETECTION TRANSDERMIQUE : GLUCOWATCH

Le principe est d'extraire, en appliquant un différentiel de courant électrique à travers la peau, le liquide extracellulaire vers une chambre d'iontophorèse externe comportant 2 bornes (anode et cathode).

La peau (chargée négativement) étant sélectivement perméable aux cations, le courant imposé entre les 2 bornes provoque un flux d'ions Na+ et donc d'eau chargée de glucose (en quantité micromolaire) vers la cathode.

Ainsi la concentration de glucose au niveau de la chambre peut alors être mesurée selon une méthode enzymatique électrochimique utilisant la glucose-oxydase...

Le biographe *GlucoWatch* commercialisé depuis 2000 par Cygnus se présente sous la forme d'une montre affichant la concentration de glucose au rythme de 6 mesures par heure pendant une douzaine d'heures et incorporant une alarme en cas d'hypoglycémie.



Si les valeurs de glucose ainsi mesurées par la *GlucoWatch* semblent reproductibles (coefficient de corrélation à 0,94 lors de la pose simultanée de 2 biographes chez les mêmes patients) [77] et bien corrélées avec les résultats de glycémies capillaires (96 % des couples de valeurs étant cliniquement

acceptables selon la grille d'erreurs de *Clarke*) [60, 61 et 63], le système comporte toutefois quelques inconvénients :

- Irritations cutanées non exceptionnelles…

- Nécessité d'une phase de stabilisation de 2 heures après calibration par une glycémie capillaire.

- Le délai de 10 minutes nécessaire à l'extraction du liquide interstitiel puis à la mesure de la concentration de glucose constitue un obstacle à l'affichage en temps réel de la glycémie même si le logiciel en tient compte en appliquant une correction horaire lors du rendu du résultat.

- Période d'enregistrement limitée à 12 heures seulement.

- Dysfonctionnement en cas de transpiration excessive (altérant le processus de iontophorèse) [62] expliquant en partie la faible sensibilité (24%) pour la détection des hypoglycémies < à 0,7g/L [76].

Ces données suggèrent que le seuil d'alerte de l'hypoglycémie doit être fixé très haut afin d'améliorer les performances du biographe dans la détection des hypoglycémies (sensibilité à 75% et spécificité à 90% pour un seuil de 1 g/L).

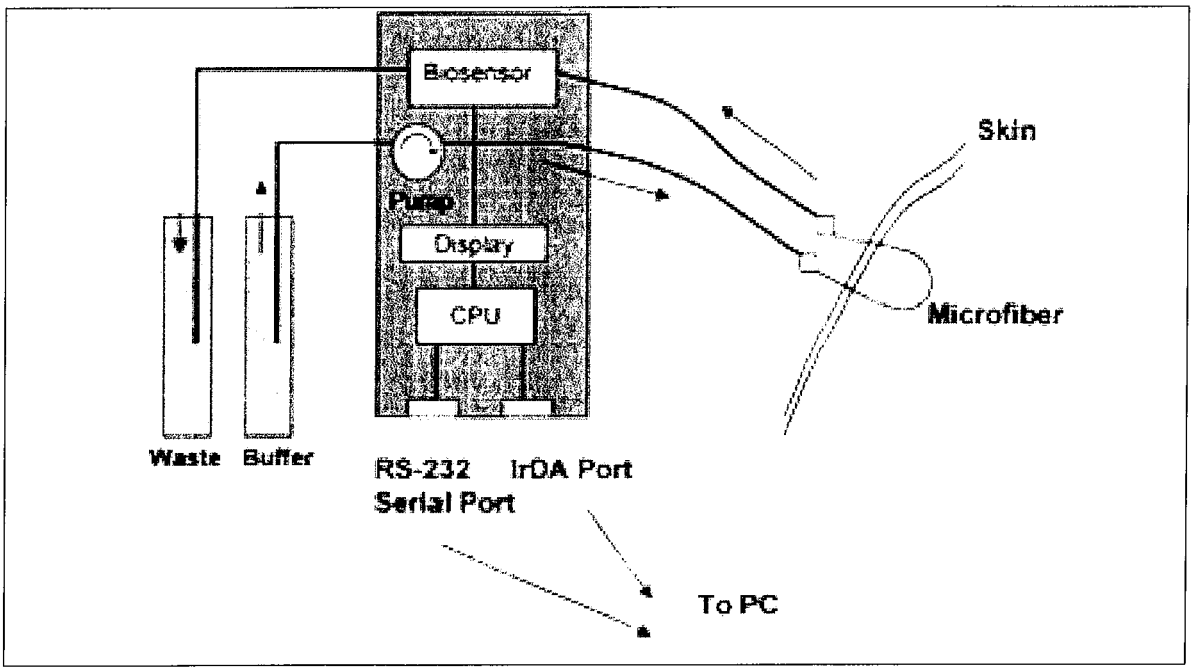
TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE PAR MICRODIALYSE : GLUCODAY

Cette méthode de mesure en continu du taux de glucose interstitiel a été développée par la firme italienne Menarini Diagnostics et mise sur le marché en 2001 sous le nom de Glucoday®. C'est le système que nous avons utilisé dans le cadre de notre travail de recherche exposé dans le chapitre IV.

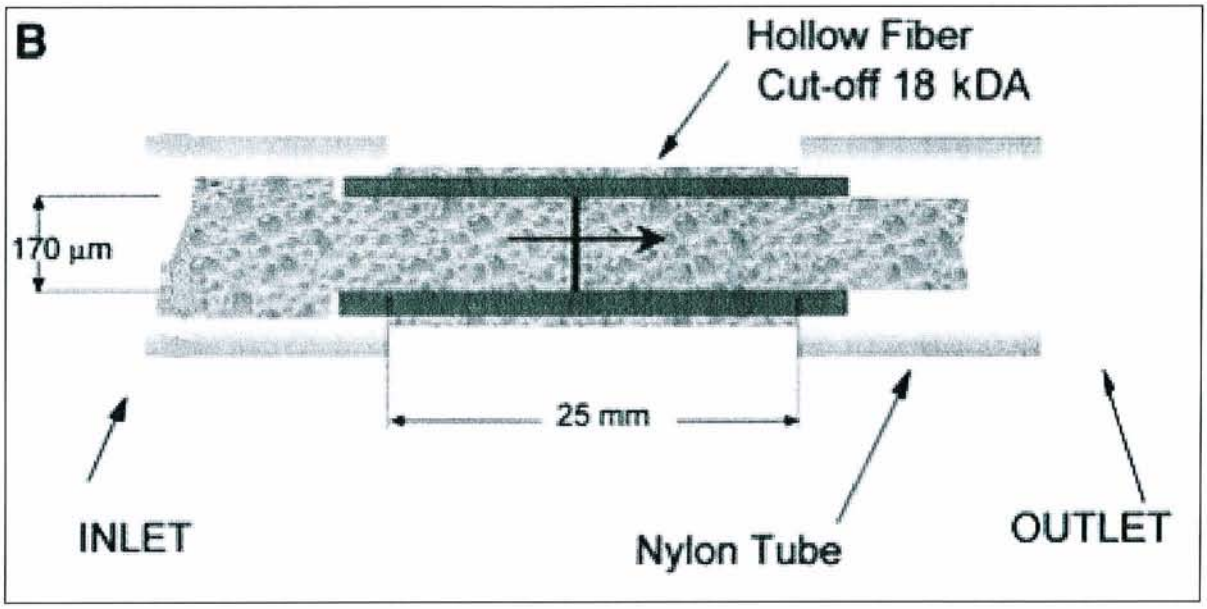
Description du système [85]

L'appareil Glucoday® pèse environ 250 grammes et se compose de :

- Une unité électrochimique centrale comportant une membrane enzymatique imprégnée de Glucose Oxydase, une électrode de platine, une électrode de chlorure d'argent et un sensor ampérométrique.
- Une poche en amont contenant une solution tampon (*buffer)* dont la concentration en glucose est prédéterminée.
- Une poche en aval contenant la solution de dialysat (*waste).*
- Une microfibre de dialyse mesurant 1 cm de longueur, comprenant une membrane de dialyse semi-perméable située à l'intérieur d'un cathéter à double lumière. Cette microfibre est insérée dans le tissu interstitiel sous-cutané de la région péri-ombilicale.
- Une pompe intégrée permettant la circulation continue de la solution au sein de cette microfibre.



- Représentation du système Glucoday® [84]



- Représentation de la fibre de microdialyse du système Glucoday® 84

- Appareil Glucoday® et mise en place de la fibre de microdialyse

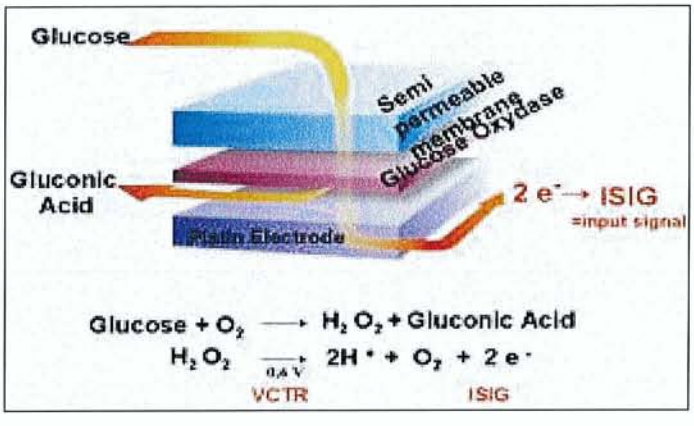
Principe de mesure [85]

Il s'agit d'une technique électro-enzymatique permettant la mesure en continu de la concentration de glucose dans le liquide interstitiel

Le glucose interstitiel diffuse au travers de la membrane semi-perméable de la microfibre jusqu'à l'obtention d'un état d'équilibre avec la concentration de glucose de la solution tampon.

Le glucose interstitiel ainsi extrait est alors transformé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène à la faveur d'une réaction catalysée par la Glucose Oxydase : Glucose + O2 → Acide Gluconique + H2O2

Le peroxyde d'hydrogène circule à travers la membrane et atteint l'électrode de platine où la différence de potentiel permet la dissociation du peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante: H2O2 → 2H+ + O2 + 2e-



Les 2 électrons ainsi libérés par chaque molécule de glucose oxydée provoquent une variation de courant de quelques nano ampères entre les électrodes de chlorure d'argent et de platine.

La variation de courant enregistrée au niveau du sensor ampérométrique étant proportionnelle à la concentration de glucose interstitiel, le logiciel assure alors la conversion du signal électrique en signal chimique afin de déterminer la concentration de glucose interstitiel.

Avantages et inconvénients

Ce système présente l'avantage de ne nécessiter, en théorie, qu'une seule calibration sur les 48 heures d'enregistrement, ce qui constitue un atout considérable par rapport aux autres appareils de détection. Cette calibration doit être effectuée 2 heures après l'installation de l'appareil, à partir d'une mesure de glycémie, idéalement veineuse.

L'entretien du système de microdialyse demeure par contre contraignant, comportant des solutions de maintenance, des solutions détergentes et de contrôle de perfusion…

De plus le coût de cet appareil est plus élevé que celui du CGMS, essentiellement du fait du surcoût lié à la cellule de mesure du glucose.

Résultats [85]

Le système Glucoday® délivre une mesure toutes les 3 minutes sur une période de 48 heures (durée de vie de la batterie). Il en résulte une fréquence de mesure de 20 par heure soit 480 par jour.

Les valeurs de glucose, ainsi mesurées sont visualisables avec un délai de moins de 2 minutes soit directement sur l'écran du boîtier portable, soit sur un écran d'ordinateur via un port infrarouge.

Le système est équipé d'une alarme (sonore ou vibration) en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Les possibilités de mesure sont largement compatibles avec l'utilisation clinique du Glucoday® puisqu'elles vont de 20-600 mg/dl (1,1-33,3 mmol).

Présentation des résultats

À l'issue de la période d'enregistrement, le logiciel mis au point par Menarini Diagnostics permet au patient et au médecin de prendre connaissance des résultats de la mesure en continu de glucose de manière rétrospective à l'aide de différents supports....

Courbe de mesure en continu du glucose sur 48 heures

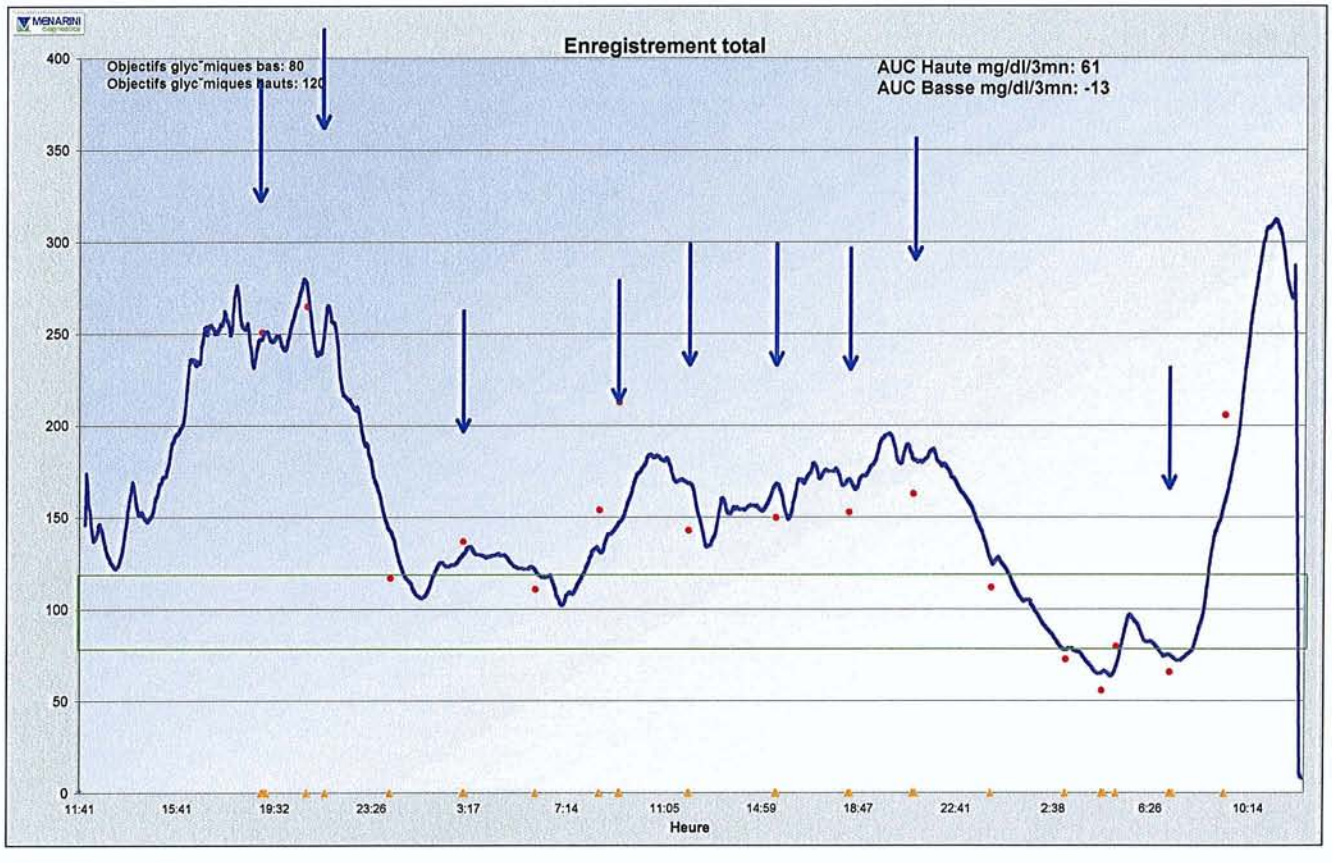


Fig 1 : Exemple de courbe de mesure en continu du glucose sur 48 heures.
À noter la possibilité de faire apparaître les valeurs des éventuels contrôles de glycémies capillaires (ici schématisés sous la forme de points rouges), des événements tels que repas, collations ou injections d'insuline (ici schématisées sous la forme de flèches) ou encore des seuils prédéfinis d'hypo ou d'hyperglycémies (ici schématisés sous la forme de lignes vertes).....

Courbe de mesure en continu du glucose par tranche de 24 heures

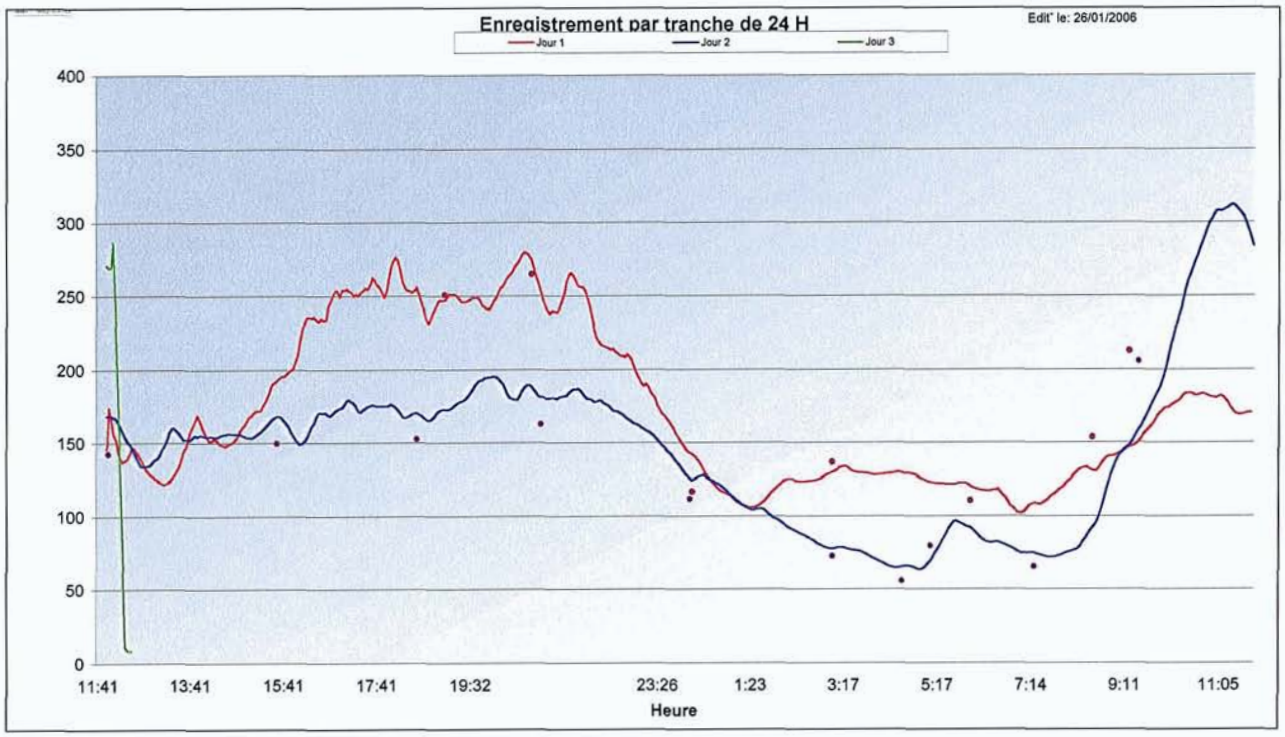
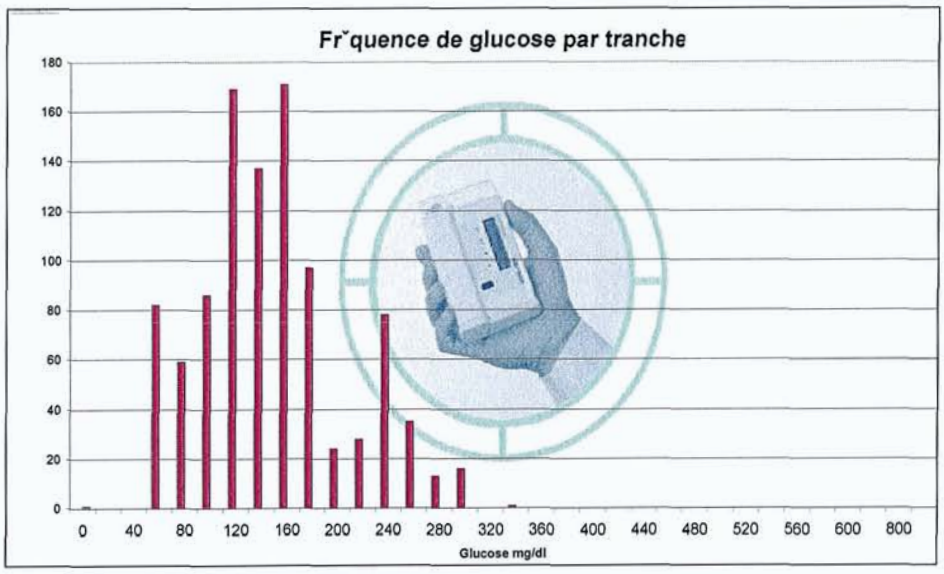
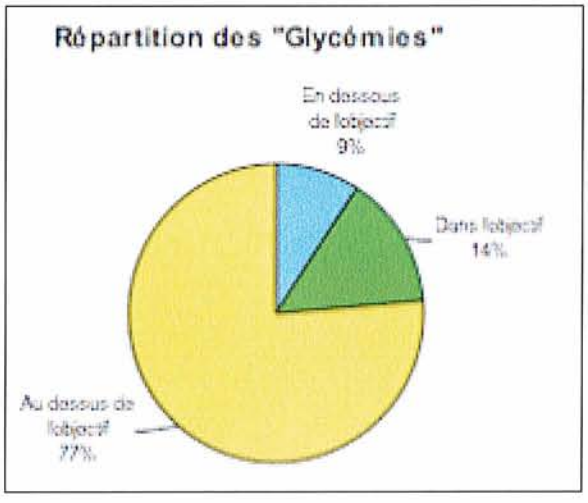


Fig 2 : Ce type de présentation des résultats peut s'avérer précieux pour comprendre les mécanismes et déterminer l'étiologie de certains déséquilibres glycémiques se répétant chez un même patient (phénomène de l'aube ou hyperglycémies au réveil secondaires à des épisodes d'hypoglycémies nocturnes par exemple…)

Diagramme de fréquence de glucose par tranche





OBJECTIFS	Temps (HH:mm)
Hypo < 50	9
En dessous de l'objectif	4.55:00
Dans l'objectif	7.25:00
Au dessus de l'objectif	38.45:00

Fig 3 et 4 : Présentation des résultats permettant une analyse rapide du temps passé en hypoglycémie, en normoglycémie et en hyperglycémie…

Présentation des indicateurs de variabilité glycémique

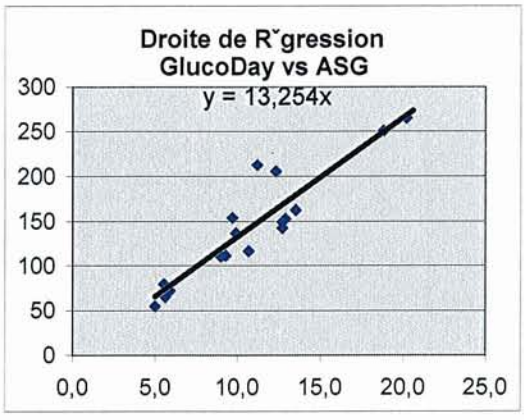
Index glycémiques	
AUC Haute mg/dl/3mn	61
AUC Basse mg/dl/3mn	-13
Indice M	88
LBGI	1,26
MAGE	121

Fig 5 : Indicateurs de variabilité glycémique : 86

- AUC Haute : Aire sous la courbe en situation d'hyperglycémie
- AUC Basse : Aire sous la courbe en situation d'hypoglycémie
- Indice M : Risque hypoglycémique
- LBGI : Low Blood Glucose Index
- MAGE : Mean Amplitude Glycaemic Excursion

Les modalités de calcul et l'intérêt spécifique de ces indicateurs de variabilité glycémique font l'objet d'un paragraphe spécifique pages 88 et 89…

Présentation des données de corrélation entre valeurs de glucose interstitiel et valeurs de glycémies capillaires



	ASG	GlucoDay
Nombre total de valeurs	17	1005
Moyenne	144	159
Ecart Type	62	59
Glucose Maximum	265	358
Glucose Minimum	56	8
Coefficient de corrélation	0,92	

Fig 7 : Les valeurs extrêmes, la moyenne et l'écart type des valeurs de glucose interstitiel enregistrées au cours de l'examen sont rapidement consultables.
Le clinicien devra également accorder une attention toute particulière à la confrontation des résultats de glucose interstitiel et de glycémies capillaires et notamment au coefficient de corrélation qui doit faire suspecter un dysfonctionnement du matériel s'il est inférieur à 0,8 (contrôler les courbes de pression et de batteries du système au cours de l'enregistrement…)

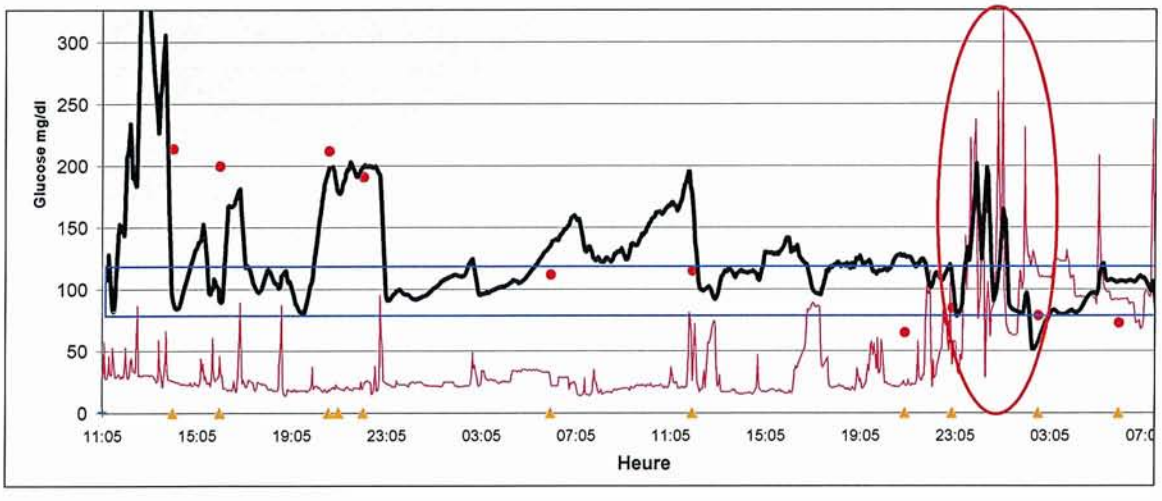


Fig 8 : Exemple d'épisode d'hyperpression (courbe de pression symbolisée en rose) responsable d'une hyperglycémie nocturne factice.

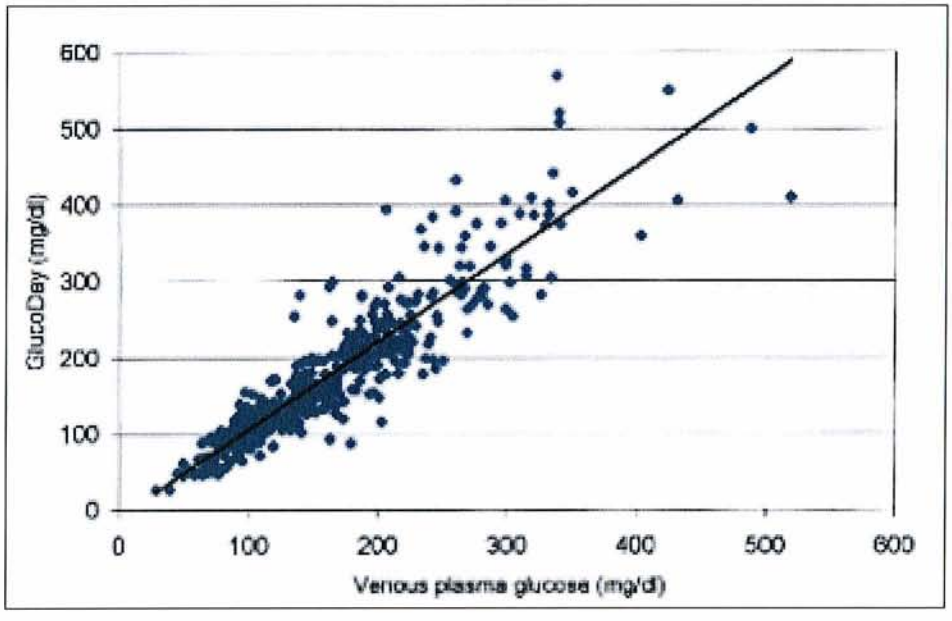
Présentation des résultats de glucose interstitiel, de glycémies capillaires et des événements sous forme de tableau

AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE / EVENEMENTS						
Date heure	Glucose Interstitiel Mg dL	Courant nA	Pression	Pile	Evenements	Glycémies Capillaires
23/1/2006 19:05:00	249	18,8	39,0	83	Echantillon sanguin	251
23/1/2006 19:10:00	254	19,2	37,0	83	**PREPRANDIALE 16+2U NOVO**	
23/1/2006 19:12:00	249	18,8	36,0	83	**Diner**	
23/1/2006 20:49:00	268	20,2	41,0	83	Echantillon sanguin	265
23/1/2006 21:30:00	273	20,6	53,0	82	**BASALE 28U LANTUS**	
24/1/2006 00:09:00	142	10,7	51,0	81	Echantillon sanguin	117
24/1/2006 03:06:00	131	9,9	43,0	81	Echantillon sanguin	137
24/1/2006 03:07:00	131	9,9	43,0	81	**Injections d'insuline + 1 U**	
24/1/2006 05:58:00	119	9,0	39,0	80	Echantillon sanguin	111
24/1/2006 08:30:00	129	9,7	59,0	79	Echantillon sanguin	154
24/1/2006 09:14:00	148	11,2	43,0	79	Echantillon sanguin	213
24/1/2006 09:15:00	148	11,2	43,0	79	**Injections d'insuline + 3 U**	
24/1/2006 12:00:00	168	12,7	43,0	78	Echantillon sanguin	143
24/1/2006 12:01:00	168	12,7	43,0	78	**Injections d'insuline + 1 U**	
24/1/2006 15:30:00	168	12,7	58,0	78	Echantillon sanguin	150
24/1/2006 15:31:00	168	12,7	58,0	78	**Injections d'insuline + 1 U**	
24/1/2006 18:25:00	171	12,9	45,0	77	Echantillon sanguin	153
24/1/2006 18:26:00	166	12,5	46,0	77	**Injections d'insuline + 1 U**	
24/1/2006 20:58:00	179	13,5	35,0	77	Echantillon sanguin	163
24/12/2006 21:30:00					**BASALE 28U LANTUS**	
24/1/2006 21:00:00	182	13,7	40,0	76	**Injection d'insuline +2U**	
25/1/2006 00:04:00	123	9,3	33,0	76	Echantillon sanguin	112
25/1/2006 03:02:00	78	5,9	47,0	76	Echantillon sanguin	73
25/1/2006 04:30:00	66	5,0	79,0	75	Echantillon sanguin	56
25/1/2006 04:32:00	68	5,1	61,0	75	**10 G glucides**	
25/1/2006 05:00:00	73	5,5	68,0	75	Echantillon sanguin	80
25/1/2006 07:08:00	74	5,6	53,0	75	Echantillon sanguin	66
25/1/2006 07:10:00	74	5,6	53,0	75	**PREPRANDIALE 18U NOVO**	
25/1/2006 07:12:00	73	5,5	57,0	75	**Petit déjeuner**	
25/1/2006 09:14:00	163	12,3	45,0	75	Echantillon sanguin	206

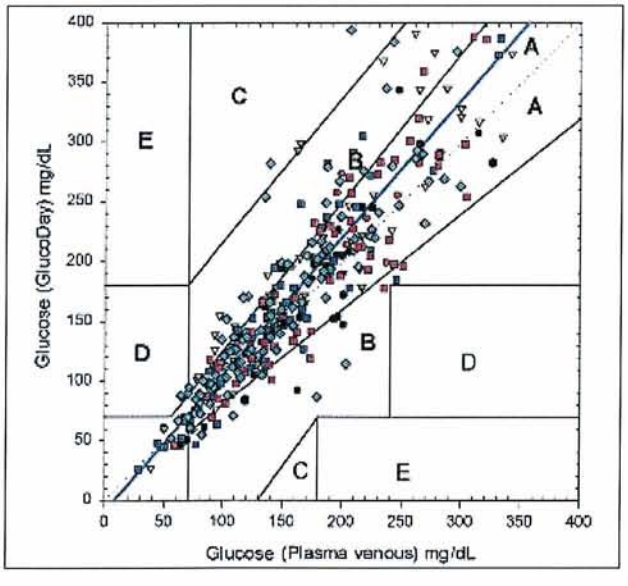
Fiabilité du système Glucoday®

Son évaluation a fait l'objet d'une étude multicentrique publiée en 2002 [84] portant sur 70 patients diabétiques de type 1 et 2 et permettant de confronter les résultats des glycémies veineuses (9 mesures sur 24 heures) aux résultats fournis par le Glucoday® (480 mesures sur les mêmes 24 heures) après un seul point de calibration.

La corrélation entre les 2 méthodes de mesure s'est avérée tout à fait satisfaisante puisque le coefficient de corrélation *r* s'élève à 0,9 :



Selon la méthode de la grille d'erreurs de *Clarke,* 97% des couples de valeurs se situaient dans les zones cliniquement acceptables A et B tandis que seulement 3 % d'entre eux se situaient dans la zone C :



La fiabilité du Glucoday® en situation de stress aigu semble similaire puisqu'une équipe belge de soins intensifs [87] a objectivé en 2006 un coefficient de corrélation *r* entre valeurs Glucoday et glycémies artérielles à 0,85. Là encore 97% des couples de valeurs se situaient dans les zones cliniquement acceptables A et B de la grille de *Clarke.* L'emploi d'une technique de mesure en continu du glucose peut ainsi s'avérer précieux dans le management d'insulinothérapies intensives.

La fiabilité du système Glucoday a également été comparée à celle du CGMS à l'occasion d'une étude publiée en 2005 [88]. L'analyse a révélé un écart absolu moyen entre valeurs de glucose interstitiel et capillaire satisfaisant et comparable pour les 2 techniques (15 % pour le CGMS et 13,6 % pour le Glucoday (p=0,013)).
Si la moindre précision du Glucoday dans les zones basses de la glycémie est confirmée dans ce travail (majoration de l'écart absolu moyen de 13,6 à 17,3 %), le phénomène semble encore plus prononcé pour le CGMS (majoration de 15 à 24,1 %).

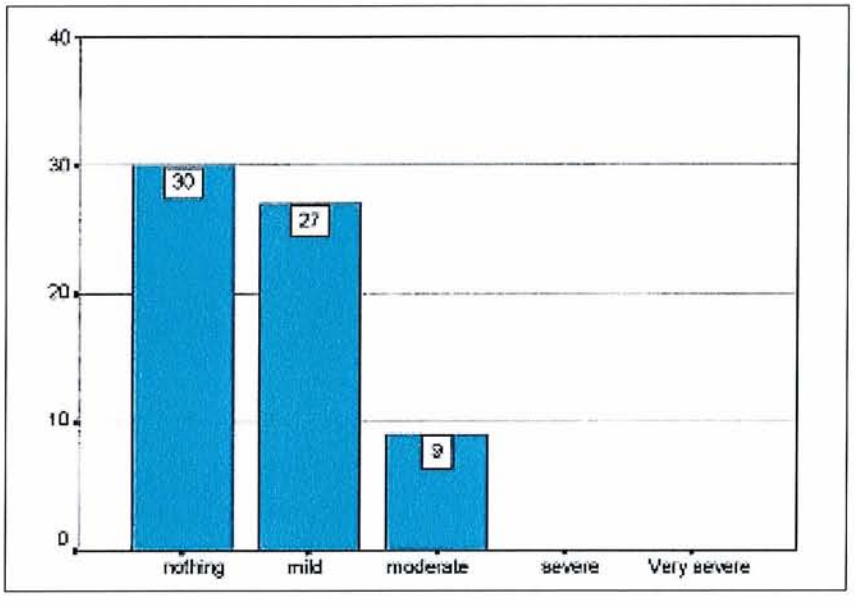
L'équipe de *Rossetti P* a analysé les résultats fournis par le Glucoday au cours d'hypoglycémies insulino-induites chez des patients non diabétiques. [89].
Comme vu ci-dessus, la précision s'altère quelque peu lorsque la glycémie baisse, en particulier lors des phases dynamiques de l'épisode hypoglycémique (phase initiale de décroissance glycémique puis phase de correction avec retour en euglycémie). De même le Glucoday détecte le nadir glycémique après un délai significativement plus long que la surveillance glycémique rapprochée (90 +/- 5 mn vs 72,5 +/- 9 mn $p < 0,05$)
Néanmoins la valeur du nadir glycémique, le temps passé en hypoglycémie, la pente de décroissance et de correction de la glycémie objectivés par les 2 techniques (Glucoday vs glycémies) n'étaient pas significativement différents.

Plus récemment encore en Mars 2008 une équipe américaine a conforté l'intérêt clinique du Glucoday dans les zones basses de la glycémie puisque 96,2 % des valeurs objectivées par le système lors d'hypoglycémie insulino-induite persistaient dans les zones A et B de la grille d'erreur de *Clarke.* [90]

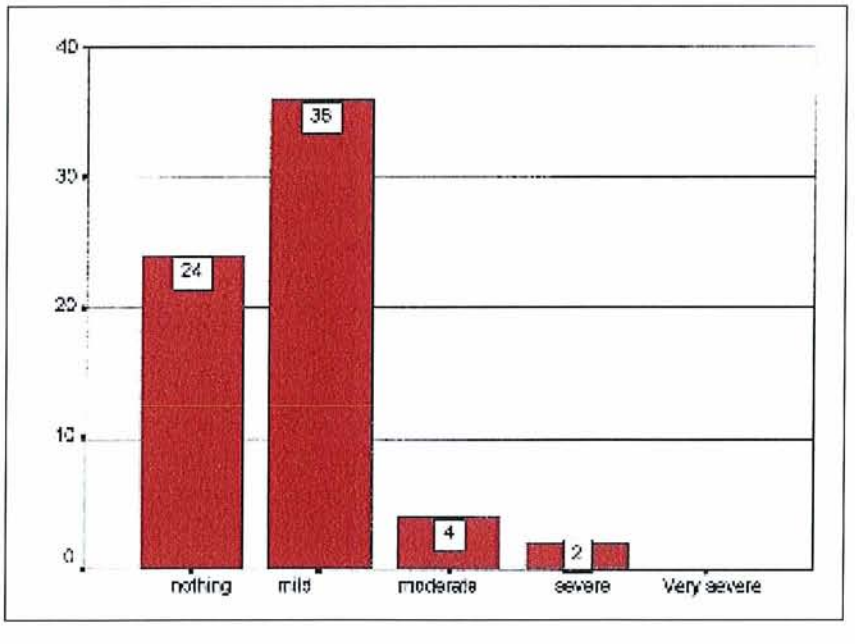
Acceptabilité et Tolérance du système Glucoday®

Elle a été évaluée à l'occasion de l'étude multicentrique portant sur 70 patients diabétiques de type 1 et 2 [84].

La douleur engendrée par l'insertion de la fibre de microdialyse est nulle ou faible pour la grande majorité des 66 patients interrogés :



De même l'inconfort engendré par le port du Glucoday® au cours de la période d'enregistrement est nul ou faible pour la grande majorité des patients interrogés :

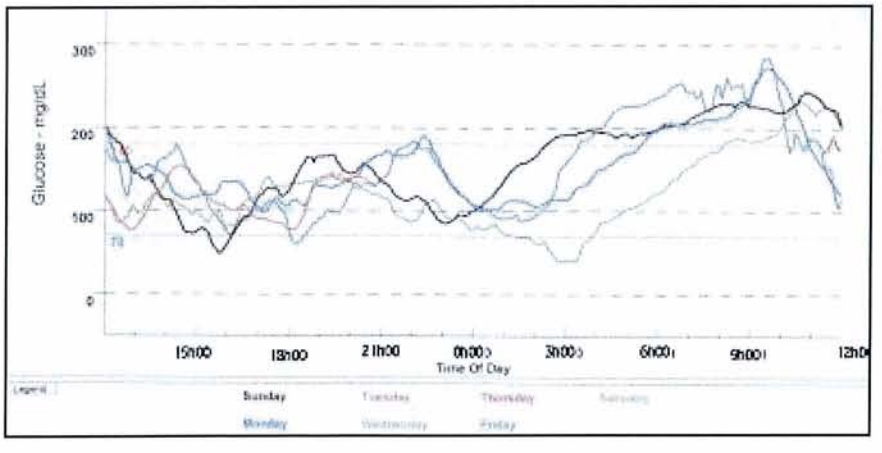


TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE : CGMS

Le CGMS (Continuous Glucose Monitoring System), commercialisé depuis 1999 [64] par Medtronic-Minimed et approuvé par la FDA (Food and Drug Administration), constitue actuellement le système le plus utilisé.

Il s'agit d'une technique de mesure électro-enzymatique de la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. Le capteur biocompatible est directement implanté dans le tissu sous-cutané abdominal à l'aide d'une aiguille guide pour une durée de 72 heures au cours desquelles le signal est transmis en continu via un câble vers le moniteur qui stocke ces informations.

La calibration du système nécessite la réalisation d'au moins 4 glycémies capillaires par jour d'enregistrement afin d'établir une droite de corrélation entre le courant enregistré et les glycémies « références » et ainsi déterminer la sensibilité in vivo du capteur. Ce n'est qu'après cette étape indispensable de calibration que le logiciel assurera rétrospectivement la conversion des données ampérométriques en une estimation de la glycémie.
Ainsi le CGMS permet la réalisation de 288 mesures quotidiennes (une mesure toutes les 5 minutes) sur une durée totale de 3 jours avec une précision satisfaisante pour des concentrations de glucose comprises entre 40 et 400 mg/dl.
Les résultats sont rendus à l'issue de l'enregistrement sous forme de tableaux récapitulatifs (valeurs et événements) et de courbes permettant une analyse rétrospective des fluctuations glycémiques :



Cette méthode permet donc d'utiliser le système comme holter glycémique mais non comme un outil de mesure en temps réel de la glycémie (absence de détection et de système d'alarme lors d'hypo ou d'hyperglycémie).

Plusieurs études 65 et 66 ont confirmé la fiabilité du CGMS en pratique clinique en objectivant des coefficients de corrélation (entre l'estimation de concentration de glucose fournie par le CGMS et les résultats des glycémies capillaires) compris entre 0,87 et 0,92.

Cette corrélation satisfaisante mais imparfaite semble essentiellement liée à une légère sous estimation des concentrations de glucose par le CGMS (différence moyenne = -12 mg/dL) 67, d'autant plus marquée qu'on s'éloigne des valeurs normoglycémiques (< à 0,6 g/L ou > à 1,5 g/L) 68 et 69

Dans l'étude publiée en 2003 par l'équipe du *Pr Guerci*, 98.9 % des 692 mesures effectuées avec le capteur et confrontées aux contrôles de glycémie capillaire se situaient dans les zones A et B « cliniquement acceptables » du diagramme de *Clarke*, les autres mesures situées en zone C et D étant cliniquement discordantes donc susceptibles d'engendrer des attitudes thérapeutiques erronées.67

La reproductibilité du CGMS a été étudiée chez des patients ayant porté simultanément 2 capteurs et les résultats se sont avérés satisfaisants dans la mesure où le coefficient de variation entre les 2 capteurs n'excédait pas 8,25% sur 6666 couples de valeurs 67 .

Néanmoins une seconde étude rapporte dans les mêmes conditions une variabilité supérieure à 50 % pour 7 % des couples de mesures et ceci malgré un coefficient de corrélation globale de 0,84 entre les 2 capteurs 69

Ces résultats incitent donc à la prudence concernant l'interprétation des données du CGMS qui doit être considéré comme un outil précieux pour évaluer les « tendances glycémiques » au cours du temps mais ne permettant pas de garantir l'exactitude d'une mesure à un instant t donné.

TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE : LE GUARDIAN REAL-TIME

Développé lui aussi par la firme Medtronic-Minimed et approuvé par la FDA en 2005, le Guardian RT constitue une « version améliorée » du CGMS.

Si son fonctionnement repose sur le même principe électrochimique que le CGMS, le Guardian présente en effet des avantages par rapport à ce dernier :

- Affichage en temps réel des résultats de glucose interstitiel sur le moniteur, présentés sous forme de valeurs numériques (1 valeur toutes les 5 minutes) mais aussi de courbe retraçant l'évolution glycémique récente. (Fig 3)
- Affichage en temps réel d'indicateurs de la « dynamique glycémique » actuelle (une ou plusieurs flèches vers le haut ou le bas selon la rapidité de l'ascension ou de la baisse de la glycémie…), permettant au patient d'anticiper une éventuelle hyper ou hypoglycémie et ainsi de la prévenir.(Fig 3)
- Alarmes (sonore et/ou vibration) en cas de franchissement des seuils d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie préalablement enregistrés par le patient.
- Connexion radiofréquence entre le couple capteur-transmetteur et le moniteur améliorant le confort d'utilisation. (Fig 1 et 2)
- Capacité de stockage des résultats de 21 jours avant transfert sur ordinateur pour une présentation adaptée à l'analyse rétrospective des résultats.
- Une calibration par 12 heures contre une par 6 heures avec le CGMS.
-

Fig 1

Fig 2

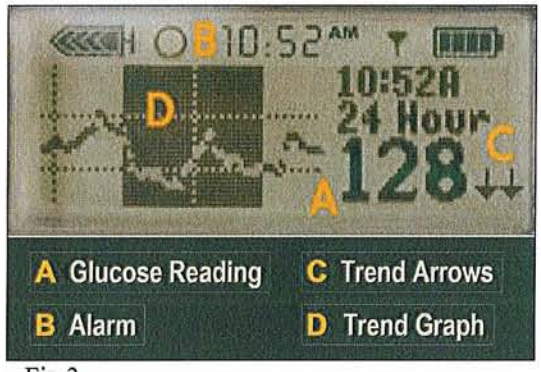


Fig 3

Le Guardian RT apparaît donc comme le système le plus abouti car permettant au patient une prise de connaissance prospective de ses niveaux de glucose interstitiel et ainsi une adaptation dynamique et réactive de son insulinothérapie.

La fiabilité du Guardian RT est tout à fait satisfaisante dans la mesure où 95,4 % des valeurs fournies par celui-ci étaient situées dans les zones A et B de la grille d'erreur de *Clarke* (coefficient de corrélation à 0,88) lors d'une étude

multicentrique portant sur 91 patients insulinotraités comparant les résultats du Guardian RT à ceux de l'autosurveillance glycémique standard. [100].
Dans cette même étude les patients ayant bénéficié du Guardian RT ont passé significativement (p<0,001) moins de temps (- 21%) en hypoglycémie (< 0,55 g/L) et moins de temps (- 23%) en hyperglycémie (> 2,4 g/L) que les patients appartenant au groupe contrôle. De même la fréquence des hypoglycémies nocturnes (< 55 g/L) est significativement (p < 0,001) diminuée (- 38 %) dans le groupe Guardian.

Une étude multicentrique [101] contrôlée et randomisée publiée en 2006 portant sur 81 enfants et 81 adultes diabétiques de type 1 a confirmé l'amélioration de l'équilibre métabolique (HbA1c) dans le groupe bénéficiant du Guardian RT en continu par rapport au groupe bénéficiant du Guardian RT en discontinu (3 jours toutes les 2 semaines) et au groupe contrôle (glycémies capillaires uniquement).

Le système Paradigm Real Time

Validé par la FDA en Avril 2006, il permet désormais de visualiser les résultats de surveillance en continu du glucose interstitiel directement sur l'écran de la pompe Paradigm.

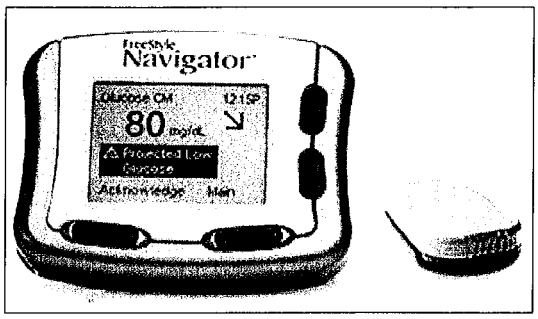
Cela permet donc de coupler au sein d'un même appareil un dispositif de mesure en continu du glucose et une pompe délivrant l'insuline par voie sous-cutanée. Le Paradigm Real Time représente certainement une étape majeure dans le développement d'un système d'administration d'insuline "en boucle fermée"...

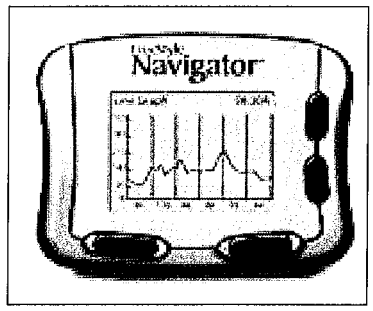
Mastrototaro a publié en octobre 2006 de premiers résultats encourageants. En effet 20 diabétiques type 1 volontaires ont ainsi bénéficié de ce système pendant plusieurs mois (durée moyenne d'utilisation = 317 jours) et ont vu leur HbA1c diminuer en moyenne de 1.1 % [112]

Plusieurs études multicentriques avec groupe contrôle sont désormais en cours (notamment en France) et leurs résultats sont attendus avec impatience...

TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE : FREESTYLE NAVIGATOR

Conçu par la firme Abbott et approuvé par la FDA en Mars 2008, le FreeStyle Navigator partage le mode de fonctionnement et la plupart des atouts du Guardian RT développés ci-dessus....





Précisons cependant qu'il a l'avantage de délivrer une valeur de glycémie toutes les minutes (vs 5 minutes pour le Guardian RT), que la capacité de stockage des informations atteint ici 60 jours (vs 21 jours pour le Guardian RT) et que le capteur doit être changé tous les 5 jours (vs tous les 3 jours avec le Guardian RT). Notons également que le Navigator dispose d'un lecteur de glycémie capillaire intégré permettant une calibration directe sans avoir recours à un lecteur distinct (calibrations nécessaires à 10, 12, 24 et 72 heures.)

La fiabilité de ce système est satisfaisante dans la mesure ou 98,4 % des valeurs fournies s'inscrivent dans les zones A et B de la grille d'erreur de *Clarke* lorsqu'on les compare aux résultats de glycémies veineuses (étude multicentrique portant sur 58 patients diabétiques de type 1) [102].

Buckingham a publié en 2007 une étude au cours de laquelle le port quotidien du Freestyle Navigator par 30 diabétiques insulinotraités par pompe externe pendant 13 semaines a permis d'améliorer l'équilibre métabolique avec une réduction significative de l'HbA1c (de 7,1 % à 6,8 % p=0,02) et une augmentation du temps passé dans les objectifs glycémiques (de 52 à 60 % p= 0,01).[103]

TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE : DEXCOM STS

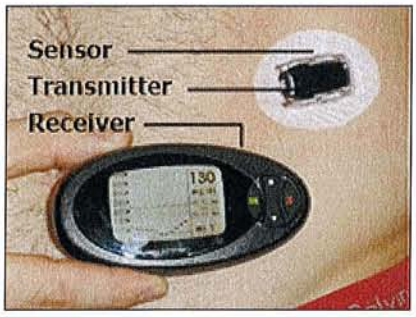
Ce système développé par la firme Dexcom a été approuvé par la FDA en 2006.

Le capteur miniaturisé s'implante facilement dans le tissu sous cutané abdominal et permet alors la mesure de la concentration du glucose interstitiel par technique électro enzymatique au rythme d'une mesure toutes les 30 secondes dont la moyenne est transférée toutes les 5 minutes par télémétrie à un lecteur externe pendant 72 heures. Une calibration est nécessaire 2 heures après l'insertion du capteur puis toutes les 12 heures.

Les résultats fournis par cet appareil sont prometteurs puisque la corrélation avec les glycémies capillaires est satisfaisante (coefficient de corrélation = 0,88 et 95.4 % des couples de valeurs situés dans les zones cliniquement acceptables de la grille de Clarke).[80]

Un des intérêts de ce système réside dans la possibilité qu'il offre au patient et au médecin de disposer en temps réel des résultats de concentration de glucose interstitiel avec possibilité d'alarmes en cas d'hypo et d'hyperglycémie.
De plus il génère des courbes retraçant l'évolution glycémique au cours des heures précédentes (1, 3 ou 9 heures de recul) et permet ainsi une évaluation et un contrôle dynamique du profil glycémique.

Ainsi l'utilisation ambulatoire de ce capteur pendant 72 heures a permis une réduction combinée du temps passé en hyperglycémie (-23 %) et en hypoglycémie (-21 %) [80].



TECHNIQUE ELECTROCHIMIQUE : SCGM1

Le SCGM1 (Subcutaneous Continuous Glucose Monitoring), développé par la firme Roche Diagnostics, associe un cathéter de perfusion de microdialyse et un capteur externe de détection électrochimique du glucose.

Il permet un enregistrement continu sur une période prolongée (jusqu'à 120 heures) de la concentration de glucose interstitiel après une seule calibration initiale mais avec un délai d'extraction et d'analyse du dialysat d'une trentaine de minutes ce qui constitue un frein à son utilisation en temps réel.

La corrélation des résultats fournis par le SCGM1 avec les glycémies capillaires apparaît satisfaisante malgré une sous-évaluation de celles-ci de l'ordre de 6 %. [79]

TABLEAU RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DES PRINCIPAUX CAPTEURS DE GLUCOSE NON OU PEU INVASIFS:

	GLUCO WATCH	**GLUCODAY**	**CGMS**	**GUARDIAN**	**NAVIGATOR**	**DEXCOM STS**
DUREE ENREGISTREMENT	12 heures	2 jours	3 jours	3 jours	5 jours	3 jours
NOMBRE DE CALIBRATIONS	1 / 12 heures	1 / 2 jours	12 / 3jours	6 / 3 jours	4 / 5 jours	6 / 3 jours
FREQUENCE DE MESURE	1 / 10mn	1 / 3mn	1 / 5 mn	1 / 5 mn	1 / 1 mn	1 / 5 mn
CONSULTATION DES RESULTATS	En temps réel	Rétrospective ou en temps réel	Rétrospective	En temps réel	En temps réel	En temps réel
ALARMES	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
COEFFICIENT DE CORELATION *	0.9	0.9	0.87–0.92	0.88	0.84	0.88
ZONES A ET B DE LA GRILLE D'ERREUR DE CLARKE *	96.6 %	97 %	98.9 %	95.4 %	98.4 %	95.4 %

* comparaison avec résultats de glycémies capillaires

ETUDE COMPARATIVE DE LA PRECISION DES CAPTEURS DE GLUCOSE « REAL TIME » LES PLUS UTILISES : GUARDIAN – NAVIGATOR – GLUCODAY – DEXCOM STS

Cette étude publiée en juin 2008 [117] a comparé la précision de ces 4 capteurs en situation de normo puis d'hypoglycémie au cours d'un clamp hyper insulinémique réalisé chez 34 patients diabétiques de type 1.

Les résultats ainsi obtenus par les différents capteurs ont fait l'objet d'une analyse à l'aide du diagramme de Clarke-Kovatchev modifié (Continuous Glucose Error grid Analysis ou CG-EA). [116]

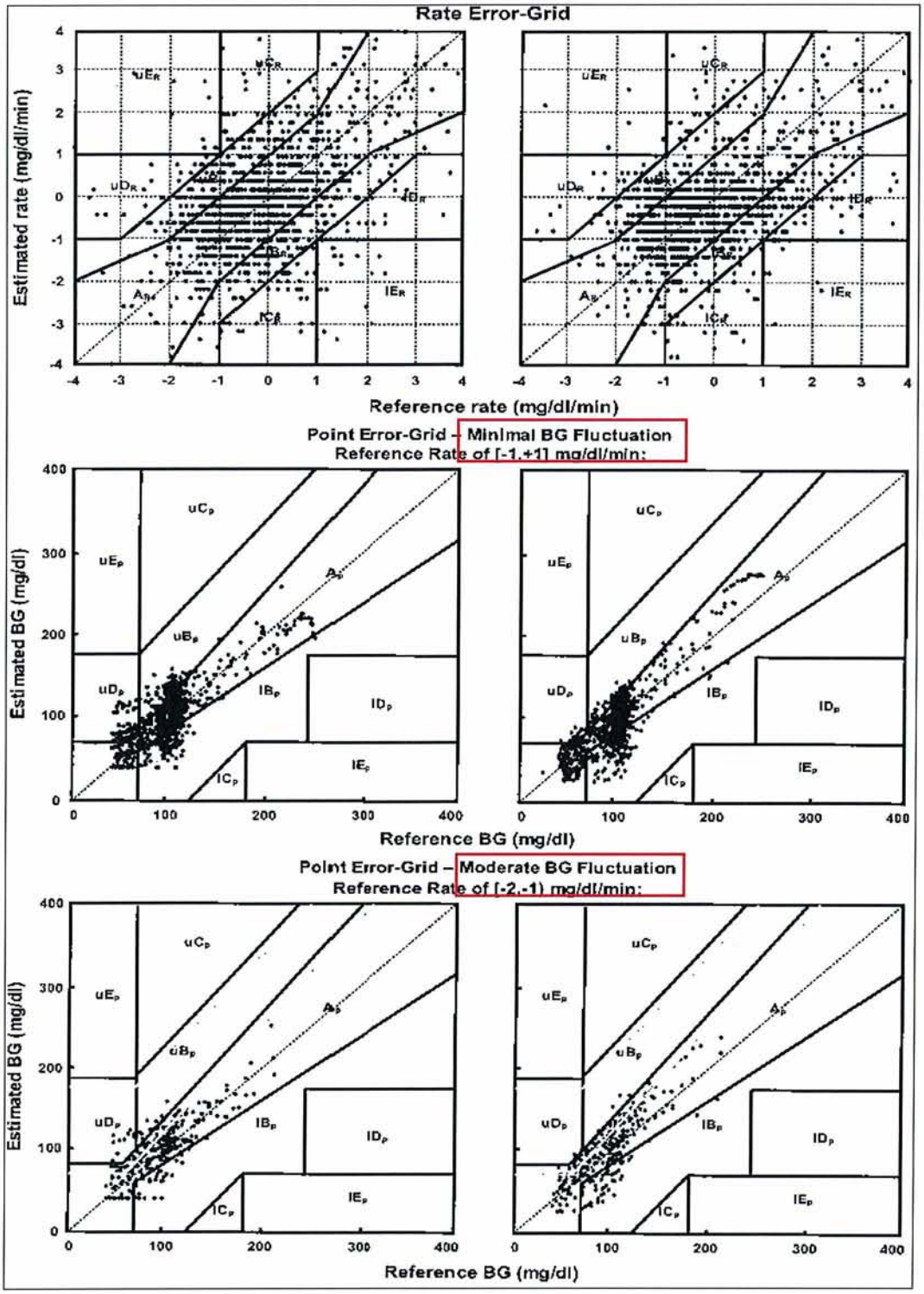
Il s'agit d'une méthode d'évaluation des performances des capteurs de glucose tenant compte bien entendu de la précision de la mesure par rapport à la méthode de référence (glycémie veineuse), mais aussi du délai physiologique entre mesures dans le compartiment sanguin et interstitiel (environ 5 à 7 minutes) et des caractéristiques dynamiques des fluctuations glycémiques.

Ce diagramme (présenté page suivante) utilise en effet les mêmes zones de précision que la grille d'erreur de clarke standard (à savoir par ordre de précision décroissante les zones A, B, C, D et E) mais en adaptant les valeurs seuils définissant ces zones en fonction du sens et de la vitesse de fluctuation du taux de glucose.

Le tableau suivant présente les pourcentages de résultats cliniquement acceptables (zone A et B du diagramme CG-EA) obtenus par les différents capteurs en situation de normoglycémie (1g/L) et d'hypoglycémie (0.45 g/L) :

		GUARDIAN	DEXCOM	NAVIGATOR	GLUCODAY
CG-EA Zones A + B	**NORMOGLYCEMIE**	98.9 %	98.3 %	98.6 %	95.5 %
	HYPOGLYCEMIE	84.4 %	Donnée manquante	97 %	96.2 %

Ainsi la précision des 4 capteurs testés est similaire en situation de normoglycémie mais le Freestyle Navigator et le Glucoday semblent plus fiables en situation d'hypoglycémie.


Rate Error-Grid
Estimated rate (mg/dl/min)
Reference rate (mg/dl/min)
Point Error-Grid – Minimal BG Fluctuation
Reference Rate of [-1,+1] mg/dl/min:
Estimated BG (mg/dl)
Reference BG (mg/dl)
Point Error-Grid – Moderate BG Fluctuation
Reference Rate of [-2,-1] mg/dl/min:
Estimated BG (mg/dl)
Reference BG (mg/dl)

VI. CAPTEURS DE GLUCOSE INVASIFS

CAPTEUR INTRAVEINEUX ET PANCREAS ARTIFICIEL :

Ce procédé novateur développé par la firme Medtronic-Minimed relève toujours de l'essai thérapeutique. Il a pour finalité d'aboutir à un système en boucle fermée appelé « pancréas artificiel » en associant un capteur intravasculaire et une pompe à insuline implantable munie d'un logiciel permettant la délivrance automatique de l'insuline selon les glycémies ainsi mesurées en continu...

Le capteur intraveineux de longue durée (LTSS : Long Term Sensor System) est placé dans la veine cave supérieure après cathétérisme de la veine jugulaire et assure la mesure continue de la glycémie (une mesure par minute) par méthode électro-enzymatique (glucose-oxydase).
Un câble sous-cutané permet la transmission de ces informations à la pompe implantée délivrant l'insuline en continu par voie intra péritonéale.

Plusieurs travaux [81 et 82] ont conclu à une bonne corrélation entre les résultats fournis par le LTSS et les glycémies capillaires (coefficient de corrélation > à 0,8 avec 96 % des couples de valeur dans les zones A et B cliniquement acceptables de la grille d'erreur de Clarke).

Les premiers essais en « boucle fermée » sur 48 heures [83] ont objectivé un contrôle glycémique plus performant avec cette technique que lorsque les débits et bolus d'insuline délivrés par la pompe sont ajustés en fonction des glycémies capillaires (réduction des excursions hyperglycémiques comme des épisodes hypoglycémiques).

Si ce système présente l'avantage d'améliorer la qualité de vie des patients (en les libérant des contrôles de glycémies capillaires et des injections d'insuline) tout en améliorant l'équilibre métabolique, certains inconvénients constituent encore un frein à son développement :

- Implantation chirurgicale
- Risques de thrombose et d'infection liés à la position intravasculaire prolongée du capteur.
- Dépôts protéiques et plaquettaires au contact du capteur pouvant altérer sa fiabilité à long terme.
- Délai de mesure et de transfert des glycémies ne permettant pas d'appréhender la phase précoce de l'insulinosécrétion post-prandiale (nécessité d'anticiper l'excursion post-prandiale avec une dose starter).
- Coût élevé.

VII. INTERETS ET INDICATIONS DES CAPTEURS DE GLUCOSE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE INSULINO-TRAITE

DETECTION DES HYPOGLYCEMIES NON RESSENTIES

Si elle permet un meilleur contrôle métabolique, l'insulinothérapie intensifiée a pour corollaire une majoration du risque d'hypoglycémie (multiplié par 3 selon le DCCT 91). Certains de ces épisodes peuvent passer inaperçus pour 2 raisons, potentiellement associées :

- Soit du fait d'une détérioration de la détection des signes cliniques annonciateurs d'hypoglycémie en rapport avec une altération du système de contre-régulation hormonale et un abaissement progressif du seuil de reconnaissance cérébrale de la glucopénie (ces phénomènes étant eux-mêmes favorisés par la répétition des hypoglycémies d'où la constitution d'un véritable cercle vicieux...)
- soit parce qu'ils surviennent en période nocturne (environ la moitié des épisodes hypoglycémiques sévères ont lieu au cours du sommeil selon le DCCT 91) et échappent ainsi à l'autosurveillance glycémique.

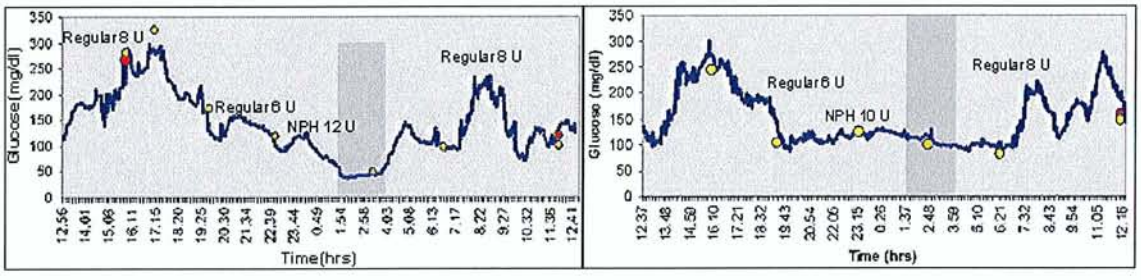
De nombreuses études suggèrent que ces hypoglycémies non ressenties pourraient ainsi atteindre la majorité de nos patients (enfants ou adultes, diabétiques de type 1 ou 2) :

Ludvigsson a ainsi analysé les courbes de mesure en continu du glucose de 27 enfants diabétiques de type 1 âgés de 5 à 19 ans et les résultats parlent d'eux-mêmes : 26 d'entre eux ont présenté des épisodes hypoglycémiques asymptomatiques diurnes (durée moyenne 58 +- 29 mn / jour) et les 27 enfants ont présenté au moins un épisode nocturne (durée moyenne 132 +- 81 mn / nuit) 107

De même, *Chico* a analysé les courbes de mesure continu du glucose de 70 adultes diabétiques insulinotraités (40 type 1 et 30 type 2) et a ainsi détecté des hypoglycémies asymptomatiques chez 62.5 % des patients DT1 et 46.6 % des DT2. Précisons que 73.7 % de ces épisodes étaient nocturnes. 92

Les publications confirmant l'intérêt des capteurs de glucose pour objectiver ces hypoglycémies sont nombreuses 93, 94....

Le Holter Glycémique occupe donc une place de choix pour le diagnostic de ces hypoglycémies (dont l'horaire, la fréquence et la durée pourront être précisés) et permet le cas échéant une adaptation thérapeutique orientée afin d'en diminuer la fréquence, comme le montre le cas clinique suivant :



Un épisode d'hypoglycémie asymptomatique prolongé (pendant plus de 150 minutes) a été détecté durant la première nuit par le GlucoDay® (courbe de gauche). Le jour suivant, après une légère réduction du dosage de NPH et une collation à l'heure du coucher, l'hypoglycémie pendant la nuit a été évitée (courbe de droite).

L'étude de *Yogev* en est une illustration : 16 femmes enceintes (présentant un diabète de type 1 ou un diabète gestationnel) ont bénéficié d'une mesure continue de la glycémie révélant des hypoglycémies asymptomatiques nocturnes chez 7 d'entre elles. L'analyse de ces courbes de glycémie a permis d'adapter le traitement par insuline de ces patientes et ainsi de ne retrouver la persistance de tels épisodes que chez une seule femme lors de l'enregistrement CGMS ultérieur. [111].

Enfin la mise en évidence d'un éventuel rebond post-hypoglycémique (effet Somogyi) peut permettre d'expliquer certains résultats déconcertants pour le patient et le clinicien si l'hypoglycémie est passée inaperçue…

DETECTION DES EPISODES HYPERGLYCEMIQUES

Excursions glycémiques post-prandiales :

Le holter glycémique permet de mieux appréhender les excursions glycémiques post-prandiales que l'autosurveillance glycémique en offrant des informations concernant leur délai d'apparition, leur durée et leur amplitude.
Cette analyse et les adaptations thérapeutiques qui en résultent peuvent s'avérer précieuses pour améliorer l'équilibre des patients au diabète instable, d'autant plus que l'hyperglycémie post-prandiale semble particulièrement délétère sur le plan des complications vasculaires via le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale qu'elle engendre [25].

Phénomènes de l'aube :

Survenant en seconde partie de nuit (entre 3 et 8 heures du matin généralement), ce phénomène correspond à une élévation de la glycémie favorisée par les cycles nycthéméraux de la GH et du cortisol qui stimulent alors, de manière plus prononcée, la production hépatique de glucose.
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…
La mise en évidence d'un tel phénomène par le Holter Glycémique permet une adaptation orientée du traitement afin de couvrir de manière optimale la nuit (majoration sans crainte de la dose d'insuline du soir ou décalage de son injection au coucher voire mise sous pompe à insuline avec un débit de base plus élevé en fin de nuit…)

EVALUATION DE L'INSTABILITE GLYCEMIQUE

Le diabétologue est régulièrement confronté à la prise en charge de diabètes instables avec fluctuations glycémiques non reproductibles d'un jour à l'autre…
Les causes de cette forte variabilité glycémique sont généralement multiples :

- métaboliques avec carence insulinique et anomalies de la sécrétion du glucagon.
- thérapeutiques avec insulinothérapie mal conduite (pharmacocinétique inappropriée, mauvaise adaptation des doses, technique d'injection inadéquate…) ou erreurs diététiques….
- ou encore en rapport avec une activité physique irrégulière et non intégrée dans le calcul des doses d'insuline…..

Des outils spécifiques de mesure ont été élaborés afin d'évaluer cette instabilité glycémique [86 et 95]:

- variabilité intra-journalière : indice MAGE : Mean Amplitude Glycaemic Excursion :

il s'obtient simplement, sur des points glycémiques consécutifs, en calculant la moyenne arithmétique des montées et descentes glycémiques, en excluant cependant les fluctuations glycémiques inférieures à une déviation standard, de façon à éliminer les variations modérées du calcul global. Le MAGE des diabétiques relativement stables est de l'ordre de 0,75 g/l, alors qu'une valeur supérieure à 1,25 g/l caractérise les diabétiques instables …[108]

- variabilité inter-journalière : indice MODD : Mean Of Daily Difference:

il s'agit de la moyenne arithmétique des différences entre les glycémies, point à point, d'un jour à l'autre. Il permet donc d'apprécier la reproductibilité du profil glycémique d'un jour à l'autre. [109]

- variabilité liée à la prise alimentaire : indice MIME : Mean Indice of Meal Excursions :

cet indice glycémique évalue les excursions glycémiques post-prandiales liées à la prise alimentaire. Différents éléments de calcul sont utilisés (le niveau de référence correspondant au début de la prise alimentaire) tels que le délai d'obtention du pic glycémique postprandial (ΔT) ou le delta de glycémie entre la valeur pré et la valeur postprandiale (ΔG).
Les valeurs physiologiques du MIME sont un $\Delta T = 45 \pm 5$ min et un $\Delta G = 39 \pm 3$ mg/dl.

- risque hypoglycémique : indice M :

consiste en une formule qui transforme logarithmiquement la glycémie et la rapporte à une glycémie idéale de 0,90 g/l. Ce type de transformation privilégie les valeurs glycémiques basses et intègre à la fois la fréquence et la profondeur de l'hypoglycémie.

- risque hypoglycémique : indice LBGI : Low Blood Glucose Index :

consiste en une transformation logarithmique des glycémies pour obtenir une expression gaussienne de la distribution des glycémies. Il aboutit à assigner pour chaque point glycémique une valeur allant de 0 pour une glycémie supérieure ou égale à 1,10 g/l à 100 pour une glycémie à 0,20 g/l. Cet index de variabilité privilégiant l'hypoglycémie, et selon le groupe de Clarke et Cox [110], très prédictif du risque d'hypoglycémie sévère. Ce risque est faible lorsque l'indice calculé est < à 2.5 et élevé lorsqu'il est > à 5.

Si ces indices peuvent être calculés à partir des chiffres de glycémies capillaires, le recours au holter glycémique, de par la multiplicité des valeurs qu'il offre, permet de mieux quantifier cette variabilité glycémique.
La connaissance et l'interprétation de ces paramètres peuvent avantageusement être intégrées dans le raisonnement du diabétologue à la recherche d'une optimisation de l'insulinothérapie chez les patients présentant un diabète instable. [95]

EDUCATION DU PATIENT DIABETIQUE

L'analyse des courbes glycémiques fournies par le capteur de glucose peut constituer un outil pédagogique majeur 96 et 97. En effet, contrairement à l'autosurveillance classique, le patient ne doit pas adapter son schéma suivant une valeur sporadique, mais prend conscience de l'existence d'une réelle cinétique glycémique qu'il intègre à son propre vécu.

Il prend ainsi conscience de l'impact de paramètres tels que le délai et la durée d'action de ses différentes insulines, l'activité physique, l'alimentation, les collations et resucrages ainsi que de nombreux autres paramètres influençant son équilibre glycémique. Ceci peut lui permettre de mieux tenir compte de ces données dans son mode de vie ultérieur.

Le «holter» de glycémie est également un outil intéressant pour la mise en évidence de conduites inadaptées du patient. Citons, à titre d'exemple, les resucrages excessifs en cas d'hypoglycémies ressenties ou le maintien des doses habituelles d'insuline dans différentes situations particulières qui exigent un ajustement de l'insulinothérapie (exercice physique planifié, épisodes de stress infectieux ou autres). De même l'analyse des courbes en période nocturne permet parfois de modifier le comportement des patients réticents à l'augmentation des doses vespérales d'insuline car préférant maintenir une «hyperglycémie de sécurité » par crainte des hypoglycémies nocturnes…

Les tracés d'enregistrement représentent donc un support particulièrement adapté à la discussion entre le diabétologue et son patient. Cet exercice va faciliter la recherche et la compréhension des causes d'un déséquilibre et motiver le patient à mettre en œuvre les mesures nécessaires pour les corriger.

ADAPTATION THERAPEUTIQUE

Avant l'instauration d'un traitement par pompe à insuline :

L'analyse des courbes glycémiques issues de l'enregistrement en conditions de vie « normales » (mesure ambulatoire) est souvent utile pour guider l'adaptation des différents débits de base (par exemple par la détection d'un phénomène de l'aube).

Avant une modification du schéma d'insulinothérapie :

Le Holter glycémique peut constituer un outil précieux afin d'adapter au mieux le schéma d'insulinothérapie, en particulier dans le cas des diabètes instables ou d'une auto-surveillance glycémique insuffisante de la part du patient.

Diminution de la fréquence des hypoglycémies :

Comme nous l'avons vu, plusieurs études concluent à une diminution de la fréquence des épisodes hypoglycémiques chez les patients bénéficiant d'un enregistrement continu du glucose. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'apport des appareils munis d'un système d'alarme mais surtout par les adaptations thérapeutiques résultant de l'analyse des courbes glycémiques.[98].

IMPACT SUR L'EQUILIBRE METABOLIQUE

Il est désormais admis qu'une auto-surveillance glycémique renforcée, via l'intensification de l'insulinothérapie qu'elle permet, engendre une amélioration de l'équilibre métabolique des patients insulinotraités [1 et 99]. Ainsi on peut supposer que par la multiplicité des valeurs qu'elle offre, la mesure continue du glucose permet une adaptation plus fine du traitement et donc une supériorité par rapport à l'autosurveillance traditionnelle en terme d'équilibre glycémique.

Néanmoins les résultats des différentes études à ce sujet sont divergents....

L'étude publiée en 1999 par *Bode et al* [104] fut la première à évaluer l'impact du CGMS sur l'équilibre métabolique chez 9 patients diabétiques de type 1 : 5 semaines après l'utilisation du CGMS (et donc l'adaptation de l'insulinothérapie en fonction des courbes glycémiques) l'HbA1c s'améliorait significativement (de 9.9 +/- 1.1 % à 8 +/- 1 % en moyenne)($p < 0.0006$).
Plusieurs études ultérieures ont objectivé des effets similaires, en particulier chez l'enfant et l'adolescent. [105]

Cependant ces premières études furent l'objet de critiques car méthodologiquement discutables en l'absence de groupe contrôle.
En effet, comment faire la part entre l'évolution de l'HbA1c liée à l'utilisation du holter glycémique et l'évolution de l'HbA1c liée au biais classique qu'est l' « effet Hawthorne » (situation dans laquelle les résultats d'une expérience ne sont pas dûs aux facteurs expérimentaux mais au fait que les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés, ce qui se

traduit généralement par une plus grande motivation, d'où ici une majoration de l'auto-surveillance glycémique et de la compliance thérapeutique).

Ainsi dans l'étude précédemment citée de *Chico* [92] , l'insulinothérapie des 40 patients diabétiques de type 1 a été adaptée en fonction des données de la mesure en continu du glucose. L'amélioration de l'HbA1c qui s'en est suivi a été très nette (de 8.3 ± 1.6 à 7.5 ± 1.2 % : $p < 0.01$) mais n'a pas été supérieure à celle obtenue dans le même temps par un groupe contrôle de 35 patients utilisant une autosurveillance glycémique intensive (8 glycémies par jour dont une nocturne).

Le tableau suivant [106] a l'intérêt de synthétiser les résultats des seules études randomisées avec groupe contrôle publiées à ce jour (CGMS vs auto-surveillance glycémique seule) :

			HbA1C				
			INTERVENTION		CONTROLE		
EQUIPE	**ANNEE**	**EFFECTIF**	**PRE**	**POST**	**PRE**	**POST**	**p**
Chase	2001	n = 11	10	9.5	9	8.8	NS
Chico	2003	n = 75	8.3	7.5	8	7.5	NS
Tanenberg	2004	n = 128	9.1	8.3	9	8.3	NS
Yates	2006	n = 75	8.2	7.9	7.9	7.6	NS
Lagarde	2006	n = 27	8.4	7.8	8.8	8.6	0.02
Ludvigsson	2003	n = 32	7.7	7.3	7.7	7.65	0.01
Deiss	2006	n = 31	7.8	7.8	8.4	8.3	NS

Ainsi seules 2 [107 et 115] de ces 7 études permettent de conclure à un effet bénéfique du recours au CGMS sur l'HbA1c, et ce au prix d'une utilisation « intensive » du CGMS (3 jours d'enregistrement tous les 15 jours dans l'étude de *Ludvigsson* [107]) difficilement réalisable en pratique clinique… Il est à noter que dans les 2 cas ces résultats ont été obtenus chez des enfants.

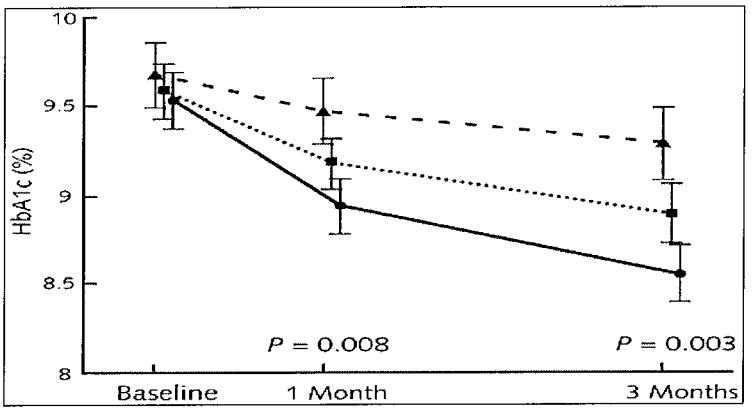
L'utilisation fréquente du système apparaissant donc comme un facteur nécessaire à l'amélioration de l'équilibre métabolique chez les patients porteurs de CGMS, on peut supposer que le recours aux appareils de mesure en continu de la glycémie délivrant les résultats en temps réels (Dexcom, Guardian, Navigator…) s'accompagne d'une réduction plus significative de l'HbA1c.

Le tableau suivant [106] synthétise les résultats des différentes études menées avec ces capteurs « real-time »:

CAPTEUR	EQUIPE	ANNEE	EFFECTIF	DUREE ETUDE	RESULTATS
DEXCOM STS	***Garg***	2006	86	21 jours	Réduction du temps passé en hypo ou hyper
DEXCOM STS	***Bailey***	2007	140	120 jours	Réduction du temps passé en hypo ou hyper Diminution HbA1c
GUARDIAN	***Deiss***	2006	162	120 jours	Réduction du temps passé en hypo ou hyper Diminution HbA1c
NAVIGATOR	***Bugler***	2006	137	40 jours	Réduction du temps passé en hypo ou hyper

Ainsi toutes les équipes concluent à une réduction du temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie pour les patients bénéficiant d'une mesure en continu du glucose avec accès en temps réels aux résultats.

Cependant, parmi les études comportant un groupe contrôle, seule celle réalisée par *Deiss* avec le Guardian [101] a pour l'instant objectivé une réduction significative de l'HbA1c. Cette étude multicentrique contrôlée et randomisée publiée en 2006 et portant sur 81 enfants et 81 adultes diabétiques de type 1 a en effet confirmé l'amélioration de l'équilibre métabolique (HbA1c) dans le groupe bénéficiant du Guardian RT en continu (•) par rapport au groupe bénéficiant du Guardian RT en discontinu (■ 3 jours toutes les 2 semaines) et au groupe contrôle (▲ glycémies capillaires uniquement) :



L'étude publiée en 2007 par *Buckingham B et al* semble, malgré l'absence regrettable de groupe contrôle, confirmer l'impact favorable sur l'HbA1c des systèmes délivrant les valeurs de glucose en « temps réel » : en effet le port quotidien du Freestyle Navigator par 30 enfants (âge moyen = 11 ans) diabétiques insulinotraités par pompe externe pendant 13 semaines a permis

d'améliorer l'équilibre métabolique avec une réduction significative de l'HbA1c (de 7,1 % à 6,8 %, p=0,02) et une augmentation du temps passé dans les objectifs glycémiques (de 52 à 60 %, p= 0,01). [103].

Une importante étude randomisée avec groupe contrôle enrôlant 450 patients a débuté en décembre 2006. Cette étude, nommée "*Randomized Study of Real-Time Continuous Glucose Monitors in the management of type 1 diabetes*" a pour objectif d'évaluer, après un an de suivi, l'intérêt de ces 3 capteurs de glucose en terme de :

- HbA1c
- pourcentage de temps passé en normoglycémie
- fréquence des hypoglycémies sévères
- fréquence des hypoglycémies biologiques (< 70mg/dL)
- index de variabilité glycémique asymptomatique
- qualité de vie

Espérons que ces résultats permettront de confirmer l'utilité de tels dispositifs dans l'obtention d'un bon équilibre métabolique.

AUTRES APPLICATIONS POTENTIELLES

Elles sont multiples et de nombreux travaux sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt des capteurs de glucose dans des domaines aussi variés que le diabète de l'enfant et de l'adolescent, le diabète gestationnel, le diabète de type 2, la gastroparésie diabétique ou encore le monitoring glycémique en soins intensifs...
Le couplage d'un système de mesure en continu du glucose à une pompe à insuline permettant un circuit en boucle fermée (adaptation automatique du débit d'insuline) constitue à n'en pas douter l'une des applications les plus attendues de ces nouvelles technologies.
Les informations fournies par les capteurs de glucose peuvent également s'avérer particulièrement précieuses dans le cadre de protocole de recherche, et nous tenterons d'en donner un exemple dans le chapitre IV...

CHAPITRE III :

INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE : RESULTATS DE LA COHORTE NANCEIENNE

PATIENTS ET METHODE

Population étudiée

Notre étude a porté sur les 35 patients diabétiques de type 1 ayant bénéficié du programme de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle dans le service de Diabétologie de l'Hôpital Jeanne d'Arc du CHU de NANCY entre janvier 2006 et juin 2007.
Les caractéristiques principales de la cohorte sont présentées dans ce tableau :

Effectif	35 patients (17 femmes et 18 hommes)
Age moyen	42,4 ± 12.03 (ans)
Durée moyenne d'évolution du diabète	19,1 ± 10.8 (ans)
Patients traités par multi-injections *	26
Patients traités par pompe **	9
Poids moyen	71,6 ± 12.4 (Kg)
IMC moyen	24.51 ± 3.22 (Kg/m²)
HbA1c moyenne	7.73 ± 0.99 (%)

* insulinothérapie en multi-injections selon un schéma « basal-bolus » (Glargine + Lispro ou Aspart).
** insulinothérapie par pompe à insuline externe selon un schéma « basal-bolus » (Lispro ou Aspart).

Type et objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle réalisée sur un an dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la formation à l'insulinothérapie fonctionnelle dans une cohorte de 35 patients diabétiques de type 1.

Programme de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle

Une fois l'indication d'insulinothérapie fonctionnelle validée (cf chapitre I), les patients sont convoqués par groupe de 5 à 7 patients pour bénéficier d'une formation intensive au cours d'une hospitalisation de 5 jours (du lundi matin au vendredi soir).
Médecins, infirmières et diététiciennes préalablement formés à ce programme vont tour à tour intervenir auprès des patients à l'occasion d'entretiens individuels ou de séances de groupe.

- Le premier jour se déroule de la manière suivante :

- accueil des patients
- réalisation d'un bilan biologique
- réunion d'accueil et présentation du programme de la semaine
- consultation médicale et examen clinique

- pose du système de mesure en continu du glucose interstitiel Glucoday
- entretien diététique avec réalisation de l'enquête alimentaire initiale (analyse du carnet des 72 heures) et planification des repas tests.

- Le deuxième jour est essentiellement consacré à l'épreuve de jeûne.

Il s'agit d'un jeûne total d'une durée de 36 heures (du lundi soir 20H au mercredi matin 8H).
La dose d'insuline basale (injection SC de Lantus ou débit constant d'analogue rapide par pompe) délivrée au cours du jeûne est déterminée préalablement pour chaque patient par application de la formule d'Howorka. (cf. chapitre I, page 25).
Les patients bénéficient pendant les 36 heures de l'épreuve d'une mesure en continu du glucose interstitiel par le système Glucoday. Précisons ici que les résultats n'ont pas fait l'objet d'une exploitation en temps réel mais uniquement d'une analyse a posteriori.
Les glycémies capillaires sont réalisées toutes les 3 heures pendant toute la durée du jeûne.
En cas de glycémie capillaire supérieure à 1.2 g/L ou inférieure à 0.8 g/L le patient bénéficie respectivement d'une correction insulinique ou d'une collation glucidique selon le protocole suivant :

Glycémie < 0.4 g/L	Collation 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit) contrôle glycémie capillaire 30 mn plus tard appel du médecin référent (arrêt du jeûne ?)
Glycémie entre 0.4 et 0.49 g/L	Collation 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit) contrôle glycémie capillaire 30 mn plus tard
Glycémie entre 0.5 et 0.59 g/L	Collation 10 g de glucides (10 cl de jus de fruit) contrôle glycémie capillaire 30 mn plus tard
Glycémie entre 0.6 et 0.79 g/L	Pas de resucrage si bonne tolérance 100 g de fromage blanc si mauvaise tolérance contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie entre 1.21 et 1.6 g/L	Correction + 1 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie entre 1.61 et 2 g/L	Correction + 2 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie entre 2.01 et 2.4 g/L	Correction + 3 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie > 2.4 g/L	Correction + 3 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard appel du médecin référent (cétonémie ?)

L'analyse des glycémies capillaires enregistrées lors de l'épreuve de jeûne permet a posteriori au médecin de valider la dose d'insuline basale ainsi testée (en cas de normoglycémie prédominante) ou de la corriger à la hausse (en cas de tendance hyperglycémique prédominante) ou à la baisse (en cas de tendance hypoglycémique prédominante).
Il n'existe à l'heure actuelle aucune méthode validée et consensuelle pour intégrer les résultats obtenus lors de l'épreuve de jeûne au calcul de la dose d'insuline basale et nous tenterons dans le chapitre suivant de rationaliser cette étape en proposant un algorithme exploitant les courbes de mesure en continu du glucose....
L'analyse de l'effet des collations glucidiques au cours de cette épreuve permet de déterminer l'effet de 10 g de glucides sur la glycémie et ainsi de valider la conduite à tenir pour restaurer une glycémie normale en cas d'hypoglycémie.
L'analyse de l'effet des corrections insuliniques au cours de l'épreuve permet de déterminer l'effet de 1 unité d'insuline sur la glycémie et ainsi de valider la conduite à tenir pour restaurer une glycémie normale en cas d'hyperglycémie.

- Les 3 jours suivants sont rythmés par la succession de temps éducatifs permettant au patient de se familiariser avec les notions (détaillées dans le chapitre I) *« d'insuline pour vivre, pour manger et pour soigner... » :*

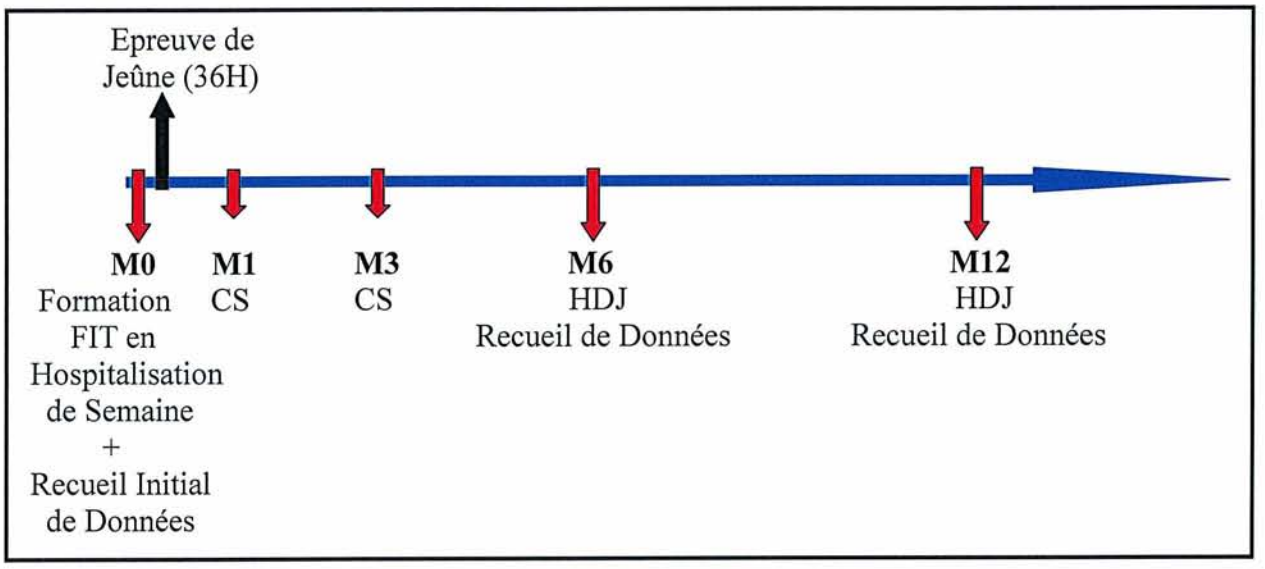
- ateliers infirmiers avec apprentissage des modalités d'auto-surveillance et d'auto-contrôle glycémique, de gestion des épisodes d'hypo ou d'hyperglycémie. La conduite à tenir en cas d'activité physique ou de maladie intercurrente est également envisagée....
- ateliers diététiques avec enseignement des méthodes d'estimation de la composition glucidique et lipidique des aliments mais aussi de leur poids (apprentissage théorique et mise en situation pratique).
- ateliers théoriques sur les modalités d'adaptation de la dose d'insuline basale, le calcul des besoins en insuline prandiale et des doses de corrections.
- l'ensemble des repas du mercredi matin au vendredi midi sont autant de repas tests au cours desquels les patients évaluent et valident individuellement leurs besoins prandiaux en insuline. En fin de semaine un repas en commun « convivial » est organisé à la cuisine pédagogique...
- table ronde au cours de laquelle les patients échangent sur le vécu du diabète...

Enfin la sortie est précédée d'une consultation médicale permettant de valider les acquis de cette semaine de formation :

- Besoins en insuline basale.
- Besoins en insuline prandiale : *« il me faut ...unité d'analogue rapide pour 10 g de glucides au petit déjeuner...unité pour 10 g au déjeuner et...unité pour 10 g au dîner. »*
- Effet des corrections insuliniques sur la glycémie : *« Une unité d'analogue rapide fait diminuer ma glycémie de... g/L. »*
- Effet des collations glucidiques sur la glycémie : *« 10 g de glucides font remonter ma glycémie de ...»*

Modalités de suivi

Les patients ont bénéficié d'une réévaluation multidisciplinaire (médecin, infirmière et diététicienne) et d'un bilan biologique à l'occasion d'hospitalisations de jour programmées 6 et 12 mois après cette semaine de formation initiale.



Recueil de données

Les données suivantes ont été relevées pour chacun des 35 patients avant la formation à l'insulinothérapie fonctionnelle (M0) puis à l'occasion des consultations de suivi 6 mois (M6) et 12 mois (M12) après l'entrée dans le programme :

1 : Evolution des critères anthropométriques

Poids, Taille et calcul de l'Indice de Masse Corporelle.

2 : Evolution du comportement alimentaire

Apport calorique total quotidien, consommation de sucres simples et répartition des apports entre Glucides, Lipides et Protides, déterminés à l'occasion d'une consultation diététique selon la méthode du « carnet alimentaire des 72 dernières heures ».

3 : Evolution de l'équilibre métabolique

HbA1c mesurée au sein du même laboratoire.

4 : Evolution de la fréquence des hypoglycémies

Nombre d'hypoglycémies (< à 0,55 g /L) survenues au cours du mois précédent la consultation, déterminé par analyse de la mémoire du lecteur de glycémie du patient (hypoglycémies symptomatiques et non symptomatiques).

5 : Evolution des doses d'insuline

Doses d'insuline totale, prandiale et basale, déterminées par analyse du carnet d'autosurveillance glycémique du patient.
Ces doses étant par définition variables dans le cadre de l'insulinothérapie fonctionnelle, nous avons déterminé les doses moyennes utilisées par chaque patient au cours de la semaine précédent la consultation.
Nous avons enfin relevé la dose d'insuline basale appliquée au cours de l'épreuve de jeûne (calculée selon la formule d'Howorka) et celle corrigée après analyse des enseignements de l'épreuve de jeûne…

L'ensemble de ces données est présenté sous forme de tableaux récapitulatifs en Annexe 2 page 157.

RESULTATS

1 / TABLEAU RECAPITULATIF

	COHORTE GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
HbA1c							
MO %	7,73 ±0.99	7,93 ± 0.97	7,67 ± 1.01	7,9 ± 1.11	7,49 ± 0.74	7,06 ± 0.78	8,74 ± 1.15
M6 %	7,67 ± 1.01	7,77 ± 0.70	7,63 ± 1.10	7,88 ± 1.11	7,34 ± 0.76	7,11 ± 0.81	8,5 ± 1.11
M12 %	7,51 ± 1.12	7,88 ± 0.68	7,39 ± 1.23	7,84 ± 1,28	7,13 ± 0.74	6,96 ± 0.74	8,4 ± 1.03
POIDS							
M0 KG	71,6 ± 12.4	76,4 ± 13	70 ± 12	68,8 ± 11,9	75,9 ± 12,4	69,8 ± 12	74,7 ± 13
M6 KG	71,9 ± 12.3	76,6 ± 12.9	70,3 ± 12	68,9 ± 11.8	76,4 ± 12,2	70 ± 11,6	75,2 ± 13.3
M12 KG	73,3 ± 11.5	78,1 ± 12.3	71,4 ± 11	69,8 ± 11	77,5 ± 11,1	72,5 ± 11.4	74,5 ± 12.2
INSULINE TOTALE							
M0 UI/KG/J	0,659 ± 0,19	0,653 ± 0,13	0,661 ± 0,21	0,647 ± 0,22	0,676 ± 0,15	0,631 ± 0,17	0,705 ± 0,23
M6 UI/KG/J	0,613 ± 0,16	0,594 ±0,13	0,619 ± 0,18	0,585 ± 0,18	0,647 ± 0,13	0,575 ± 0,14	0,668 ± 0,19
M12 UI/KG/J	0,641 ± 0,16	0,583 ±0,10	0,667 ± 0,18	0,62 ± 0,19	0,658 ± 0,12	0,608 ± 0,12	0,688 ± 0,20
INSULINE PRANDIALE							
M0 UI/KG/J	0,351 ± 0,16	0,311 ± 0,07	0,366 ± 0,17	0,348 ± 0,18	0,355 ± 0,10	0,354 ± 0,12	0,346 ± 0,21
M6 UI/KG/J	0,347 ± 0,13	0,299 ± 0,07	0,365 ± 0,14	0,335 ± 0,14	0,361 ± 0,11	0,329 ± 0,10	0,374 ± 0,17
M12 UI/KG/J	0,372 ± 0,14	0,293 ± 0,02	0,407 ± 0,15	0,362 ± 0,16	0,379 ± 0,11	0,361 ± 0,10	0,387 ± 0,18
INSULINE BASALE							
M0 UI/KG/J	0,308 ± 0,11	0,341 ± 0,10	0,295 ± 0,12	0,299 ± 0,11	0,321 ± 0,12	0,276 ± 0,11	0,359 ± 0,09
HWK JEUNE UI/KG/J	0,283 ± 0,08	0,289 ± 0,07	0,28 ± 0,08	0,275 ± 0,08	0,294 ± 0,07	0,258 ± 0,07	0,323 ± 0,07
POST JEUNE UI/KG/J	0,245 ± 0,07	0,258 ± 0,08	0,24 ± 0,09	0,235 ± 0,07	0,258 ± 0,07	0,228 ± 0,07	0,269 ± 0,07
M6 UI/KG/J	0,265 ± 0,08	0,294 ± 0,08	0,254 ± 0,07	0,249 ± 0,08	0,286 ± 0,09	0,246 ± 0,09	0,294 ± 0,06
M12 UI/KG/J	0,269 ± 0,09	0,294 ± 0,09	0,258 ± 0,08	0,256 ± 0,09	0,281 ± 0,09	0,246 ± 0,08	0,304 ± 0,08
HYPOS < 0,55 G/L							
MO NB/MOIS	5,71 ± 5.75	6,89 ± 8.25	5,31 ± 4.74	4,67 ± 4.83	7,29 ± 6.79	7 ± 5.77	3,54 ± 5,21
M6 NB/MOIS	3,24 ± 2.70	2,56 ± 1.24	3,48 ± 3.04	3,3 ± 2,45	3,14 ± 3.11	3,52 ± 3.19	2,77 ± 1.64
M12 NB/MOIS	2,88 ± 1.87	1,8 ± 1.30	3,33 ± 1.92	3,22 ± 1.72	2,5 ± 2,07	2,4 ± 1.90	3,57 ± 1.72
APPORT CALORIQUE TOTAL							
M0 KCAL/J	2140 ± 478	2227 ± 501	2108 ± 476	2175 ± 496	2090 ± 465	2067 ± 467	2272 ± 489
M6 KCAL/J	2104 ± 533	2429 ± 477	1942 ± 494	2111 ± 583	2096 ± 484	1912 ± 436	2571 ± 472
PROPORTION GLUCIDES							
M0 %	45,3 ± 5.9	46,2 ± 3.7	45 ± 6.6	45,4 ± 4.6	45,1 ± 7.6	45,9 ± 6.5	44,3 ± 4.7
M6 %	43,6 ± 5.7	44,8 ± 8.1	43 ± 4.2	44,9 ± 4.8	41,7 ± 6.5	43,9 ± 6.6	42,7 ± 2.5
PROPORTION LIPIDES							
M0 %	36,5 ± 4.7	34,7 ± 3.2	37,2 ± 5.1	36 ± 4.3	37,3 ± 5.4	36,3 ± 5.1	36,8 ± 4.2
M6 %	38,5 ± 5	38 ± 7.2	38,7 ± 3.7	37,1 ± 4.2	40,3 ± 5.6	38,4 ± 5.8	38,7 ± 2.4
PROPORTION PROTIDES							
M0 %	18 ± 3.1	19 ± 2.4	17,6 ± 3.3	18,4 ± 3.2	17,4 ± 3	17,6 ± 2.8	18,6 ± 3.7
M6 %	17,5 ± 2.6	16,6 ± 3.1	17,9 ± 2.4	17,6 ± 2.7	17,4 ± 2.7	17,2 ± 2.6	18,1 ± 2.8
APPORTS GLUCIDES SIMPLES							
M0 G/J	55,3 ± 23.9	71,6 ± 27.7	50 ± 20.5	50,5 ± 16.8	61,8 ± 30.6	50,4 ± 19.3	65 ± 29.7
M6 G/J	64,4 ± 21,1	76,1 ± 21.4	58,5 ± 18.9	64,5 ± 20.6	64,2 ± 22.9	60,3 ± 19.9	74,3 ± 21.9

Ce tableau présente, pour chaque donnée recueillie, les valeurs moyennes et écart-types obtenus avant la formation à l'insulinothérapie fonctionnelle (M0)

puis à l'occasion des consultations de suivi 6 mois (M6) et 12 mois (M12) après l'entrée dans le programme.

L'analyse a été réalisée sur les groupes suivants

Cohorte totale (n=35)
Insulinothérapie par Pompe (n=9) vs Insulinothérapie par multi injections (n=26)
Durée de diabète < à 20 ans (n=21) vs Durée de diabète ≥ à 20 ans (n=14)
HbA1c initiale < à 8 % (n=21) vs HbA1c initiale ≥ à 8 % (n=14)

Les 3 tableaux suivants détaillent les caractéristiques principales de chacun des sous-groupes :

	HbA1C < 8%	HbA1C >= 8 %	DIABETE < 20 ANS	DIABETE ≥ 20 ANS
POMPE	5	4	4	5
MULTI	16	10	17	9

	HbA1C < 8 %	HbA1C ≥ 8 %	POMPE	MULTI
DIABETE < 20 ANS	11	10	4	17
DIABETE >= 20 ANS	10	4	5	9

	DIABETE < 20 ANS	DIABETE ≥ 20 ANS	POMPE	MULTI
HbA1C < 8 %	11	10	5	16
HbA1C >= 8 %	10	4	4	10

Méthodologie statistique

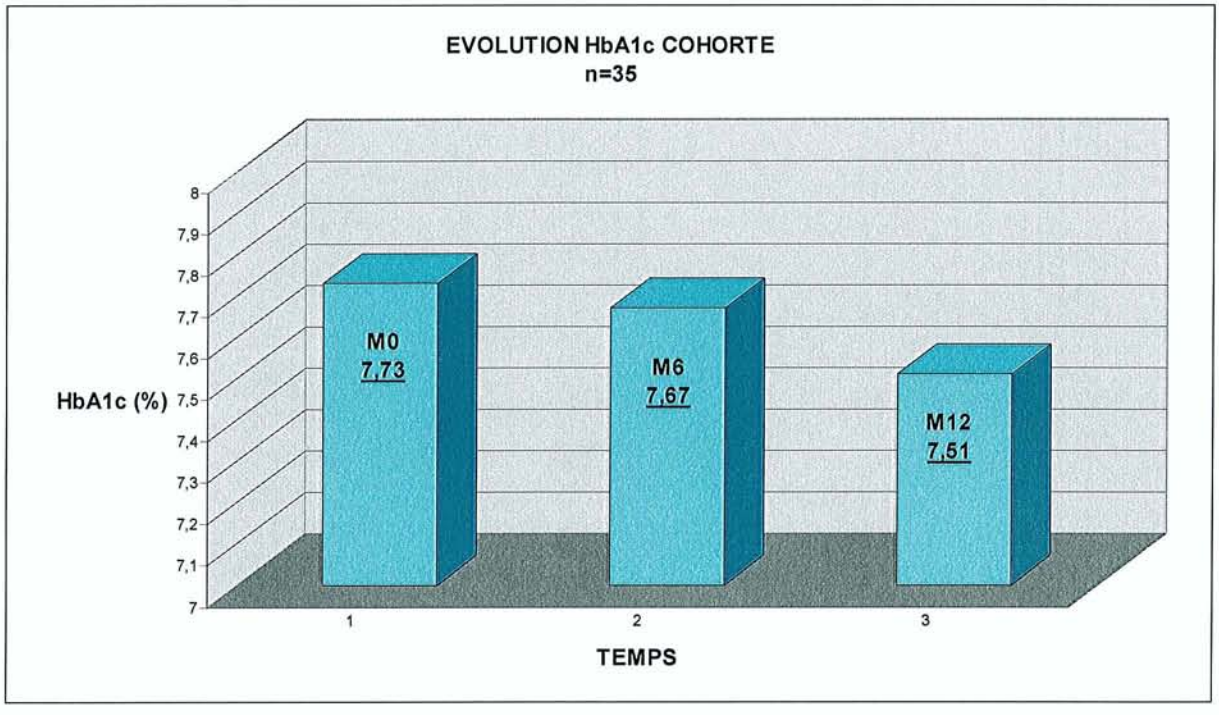
Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS V8.2 (SAS software, Cary, NC, USA).

Les tests utilisés sont les tests de Mann Whitney (MW), de Wilcoxon (WX) et l'ANOVA pour mesures répétées (ANOVA)

Le seuil de significativité bilatéral est classiquement fixé à 0.05, mais compte tenu de l'effectif réduit de notre cohorte (n=35) et des effectifs déséquilibrés des différents sous-groupes étudiés, la sensibilité des tests statistiques pratiqués est réduite et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence... Nous retiendrons donc un seuil de significativité bilatéral à 0,1.

2 / EVOLUTION DE L'HbA1C

HbA1c	POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
MO %	7,73 ±0.99	7,93 ± 0.97	7,67 ± 1.01	7,9 ± 1.11	7,49 ± 0.74	7,06 ± 0.78	8,74 ± 1.15
M6 %	7,67 ± 1.01	7,77 ± 0.70	7,63 ± 1.10	7,88 ± 1.11	7,34 ± 0.76	7,11 ± 0.81	8,5 ± 1.11
M12 %	7,51 ± 1.12	7,88 ± 0.68	7,39 ± 1.23	7,84 ± 1.28	7,13 ± 0.74	6,96 ± 0.74	8,4 ± 1.03



La formation à l'insulinothérapie fonctionnelle a eu un impact faible mais bénéfique sur l'équilibre métabolique puisque l'HbA1c moyenne de notre cohorte a diminué de 0.06 % après 6 mois (p= 0,480 MW) et de 0.22 % après 1 an de pratique. (p= 0,106 MW)

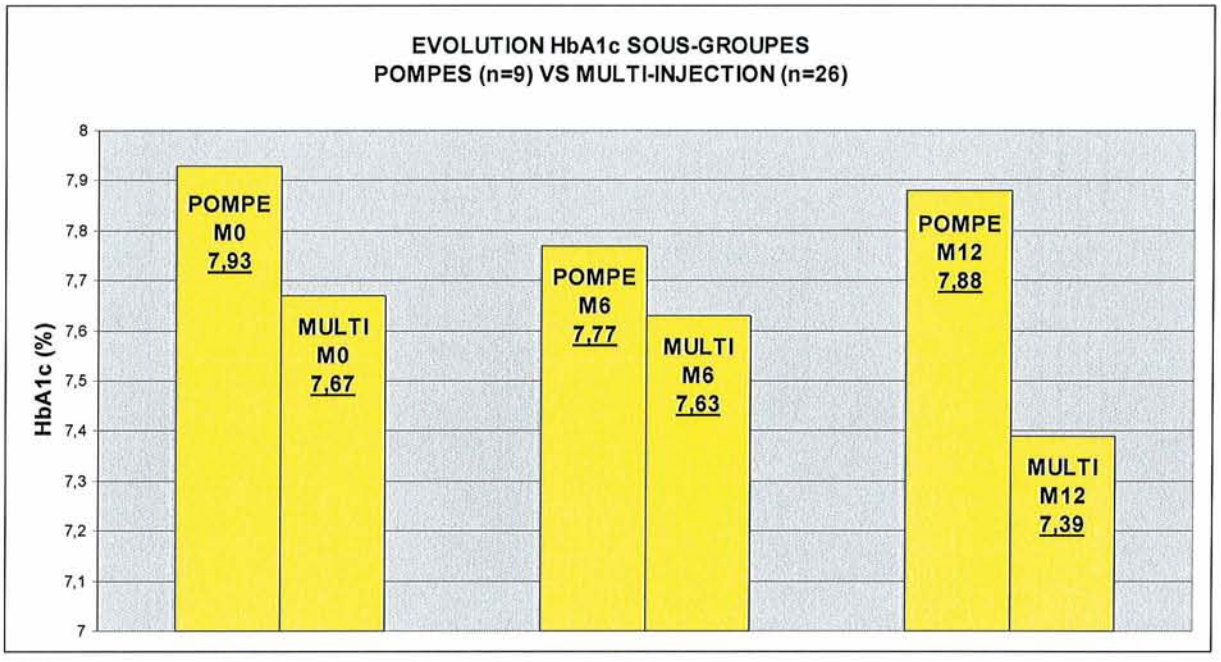
Cette amélioration est probablement multifactorielle :

- l'éducation diététique et les algorithmes permettant de déterminer finement les besoins en insuline prandiale assurent un meilleur contrôle des excursions post-prandiales.
- le réajustement des doses d'insuline basale et la meilleure connaissance des durées et mode d'action des différentes insulines.
- la pratique de bolus de correction en cas d'hyperglycémie et de bolus avant les éventuelles prises alimentaires en dehors des repas.
- une meilleure auto-surveillance glycémique qui n'apparaît plus comme une contrainte mais comme un véritable outil décisionnel.

Sur le plan individuel, 22 de nos patients ont amélioré leur HbA1c mais 13 l'ont dégradé (ainsi environ un tiers de nos patients n'ont pas répondu favorablement à l'insulinothérapie fonctionnelle en terme d'HbA1c).

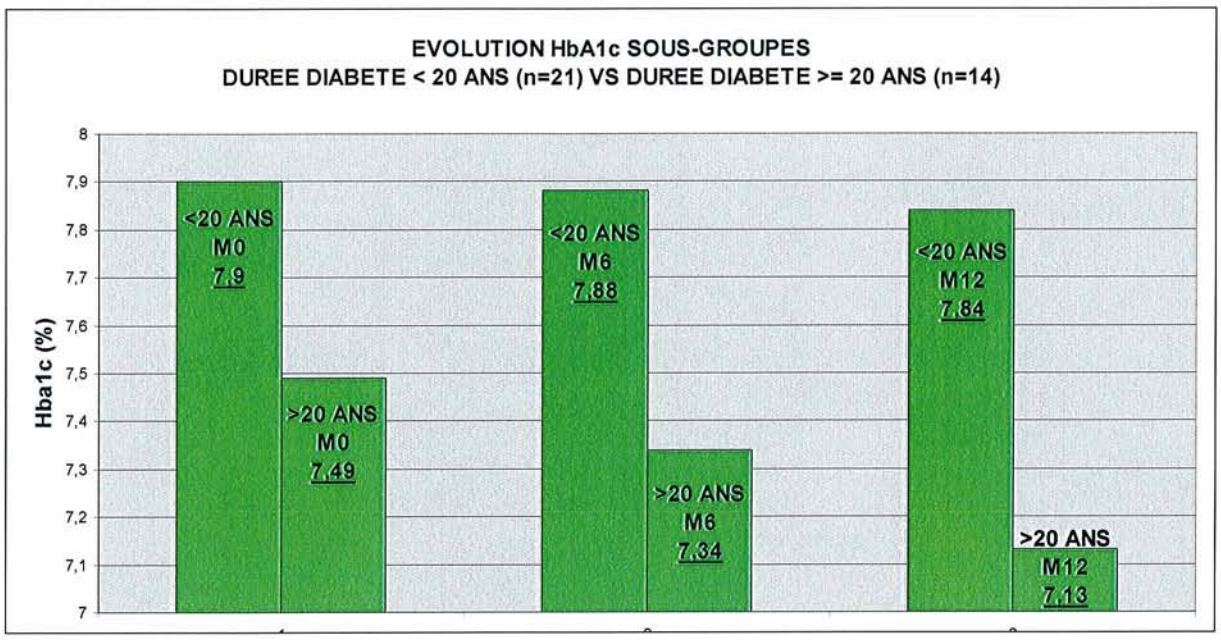
Nos résultats sont un peu moins séduisants que ceux présentés dans la méta analyse page 45 du chapitre I (- 0.77 % après 1 an) mais l'HbA1c de départ était moins élevée dans notre cohorte (7.73 vs 8.2 %).

Quoi qu'il en soit, l'obtention par de simples mesures éducatives d'une amélioration de l'HbA1c est un point positif d'autant plus qu'elle s'accompagne d'une réduction de la fréquence des hypoglycémies (voir plus loin) et d'une amélioration de la qualité de vie.

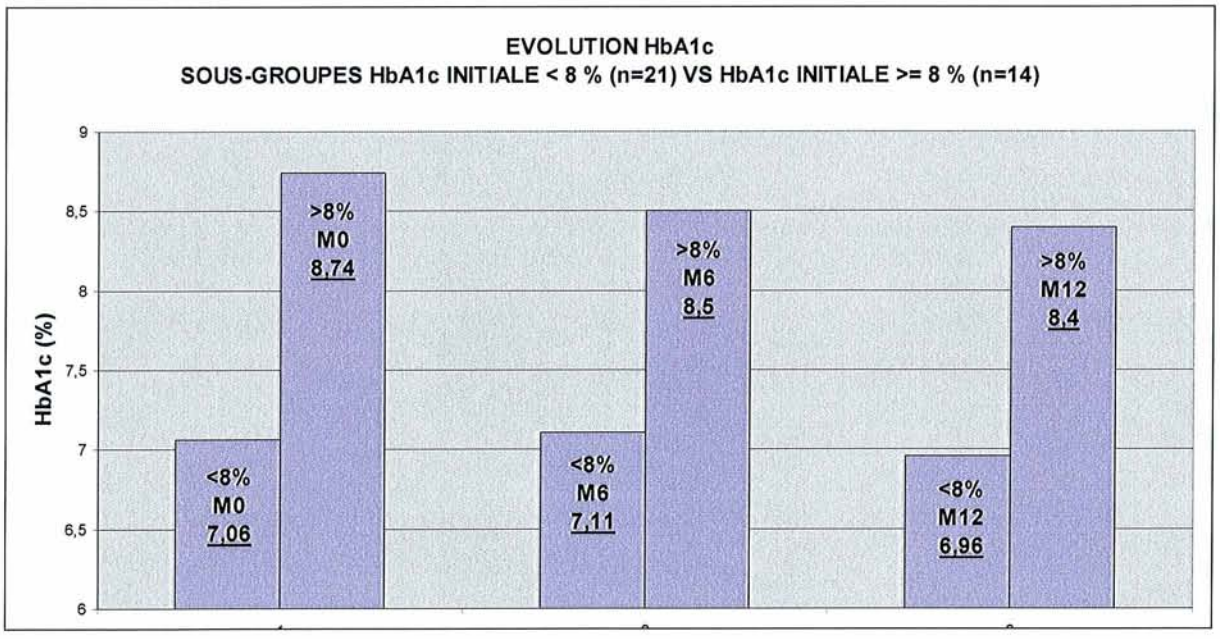


Si les patients traités par multi-injections présentent une évolution moins favorable que les patients sous pompe au cours des 6 premiers mois (- 0.04 vs - 0.16 %) (p=0.955 MW), la tendance s'inverse ensuite puisque l'HbA1c du sous-groupe pompe revient quasiment à sa valeur initiale alors que celle du sous-groupe multi-injections poursuit une décroissance significative (- 0.28 %) (p=0.051 WX)...

Il en résulte une différence évolutive à un an (- 0.05 % vs - 0.28 %) suggérant une meilleure réponse dans le sous-groupe multi injections et aboutissant à une HbA1c significativement inférieure à M12 dans ce sous-groupe (p=0.089 MW)



Ce sont les patients dont le diabète évoluait depuis plus de 20 ans qui, bien que présentant une HbA1c initiale moins élevée (7.49 vs 7.9 %) (p=0.233 MW), ont le plus tiré profit de l'insulinothérapie fonctionnelle (- 0.36 % vs - 0.06 %) (p=0.0692 MW).

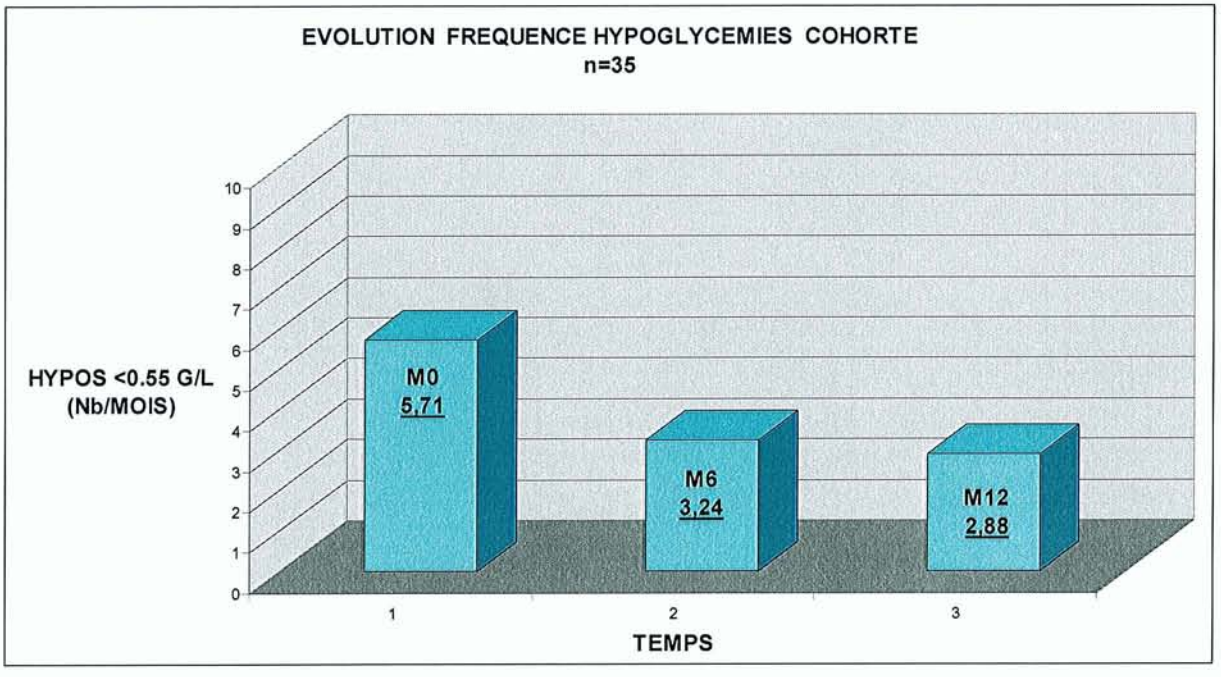


L'amélioration est, comme attendue, plus marquée (- 0.34 % vs – 0.1 %) dans le groupe de patients dont les HbA1c initiales excédaient 8 %.

Il est également important de noter que l'insulinothérapie fonctionnelle, bien qu'offrant une plus grande liberté (alimentaire notamment), n'altère pas l'équilibre métabolique des patients initialement correctement équilibrés (HbA1c initiale = 7.06 % ici….)

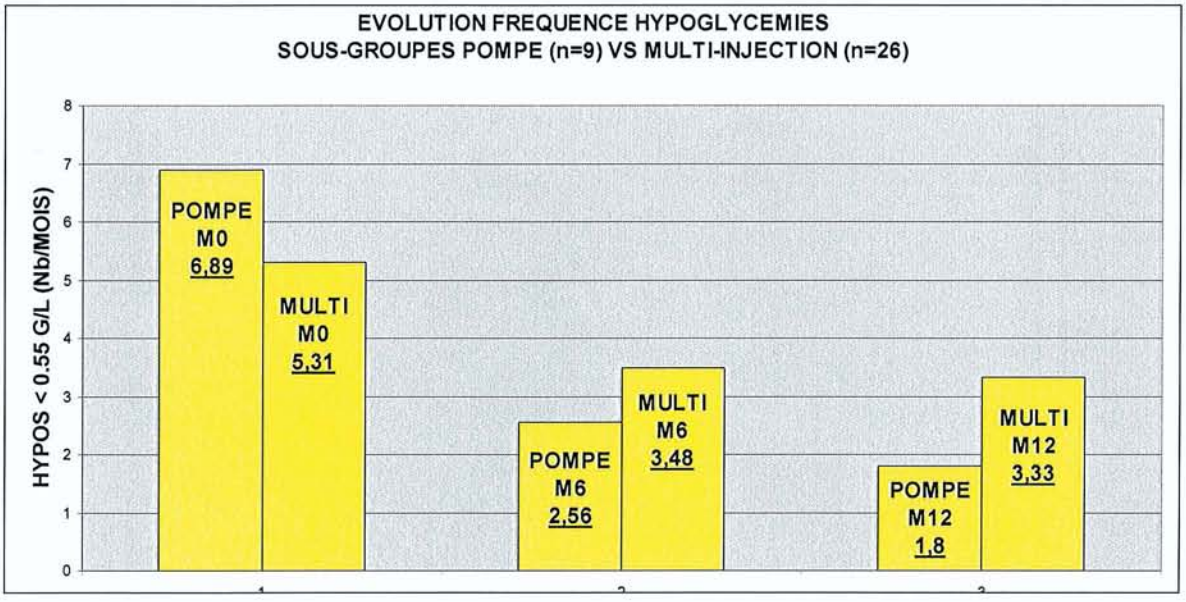
3/ EVOLUTION DE LA FREQUENCE DES HYPOGLYCEMIES

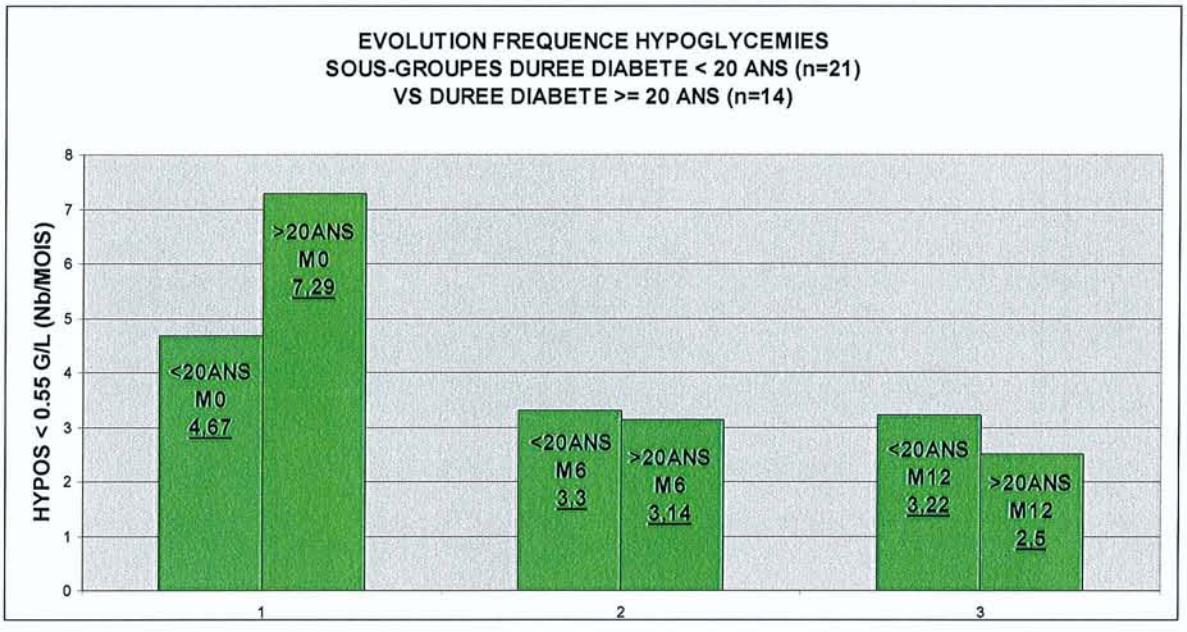
HYPOS < 0,55 G/L		POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
MO	NB/MOIS	5,71 ± 5.75	6,89 ± 8.25	5,31 ± 4.74	4,67 ± 4.83	7,29 ± 6.79	7 ± 5.77	3,54 ± 5.21
M6	NB/MOIS	3,24 ± 2.70	2,56 ± 1.24	3,48 ± 3.04	3,3 ± 2.45	3,14 ± 3.11	3,52 ± 3.19	2,77 ± 1.64
M12	NB/MOIS	2,88 ± 1.87	1,8 ± 1.30	3,33 ± 1.92	3,22 ± 1.72	2,5 ± 2.07	2,4 ± 1.90	3,57 ± 1.72

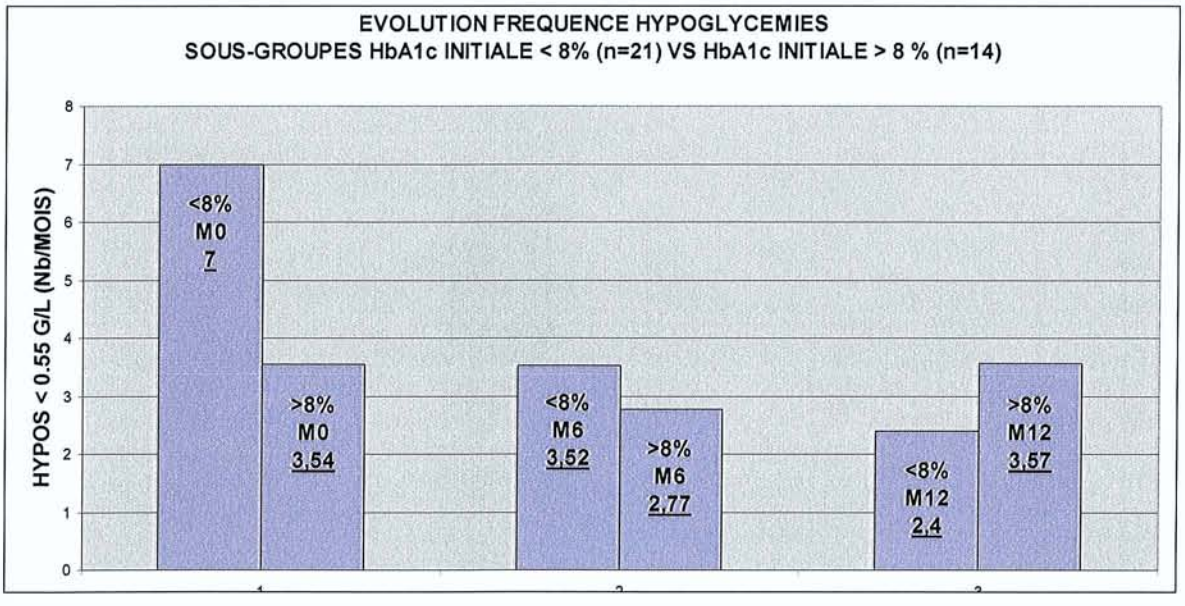


Ce graphique présente à mon sens le résultat le plus convaincant de notre étude. La réduction de l'HbA1c ne s'accompagne pas, comme on aurait pu le craindre, d'une augmentation de la fréquence des épisodes hypoglycémiques mais au contraire d'une diminution significative de ceux-ci. En effet les hypoglycémies < à 0,55 g/L (qu'elles soient symptomatiques ou non) sont 2 fois moins fréquentes après un an de traitement (2,88/mois vs 5,71/mois) (p= 0,034 MW).
La relation inverse entre l'évolution de l'HbA1c et celle de la fréquence des hypoglycémies décrite lors du DCCT [1] n'est donc pas retrouvée une fois que les patients sont éduqués à l'insulinothérapie fonctionnelle : il s'agit là d'un véritable atout dans cette démarche conjointe d'intensification thérapeutique et d'amélioration de la qualité de vie…
Ces résultats sont en parfaite harmonie avec ceux de la méta analyse présentée page 46 (chapitre I) puisque la fréquence des hypoglycémies sévères y était également divisée par 2 après 1 an d'insulinothérapie fonctionnelle.

Comme le montrent les graphiques suivants cette évolution favorable concerne tous les sous-groupes à l'exception des patients dont l'HbA1c initiale est ≥ à 8 % pour lesquels la fréquence, initialement faible, reste stable. La réduction de la fréquence des hypoglycémies est plus marquée chez les patients porteurs de pompe (fréquence divisée par 4 environ) (p=0.05 Wx), chez ceux dont le diabète évolue depuis plus de 20 ans (divisée par 3 environ) (p=0.06 Wx) et chez ceux dont l'HbA1c initiale n'excède pas 8 % (divisée par 3 environ) (p=0.0234 Wx).

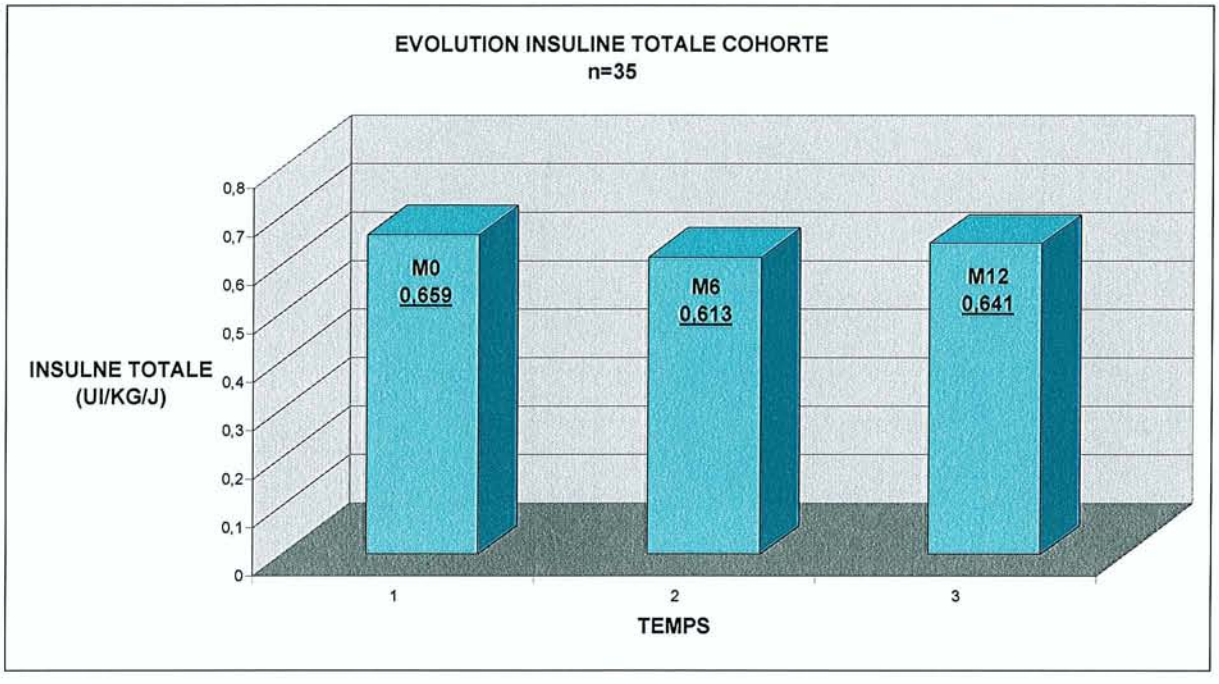

EVOLUTION FREQUENCE HYPOGLYCEMIES
SOUS-GROUPES POMPE (n=9) VS MULTI-INJECTION (n=26)
HYPOS < 0.55 G/L (Nb/MOIS)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
POMPE M0 6,89
MULTI M0 5,31
POMPE M6 2,56
MULTI M6 3,48
POMPE M12 1,8
MULTI M12 3,33


EVOLUTION FREQUENCE HYPOGLYCEMIES
SOUS-GROUPES DUREE DIABETE < 20 ANS (n=21)
VS DUREE DIABETE >= 20 ANS (n=14)
HYPOS < 0.55 G/L (Nb/MOIS)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
<20ANS M0 4,67
>20ANS M0 7,29
<20ANS M6 3,3
>20ANS M6 3,14
<20ANS M12 3,22
>20ANS M12 2,5
1
2
3


EVOLUTION FREQUENCE HYPOGLYCEMIES
SOUS-GROUPES HbA1c INITIALE < 8% (n=21) VS HbA1c INITIALE > 8 % (n=14)
HYPOS < 0.55 G/L (Nb/MOIS)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
<8% M0 7
>8% M0 3,54
<8% M6 3,52
>8% M6 2,77
<8% M12 2,4
>8% M12 3,57

4/ EVOLUTION DES DOSES D'INSULINE TOTALE

INSULINE TOTALE	POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
M0 UI/KG/J	0,659 ± 0,19	0,653 ± 0,13	0,661 ± 0,21	0,647 ± 0,22	0,676 ± 0,15	0,631 ± 0,17	0,705 ± 0,23
M6 UI/KG/J	0,613 ± 0,16	0,594 ±0,13	0,619 ± 0,18	0,585 ± 0,18	0,647 ± 0,13	0,575 ± 0,14	0,668 ± 0,19
M12 UI/KG/J	0,641 ± 0,16	0,583 ±0,10	0,667 ± 0,18	0,62 ± 0,19	0,658 ± 0,12	0,608 ± 0,12	0,688 ± 0,20

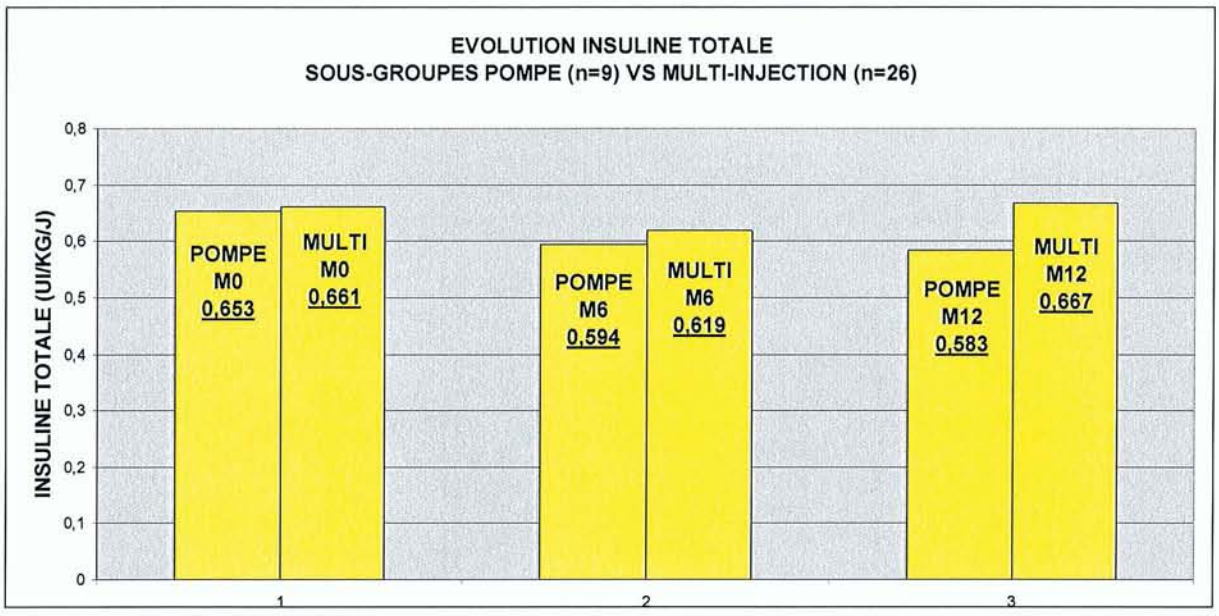


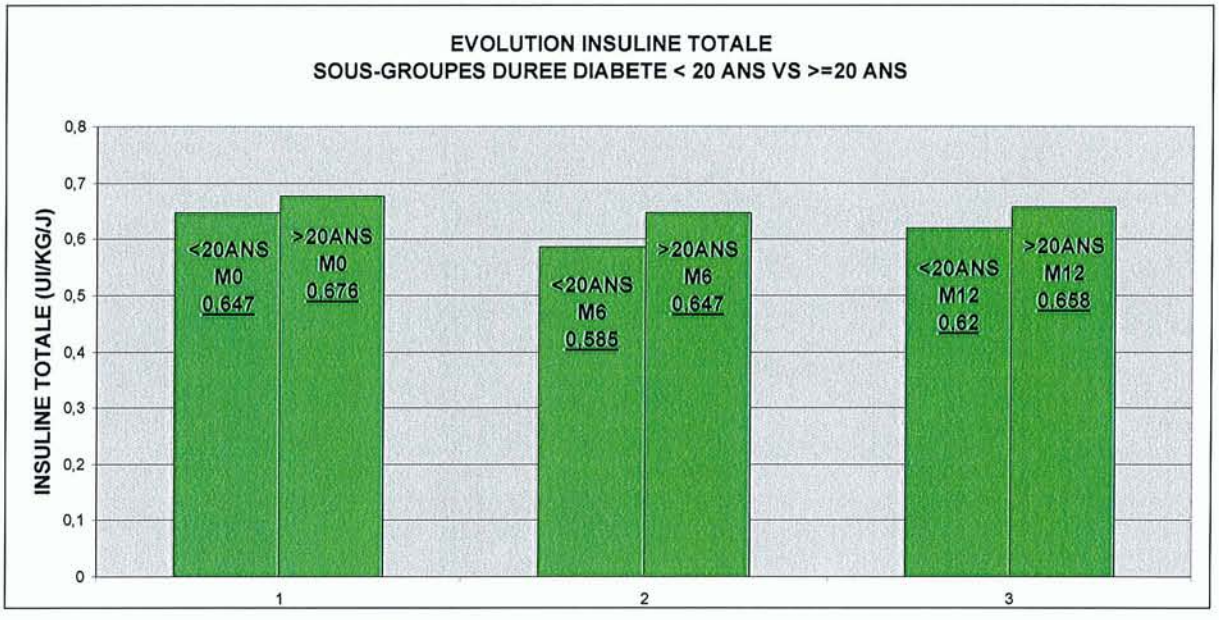
Contrairement à ce qu'aurait pu faire craindre la plus grande liberté en terme d'apports glucidiques qu'elle offre, l'insulinothérapie fonctionnelle ne s'accompagne pas d'une majoration de la consommation quotidienne totale d'insuline.
Au contraire celle-ci diminue significativement (- 0,046 UI/KG/J après 6 mois soit en moyenne environ - 3.3 UI/J compte tenu du poids moyen de 71.6 kg dans notre cohorte) (p=0,0021 MW) avant de remonter sans toutefois revenir à sa valeur initiale…

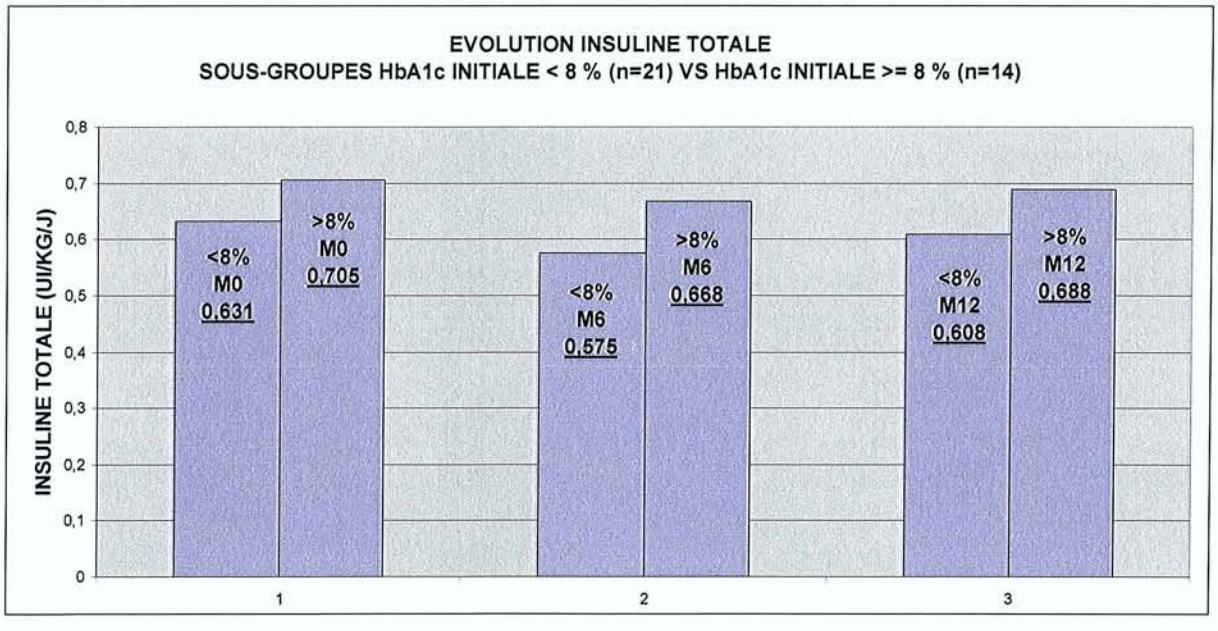
Ces résultats sont là encore tout à fait compatibles avec les données de la littérature. [44]

Les résultats par sous-groupes présentés ci-dessous permettent d'objectiver une influence du type de traitement dans la mesure où la réduction d'insuline totale est nette dans le sous-groupe pompe à M12 (- 0.07 UI/KG/J) alors qu'elle est nulle dans le sous-groupe multi-injection… (p= 0,129 MW)

Précisons que si les patients présentant une durée de diabète ≥ à 20 ans et/ou une HbA1c initiale ≥ à 8 % consomment plus d'insuline dans cette cohorte, il ne semble par contre pas exister d'influence de la durée du diabète ou de l'HbA1c initiale sur l'évolution de la consommation d'insuline totale puisque celle-ci s'avère parallèle dans ces différents sous-groupes…

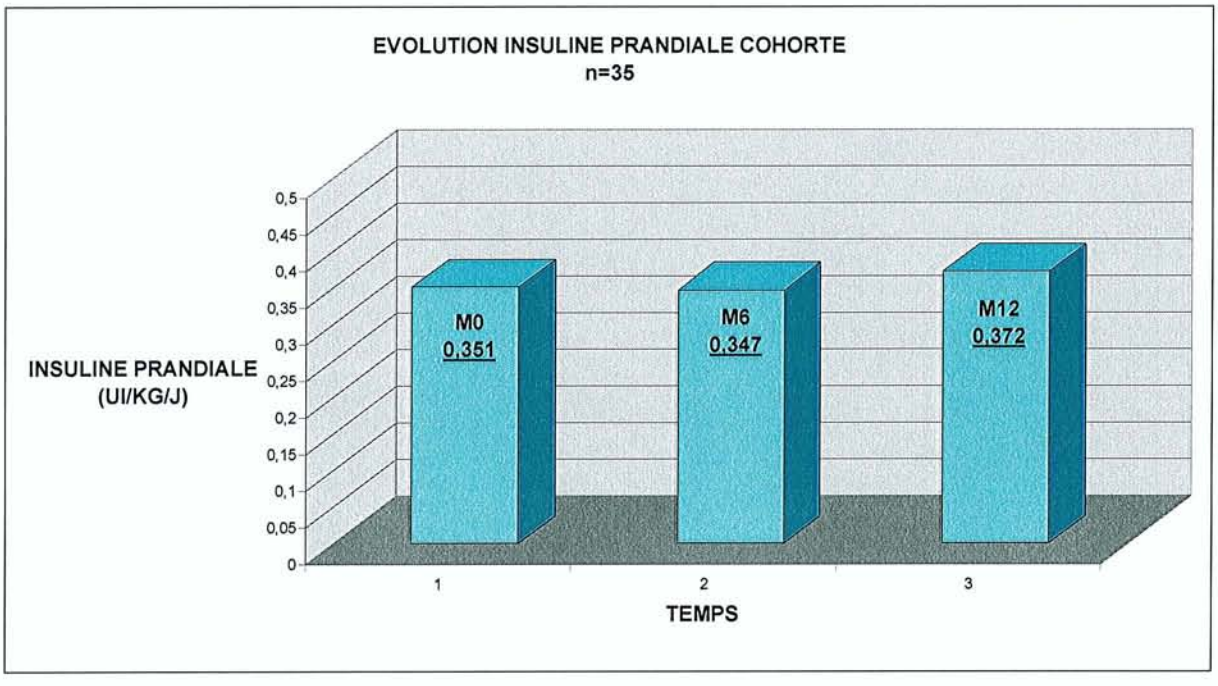

EVOLUTION INSULINE TOTALE
SOUS-GROUPES POMPE (n=9) VS MULTI-INJECTION (n=26)
INSULINE TOTALE (UI/KG/J)
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
POMPE M0 0,653
MULTI M0 0,661
POMPE M6 0,594
MULTI M6 0,619
POMPE M12 0,583
MULTI M12 0,667
1
2
3


EVOLUTION INSULINE TOTALE
SOUS-GROUPES DUREE DIABETE < 20 ANS VS >=20 ANS
INSULINE TOTALE (UI/KG/J)
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
<20ANS M0 0,647
>20ANS M0 0,676
<20ANS M6 0,585
>20ANS M6 0,647
<20ANS M12 0,62
>20ANS M12 0,658
1
2
3


EVOLUTION INSULINE TOTALE
SOUS-GROUPES HbA1c INITIALE < 8 % (n=21) VS HbA1c INITIALE >= 8 % (n=14)
INSULINE TOTALE (UI/KG/J)
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
<8% M0 0,631
>8% M0 0,705
<8% M6 0,575
>8% M6 0,668
<8% M12 0,608
>8% M12 0,688
1
2
3

5/ EVOLUTION DES DOSES D'INSULINE PRANDIALE

INSULINE PRANDIALE	POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
M0 UI/KG/J	0,351 ± 0,16	0,311 ± 0,07	0,366 ± 0,17	0,348 ± 0,18	0,355 ± 0,10	0,354 ± 0,12	0,346 ± 0,21
M6 UI/KG/J	0,347 ± 0,13	0,299 ± 0,07	0,365 ± 0,14	0,335 ± 0,14	0,361 ± 0,11	0,329 ± 0,10	0,374 ± 0,17
M12 UI/KG/J	0,372 ± 0,14	0,293 ± 0,02	0,407 ± 0,15	0,362 ± 0,16	0,379 ± 0,11	0,361 ± 0,10	0,387 ± 0,18

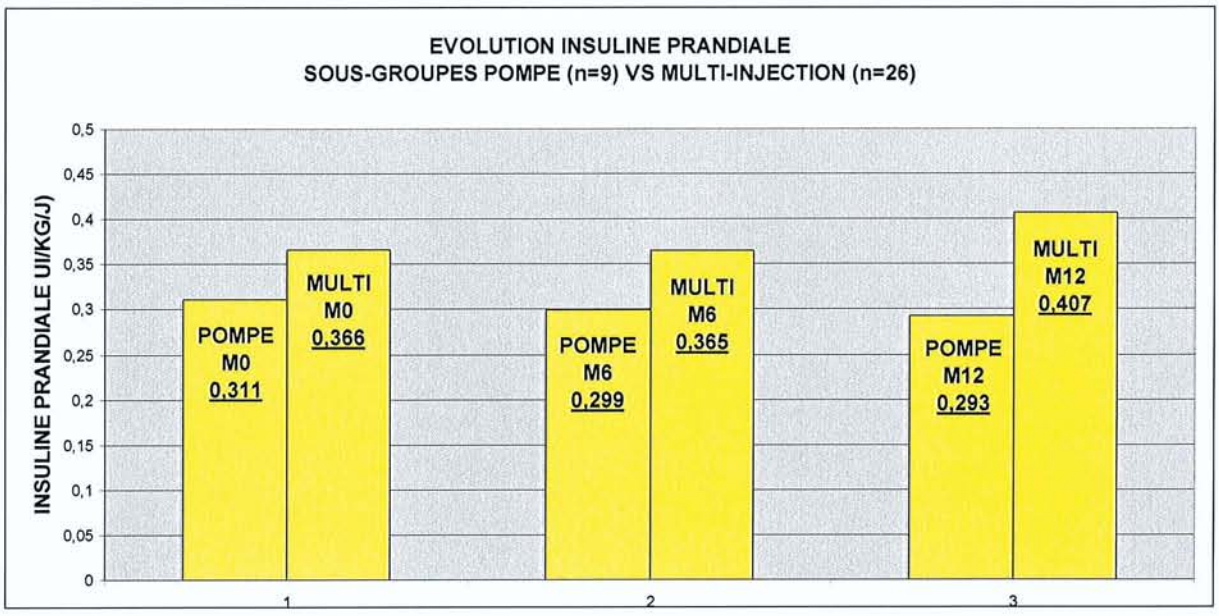


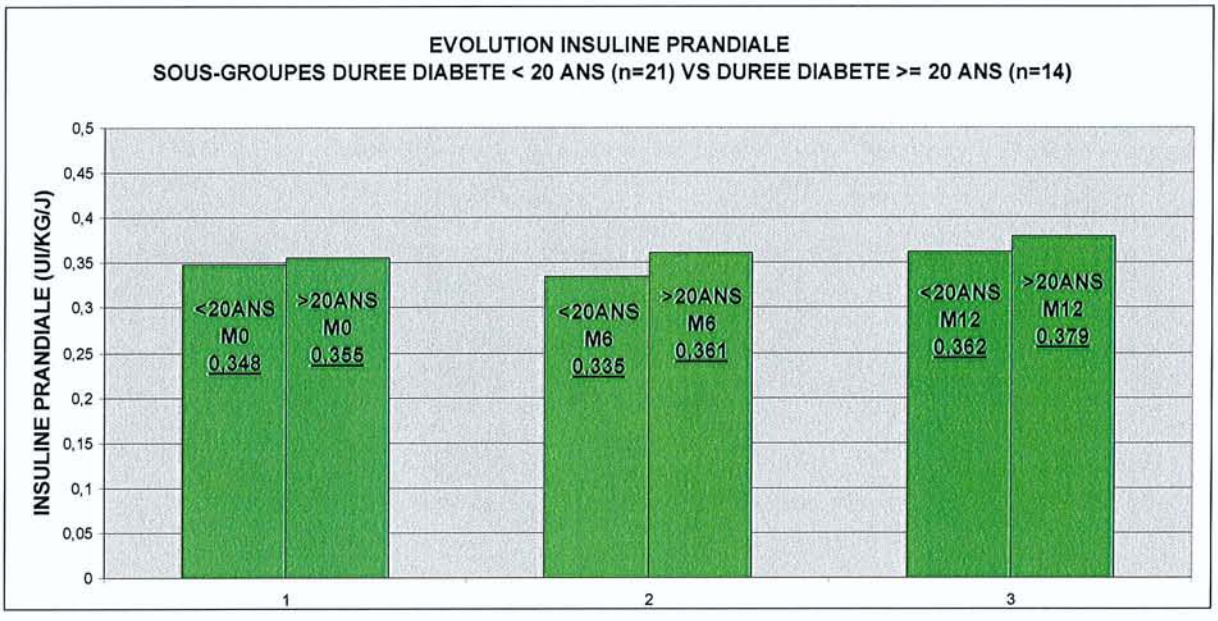
La plus grande liberté alimentaire offerte par l'insulinothérapie fonctionnelle ne se traduit pas par une majoration significative de la consommation d'insuline prandiale puisque celle-ci est stable après 6 mois de traitement puis augmente discrètement par la suite (+ 0.021 UI /KG/J soit + 1.5 UI/J en moyenne compte tenu du poids moyen de 71.6 kg dans notre cohorte)(p=0,725 MW).

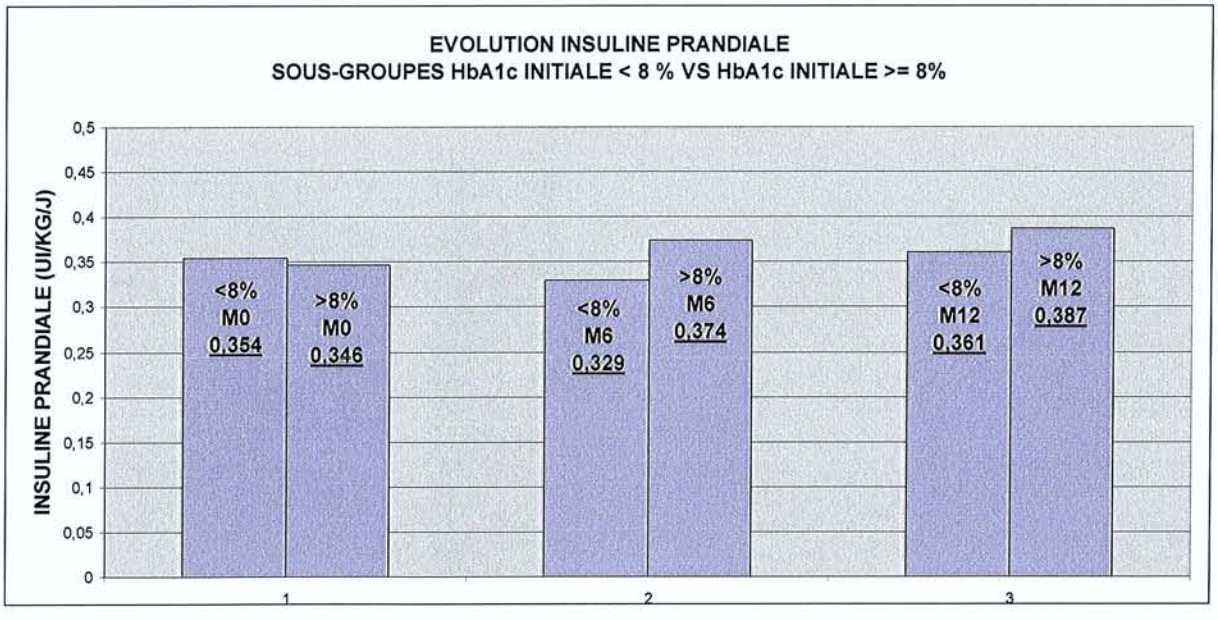
Le sous-groupe pompe, qui présente pourtant une dose initiale d'insuline prandiale inférieure à celle du sous-groupe multi-injections (0.311 UI/KG/J vs 0.366 UI/KG/J à M0)(p=0,537 MW), diminue encore sa consommation au cours du suivi tandis que celle du sous-groupe multi-injections se majore. Cette évolution contraire dans les 2 sous-groupes aboutit à un différentiel significatif après 1 an de suivi (0.293 vs 0.407 UI/KG/J soit un écart de 0.114 UI/KG/J soit d'environ 8 UI/J en moyenne) (p=0,0192 MW)

Il n'existe par contre pas d'effet du critère « durée du diabète » sur l'évolution de la consommation d'insuline prandiale…

Notons enfin que si la consommation moyenne d'insuline prandiale reste globalement stable dans le sous-groupe « HbA1c initiale < 8 % », celle du sous-groupe « HbA1c initiale ≥ 8 % » se majore plus nettement (+ 0.007 UI/KG/J vs +0.041 UI/KG/J à M12)(p=0,714 MW)

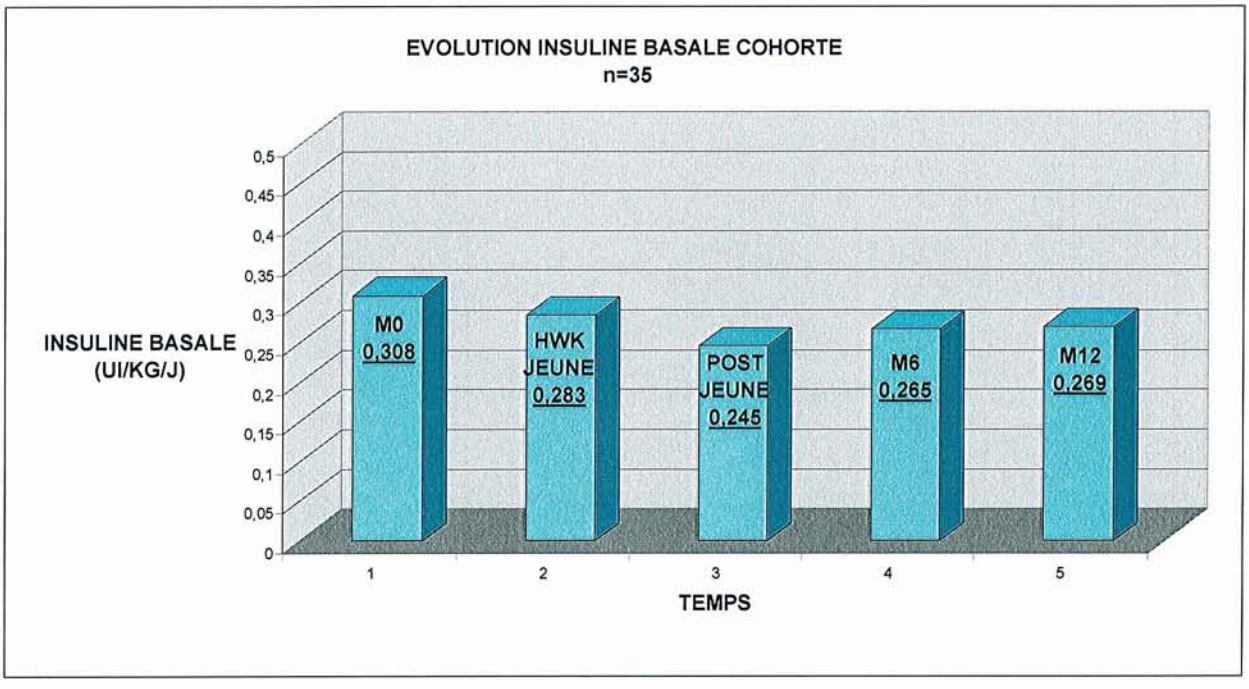

EVOLUTION INSULINE PRANDIALE
SOUS-GROUPES POMPE (n=9) VS MULTI-INJECTION (n=26)
INSULINE PRANDIALE UI/KG/J)
0,5
0,45
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
POMPE M0 0,311
MULTI M0 0,366
POMPE M6 0,299
MULTI M6 0,365
POMPE M12 0,293
MULTI M12 0,407
1
2
3


EVOLUTION INSULINE PRANDIALE
SOUS-GROUPES DUREE DIABETE < 20 ANS (n=21) VS DUREE DIABETE >= 20 ANS (n=14)
INSULINE PRANDIALE (UI/KG/J)
0,5
0,45
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
<20ANS M0 0,348
>20ANS M0 0,355
<20ANS M6 0,335
>20ANS M6 0,361
<20ANS M12 0,362
>20ANS M12 0,379
1
2
3


EVOLUTION INSULINE PRANDIALE
SOUS-GROUPES HbA1c INITIALE < 8 % VS HbA1c INITIALE >= 8%
INSULINE PRANDIALE (UI/KG/J)
0,5
0,45
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
<8% M0 0,354
>8% M0 0,346
<8% M6 0,329
>8% M6 0,374
<8% M12 0,361
>8% M12 0,387
1
2
3

6/ EVOLUTION DES DOSES D'INSULINE BASALE

INSULINE BASALE	POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
M0 UI/KG/J	0,308 ± 0,11	0,341 ± 0,10	0,295 ± 0,12	0,299 ± 0,11	0,321 ± 0,12	0,276 ± 0,11	0,359 ± 0,09
HWK JEUNE UI/KG/J	0,283 ± 0,08	0,289 ± 0,07	0,28 ± 0,08	0,275 ± 0,08	0,294 ± 0,07	0,258 ± 0,07	0,323 ± 0,07
POST JEUNE UI/KG/J	0,245 ± 0,07	0,258 ± 0,08	0,24 ± 0,09	0,235 ± 0,07	0,258 ± 0,07	0,228 ± 0,07	0,269 ± 0,07
M6 UI/KG/J	0,265 ± 0,08	0,294 ± 0,08	0,254 ± 0,07	0,249 ± 0,08	0,286 ± 0,09	0,246 ± 0,09	0,294 ± 0,06
M12 UI/KG/J	0,269 ± 0,09	0,294 ± 0,09	0,258 ± 0,08	0,256 ± 0,09	0,281 ± 0,09	0,246 ± 0,08	0,304 ± 0,08



On observe tout d'abord une diminution significative de la dose d'insuline basale au cours de la semaine de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle.

Rappelons qu'après une première étape théorique de détermination individuelle (formule d'Howorka p 25), la dose d'insuline basale ainsi calculée (HWK JEUNE) fait l'objet d'une expérimentation individuelle à l'occasion de l'épreuve de jeûne. L'analyse, a posteriori, des glycémies capillaires et des besoins éventuels en corrections insuliniques et/ou en collations glucidiques conduit alors soit à sa validation, soit à sa modification (POST JEUNE).

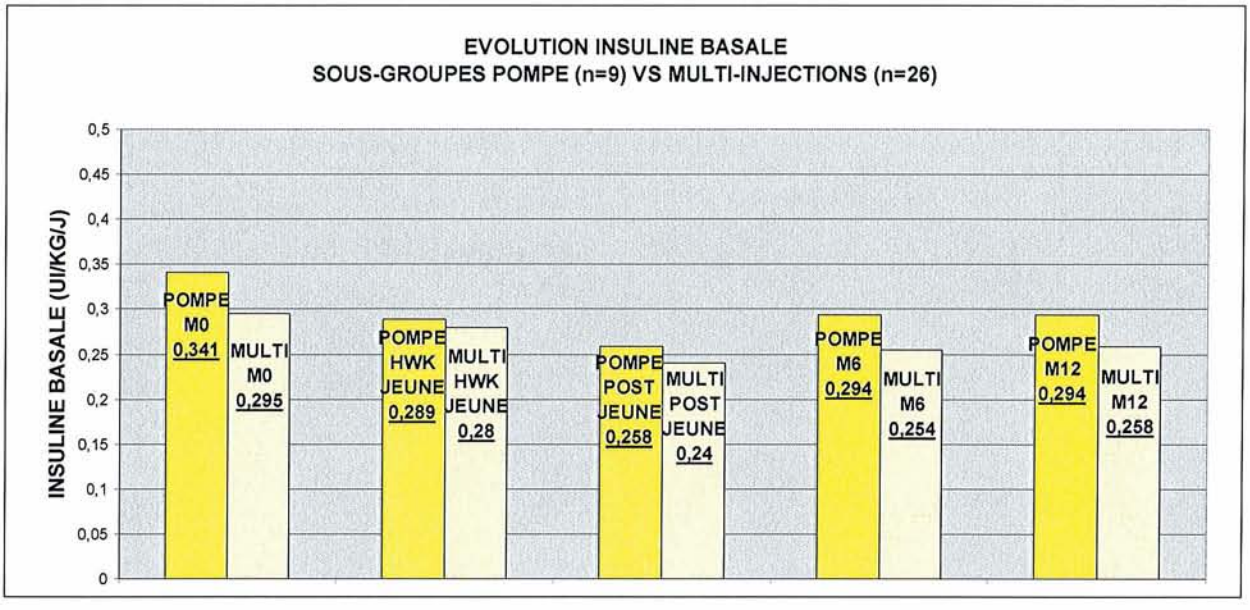
L'application de la formule d'Howorka aboutit à une première réduction de la dose d'insuline basale (- 0.025 UI/KG/J) (p=0,064 MW) puis l'analyse des enseignements issus de l'épreuve de jeûne conduit à une seconde réduction très significative de celle-ci (-0.038 UI/KG/J) (p<0,0001 MW).

Il en résulte donc une réduction globale de 0.063 UI/KG/J soit d'environ 20 % de la dose initiale (p<0,0001 MW) à l'issu de l'épreuve de jeûne.

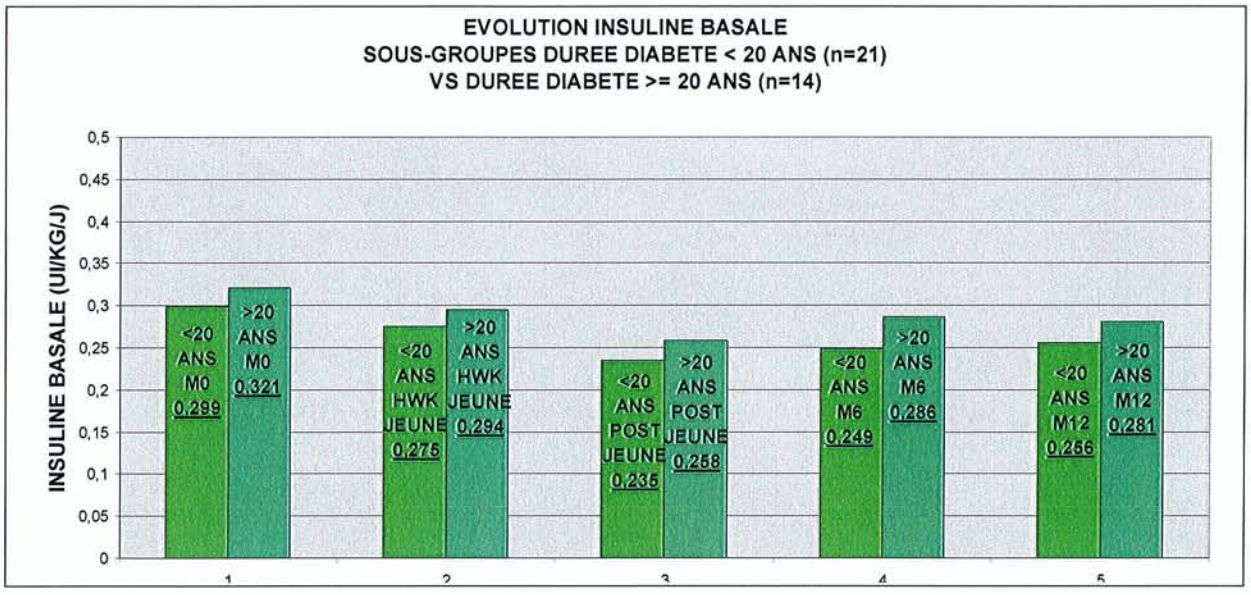
Ces résultats sont comparables à ceux publiés par l'équipe de *Grimaldi* puisque dans cette étude portant sur 110 patients [46], la dose moyenne d'insuline basale passait de 0.37 UI/KG/J à 0.33 UI/KG/J (soit – 0.04 UI/KG/J) après 1 an d'insulinothérapie fonctionnelle.

Ainsi, comme l'explique le Dr *Sachon* [6], la détermination théorique des besoins secondairement validés par l'épreuve de jeûne permet fréquemment de détecter un surdosage en insuline basale, de le corriger et ainsi d'obtenir une réduction de la fréquence des épisodes hypoglycémiques.

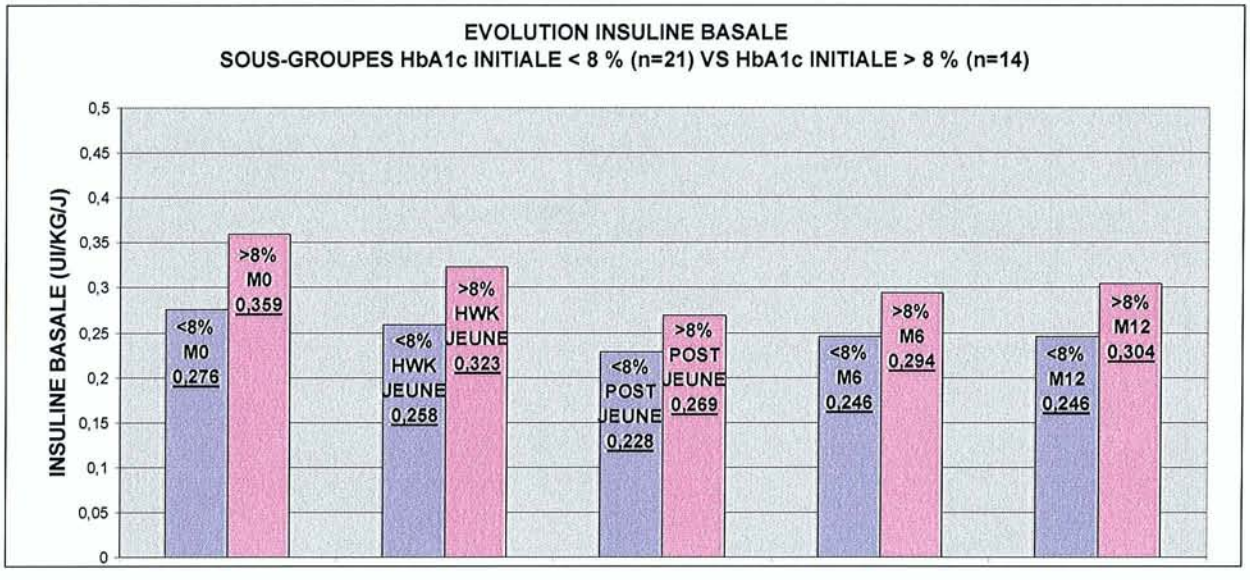
On observe ensuite une légère ré-ascension à 6 mois puis une stabilisation à 12 mois de la dose basale qui reste néanmoins nettement inférieure à sa valeur initiale (0.269 vs 0.308 UI/KG/J) (p=0,0003 MW).



Les patients traités par pompe ont des doses d'insuline basale initiales supérieures à celles de leurs homologues traités par multi injection (p=0,214 MW).
L'application de la formule d'Howorka aboutit à une réduction nettement plus significative dans le sous-groupe pompe (-0,052 vs -0,015 UI/KG/J) (p= 0,048 MW).
Ceci suggère un probable surdosage initial en insuline basale plus marqué chez les patients traités par pompe qui pourrait expliquer la fréquence initialement plus élevée des hypoglycémies dans ce sous-groupe (6,89 vs 5,31 épisodes/mois à M0).
La réduction secondaire à l'épreuve de jeûne puis l'évolution de la dose à M6 puis M12 sont par contre comparables quel que soit le mode de traitement…



Il n'existe pas d'effet significatif de la durée du diabète sur l'évolution des doses d'insuline basale au cours de l'insulinothérapie fonctionnelle puisque l'évolution des doses d'insuline basale est parallèle dans ces différents sous-groupes…



Les patients dont l'HbA1c initiale excède 8 % ont des doses d'insuline basale initiales significativement supérieures à celles de leurs homologues dont l'HbA1c initiale n'excède pas 8 % (+ 0.083 UI/KG/J soit environ 8 UI /J en moyenne compte tenu du poids moyen de 71.6 kg).(p=0,027 MW).

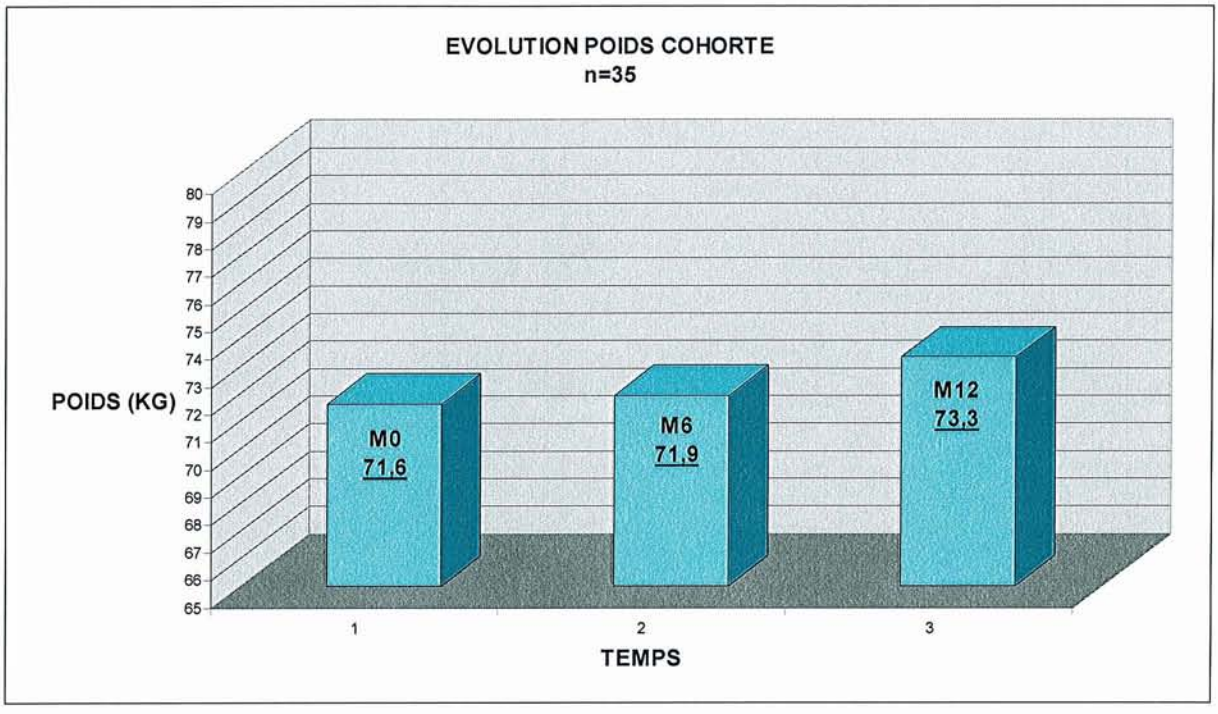
L'application de la formule d'Howorka aboutit à une réduction nettement plus significative dans le sous-groupe HbA1c initiale ≥ 8 % (-0,036 vs -0,018 UI/KG/J) (p= 0,196 MW).

De même la réduction de dose enregistrée après l'épreuve de jeûne est plus marquée chez ces patients (-0,054 vs -0,030 UI/KG/J) (p= 0,048 MW)

Ceci suggère un surdosage en insuline basale plus prononcé chez les patients initialement mal équilibrés.

7 / EVOLUTION DU POIDS

POIDS		POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
M0	KG	71,6 ± 12.4	76,4 ± 13	70 ± 12	68,8 ± 11,9	75,9 ± 12,4	69,8 ± 12	74,7 ± 13
M6	KG	71,9 ± 12.3	76,6 ± 12.9	70,3 ± 12	68,9 ± 11,8	76,4 ± 12,2	70 ± 11.6	75,2 ± 13.3
M12	KG	73,3 ± 11.5	78,1 ± 12.3	71,4 ± 11	69,8 ± 11	77,5 ± 11,1	72,5 ± 11.4	74,5 ± 12.2



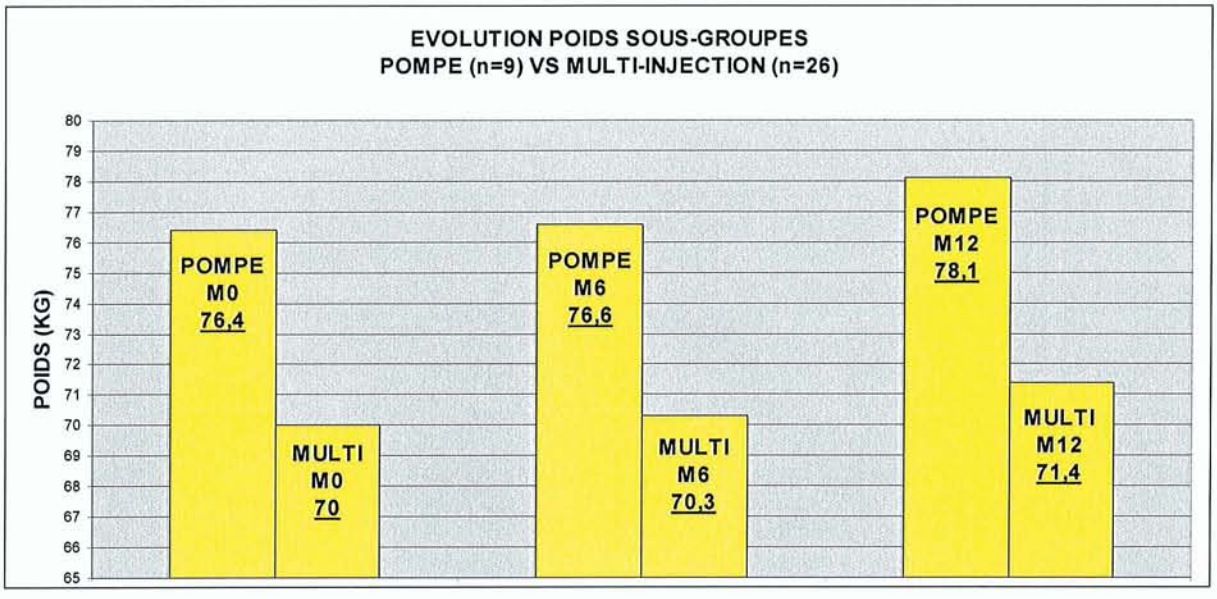
Les détracteurs de l'insulinothérapie fonctionnelle soulignent souvent le risque de prise de poids inhérent à la plus grande liberté alimentaire accordée par ce mode de traitement.

Dans notre cohorte la prise de poids est faible au cours des 6 premiers mois (+ 0.3 kg) (p=0,327 MW) puis s'accentue lors des 6 mois suivants (+ 1.4 kg) pour aboutir à une prise de 1.7 kg au total après un an d'application de l'insulinothérapie fonctionnelle.
Si cette prise de poids n'est pas statistiquement significative (p=0,704 MW) elle n'est pas négligeable sur le plan clinique.
Il en résulte une majoration de l'IMC moyen de 24.51 kg/m² initialement à 25.12 kg/m² à M12.

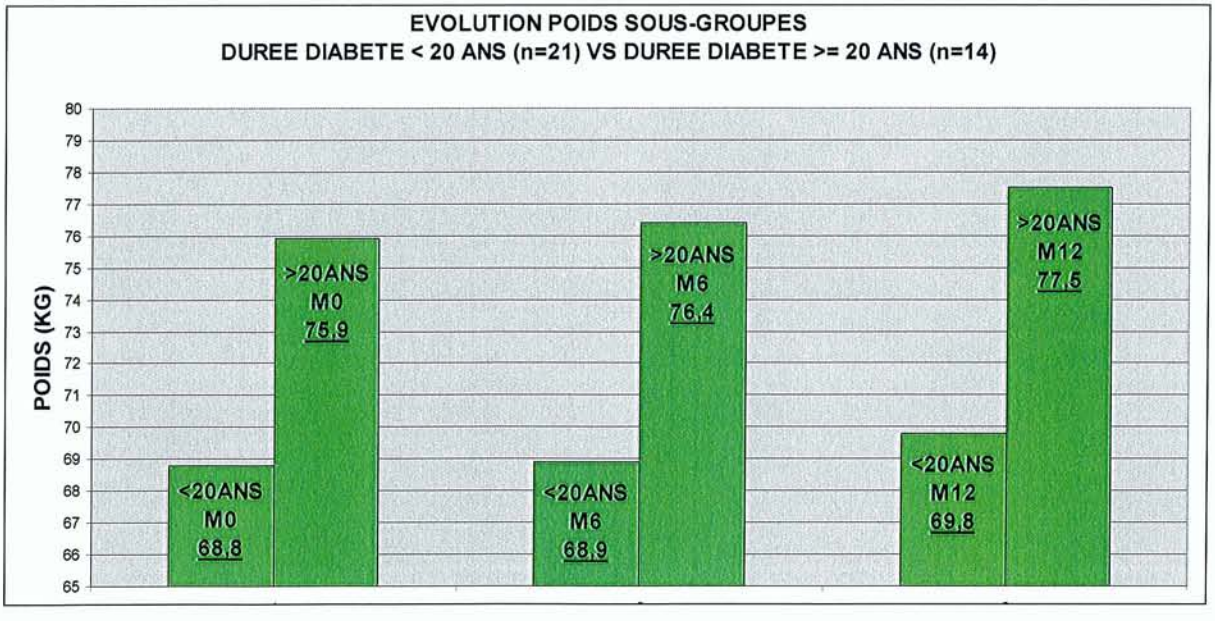
Ces résultats soulignent l'intérêt de l'éducation diététique qui permet d'éviter la prise de poids en assurant une meilleure gestion des « resucrages » en cas d'hypoglycémies, la suppression des éventuelles collations « systématiques » et une meilleure régulation des apports caloriques (les patients ne se forçant plus à consommer des féculents à chaque repas ou tout simplement à manger lorsqu'ils n'ont pas faim…)

L'insulinothérapie fonctionnelle ne doit donc pas se transformer en un prétexte pour s'alimenter de manière anarchique mais au contraire en un outil permettant de « mieux manger » et c'est là un des défis de l'éducation diététique…
De même la diminution de la fréquence des hypoglycémies (et donc des « resucrages »), la diminution des doses d'insuline totale et la majoration de l'activité physique sont autant d'atouts de l'insulinothérapie fonctionnelle pour lutter contre la prise de poids…

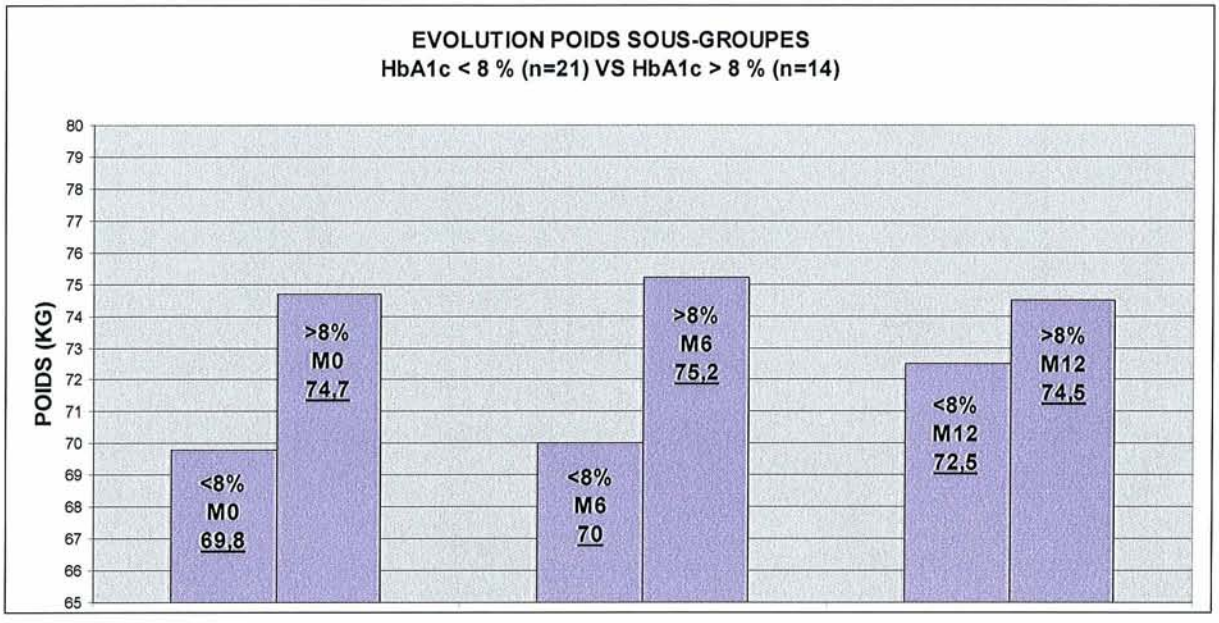
L'analyse par sous-groupes est présentée ci-dessous :



Le poids moyen initial est donc significativement plus élevé dans le sous-groupe pompe (76.4 kg : 25.22 ± 3.27 kg/m²) que dans le sous-groupe multi injection (70 kg : 24.27 ± 3.81 kg/m²) (p=0.113 MW) mais l'évolution ultérieure est parallèle (+1.7 vs +1.4 kg à M12) (p=0.286 MW) éliminant ainsi une éventuelle influence du mode d'administration de l'insuline sur le retentissement pondéral de l'insulinothérapie fonctionnelle.



De même les patients dont le diabète évolue depuis plus de 20 ans ont un poids initial significativement plus élevé (75.9 kg soit 25.28 +- 2.62 kg/m²) que ceux dont le diabète évolue depuis moins de 20 ans (68.8 kg soit 24 +- 3.58 kg/m²)(p=0.0916 MW) mais l'évolution ultérieure est comparable (+1.6 vs + 1.1 kg) (p=0.36 MW) éliminant ainsi une éventuelle influence de l'ancienneté du diabète sur le retentissement pondéral de l'insulinothérapie fonctionnelle



Enfin le poids moyen initial est plus élevé dans le sous-groupe « HbA1c initiale ≥ à 8 % » (74.7 kg soit 26 +- 3.76 kg/m²) que dans le sous-groupe « HbA1c initiale < à 8 % » (69.8 kg soit 23.52 +- 2.48 kg/m²) (p=0.197 MW).

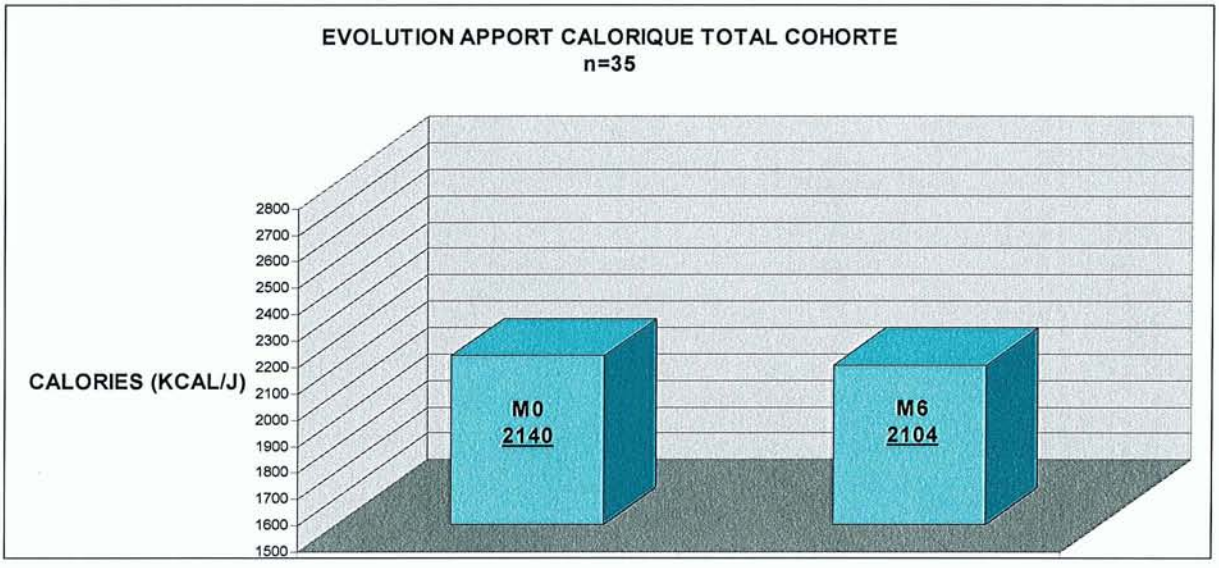
On s'aperçoit cependant qu'après une légère prise de poids dans les 2 sous groupes au 6ème mois de traitement, le sous groupe « HbA1c initiale ≥ à 8 % » inverse ensuite sa courbe pondérale pour redescendre en dessous du poids de départ tandis que le sous groupe « HbA1c initiale < à 8 % » majore nettement sa prise de poids (- 0.2 kg vs + 2.7 kg) (p=0.177 MW).

Ainsi, de manière inattendue, dans notre cohorte, les patients initialement « mal équilibrés » semblent moins exposés à la prise de poids en cours d'insulinothérapie fonctionnelle.

La prise de poids objectivée dans notre cohorte représente probablement le principal inconvénient de l'insulinothérapie fonctionnelle…
La poursuite du suivi sera donc discriminante pour juger de l'intérêt à moyen et long terme de l'insulinothérapie fonctionnelle selon que la courbe pondérale poursuit sa croissance exponentielle ou se stabilise…

8 / EVOLUTION DE L'APPORT CALORIQUE TOTAL

APPORT CALORIQUE TOTAL	POPULATION GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
M0 KCAL/J	2140 ± 478	2227 ± 501	2108 ± 476	2175 ± 496	2090 ± 465	2067 ± 467	2272 ± 489
M6 KCAL/J	2104 ± 533	2429 ± 477	1942 ± 494	2111 ± 583	2096 ± 484	1912 ± 436	2571 ± 472



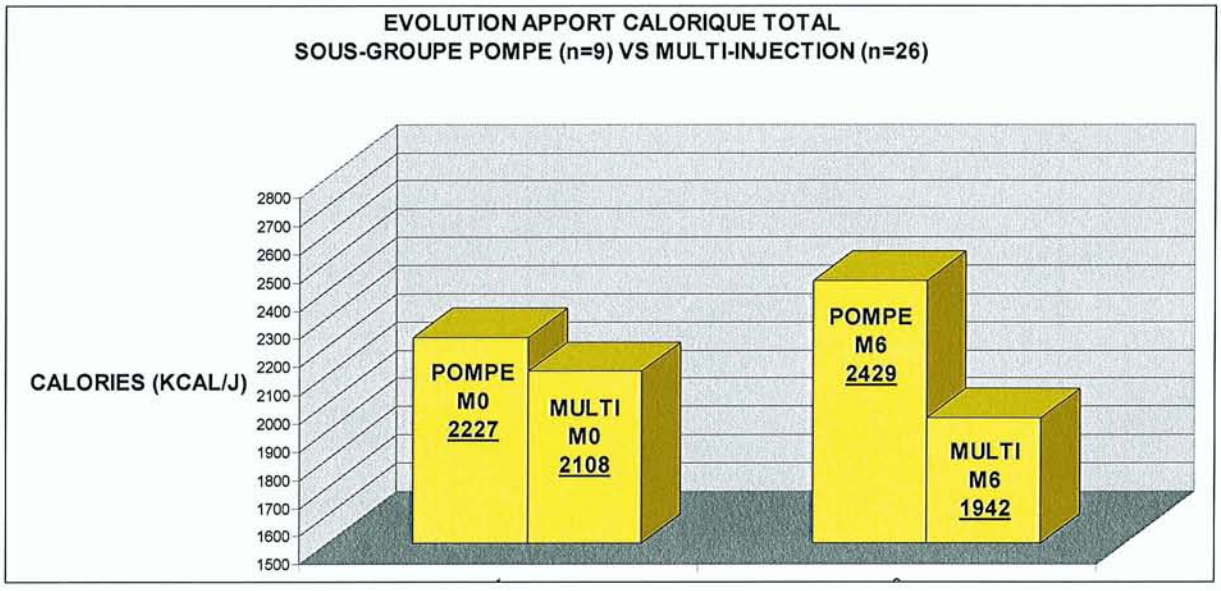
A notre grande surprise, l'enquête alimentaire réalisée avant puis 6 mois après l'entrée dans le protocole n'a objectivé aucune modification significative (p=0,889 MW) de l'apport calorique quotidien total dans notre cohorte.

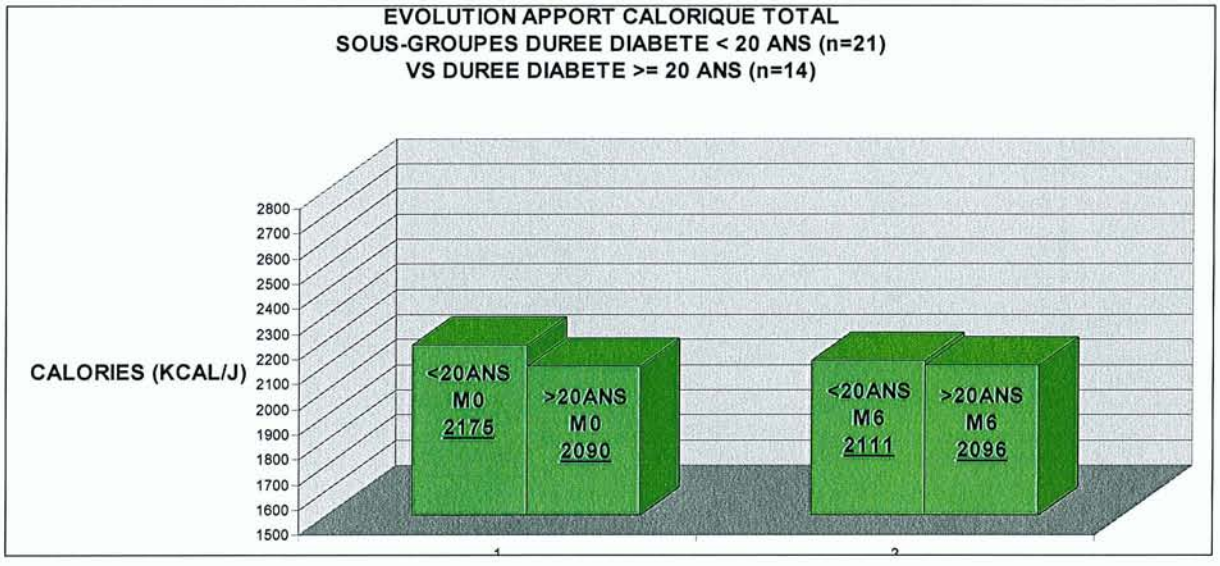
Notons que si on ne peut formellement éliminer une «sous déclaration» des apports caloriques, on peut légitimement supposer que son effet soit superposable à M0 et M6 (mêmes conditions d'enquête…) et donc qu'elle n'engendre pas de biais significatif dans l'analyse comparative des apports à M0 et M6. De plus, le fait de présenter l'obtention d'une plus grande liberté alimentaire comme l'un des objectifs de l'insulinothérapie fonctionnelle diminue probablement l'éventuelle « sous déclaration » en déculpabilisant les patients.

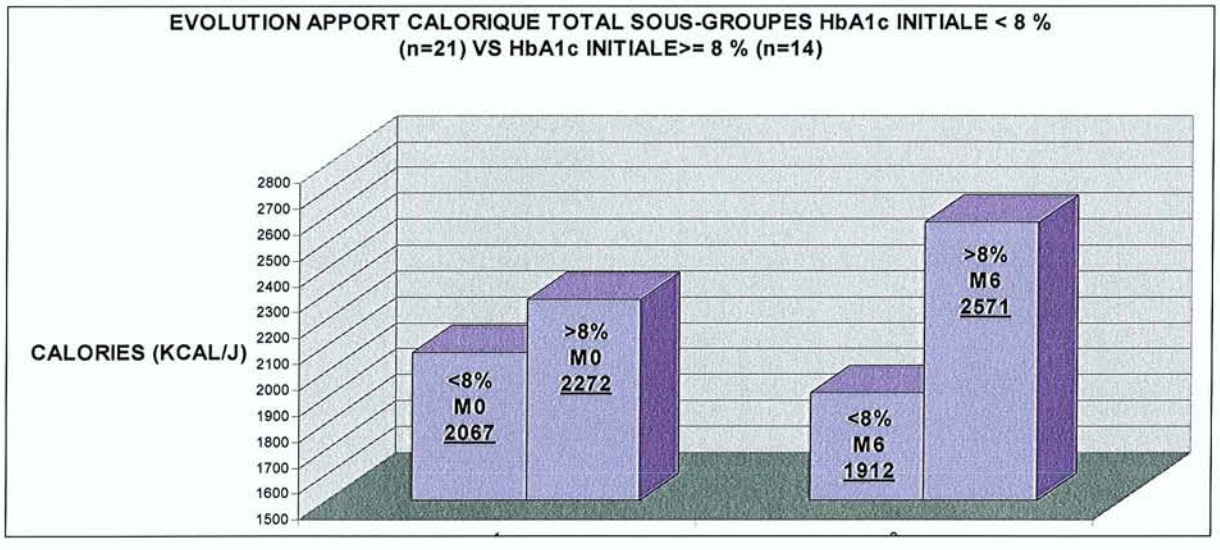
Ainsi les patients pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle ne mangent pas plus mais différemment dans la mesure où la majoration des apports engendrés par la liberté alimentaire retrouvée et « contrebalancée » par une meilleure gestion des « resucrages » en cas d'hypoglycémies (qui sont par ailleurs moins nombreuses), par la suppression des éventuelles collations « systématiques » et par une meilleure régulation des apports caloriques (les patients ne se forçant plus à consommer des féculents à chaque repas…)

L'évolution des apports caloriques est discordante selon le type de traitement dans la mesure où les patients bénéficiant d'un traitement par pompe majorent leurs apports caloriques tandis que ceux traités par injections les diminuent (+ 202 Kcal/J vs - 66 Kcal/J) (p=0.109 MW). L'explication réside peut-être dans la plus grande facilité pour les patients sous pompe de réaliser des bolus supplémentaires pour contrôler l'excursion glycémique induite par les grignotages qui deviennent ainsi plus fréquents… ?

Il n'existe par contre pas d'influence de l'ancienneté du diabète sur l'évolution des apports caloriques (- 64 Kcal/J vs + 6Kcal/J) (p=0.706 MW)



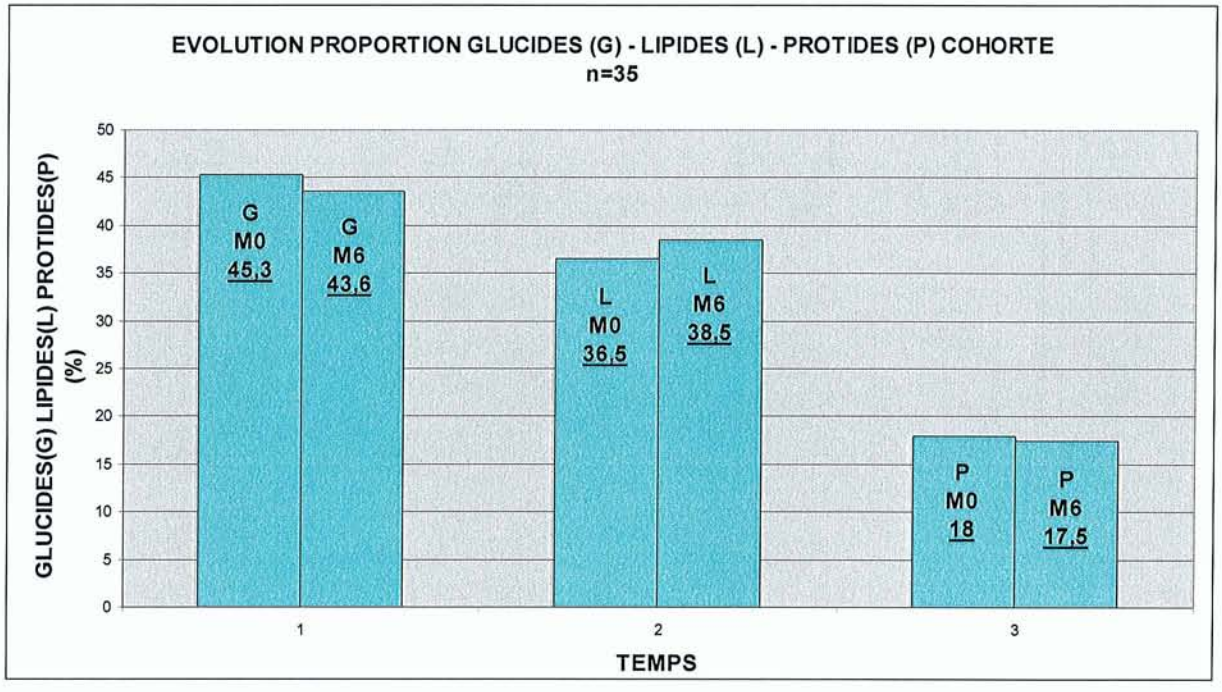




L'équilibre initial du diabète semble influencer l'évolution des apports caloriques puisque ceux-ci augmentent dans le sous groupe HbA1c initiale ≥ 8 % alors qu'ils diminuent dans le sous groupe HbA1c initiale < 8 % (+ 299 Kcal/J vs - 155 Kcal/J) (p=0.305 MW). Paradoxalement ce sont aussi ces derniers qui prennent le plus de poids (cf graphique page 118).

9 / EVOLUTION DE LA REPARTITION DES APPORTS CALORIQUES EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE GLUCIDES SIMPLES

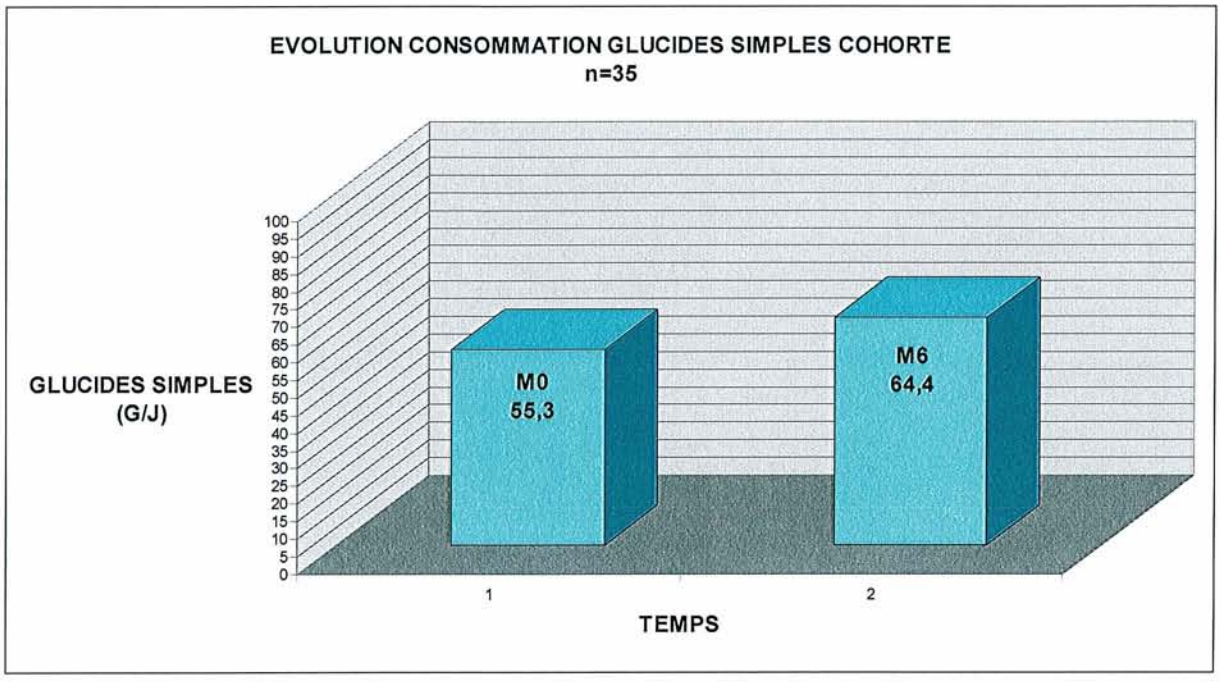
	COHORTE GLOBALE n = 35	POMPE SC n = 9	MULTI INJECTIONS n = 26	DIABETE < 20 ANS n = 21	DIABETE ≥ 20 ANS n = 14	HbA1C < 8 % n = 21	HbA1C ≥ 8 % n = 14
PROPORTION GLUCIDES M0 %	45,3 ± 5.9	46,2 ± 3.7	45 ± 6.6	45,4 ± 4.6	45,1 ± 7.6	45,9 ± 6.5	44,3 ± 4.7
PROPORTION GLUCIDES M6 %	43,6 ± 5.7	44,8 ± 8.1	43 ± 4.2	44,9 ± 4.8	41,7 ± 6.5	43,9 ± 6.6	42,7 ± 2.5
PROPORTION LIPIDES M0 %	36,5 ± 4.7	34,7 ± 3.2	37,2 ± 5.1	36 ± 4.3	37,3 ± 5.4	36,3 ± 5.1	36,8 ± 4.2
PROPORTION LIPIDES M6 %	38,5 ± 5	38 ± 7.2	38,7 ± 3.7	37,1 ± 4.2	40,3 ± 5.6	38,4 ± 5.8	38,7 ± 2.4
PROPORTION PROTIDES M0 %	18 ± 3.1	19 ± 2.4	17,6 ± 3.3	18,4 ± 3.2	17,4 ± 3	17,6 ± 2.8	18,6 ± 3.7
PROPORTION PROTIDES M6 %	17,5 ± 2.6	16,6 ± 3.1	17,9 ± 2.4	17,6 ± 2.7	17,4 ± 2.7	17,2 ± 2.6	18,1 ± 2.8
APPORT GLUCIDES SIMPLES M0 G/J	55,3 ± 23.9	71,6 ± 27.7	50 ± 20.5	50,5 ± 16.8	61,8 ± 30.6	50,4 ± 19.3	65 ± 29.7
APPORT GLUCIDES SIMPLES M6 G/J	64,4 ± 21.1	76,1 ± 21.4	58,5 ± 18.9	64,5 ± 20.6	64,2 ± 22.9	60,3 ± 19.9	74,3 ± 22



La plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'une alimentation équilibrée doit comprendre 50 à 55 % de Glucides, 30 à 35 % de Lipides et 10 à 15 % de Protides.

La répartition initiale des apports caloriques dans notre cohorte diffère donc de ces recommandations puisqu'elle apparaît « hypoglucidique » (45.3 %) « hyperlipidique » (36.5 %) et « hyperprotidique » (18 %).

Après 6 mois de pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle les caractères « hypoglucidique » et « hyperlipidique » de l'alimentation de nos patients diabétiques de type 1 se majorent encore tandis que la ration protéique diminue légèrement. Notons cependant que seule l'augmentation des apports lipidiques est statistiquement significative (+ 2 % p=0,045 MW)



Ainsi le haut degré de libéralisation alimentaire acquis via la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle se traduit, dans notre expérience, par une plus grande consommation de produits gras d'une part et par une modification du ratio glucides simples – glucides complexes d'autre part.

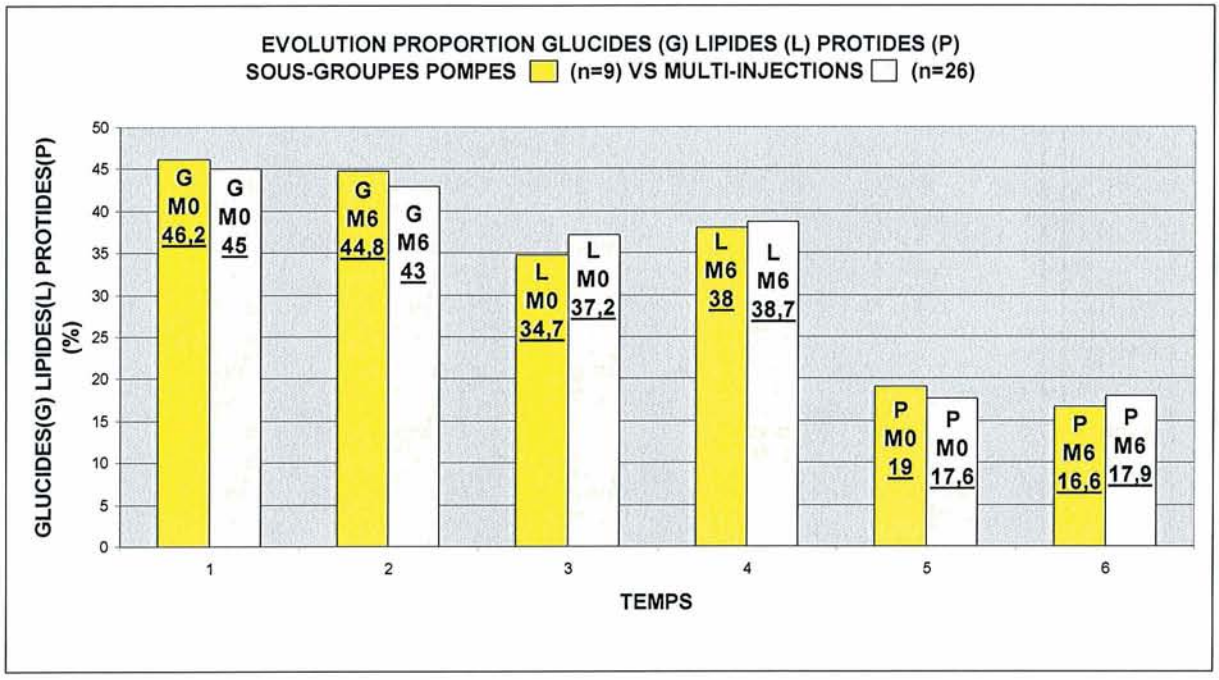
En effet, la consommation de glucides simples se majorant significativement après 6 mois de traitement (+ 9.1 G/J soit + 16.45 %) (p= 0,0237 MW), la diminution de l'apport glucidique global s'explique nécessairement par une réduction des apports en glucides complexes.

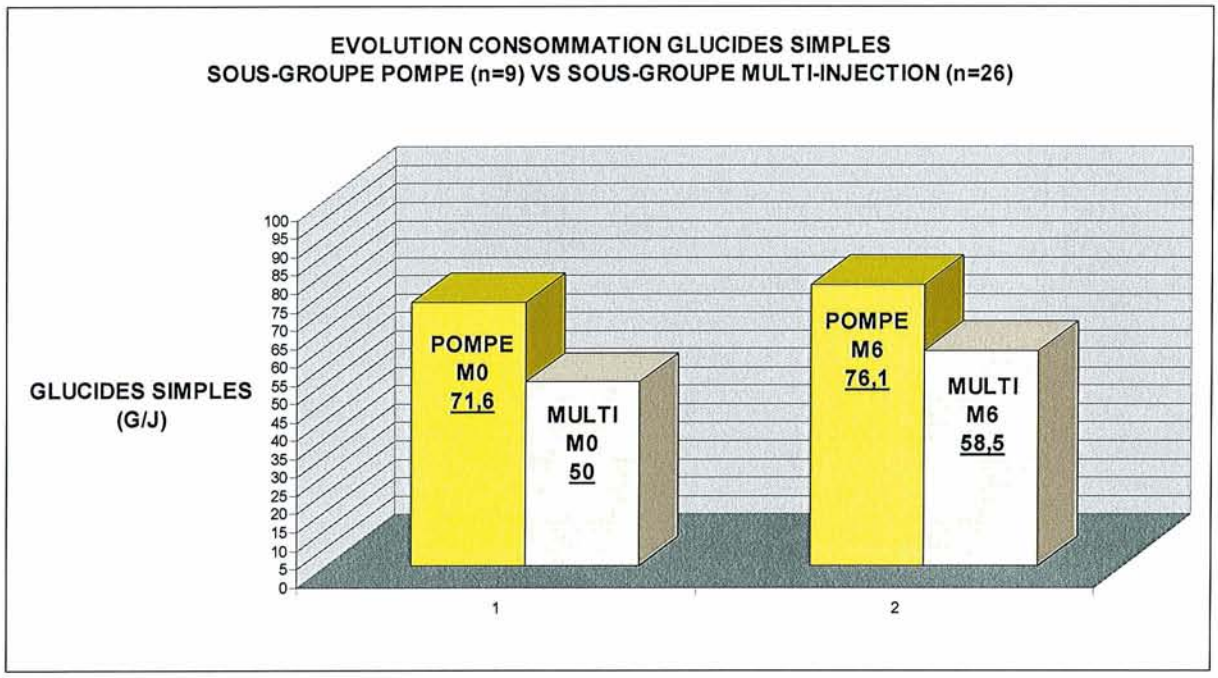
La réduction de la consommation de glucides complexes s'explique probablement par l'abandon de certains dogmes diététiques tels que celui imposant au patient de manger en quantité conséquente du pain et des féculents à chaque repas voire à l'occasion de collations…

La majoration de la consommation de glucides simples s'explique quant à elle par le fait que la plupart des patients s'autorisent désormais la consommation de produits sucrés (sucre et sucreries) jusque-là « bannis » de leur alimentation.

Si cette majoration de la consommation de produits gras et sucrés permet une réduction du sentiment de frustration (souvent rapporté jusqu'à présent par nos patients) et donc une amélioration de la qualité de vie, elle expose également au risque de prise de poids.

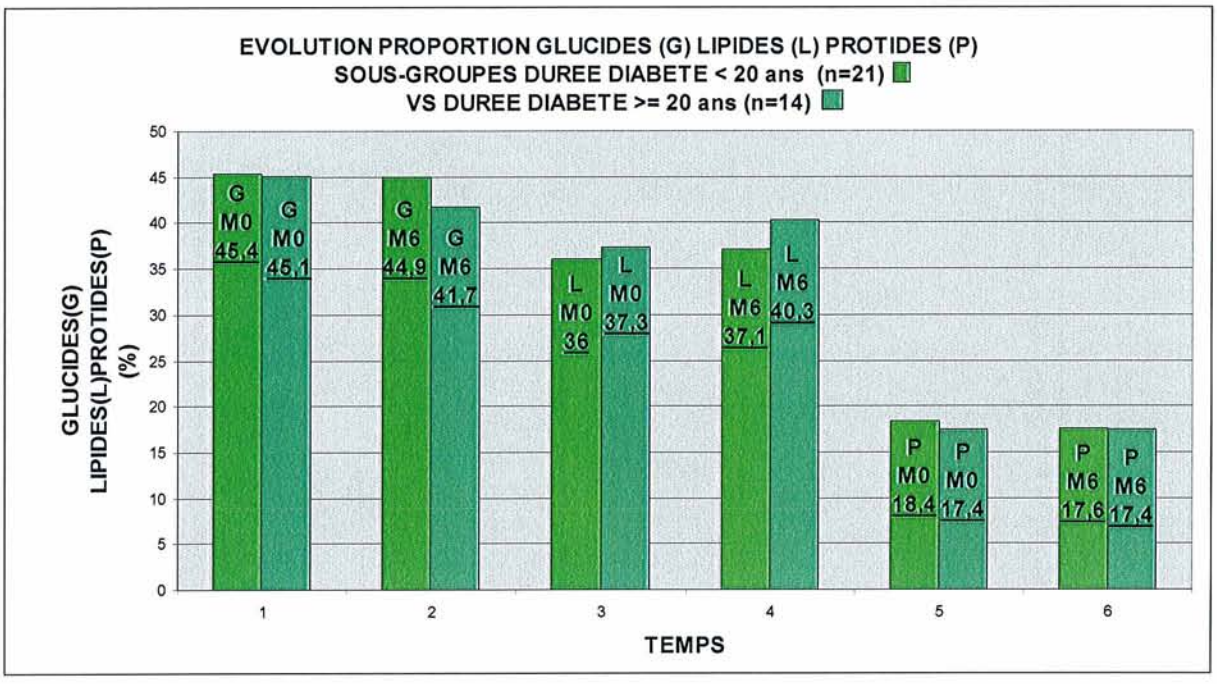
Le patient doit donc être averti de cet écueil potentiel et encouragé à utiliser l'insulinothérapie fonctionnelle pour majorer son activité physique…

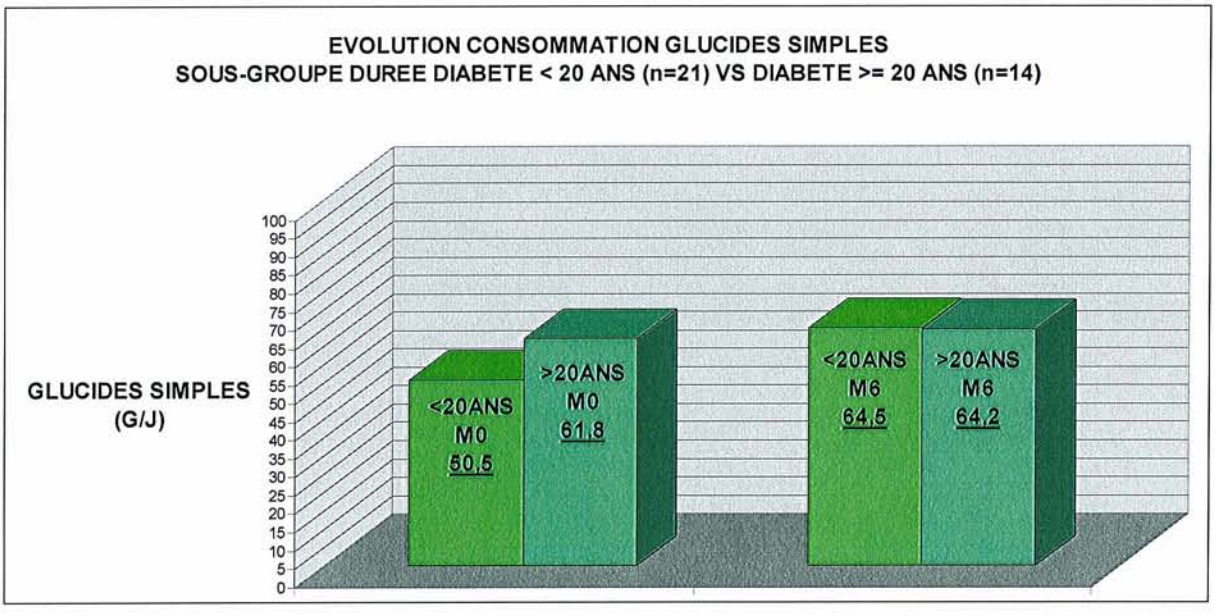




On remarque que si la répartition initiale « G-L-P » des apports caloriques est comparable dans les 2 sous-groupes, les patients traités par pompe consomment par contre significativement plus de glucides simples que ceux traités par multi injection (71.6 vs 50 G/J) (p=0.0249 MW).

Néanmoins il ne semble pas exister d'impact significatif du mode de traitement sur l'évolution de la répartition des apports caloriques et sur l'évolution de la consommation de sucres simples en cours d'insulinothérapie fonctionnelle puisque celles-ci sont parallèles dans les 2 sous-groupes …

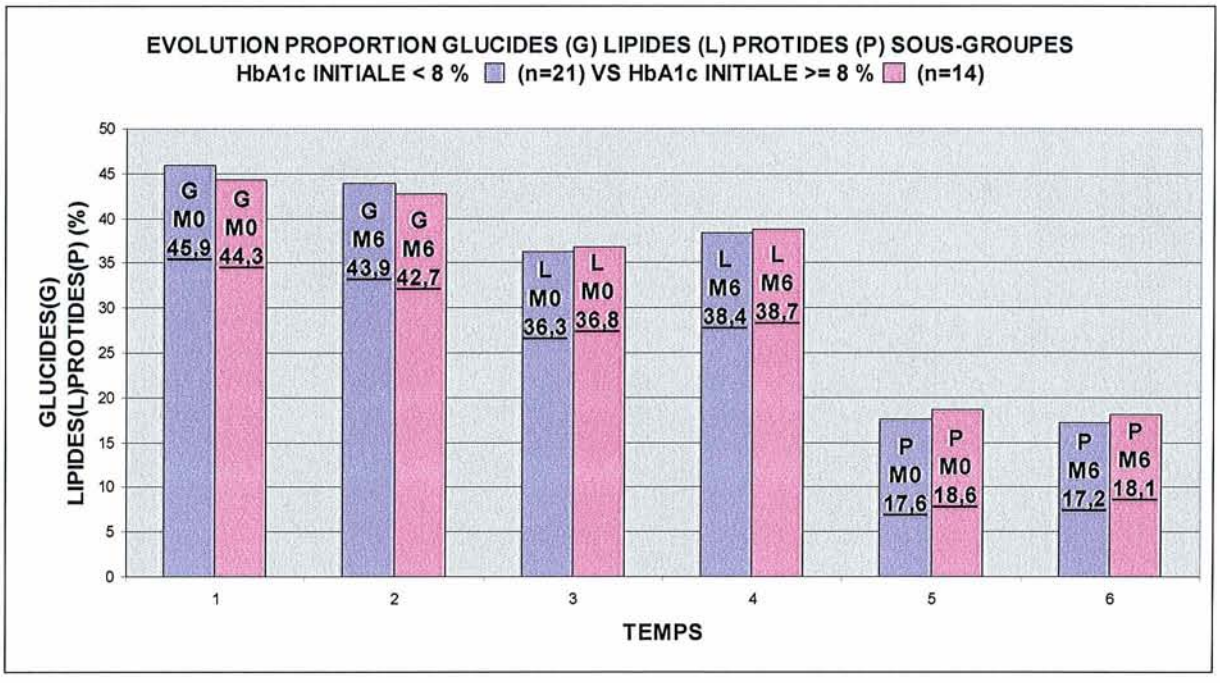


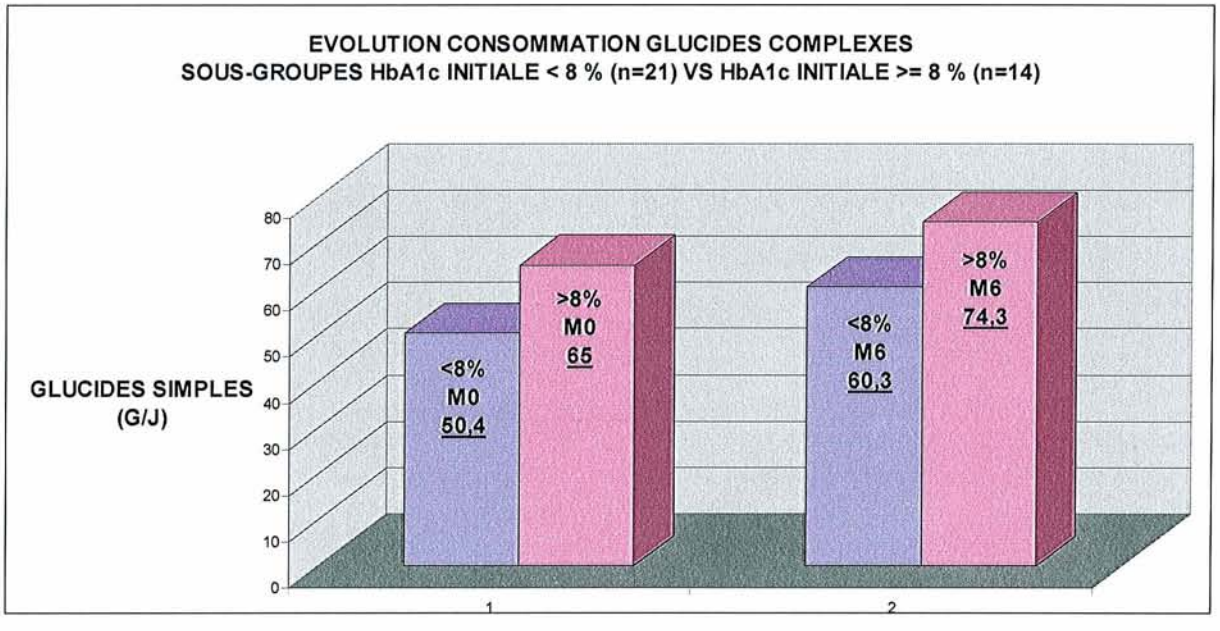


Là encore la répartition initiale « G-L-P » des apports caloriques est comparable mais les patients dont le diabète évolue depuis au moins 20 ans consomment plus de sucres simples (61.8 vs 50.5 G/J)(p= 0.266 MW)

On s'aperçoit par contre qu'après 6 mois de pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle l'augmentation de la consommation de sucres simples est plus marquée chez les patients dont le diabète évolue depuis moins de 20 ans (+14 G/J vs + 2.4 G/J)(p=0.464 MW) ce qui aboutit à une harmonisation des apports en sucres simples à M6 entre les 2 sous-groupes.

Les patients dont le diabète évolue depuis au moins 20 ans majorent en revanche plus nettement leurs apports lipidiques que leurs homologues dont le diabète est plus récent (+ 3.2 % vs +1.1 %)(p=0.793 MW) et acquièrent donc une alimentation franchement hypoglucidique (41.7 %) et hyperlipidique (40.3 %).





On remarque que si la répartition initiale « G-L-P » des apports caloriques est comparable dans les 2 sous-groupes, les patients dont l'HbA1c initiale excède 8 % consomment par contre nettement plus de glucides simples que ceux dont l'HbA1c initiale est inférieure à 8 % (65 G/J vs 50,4 G/J) (p=0.203 MW).

Néanmoins il ne semble pas exister d'impact significatif du mode de traitement sur l'évolution de la répartition des apports caloriques et de la consommation de sucres simples en cours d'insulinothérapie fonctionnelle puisque celle-ci est superposable entre les 2 sous-groupes…

CONCLUSIONS

Notre expérience de l'insulinothérapie fonctionnelle est, bien qu'encore limitée, très encourageante.

En effet ce programme éducatif rigoureux a généré des résultats séduisants en terme d'équilibre métabolique puisqu'il a réussi là ou l'insulinothérapie intensifiée avait échoué lors du DCCT : réduire de manière conjointe l'hémoglobine glyquée et la fréquence des hypoglycémies.

La détermination théorique des besoins de base secondairement validés par l'épreuve de jeûne a permis de détecter un surdosage fréquent en insuline basale, plus marqué chez les patients traités par pompe et chez les patients initialement mal équilibrés. La correction de ce surdosage a ainsi permis d'obtenir une réduction de la fréquence des épisodes hypoglycémiques.

La plus grande liberté alimentaire offerte par ce mode de traitement n'a pas eu de retentissement délétère sur l'apport calorique total mais la légère augmentation de la part des produits gras et des glucides simples dans la ration calorique quotidienne explique probablement la prise de poids modérée observée après un an dans notre cohorte. Le contrôle de l'évolution pondérale constituera à n'en pas douter une des clés du succès de l'insulinothérapie fonctionnelle à moyen et long terme.

Nous n'avons malheureusement pas pu étudier dans ce travail l'impact sur la qualité de vie de l'insulinothérapie fonctionnelle mais plus que les différentes échelles d'évaluation ce sont les retours enthousiastes de nos patients qui nous confortent dans notre engagement. En effet cette nouvelle approche thérapeutique permet la restitution aux patients d'une part de liberté, d'autonomie et donc d'estime de soi qui semblaient devoir leur échapper... : « *les gros repas, les horaires anarchiques, le jeûne ou les repas sautés sont une hérésie et un danger pour les patients atteints de diabète de type 1....* » Ces lignes (publiées en 1977 dans un Précis de Diabétologie) condamnant les patients à un mode de vie rigide s'opposent en tous points au concept résolument moderne d'insulinothérapie fonctionnelle.

Ce modèle d'éducation thérapeutique est également source d'enrichissement pour l'équipe soignante de par la relation privilégiée qui s'instaure avec le patient mais aussi de par le dynamisme et l'échange générés par la nécessaire interaction entre les différents acteurs que sont les infirmières, les diététiciennes, les psychologues et les médecins....

CHAPITRE IV :

MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE AU COURS DE L'EPREUVE DE JEUNE CHEZ DES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 1 EN APPRENTISSAGE DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE

I. METHODOLOGIE

Population étudiée

Notre étude a porté sur les 35 patients diabétiques de type 1 (17 femmes et 18 hommes) ayant bénéficié d'une épreuve de jeûne dans le cadre du programme de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle dans le service de Diabétologie de l'Hôpital Jeanne d'Arc du CHU de NANCY entre janvier 2006 et juin 2007.

26 d'entre eux étaient traités par insulinothérapie en multi-injection selon un schéma « basal-bolus » (Glargine + Lispro ou Aspart) tandis que les 9 autres étaient traités par pompe à insuline (Lispro ou Aspart) externe.

La moyenne d'âge de notre cohorte s'élevait à 42,4 ± 12.03 ans et la durée moyenne d'évolution du diabète au moment de la formation à l'insulinothérapie fonctionnelle était de 19,1 ± 10.8 ans. L'IMC moyen était de 24.51 ± 3.22 kg/m² et l'HbA1c moyenne de 7.73 ± 0.99 %. (cf tableau page 97)

Type et objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique rétrospective dont les objectifs sont les suivants:

- évaluer l'intérêt de la mesure en continu du glucose au cours de l'épreuve de jeûne chez des patients diabétiques de type 1 en apprentissage de l'insulinothérapie fonctionnelle.

- évaluer l'effet moyen des corrections insuliniques et des collations glucidiques sur la glycémie au cours du jeûne.

- comparer les propriétés pharmacocinétiques des 2 modalités d'administration de l'insuline basale (injection sous-cutanée d'analogue lent vs débit constant d'analogue rapide délivré en sous-cutané par une pompe externe).

- élaborer un algorithme de correction de la dose d'insuline basale théorique en exploitant les courbes d'enregistrement en continu du glucose au cours de l'épreuve de jeûne.

Protocole

Les 35 patients ont donc, dans le cadre du programme de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle, été soumis à une épreuve de jeûne total d'une durée de 36 heures (du lundi soir 20H au mercredi matin 8H).

La dose d'insuline basale (injection SC de Lantus ou débit constant d'analogue rapide par pompe) délivrée au cours du jeûne a été déterminée préalablement pour chaque patient par application de la formule d'Howorka. (cf. chapitre I).

Les patients ont bénéficié pendant les 36 heures de l'épreuve d'une mesure en continu du glucose interstitiel par le système Glucoday (Menarini Diagnostic). Précisons ici que les résultats n'ont pas fait l'objet d'une exploitation en temps réel mais uniquement d'une analyse a posteriori.

La calibration du système a été effectuée pour chaque patient 2 heures après l'insertion de la microfibre de dialyse à partir d'une valeur de glycémie capillaire.

Les 24 courbes d'enregistrement en continu du glucose interstitiel au cours du jeûne sont présentées en annexe 3 page 164.

Les glycémies capillaires ont été réalisées toutes les 3 heures pendant toute la durée du jeûne. En cas de glycémie supérieure à 1.2 g/L ou inférieure à 0.8 g/L les patients ont bénéficié respectivement d'une correction insulinique ou d'une collation glucidique selon le protocole suivant :

Glycémie < 0.4 g/L	Collation 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit) contrôle glycémie capillaire 30 mn plus tard appel du médecin référent (arrêt du jeûne ?)
Glycémie entre 0.4 et 0.49 g/L	Collation 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit) contrôle glycémie capillaire 30 mn plus tard
Glycémie entre 0.5 et 0.59 g/L	Collation 10 g de glucides (10 cl de jus de fruit) contrôle glycémie capillaire 30 mn plus tard
Glycémie entre 0.6 et 0.79 g/L	Pas de resucrage si bonne tolérance 100 g de fromage blanc si mauvaise tolérance contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie entre 1.21 et 1.6 g/L	Correction + 1 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie entre 1.61 et 2 g/L	Correction + 2 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie entre 2.01 et 2.4 g/L	Correction + 3 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard
Glycémie > 2.4 g/L	Correction + 3 U d'analogue rapide contrôle glycémie capillaire 1 H plus tard

L'ensemble des résultats de glycémies capillaires ainsi que les différentes corrections et/ou collations ont été consignés dans le « carnet de bord » de chaque patient.

L'analyse des glycémies capillaires réalisées lors de l'épreuve de jeûne a permis a posteriori au médecin de valider la dose d'insuline basale ainsi testée (en cas de normoglycémie prédominante) ou de la corriger à la hausse (en cas de tendance hyperglycémique prédominante) ou à la baisse (en cas de tendance hypoglycémique prédominante).

Actuellement, toutes les équipes ont recours à une méthode purement empirique pour intégrer les résultats des glycémies capillaires de l'épreuve de jeûne au calcul de la dose d'insuline basale. Nous tenterons dans ce chapitre de rationaliser cette étape en proposant un algorithme exploitant les courbes de mesure en continu du glucose….

L'analyse de l'effet des collations glucidiques sur les glycémies capillaires au cours de cette épreuve a également permis de déterminer individuellement l'effet de 10 g de glucides sur la glycémie et ainsi de valider la conduite à tenir pour restaurer une glycémie normale en cas d'hypoglycémie.

De même, l'analyse de l'effet des corrections insuliniques au cours de l'épreuve a permis de déterminer l'effet de 1 unité d'insuline sur la glycémie et ainsi de valider la conduite à tenir pour restaurer une glycémie normale en cas d'hyperglycémie. (cf. chapitre I page 37)

Nous utiliserons les résultats de la mesure en continu du glucose afin d'évaluer l'effet moyen des corrections insuliniques et des collations glucidiques sur la glycémie au cours du jeûne.

Méthodologie statistique

1/ Outils de traitement

Toutes les opérations de traitement de données et d'analyse statistique ont été effectuées par le Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital Jeanne d'Arc (CIC INSERM-CHU Renaud FAY, PharmD Data Management & Biostatistics) à l'aide du logiciel SAS (Release 8.2 et 9.1, SAS Institute, Cary, NC, USA).

2/ Traitement des données

2.1 Source des données

Les enregistrements Glucoday se présentent sous la forme de fichiers Excel individuels, contenant les données des mesures effectuées toutes les 3 minutes (temps, voltages en nA, contrôles de pression dans le circuit de micro dialyse et du niveau d'énergie de la pile, concentration calculée de glucose interstitiel).
Ils comportent également les données concernant les « événements » survenus au cours de l'épreuve (corrections insuliniques et collations glucidiques avec doses en UI ou en g selon le cas, résultats des glycémies capillaires). Ces données ont été entrées manuellement par le technicien de Menarini Diagnostics puis ont été corrigées et complétées par nos soins après examen individuel des dossiers.
Au total, 35 enregistrements ont été recueillis sur la période du 23 janvier 2006 au 4 juin 2007.

2.2 Calibration des mesures

La calibration du système a été effectuée pour chaque patient 2 heures après l'insertion de la microfibre de dialyse à partir d'une valeur de glycémie capillaire.

Les coefficients de la droite de régression des glycémies capillaires (cGlc) aux voltages enregistrés aux mêmes temps sont utilisés pour calculer les concentrations en glucose interstitiel (iGlc) au cours de l'épreuve.

2.3 Contrôle de qualité des enregistrements Glucoday

Les coefficients de la droite de régression cGlc= a x Voltage + b ont été recalculés sur la totalité de la période de mesure disponible, de même que le coefficient de corrélation r associé.
Le filtrage des données a ensuite été effectué en 2 temps :

- Elimination des enregistrements présentant des variations de pressions dans le circuit de micro dialyse excessivement importantes et fréquentes, faussant leur interprétation. Cette étape effectuée par les techniciens de Menarini Diagnostics a conduit à l'exclusion de 6 enregistrements.
- Elimination des enregistrements présentant une corrélation insuffisante ($r < 0.80$) entre valeurs de glycémies capillaires cGlc et voltage. Cette étape effectuée par nos soins a conduit à l'exclusion de 5 enregistrements supplémentaires.

Au total, seulement 24 des 35 enregistrements initiaux ont répondu à ces critères de qualité (14 hommes et 10 femmes / 15 traités par multi injections et 9 traités par pompe).
Ainsi 31.43 % des enregistrements Glucoday pratiqués à l'occasion de notre étude se sont avérés inexploitables, ce qui n'est pas négligeable si l'on considère les coûts et contraintes engendrés par l'utilisation d'un tel système (insertion de la microfibre, calibration, programmation, surveillance, transfert de données.....).

Soulignons également le fait que les résultats fournis a posteriori par le logiciel ne sont malheureusement pas accompagnés de critère de validation de la qualité de l'enregistrement... Le clinicien non averti peut donc être conduit à interpréter des courbes ne traduisant pas la réalité du profil glycémique de son patient et donc à prendre des décisions inadaptées....
Ainsi l'instauration d'un message d'alerte serait souhaitable en cas de survenue d'un dysfonctionnement en cours d'enregistrement....

3/ Méthodologie statistique

- Les variables discontinues ont été présentées en effectif et pourcentage, et analysées par le test exact de Fisher.
- Les variables continues ont été présentées en effectif, moyenne, écart type, médiane, minimum et maximum. Compte tenu de la taille des échantillons, les comparaisons ont été effectuées à l'aide de méthodes non paramétriques :

- comparaisons inter-groupes (ex pompe vs injection) : test de Mann-Whitney sur séries groupées.
- comparaisons intra-groupe (ex holter glycémique vs glycémie capillaire) : test de Wilcoxon sur séries appariées.

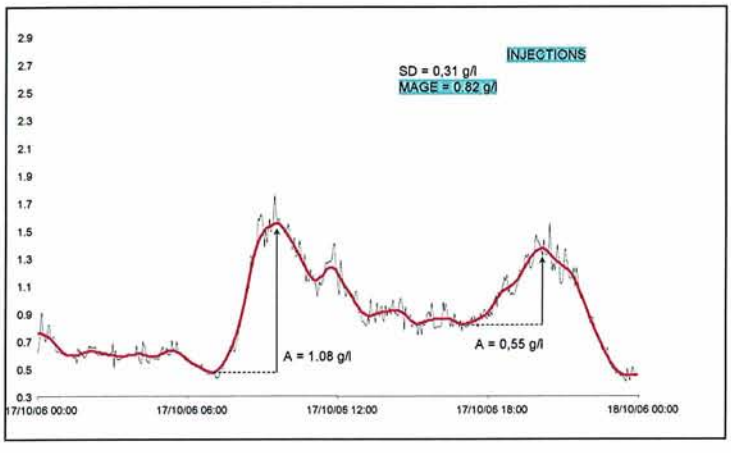
- Les variances ont été comparées à l'aide du test de Fisher.

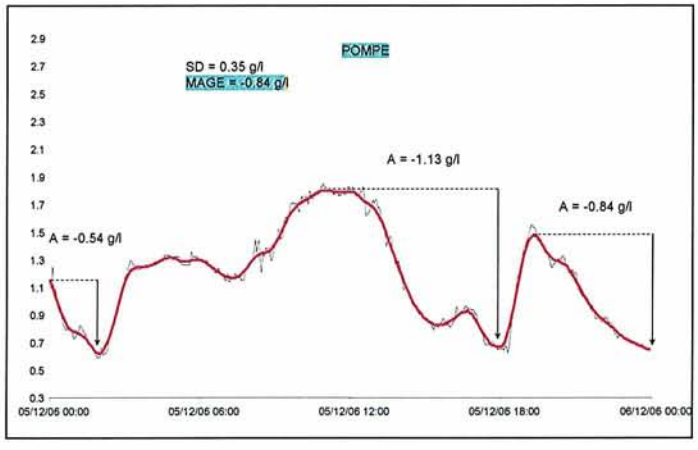
4/ Méthode de détermination de l'index MAGE

Le Mean Amplitude Glycaemic Excursions ou MAGE s'obtient simplement, sur des points glycémiques consécutifs, en calculant la moyenne arithmétique des amplitudes des montées et descentes glycémiques sur la période d'analyse. Il constitue ainsi un reflet fiable de la variabilité glycémique asymptomatique intra journalière.

Il convient néanmoins d'exclure du calcul les fluctuations glycémiques inférieures à une déviation standard (de la concentration moyenne de glucose sur 24 heures), de façon à éliminer les variations minimes du calcul global.

C'est le sens (ascendant ou descendant) de la première excursion glycémique qui indique quelles seront les autres variations glycémiques dont il faudra tenir compte (cf exemples ci-dessous). 86 et 95

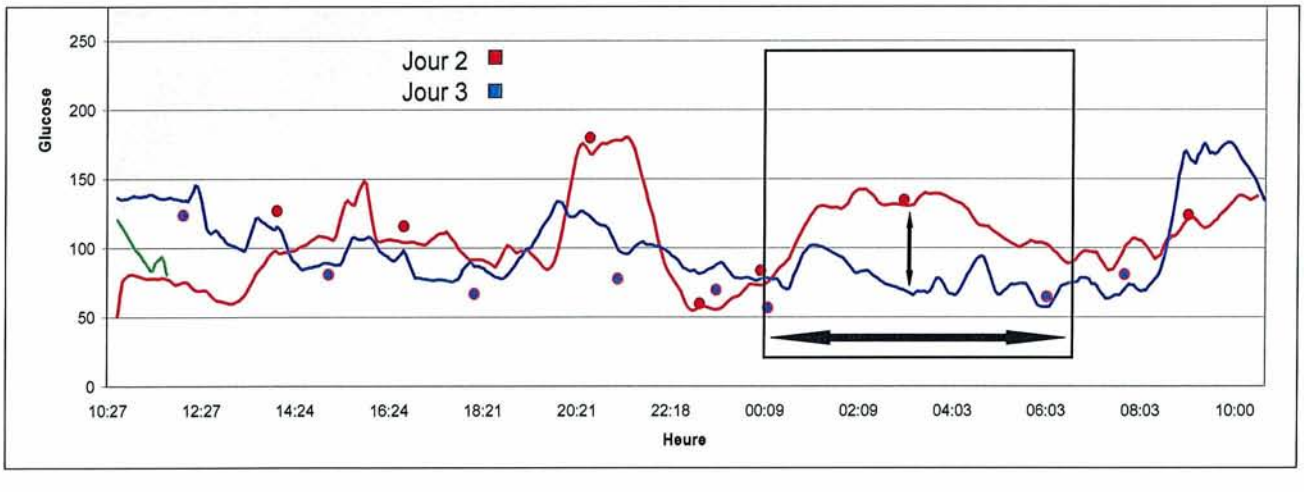




5/ Méthode de détermination de l'index MODD

Le Mean Of Daily blood glucose Differences ou MODD s'obtient en calculant la moyenne arithmétique des différences entre les glycémies, point à point, d'un jour à l'autre. Il permet donc d'évaluer la reproductibilité du profil glycémique d'un jour à l'autre. 109

Alors que le MAGE tient compte des variations glycémiques intra journalières, le MODD permet ainsi d'apprécier les variations inter journalières chez un même sujet.



Abréviations

ASC : aire sous la courbe
GC : surveillance de la Glycémie Capillaire
HG : enregistrement continu du glucose interstitiel (Holter Glycémique)
n : effectif

II. COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVEC LE HOLTER GLYCEMIQUE ET LA SURVEILLANCE GLYCEMIQUE CAPILLAIRE STANDARD:

1. Comparaison des valeurs moyenne de glucose ($g.l^{-1}$)

Valeur moyenne glucose ($g.l^{-1}$)	n	moyenne	écart-type	médiane	mini	maxi	p*
HG : Holter Glycémique	24	0.99	0.13	0.97	0.81	1.33	
GC : Glycémies Capillaires	24	0.95	0.12	0.94	0.77	1.28	
Différence HG-GC	24	0.04	0.06	0.04	-0.06	0.20	0.004

Période d'analyse : J2 00h00 - J3 07h00 * Comparaison HG vs GC par le test de Wilcoxon sur séries appariées

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre II (cf. page 59), une légère sous-estimation de la glycémie par la mesure continue du glucose interstitiel est classiquement décrite. 70 à 75

Ce phénomène n'est pas retrouvé dans notre travail puisqu'au contraire la valeur moyenne des glycémies capillaires est significativement inférieure à celle fournie par les enregistrements Glucoday (0.95 vs 0.99 $g.l^{-1}$).

Ceci s'explique probablement par le fait que les enregistrements ont été réalisés à l'occasion d'un jeûne complet garantissant une relative stabilité glycémique et permettant ainsi de s'affranchir des brutales fluctuations du couple glucose – insuline dans le secteur vasculaire.
Ce sont en effet ces dernières qui, via les phénomènes de captation cellulaire insulinodépendante du glucose, expliquent la différence d'amplitude des fluctuations de glucose entre les secteurs plasmatique et interstitiel responsable de cette sous-estimation.

Notons enfin que bien que la différence entre les résultats moyens obtenus avec ces 2 méthodes soit statistiquement significative ($p< 0.05$), la corrélation reste tout à fait acceptable sur le plan clinique.

2. Comparaison des aires sous la courbe ($g.l^{-1}.s$)

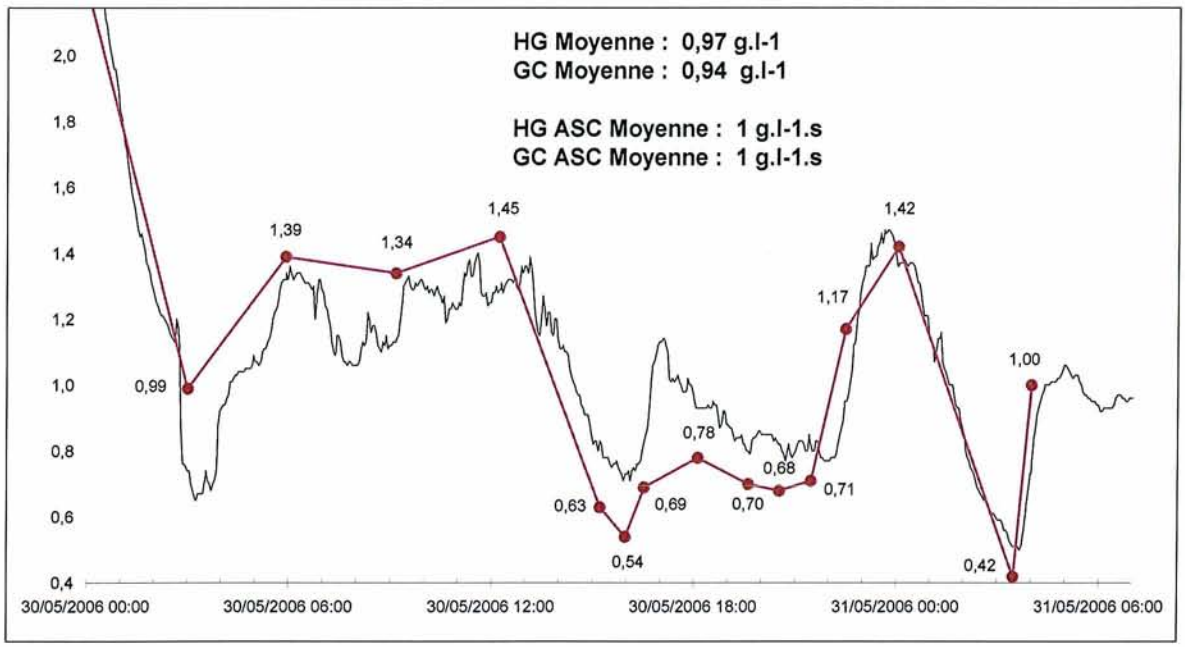
Aires sous la courbe ($g.l^{-1}.s$)	n	moyenne	écart-type	médiane	mini	maxi	p*
HG : Holter Glycémique	24	0.99	0.13	0.96	0.81	1.33	
GC : Glycémies Capillaires	24	1.00	0.13	0.97	0.79	1.34	
Différence HG-GC	24	-0.01	0.05	-0.01	-0.10	0.06	0.30

Période d'analyse : J2 00h00 - J3 07h00 * Comparaison HG vs GC par le test de Wilcoxon sur séries appariées

Contrairement à la glycémie moyenne, l'aire sous la courbe tient compte des intervalles de temps entre les mesures. Si les intervalles de temps sont parfaitement égaux (cas du Holter Glycémique), les 2 valeurs sont identiques (0.99) alors que si ils sont variables (cas des Glycémies Capillaires), les 2 valeurs diffèrent (1.00 vs 0.95). Les moyennes calculées d'après l'aire sous la courbe sont des moyennes pondérées par le temps, reflétant donc mieux la réalité du profil glycémique.

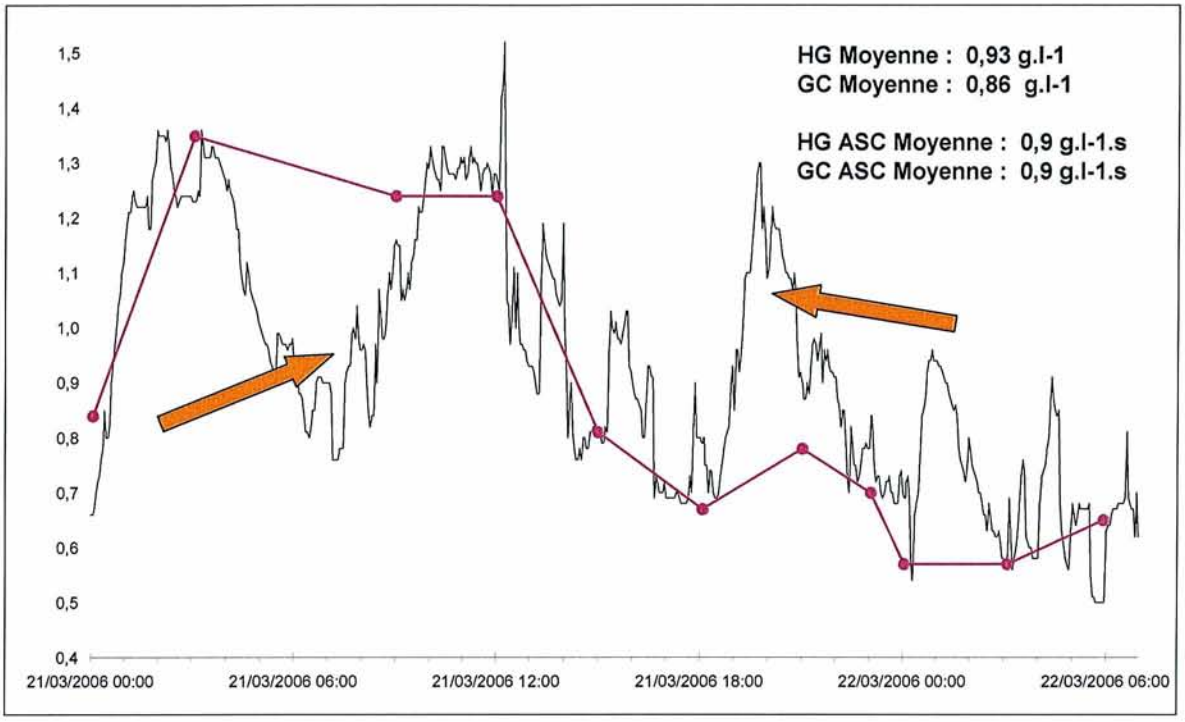
L'aire sous la courbe déterminée avec les 2 techniques de surveillance glycémique est similaire (0.99 vs 1.00 $g.l^{-1}.s$).

Ceci constitue un résultat surprenant dans la mesure où la multiplicité des valeurs utilisées pour tracer la courbe glycémique à partir de l'enregistrement Glucoday permet à n'en pas douter, un reflet plus fidèle des fluctuations glycémiques au cours de l'épreuve que celui offert par la courbe beaucoup plus sommaire extrapolée à partir de la surveillance standard (Cf courbe ci-dessous).



Précisons néanmoins que si les valeurs d'aire sous la courbe obtenues pour chaque patient avec les 2 techniques sont le plus souvent comparables (l'écart n'excédant jamais 10 %), cela ne dispense aucunement le clinicien d'une analyse attentive de la courbe de mesure en continu du glucose interstitiel.

En effet, comme le montre l'exemple ci-dessous, les glycémies capillaires peuvent « ignorer » certaines fluctuations glycémiques significatives malgré une aire sous la courbe moyenne strictement identique à celle du Holter Glycémique.



3. Comparaison des pourcentages de temps passés en hypoglycémie (< à 0.6 g/l) en hyperglycémie (> à 1.2 g/l) et dans les objectifs (0.8 à 1 g/l) :

Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (< à 0.6 g/l)	n	moyenne	écart-type	médiane	mini	maxi	p*
HG : Holter Glycémique	24	6.5	6.1	6.6	0.0	24.0	
GC : Glycémies Capillaires	24	8.3	7.5	6.6	0.0	29.4	
Différence HG-GC	24	-1.8	6.0	-2.0	-14.0	15.0	0.082

Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (> à 1.2 g/l)	n	moyenne	écart-type	médiane	mini	maxi	p*
HG : Holter Glycémique	24	23.4	13.8	19.5	4.2	67.0	
GC : Glycémies Capillaires	24	27.9	16.0	24.3	1.2	74.4	
Différence HG-GC	24	-4.5	9.0	-3.5	-22.2	11.8	0.043

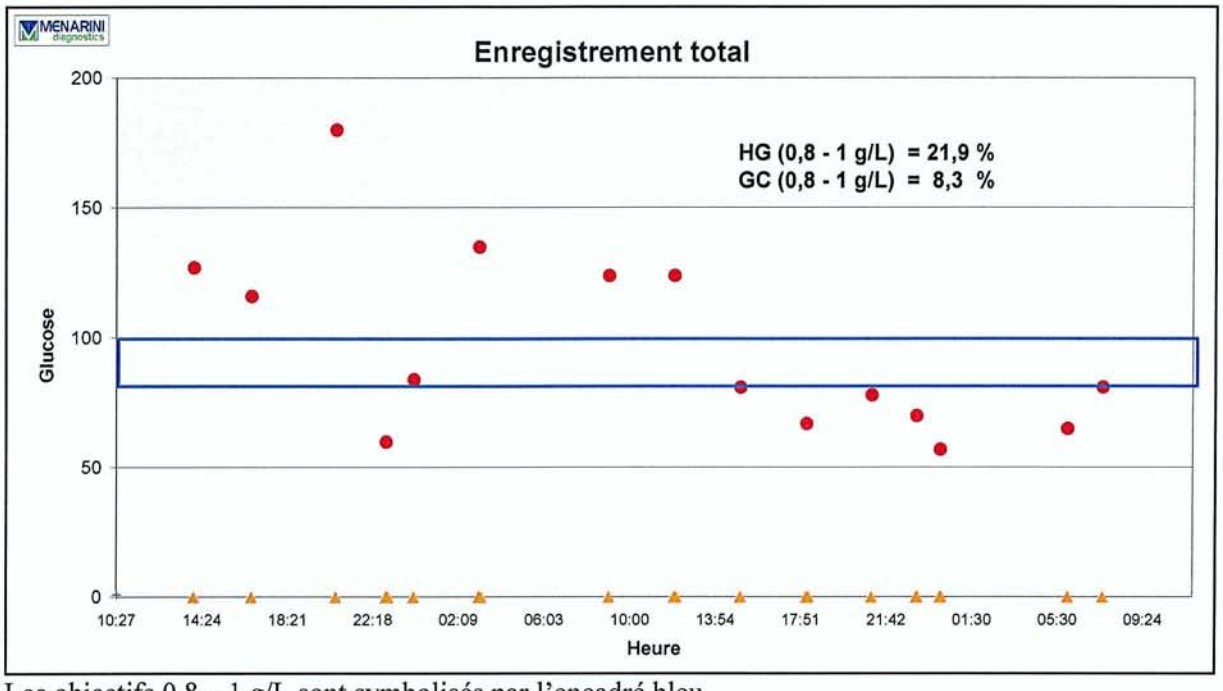
Pourcentage de temps passé dans les objectifs (0.8 à 1 g/l)	n	moyenne	écart-type	médiane	mini	maxi	p*
HG : Holter Glycémique	24	27.5	9.4	26.6	10.2	52.1	
GC : Glycémies Capillaires	24	14.0	10.1	11.4	0.0	38.3	
Différence HG-GC	24	13.5	11.2	11.7	-14.8	43.7	< 0.001

Période d'analyse : J2 00h00 - J3 07h00 * Comparaison HG vs GC par le test de Wilcoxon sur séries appariées

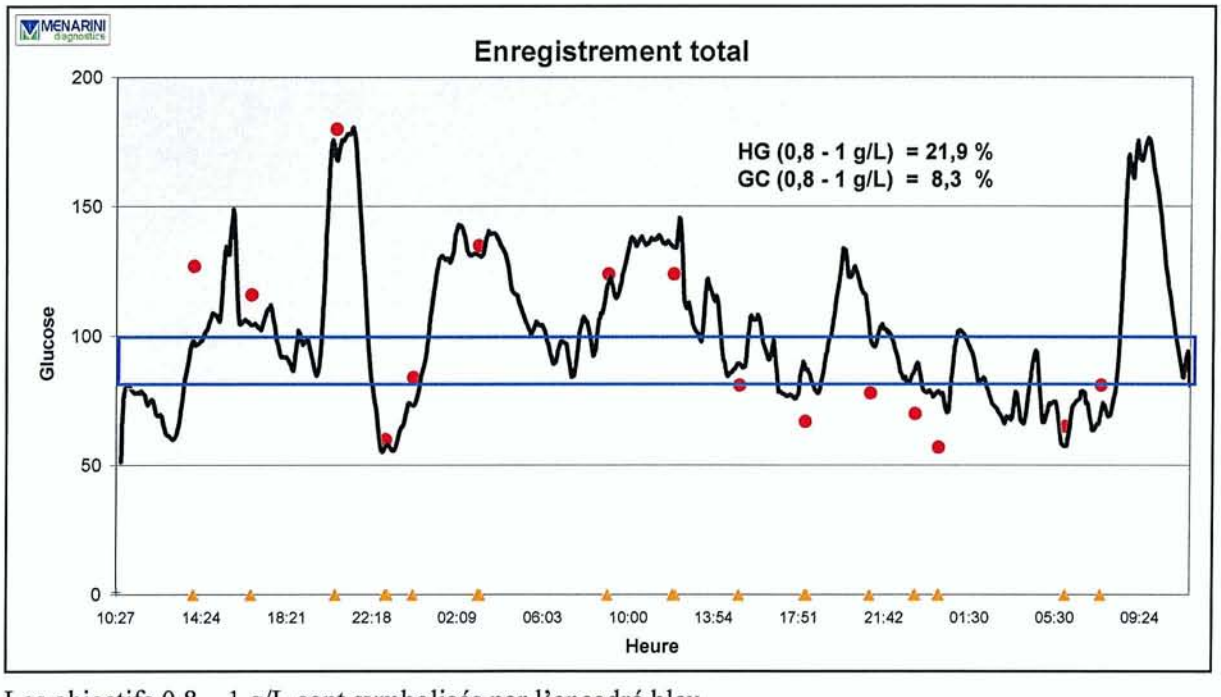
On remarque que la surveillance glycémique standard conduit à surestimer le temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie et donc à nettement sous estimer le temps passé dans les objectifs.

En effet, si l'on se réfère aux glycémies capillaires les patients ne passent en moyenne que 14 % du temps de l'épreuve de jeûne entre 0.8 et 1 g/L contre 27.5 % (soit quasiment 2 fois plus longtemps) selon les courbes de mesure en continu du glucose interstitiel.

Comme le montrent les graphiques suivants l'analyse des seules glycémies capillaires (points rouges) n'offre qu'une appréciation partielle du profil glycémique au cours du jeûne… Le recours aux courbes de mesure en continu du glucose (courbe noire) permet une évaluation plus fine et donc fidèle du profil glycémique et peut donc conduire à éviter des décisions thérapeutiques inopportunes…



Les objectifs 0.8 – 1 g/L sont symbolisés par l'encadré bleu



Les objectifs 0.8 – 1 g/L sont symbolisés par l'encadré bleu

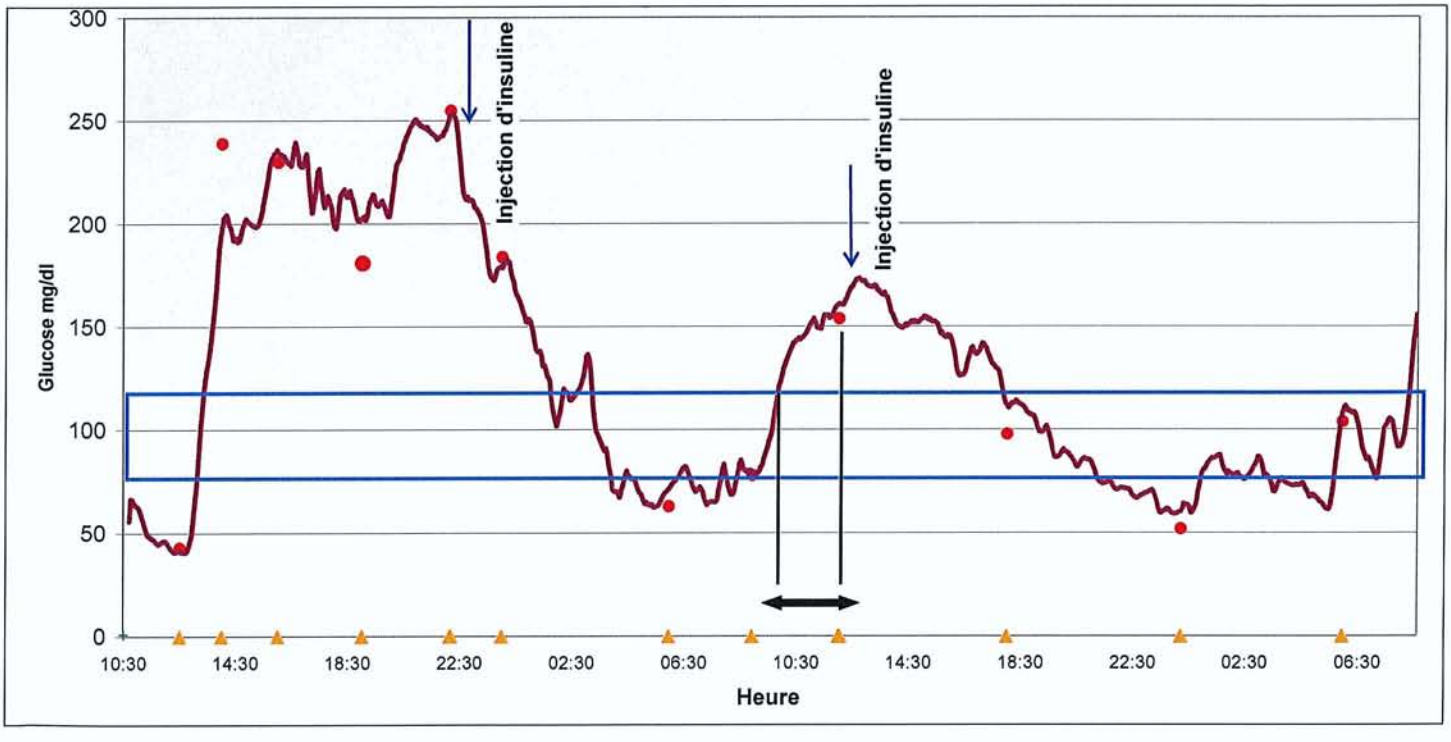
4. Gain de temps obtenu avec le Holter Glycémique dans la détection des épisodes d'hypoglycémie (< 0.8 g.l^{-1}) ou d'hyperglycémie (> 1.2 g.l^{-1})

Gain de temps (heures) obtenu avec le HG dans la détection des épisodes d'hypoglycémie (< 0.8 g.l^{-1}) ou d'hyperglycémie (> 1.2 g.l^{-1})	n	moyenne	écart-type	mini	maxi	p*
Différence HG-GC	24	0.96	0.83	-1.08	2.27	< 0.0001

Période d'analyse : J2 00h00 - J3 07h00 * Comparaison HG vs GC par le test de Wilcoxon sur séries appariées

Afin de compléter notre évaluation des performances de la mesure en continu du glucose au cours du jeûne, nous avons mesuré le gain de temps que pourrait offrir cette technique dans la détection des épisodes hypo ou hyperglycémiques par rapport à la surveillance glycémique capillaire standard.

Celui-ci est conséquent puisque dans notre travail de tels épisodes seraient détectés significativement plus tôt (environ 1 heure avant en moyenne) par le holter glycémique …



Les valeurs de glucose interstitiel n'ont pas fait l'objet d'une exploitation en temps réel mais uniquement d'une analyse a posteriori dans notre étude.
Il pourrait être intéressant, à l'occasion des futures épreuves de jeûne, de prendre connaissance des niveaux de glucose interstitiel de manière prospective afin de corriger plus précocement les éventuels épisodes hypo ou hyperglycémiques.

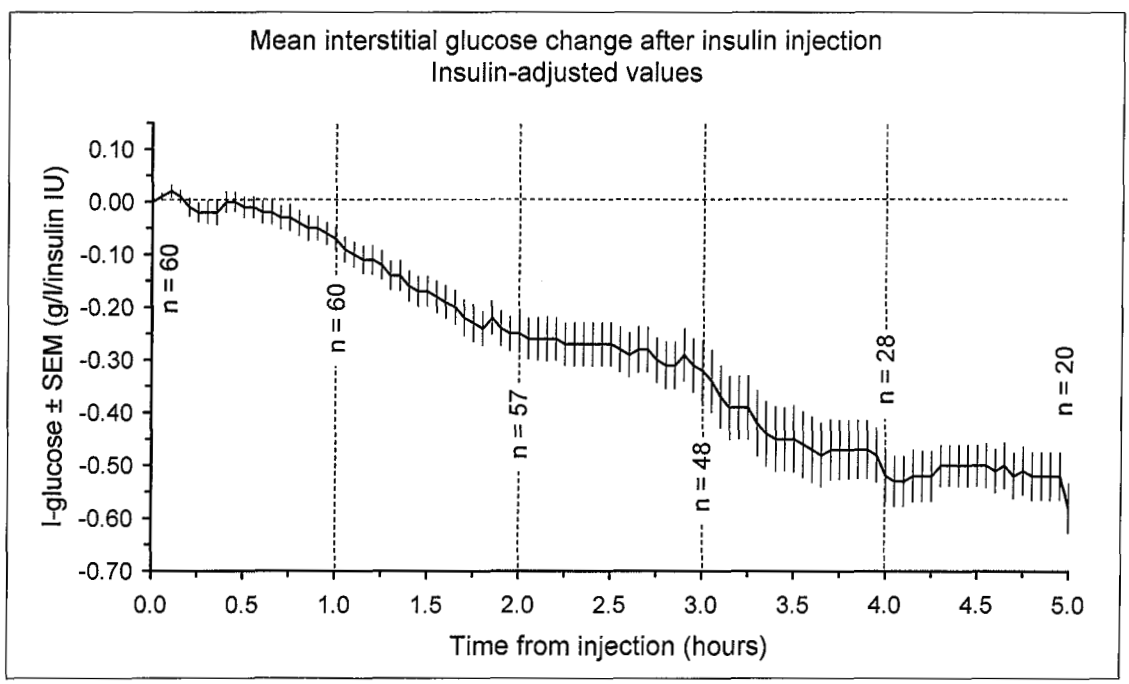
III. EFFET DES CORRECTIONS INSULINIQUES EFFET DES COLLATIONS GLUCIDIQUES

Comme nous l'avons déjà expliqué, le jeûne constitue pour chaque patient une véritable expérimentation de ses besoins en insuline basale, mais aussi en insuline de correction puisque l'analyse de l'effet des corrections insuliniques au cours de l'épreuve lui permettra de déterminer l'effet de 1 unité d'insuline sur la glycémie et ainsi de valider la conduite à tenir pour restaurer une glycémie normale en cas d'hyperglycémie. (cf. chapitre I)
De même, l'analyse de l'effet des collations glucidiques au cours de cette épreuve lui permettra de déterminer l'effet de 10 g de glucides sur la glycémie et ainsi de valider la conduite à tenir pour restaurer une glycémie normale en cas d'hypoglycémie.

La mesure en continu du glucose interstitiel au cours d'un jeûne complet et prolongé chez des patients diabétiques de type 1 constitue à l'évidence une situation propice pour évaluer l'effet moyen des corrections insuliniques et des collations glucidiques sur les valeurs de glucose interstitiel, et par extension sur la glycémie...

Évolution du glucose interstitiel après correction insulinique

Le graphique suivant présente l'évolution moyenne (ainsi que l'écart type) des valeurs de glucose interstitiel enregistrées chez nos 24 patients après l'administration d'une unité d'analogue rapide de l'insuline (aspart ou lispro) :

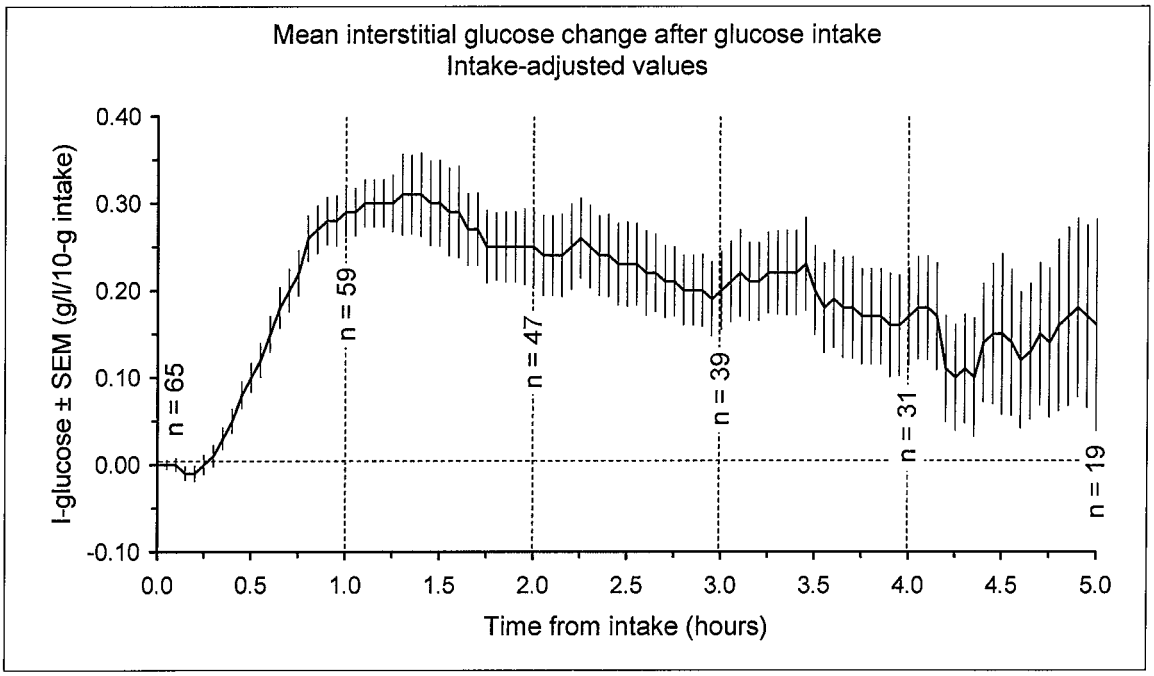


L'effet hypoglycémiant débute après environ 20 minutes, puis croît jusqu'à la 3ème heure pour atteindre alors environ – 0,3 g/L. Ceci est en accord avec les propriétés pharmacocinétiques des analogues rapides de l'insuline et corrobore les propositions du célèbre programme DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) 47 qui préconise le recours à 1 UI d'analogue rapide pour baisser la glycémie de 0.3 à 0.4 g/L.

Précisons par contre que compte tenu de la faible dose d'insuline injectée (1 UI), la poursuite de la décroissance glycémique au-delà de la 3ème heure ne peut être attribuée à l'effet hypoglycémiant de cette correction insulinique.

Évolution du glucose interstitiel après collation glucidique

Le graphique suivant présente l'évolution moyenne (ainsi que l'écart type) des valeurs de glucose interstitiel enregistrées chez nos 24 patients après l'administration d'une collation de 10 grammes de glucides par voie orale (jus de fruit) :



L'effet hyperglycémiant débute après environ 15 minutes puis croît rapidement pour atteindre environ + 0,3g/L à 1H30 avant de s'atténuer progressivement pour atteindre + 0,2 g/L après 3 heures.
C'est résultats sont également en accord avec les propositions du programme DAFNE Ref 47 où il est suggéré de consommer 1 portion de 10 à 12 grammes de glucides pour remonter la glycémie de 0.3 à 0.4 g/L en cas d'hypoglycémie.

IV. ETUDE PHARMACOCINETIQUE DES MODALITES D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE BASALE

L'analyse des courbes de mesure en continu du glucose au cours des 36 heures de l'épreuve de jeûne nous semble particulièrement adaptée pour comparer les « critères de qualité pharmacocinétique » des 2 modes d'administration de l'insuline basale que sont l'injection sous cutanée quotidienne d'un analogue lent de l'insuline (Glargine) et l'infusion sous-cutanée continue par pompe externe d'un analogue rapide de l'insuline (Lispro ou Aspart).

En effet le jeûne complet permet de s'affranchir de l'effet des bolus pré-prandiaux d'insuline et des excursions glycémiques post-prandiales et ainsi de mieux évaluer l'efficacité de l'insuline basale en terme de contrôle glycémique.

Deux groupes peuvent être individualisés parmi les 24 patients inclus dans notre étude :

Groupe « Injection » : injection sous cutanée quotidienne d'un analogue lent de l'insuline (Glargine) (n=15)

Groupe « Pompe » : infusion sous-cutanée continue à débit constant par pompe externe d'un analogue rapide de l'insuline (Lispro ou Aspart) (n=9)

Nous avons donc comparé entre ces 2 groupes les paramètres de variabilité glycémique « cliniquement décelable » tels que le nombre d'épisodes d'hypo ou d'hyperglycémie motivant une collation glucidique ou une correction insulinique mais aussi les paramètres de variabilité glycémique « asymptomatique » tels que l'écart type de la moyenne, le MAGE et le MODD…

Nombre moyen de corrections insuliniques et de collations glucidiques au cours de l'épreuve

Corrections insuliniques	n	moyenne	écart-type	médiane	minimum	maximum	p*
Injection	15	2.1	1.8	2.0	0.0	6.0	
Pompe	9	3.2	1.2	3.0	1.0	5.0	0.05
Total	24	2.5	1.6	2.5	0.0	6.0	

Collations glucidiques	n	moyenne	écart-type	médiane	minimum	maximum	p*
Injection	15	2.7	1.5	2.0	0.0	6.0	
Pompe	9	2.7	1.8	3.0	0.0	5.0	0.89
Total	24	2.7	1.6	2.5	0.0	6.0	

Période : J2 00h00 - J3 07h00 * Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées

Compte tenu des faibles effectifs et du caractère asymétrique de la distribution avec présence de valeurs extrêmes, il est plus judicieux de comparer les valeurs médianes qui sont dans ce cas plus représentatives que la moyenne arithmétique.

On s'aperçoit alors que les patients du « groupe pompe » ont bénéficié d'un plus grand nombre de collations glucidiques (médiane = 3 vs 2) mais aussi de corrections insuliniques (médiane = 3 vs 2) que les patients du « groupe injection » au cours de l'épreuve.

Ces résultats plaident donc en faveur d'une variabilité glycémique plus prononcée dans le « groupe pompe ».

Glucose interstitiel : comparaison des moyennes et écart-type ($g.l^{-1}$)

	n	moyenne	écart-type	médiane	minimum	maximum	p*
Injection	15	0.99	0.15	0.95	0.81	1.33	
Pompe	9	0.99	0.09	0.98	0.84	1.08	0.67
Total	24	0.99	0.13	0.97	0.81	1.33	

Période : J2 00h00 - J3 07h00 * Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées

Le calcul de la moyenne glycémique se révélant inefficace dans l'évaluation des oscillations glycémiques, la déviation standard (ou écart-type) des glycémies constitue un moyen simple pour exprimer la variabilité glycémique.

On s'aperçoit ici que pour une moyenne glycémique identique l'écart type de la moyenne ne diffère pas significativement d'un groupe à l'autre. Ce résultat plaide donc en faveur d'une stabilité glycémique comparable au cours du jeûne quel que soit le mode d'administration de l'insuline basale.

Néanmoins il faut noter que contrairement à l'index MAGE présenté ci-dessous, l'écart type est calculé sur l'ensemble des points enregistrés et par conséquent prend en compte toutes les oscillations glycémiques qu'elles soient mineures ou majeures.

Glucose interstitiel : comparaison de l'index MAGE ($g.l^{-1}$)

Comme nous l'avons vu page 133, le Mean Amplitude Glycaemic Excursions ou MAGE constitue un reflet fiable de la variabilité glycémique asymptomatique intra journalière.

Le MAGE des diabétiques relativement stables est inférieur à 1 g/L, alors qu'une valeur supérieure à 1,25 g/L caractérise les diabétiques instables ...[108]

Cet index a été calculé pour chaque patient au cours du jeûne sur la période allant de J2 00h00 à J3 00h00 (24 heures) à partir des valeurs de glucose interstitiel et les valeurs moyennes obtenues dans chaque groupe sont présentées dans le tableau suivant.

	n	moyenne (g/L)	écart-type	médiane	minimum	maximum	p*
Injection	15	0.75	0.31	0.67	0.36	1.29	
Pompe	9	0.78	0.38	0.73	0.32	1.49	0.97
Total	24	0.76	0.33	0.69	0.32	1.49	

Période : J2 00h00 - J3 00h00 * Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées

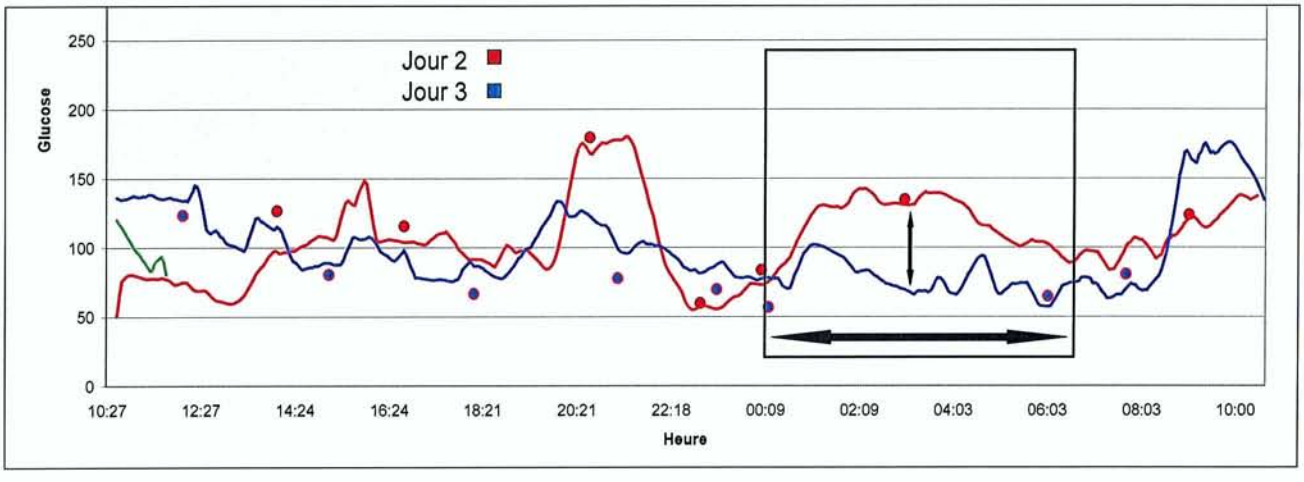
Il n'existe donc pas de différence significative entre les index MAGE moyens obtenus dans les groupes « pompe » et « injection ».

Ainsi ces 2 méthodes d'administration de l'insuline basale semblent offrir un contrôle glycémique comparable au cours du jeûne.

Glucose interstitiel : comparaison de l'index MODD($g.l^{-1}$)

Comme nous l'avons expliqué page 134, le Mean Of Daily blood glucose Differences ou MODD permet d'apprécier les variations inter journalières chez un même sujet, alors que le MAGE tient compte des variations glycémiques intra journalières.

Le MODD permet donc d'évaluer la reproductibilité du profil glycémique du patient d'un jour à l'autre. 109



Cet index a été calculé pour chaque patient au cours du jeûne sur les périodes J2 de 00h00 à 07H00 et J3 de 00h00 à 07H00 à partir des valeurs de glucose interstitiel (cf exemple ci-dessus) et les valeurs moyennes obtenues dans chaque groupe sont présentées dans le tableau suivant…

	n	moyenne	écart-type	médiane	minimum	maximum	p*
Injection	15	0.37	0.26	0.31	0.17	1.22	
Pompe	9	0.44	0.22	0.39	0.23	0.97	0.19
Total	24	0.40	0.24	0.35	0.17	1.22	

Périodes J2 00h-07h - J3 00h-07h * Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées

Tout comme pour l'index MAGE, il n'existe pas de différence significative entre les index MODD moyens obtenus dans les groupes «pompe » et « injection ».

Conclusion

Ainsi les différents critères de variabilité glycémique analysés dans ce travail plaident en faveur d'un contrôle glycémique à jeun au moins aussi satisfaisant avec une injection sous cutanée quotidienne d'un analogue lent de l'insuline (Glargine) qu'avec l'infusion sous-cutanée continue par pompe externe d'un analogue rapide de l'insuline (Lispro ou Aspart).

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés en 2000 par *Lepore et al* [113] dans une étude comparant les propriétés pharmacocinétiques de ces 2 modes d'administration de l'insuline basale au cours d'un jeûne de 24 heures.

Un clamp isoglycémique a été pratiqué à 2 reprises chez 20 patients diabétiques de type 1 « c-peptide négatifs », une première fois pendant les 24 heures suivant une injection SC de 0.3 U/Kg de Lantus, puis quelques semaines plus tard pendant 24 heures d'infusion continue par voie SC de Lispro au débit constant de 0.3 U/Kg/24H à l'aide d'une pompe à insuline externe.

Les patients, maintenus à jeun pendant les 24 heures du clamp, bénéficiaient d'une perfusion de sérum glucosé (G10%) dont le débit était adapté (selon le contrôle horaire de la glycémie veineuse) de manière à maintenir la glycémie constante à 1.3 g/L.

La variabilité glycémique, évaluée par l'écart-type moyen de l'insulinémie et du débit de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie stable, s'est révélée tout à fait comparable avec les 2 types de traitement.

Ces qualités pharmacocinétiques (auxquelles il convient d'ajouter l'absence de pic d'action et une durée d'action avoisinant les 24 heures) font donc de l'insuline Glargine un excellent outil thérapeutique au service de l'insulinothérapie optimisée. La pompe à insuline externe, en offrant la possibilité de multiplier les débits de base sur le nycthémère et donc de mimer au mieux l'insulinosécrétion physiologique, constitue néanmoins toujours le «Gold Standard » en la matière [114].

V. ALGORITHME DE CORRECTION DE LA DOSE D'INSULINE BASALE THEORIQUE

La dose d'insuline basale (injection SC de Lantus ou débit constant d'analogue rapide par pompe) délivrée au cours du jeûne est déterminée préalablement pour chaque patient par application de la formule d'Howorka. (cf. chapitre I page 25).

L'analyse des glycémies capillaires enregistrées lors de l'épreuve de jeûne permet a posteriori au médecin de valider la dose d'insuline basale ainsi testée (en cas de normoglycémie prédominante) ou de la corriger à la hausse (en cas de tendance hyperglycémique prédominante) ou à la baisse (en cas de tendance hypoglycémique prédominante).

Actuellement toutes les équipes ont recours à une méthode purement empirique pour intégrer les résultats des glycémies capillaires de l'épreuve de jeûne au calcul de la dose d'insuline basale et nous tenterons dans ce chapitre de rationaliser cette étape en proposant un algorithme exploitant les courbes de mesure en continu du glucose....

L'objectif est de déterminer si l'analyse des courbes de mesure en continu du glucose au cours du jeûne aurait abouti à proposer une dose d'insuline basale de sortie différente de celle qui a été proposée empiriquement (en ne tenant compte que des glycémies capillaires) puis de confronter la pertinence de ces 2 méthodes de détermination de la dose d'insuline basale.

Afin de comparer l'efficacité des 2 méthodes, on déterminera laquelle de ces 2 doses d'insuline basale est la mieux corrélée à la dose d'insuline basale « retenue » un an après cette épreuve de jeûne par les patients ayant amélioré leur HbA1c tout en réduisant parallèlement leur fréquence d'épisodes hypoglycémiques. On peut en effet supposer que ces patients présentant un équilibre métabolique satisfaisant après un an d'insulinothérapie fonctionnelle utilisent une dose d'insuline basale en adéquation avec leurs besoins.

Algorithme de correction de la dose d'insuline basale théorique

- Déterminer en situation d'hypoglycémie, l'effet de 10 grammes de glucides sur l'aire sous la courbe de glycémie : ***effet collation = + w cm²***

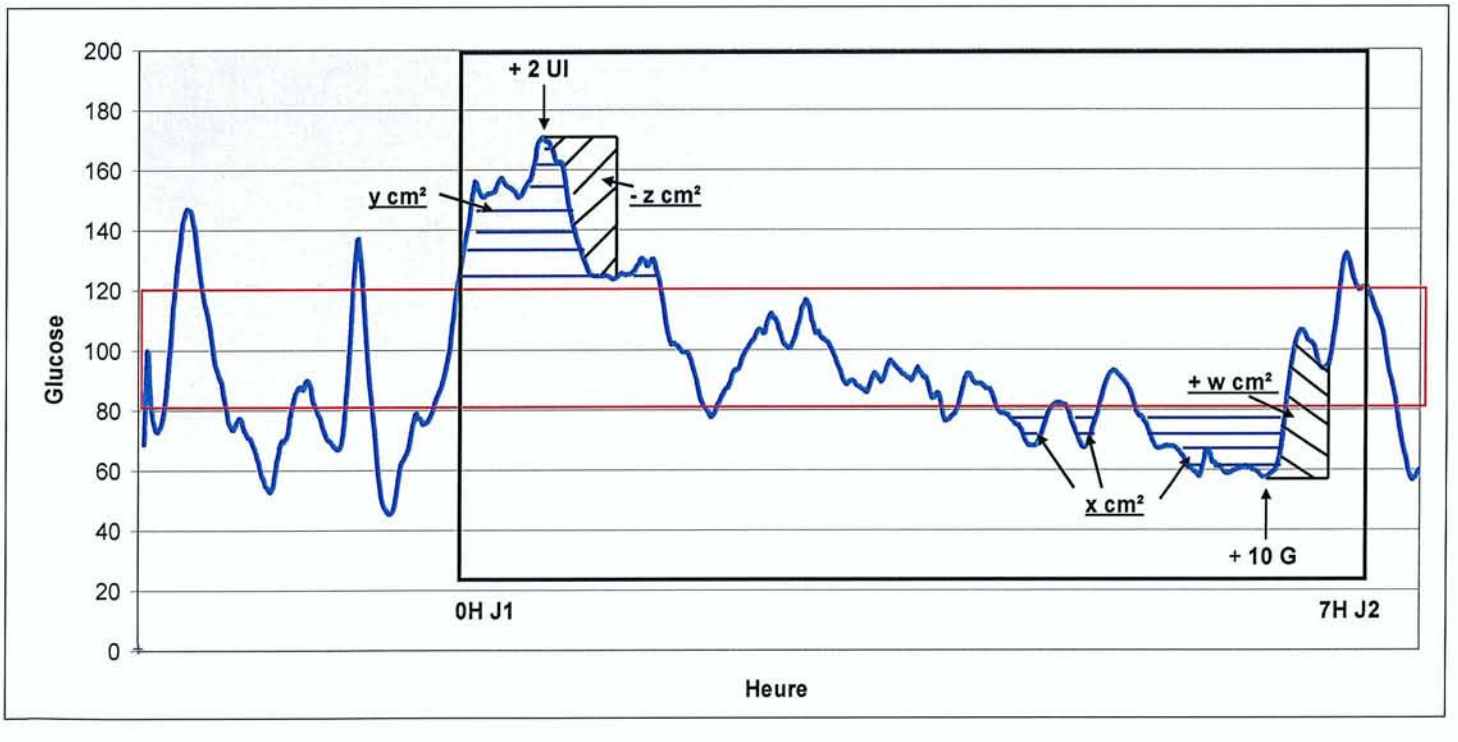
Rq : Si il y a eu plusieurs collations au cours de l'épreuve on détermine w en faisant la moyenne des effets obtenus sur l'ASC à chaque collation.

- Déterminer en situation d'hyperglycémie, l'effet de 2 unités d'insuline sur l'aire sous la courbe de glycémie : ***effet correction = - z cm²***

Rq : Si il y a eu plusieurs corrections au cours de l'épreuve on détermine z en faisant la moyenne des effets obtenus sur l'ASC à chaque correction.

- Convertir, en termes « d'effet sur l'aire sous la courbe de glycémie », l'effet de 10 grammes de glucides en « équivalents unités d'insuline » :
  Si effet 10 g = + w cm² et si effet 2U = - z cm² alors 10 g = -2 (w /z) U

- Soustraire à l'aire sous la courbe « hyperglycémie » ***(y cm²)*** l'aire sous la courbe « hypoglycémie » ***(x cm²)*** et convertir le résultat obtenu en « équivalents unités d'insuline » :
  Si effet 2U = - z cm² alors y - x cm² = -2 (y-x / z) U



- Retrancher au résultat obtenu -2 (w /z) U pour chaque collation nécessaire et ajouter à ce résultat 2U pour chaque correction nécessaire.

- Multiplier le résultat par 24/31: en effet la période d'analyse est de 31 heures (de J1 0H00 à J2 07H00) alors que la dose basale à corriger s'entend sur 24 heures seulement.

Ainsi, il en résulte une valeur, positive ou négative, exprimée en unités d'insuline, qu'il convient d'ajouter ou de retrancher à la dose basale théorique utilisée lors de l'épreuve de jeûne.

Rq : Compte tenu des données pharmacocinétiques des analogues rapides de l'insuline et de l'effet moyen des corrections insuliniques et des collations glucidiques présentés pages 141 et 142, la durée optimale d'évaluation de la réponse individuelle aux bolus d'insuline et aux collations glucidiques est fixée à 3 heures.

Rq : Pour être considérées comme valides les corrections insuliniques et les collations glucidiques doivent satisfaire aux 2 critères suivants :

-1/ absence de correction ou de collation dans les 3 heures précédentes et dans les 3 heures suivantes (afin de ne pas cumuler les effets sur la période d'analyse).

-2/ réponse glycémique compatible avec la réponse moyenne présentée pages 141 et 142, à savoir comprise entre – 0.05 g/L et – 0.5 g/L sur 3 heures pour 1 UI d'insuline et entre + 0.05 g/L et + 0.5 g/L sur 3 heures pour 10 g de glucose. Ceci permet en effet de s'affranchir des réponses « paradoxales » telles qu'une ascension glycémique dans les suites d'une correction insulinique ou une diminution de la glycémie dans les suites d'une collation glucidique, susceptibles de conduire à des résultats aberrants à l'échelon individuel…

Présentation des résultats

Patients	Dose Insuline Basale déterminée selon Howorka testée lors du jeûne (UI/j)	Dose Insuline Basale déterminée de manière empirique après l'épreuve de jeûne (UI/j)	Dose Insuline Basale déterminée selon notre algorithme après l'épreuve de jeûne (UI/j)	Dose Insuline Basale M12 (UI/j)	HbA1c M0 (%)	HbA1c M12 (%)	EVOLUTION HbA1c M0-M12 (%)
1	12,0	11,8	18,1	18	7,1	6,4	-0,7
2	38,4	36,0		42,0	8,5	7,2	-1,3
3	20,0	18,0	17,6	16,0	6,7	6,2	-0,5
4	21,6	15,5	22,2	21,0	9,2	9,1	-0,1
5	24,0	20,0		18,0	6,6	6,3	-0,3
6	18,0	16,0	21,3	19,0	8,2	7,5	-0,7
7	20,0	16,0		18,0	8,8	9,3	+0,5
8	12,0	10,0	17,6		7,4		
9	18,0	18,0	20,2		8,0		
10	19,2	16,2	24,5	21,0	7,5	7,6	+0,1
11	28,0	26,0		30,0	7,9	8,0	+0,1
12	42,0	32,0		32,0	8,2		
13	16,8	14,0	15,3	15	8,7	7,7	-1
14	11,0	9,0		11,0	8,7	8,7	0
15	26,0	22,0	25,8	24,0	9,2	8,7	-0,5
16	20,0	18,0	21,7		7,6		
17	19,2	14,0		16,8	6,6	7,4	+0,8
18	19,2	19,6	26,3	22,5	7,0	7,4	+0,4
19	16,0	12,0		24,0	7,2	6,8	-0,4
20	21,6	18,5	21,5	17,5	9,1	7,9	-1,2
21	28,0	26,0	25,5		8,6		
22	28,0	24,0	23,7	20,0	8,7	10,9	+2,1
23	31,2	32,1		28,5	7,7	8,7	+1
24	28,0	26,0		18,0	7,6	6,9	-1

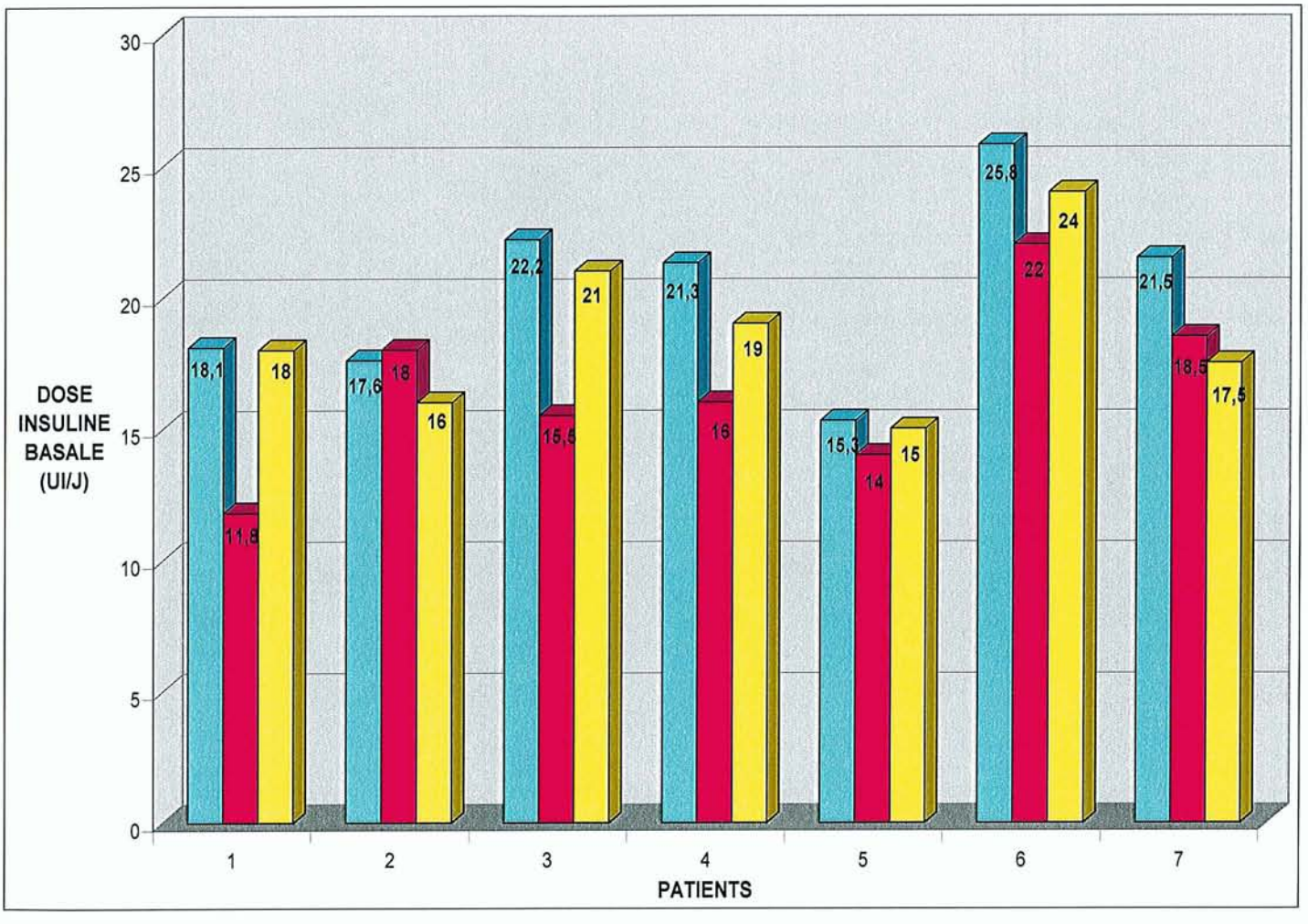
Parmi les 24 patients de notre étude, 10 n'ont pas reçu au moins une correction insulinique et une collation glucidique valides au cours de l'épreuve de jeûne si bien que l'algorithme présenté ci-dessus n'a pu leur être appliqué (cases noires).

De même les données à M12 (dose basale et HbA1c) de 5 patients n'ont pu être recueillies (2 patientes enceintes et 3 déménagements…) (cases vides).

Nous avons donc sélectionné parmi les 14 patients pour lesquels l'algorithme a pu être appliqué, ceux dont les données à M12 étaient disponibles et qui ont amélioré leur HbA1c sans majorer leur fréquence d'hypoglycémie après 12 mois de pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle.

Le graphique suivant présente, pour chacun des 7 patients répondant à ces critères (patients 1, 3, 4, 6, 13, 15, 20) les doses d'insuline basale résultant des 2 méthodes de détermination ainsi que la dose d'insuline basale utilisée par le patient à M12 :

Dose Insuline Basale déterminée selon notre algorithme après l'épreuve de jeûne (UI/j)
Dose Insuline Basale déterminée de manière empirique après l'épreuve de jeûne (UI/j)
Dose Insuline Basale administrée par le patient à M12 (UI/j)



Notons tout d'abord que les 2 méthodes de détermination de la dose d'insuline basale conduisent à des résultats significativement différents (+ 3,7 UI en moyenne avec notre méthode).

On remarque ensuite que pour 6 de ces 7 patients, la dose d'insuline basale déterminée par notre algorithme est plus prédictive de la dose retenue par le patient à M12 que la dose d'insuline basale déterminée empiriquement.

Discussion

Ainsi, si l'on considère que les patients ayant amélioré leur HbA1c tout en réduisant parallèlement leur fréquence d'hypoglycémies après un an d'insulinothérapie fonctionnelle utilisent une dose d'insuline basale en adéquation avec leurs besoins, notre algorithme s'est avéré plus performant que la méthode empirique de détermination de la dose d'insuline basale dans 85% des cas (6 patients sur 7).

Ce résultat séduisant semble logique si l'on considère la richesse de l'information fournie par la mesure continue du glucose lors du jeûne qui permet, via une analyse d'aire sous la courbe de glycémie, une évaluation beaucoup plus fine des besoins insuliniques de base que la simple interprétation d'une douzaine de glycémies capillaires…

Il s'agit, à notre connaissance, du premier outil intégrant de manière rationnelle les résultats de l'épreuve de jeûne dans le calcul de la dose d'insuline basale recommandée au patient à l'issue de sa formation à l'insulinothérapie fonctionnelle.

Compte tenu des dysfonctionnements survenus au cours d'environ un tiers des enregistrements, de l'absence de collation glucidique et/ou de correction insulinique chez 10 patients et de données non disponibles à M12 chez 5 patients, la comparaison des 2 méthodes d'estimation des besoins de base n'a pu être effectuée que chez 7 patients…Par conséquent les tests nécessaires à la validation statistique de la pertinence de notre méthode n'ont pas pu être appliqués.

Notre travail doit donc être considéré comme une étude pilote dont les résultats devront être confirmés à l'occasion d'une étude ultérieure intéressant une plus grande cohorte et s'affranchissant des difficultés techniques évoquées plus haut.
De même, la pratique systématique en cours de jeûne d'une correction insulinique (+1U) puis d'une collation glucidique rendra l'algorithme applicable à la totalité des patients.

Si cette étude complémentaire confirmait l'intérêt de notre méthode, le logiciel Glucoday pourrait être enrichi d'un programme spécifique permettant l'application automatique de l'algorithme et donc la détermination de la dose d'insuline basale à proposer à chaque patient.

Précisons enfin que si l'insulinothérapie fonctionnelle représente sa meilleure indication, notre méthode pourrait également être bénéfique chez tous les patients diabétiques de type 1 présentant des difficultés à définir leur dose d'insuline basale.

ANNEXES

ANNEXE 1 :
TABLEAU DES INDEX GLYCEMIQUES

Aliments ayant un IG faible

Cacahuètes	14
Yaourt 0% édulcoré	14
Cerise	22
Fructose	23
Pamplemousse	25
Lentilles rouges bouillies	26
Haricots rouges bouillis	27
Lait entier	27
Pomme sèche	29
Haricots noirs bouillis	30
Lentilles vertes et brunes bouillies	30
Pêche au naturel	30
Abricots secs	31
Lait de soja	31
Lait écrémé	32
Pois cassé bouilli	32
Cacahuètes enrobées de chaocolat	33
Pâte à tartiner	33
Pois chiche bouilli	33
Yaourt 0% sucré	33
Lait arômatisé chocolat	34
Vermicelle	35
Poire	38
Poisson pané	38
Pomme	38
Prunes	39
Raviolis à la viande	39
Jus de pomme sans sucre ajouté	40
Barre Snickers TM	41
Pêche	42
Pois chiche en conserve	42
Pudding	43
Barre twix TM	44
Orange	44
Cappellini	45
Pâtes	45
Jus d'ananas sans sucre ajouté	46
Jus d'orange	46
Lactose	46
Raisin	46
Boulgour	48
Jus de pamplemousse s/sucre ajouté	48
Marmelade	48
Carottes en conserve	49
Chocolat	49
Flocons d'avoine	49
Totellini au fromage	50
All Bran Kellogg's	51
Confiture de fraise	51
Pumpernickel	51
Pomme de terre : purée	81
Rice Krispies Kellogg's	82
Corn flakes	84
Pomme de terre : purée instantanée	86
Pomme de terre : au four (moyenne)	89
Pain sans gluten	90
Riz cuisson rapide	87
Haricots rouges en conserve	52
Kiwi	52
Chips	54
Patate douce bouillie	54
Special K Kellogg's	54
Taro	54

Aliments ayant un IG moyen

Banane	55
Cocktail de fruits au naturel	55
Maïs doux en conserve	55
Semoule	55
Muësli	56
Riz brun	56
Smacks Kellogg's	56
Abricots frais	57
Pita	57
Miel	58
Papaye	58
Pêche au sirop	58
Riz Basmati	58
Muffin	59
Pizza au fromage	60
Crème glacée	61
Pain hamburger	61
Pomme de terre : nouvelle (moyenne)	61
Coca-Cola TM	63
Abricots au sirop	64
Betteraves	64
Raisins secs	64
Barre Mars TM	65
Melon	65
Pain de seigle	65
Saccarose	65
Semoule de couscous	65
Ananas	66
Croissant	67
Fanta TM	68
Gnocchi	68
Tacos	68
Pain complet	69

Aliments ayant un IG fort

Pain blanc	70
Pomme de terre : bouillie (moyenne)	70
Millet	71
Pastèque	72
Rutabaga	72
Boisson énergétique de l'effort	75
Frites	75
Fèves	79
Bonbons gélifiés	80
Baguette parisienne	95
Dattes	103
Maltose (maltodextrine)	105

ANNEXE 2 :
EVALUATION DE L'INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE A NANCY : RECUEIL DE DONNEES

Patients du groupe I

PATIENTS	1	2	3	4	5	6
AGE	49	61	26	52	57	45
SEXE (années)	F	F	M	M	F	M
DUREE DIABETE (années)	19	30	19	32	15	42
POMPE - MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI
DATE ITF	24/01/2006	24/01/2006	24/01/2006	24/01/2006	24/01/2006	24/01/2006
POIDS (KG)	66	70	70	85	64	87
TAILLE (CM)	165	168	178	183	155	177
IMC (KG/m²)	24	25	22	25	27	28
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	67,8	70	70	84	63,5	85
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	67	73	70	85	65	81
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	2484	1195	2470	2636	1899	1828
GLUCIDES AVANT ITF (%)	47	23	40	50	40	48
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	56	17	33	50	47	21
LIPIDES AVANT ITF (%)	36	52	42	33	41	36
PROTIDES AVANT ITF (%)	16	25	18	17	19	16
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)		1326		2238		1882
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)		35		37		47
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)		55		54		28
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)		44		41		37
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)		21		21		16
HBA1C AVANT ITF (%)	8,8	6,6	7,6	7,9	9,2	7,6
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	8,6	6	8,1	7,5	8	6,6
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	9,3	6,3	7,1	8	8,7	6,8
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	3	0	6	2	0	1/
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	5	0		0	3	0
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)	6	0				1
TOTALE AVANT ITF (U/J)	43	30	58	82	45	63
BOLUS AVANT ITF (U/J)	23	13	44	30	17	39
BASALE AVANT ITF (U/J)	20	17	14	52	28	24
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	20	24	20	28	26	28
BASALE POST ITF (U/J)	16	20	18	26	22	26
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	43	32		69	39	56
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	25	16		39	15	36
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	18	16		30	24	20
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	42	35		72	35	54
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	24	17		42	11	36
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	18	18		30	24	18

Patients du groupe II

PATIENTS	1	2	3	4	5
AGE	57	55	37	31	36
SEXE (années)	F	F	M	M	M
DUREE DIABETE (années)	21	36	32	2	5
POMPE - MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI
DATE ITF	20/03/2006	20/03/2006	20/03/2006	20/03/2006	20/03/2006
POIDS (KG)	58	63	69	58	87
TAILLE (CM)	160	162	169	170	188
IMC (KG/m²)	22	24	24	20	31
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	60	61	70	56	91
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	60	63	73		
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	1416	1887	2370		2532
GLUCIDES AVANT ITF (%)	44	47	55		47
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	48	46	67		72
LIPIDES AVANT ITF (%)	39	36	30		39
PROTIDES AVANT ITF (%)	17	17	15		14
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)	1958	1344			2750
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	44	48			39
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)	79	58			51
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	43	32			41
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	13	20			19
HBA1C AVANT ITF (%)	6,7	7,2	7,2	10,2	8,6
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	6,3	7,8	7,3	9,2	7,8
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	6,2	6,7	6,8		
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	10	8	8	5	4
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	2	1	11	6	1
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)	2	5	4		
TOTALE AVANT ITF (U/J)	52	43	41	38	56
BOLUS AVANT ITF (U/J)	32	29	21	14	24
BASALE AVANT ITF (U/J)	20	14	20	24	32
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	20	18	16	18	28
BASALE POST ITF (U/J)	18	16	12	14	26
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	44	43	40	31	60
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	26	27	20	17	32
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	18	16	20	14	28
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	44	43	50		
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	28	27	26		
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	16	16	24		

Patients du groupe III

PATIENTS	1	2	3	4	5
AGE	55	46	58	29	34
SEXE (années)	M	M	M	F	F
DUREE DIABETE (années)	21	37	31	18	23
POMPE - MULTI	POMPE	POMPE	POMPE	POMPE	POMPE
DATE ITF	29/05/2006	29/05/2006	29/05/2006	29/05/2006	29/05/2006
POIDS (KG)	91	72	91	74	59
TAILLE (CM)	182	172	172	165	164
IMC (KG/m²)	27	24	31	27	22
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	90	73	92	74	59
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	89	71	90	73	Grossesse
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	2478	2905	1904	1582	2014
GLUCIDES AVANT ITF (%)	49	50	43	50	50
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	61	137	80	62	58
LIPIDES AVANT ITF (%)	31	33	38	31	36
PROTIDES AVANT ITF (%)	19	17	19	19	14
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)	2712	2448	2649	1709	2330
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	52	42	44	47	32
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)	86	75	108	74	49
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	32	41	39	36	50
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	15	16	17	16	16
HBA1C AVANT ITF (%)	6,6	9,1	8,5	8,7	7,1
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	7,6	7,7	8,7	7,4	6,8
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	7,4	7,9	7,2	7,7	Grossesse
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	24	3	1	1	16
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	3	1	2	2	5
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)				2	Grossesse
TOTALE AVANT ITF (U/J)	49,4	45,2	74	33,5	29,8
BOLUS AVANT ITF (U/J)	27	26	27	16	14
BASALE AVANT ITF (U/J)	22,4	19,2	47	17,5	15,8
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	19,2	21,6	38,4	16,8	12
BASALE POST ITF (U/J)	14	18,5	36	14	11,8
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	42,8	38	79,9	32,6	28,4
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	26,4	20,5	40,5	17,5	11
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	16,4	17,5	39,4	15,1	17,4
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	43,8	37	70	35,5	Grossesse
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	27	20	30	21	Grossesse
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	16,8	17,5	42	14,5	Grossesse

Patients du groupe IV

PATIENTS	1	2	3	4	5	6
AGE	25	28	59	22	29	45
SEXE (années)	F	M	F	F	M	M
DUREE DIABETE (années)	18	1	19	9	20	31
POMPE - MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI
DATE ITF	16/10/2006	16/10/2006	16/10/2006	16/10/2006	16/10/2006	16/10/2006
POIDS (KG)	58	88	57	73	71	80
TAILLE (CM)	158	185	163	156	175	178
IMC (KG/m²)	23	26	21	30	23	25
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	58	88	59	72	74	84
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	Grossesse	88	59	75	71,5	82
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	1272	3059	2180	2207	2427	2162
GLUCIDES AVANT ITF (%)	49	44	39	48	48	39
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	28	48	60	90	103	55
LIPIDES AVANT ITF (%)	32	38	42	39	38	41
PROTIDES AVANT ITF (%)	19	18	18	12	13	20
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)	1487		1554			
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	46		46			
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)	50		83			
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	33		35			
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	21		18			
HBA1C AVANT ITF (%)	7	5,6	6,5	8,7	7	8,2
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	6,6	6	6,4	10,5	7	8,3
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	Grossesse	5,7	6,6	10,9	6,4	7,5
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	10	1	2	20	13	3
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	10	2	1	5	5	3
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)	Grossesse			5	3	5
TOTALE AVANT ITF (U/J)	36	24	33	94	52	41
BOLUS AVANT ITF (U/J)	23	14	22	70	24	21
BASALE AVANT ITF (U/J)	13	10	11	24	28	20
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	14	10	15	28	26	18
BASALE POST ITF (U/J)	13	8	15	24	18	16
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	31	23	32	80	58	49
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	19	16	21	60	26	30
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	12	7	11	20	32	19
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	Grossesse		33	80	54	53
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	Grossesse		21	60	26	34
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	Grossesse		12	20	28	19

Patients du groupe V

PATIENTS	1	2	3	4
AGE	38	22	34	41
SEXE (années)	M	F	M	M
DUREE DIABETE (années)	16	16	13	21
POMPE - MULTI	POMPE	POMPE	POMPE	POMPE
DATE ITF	04/12/2006	04/12/2006	04/12/2006	04/12/2006
POIDS (KG)	71	67	67	96
TAILLE (CM)	172	171	178	186
IMC (KG/m²)	24	23	21	28
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	71	67	67	96
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	69	70	65	98
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	3050	1976	2316	1814
GLUCIDES AVANT ITF (%)	41	44	47	42
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	?	67	55	53
LIPIDES AVANT ITF (%)	38	34	32	39
PROTIDES AVANT ITF (%)	21	22	21	19
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)	3306	2140	2138	
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	41	41	59	
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)	43	85	89	
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	35	44	27	
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	24	15	14	
HBA1C AVANT ITF (%)	9,2	7,5	7	7,7
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	9	7,5	7,2	8
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	9,1	7,6	7,4	8,7
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	0	10	2	5
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	2	2	2	4
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)	3	3	1	0
TOTALE AVANT ITF (U/J)	49	44,2	52	72
BOLUS AVANT ITF (U/J)	18	19	27	40
BASALE AVANT ITF (U/J)	31	25,2	25	32
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	21,6	19,2	19,2	31,2
BASALE POST ITF (U/J)	15,5	16,2	19,6	32,1
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	43	42,8	42	59,9
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	22	24	19	25,6
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	21	18,8	23	34,3
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	42	40	41,5	54,5
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	21	19	19	26
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	21	21	22,5	28,5

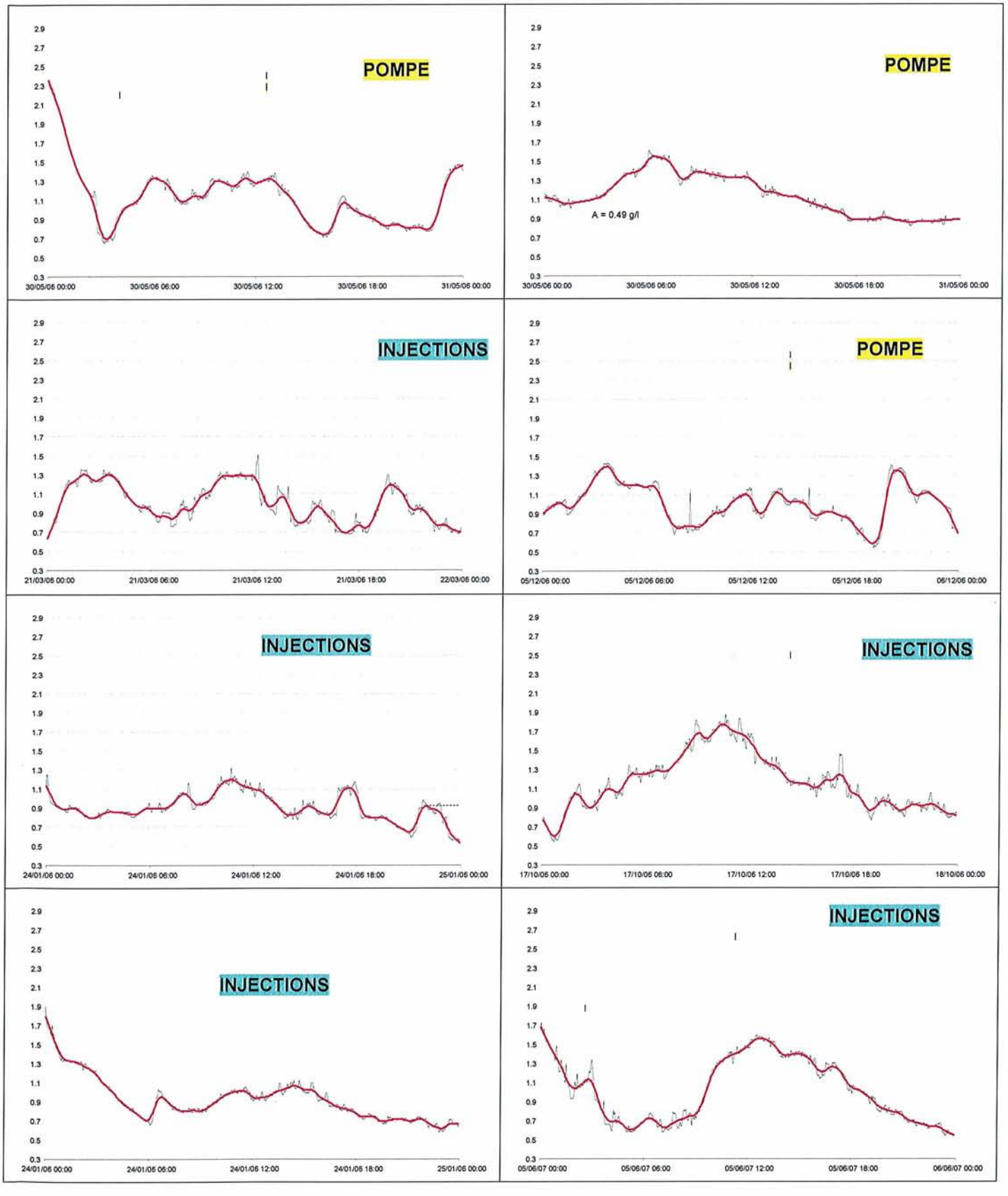
Patients du groupe VI

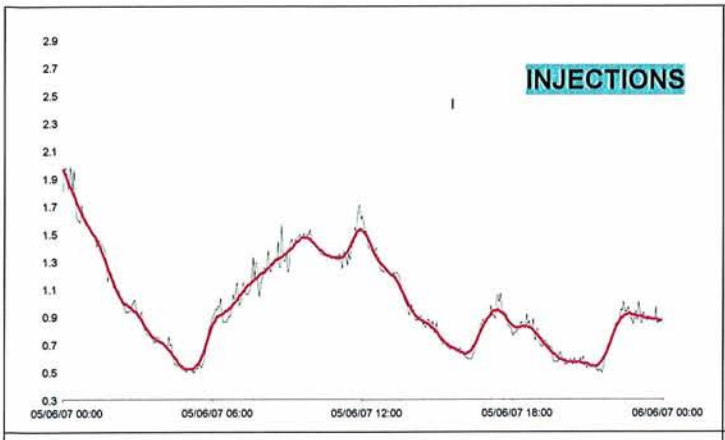
PATIENTS	1	2	3	4	5
AGE	44	49	33	60	42
SEXE (années)	F	F	F	F	F
DUREE DIABETE (années)	4	12	13	16	2
POMPE - MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI
DATE ITF	05/02/2007	05/02/2007	05/02/2007	05/02/2007	05/02/2007
POIDS (KG)	61	61	53	66	55
TAILLE (CM)	170	169	161	168	168
IMC (KG/m²)	21	21	20	23	19
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	62	60	54	66	55
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	62	60	52	66	
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	2566	2177	1500	1699	1620
GLUCIDES AVANT ITF (%)	51	50	49	45	54
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	40	40	30	26	52
LIPIDES AVANT ITF (%)	33	32	28	35	30
PROTIDES AVANT ITF (%)	15	18	22	20	16
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)	2286	2320		1953	1112
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	46	47		45	45
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)	78	52		47	23
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	36	37		36	40
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	17	15		19	15
HBA1C AVANT ITF (%)	6,6	6,7	8,7	7,6	7,3
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	6,3	7,8	8,7	7,3	8
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	6,4	7,2	8,7	7,3	
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	3	6	3	1	10
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	5	6	3	0	2
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)	5		2		
TOTALE AVANT ITF (U/J)	25	28	23	36	39
BOLUS AVANT ITF (U/J)	17	20	9	23	21
BASALE AVANT ITF (U/J)	8	8	14	13	18
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	8	9	11	13	16
BASALE POST ITF (U/J)	7	7	9	13	13
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	26	22	23	35	32
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	19	17	10	22	15
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	7	5	13	13	17
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	27	27	19	34	
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	18	22	8	22	
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	9	5	11	12	

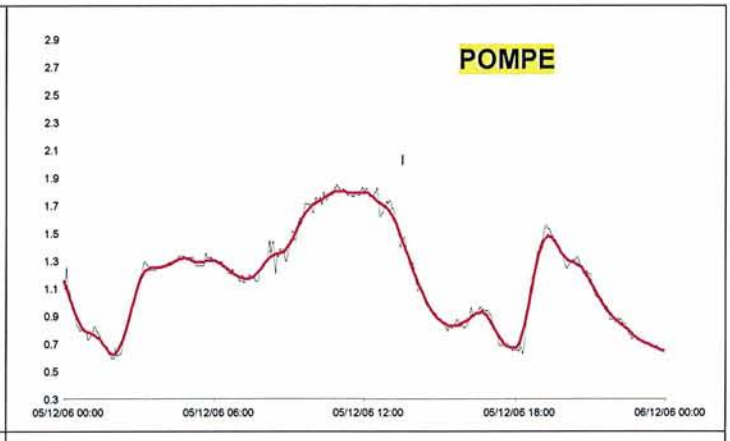
Patients du groupe VII

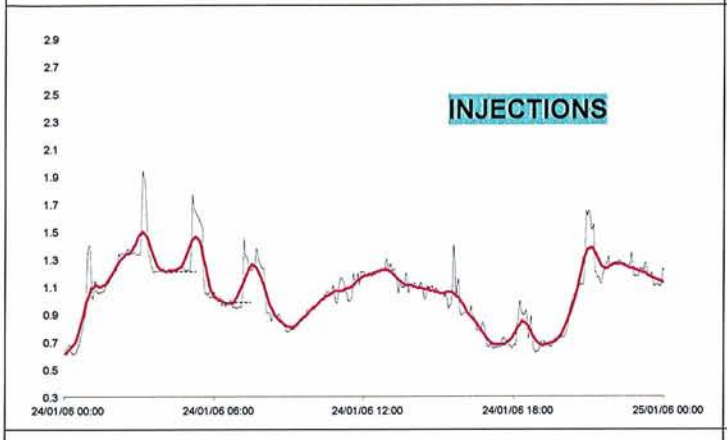
PATIENTS	1	2	3	4
AGE	56	36	40	52
SEXE (années)	M	M	F	M
DUREE DIABETE (années)	19	1	14	42
POMPE - MULTI	MULTI	MULTI	MULTI	MULTI
DATE ITF	04/06/2007	04/06/2007	04/06/2007	04/06/2007
POIDS (KG)	98	84	67	70
TAILLE (CM)	181	181	160	165
IMC (KG/m²)	30	25	26	26
POIDS 6 MOIS APRES ITF (KG)	94	85,6	67	71
POIDS 1 AN APRES ITF (KG)	96	80		71
APPORTS CALORIQUES AVANT ITF (KCAL/J)	2400	2643	1862	2218
GLUCIDES AVANT ITF (%)	40	37	46	44
SUCRES SIMPLES AVANT ITF (G)	48	38	67	69
LIPIDES AVANT ITF (%)	41	37	39	40
PROTIDES AVANT ITF (%)	18	26	15	16
APPORTS CALORIQUES 6 MOIS APRES ITF (KCAL/J)	2564	2569	1662	2069
GLUCIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	43	43	41	36
SUCRES SIMPLES 6 MOIS APRES AVANT ITF (G)	83	86	59	50
LIPIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	40	39	41	44
PROTIDES 6 MOIS APRES ITF (%)	17	18	18	19
HBA1C AVANT ITF (%)	8,2	8,2	8	7,4
HBA1C 6 MOIS APRES ITF (%)	7,4	8,5	9,2	7,2
HBA1C 1 AN APRES ITF (%)	7,4	8,3		6,8
NB HYPOS < 0,55 AVANT ITF (nb/mois)	0	3	8	8
NB HYPOS < 0,55 6 MOIS APRES ITF (nb/mois)	2	1	6	
NB HYPOS < 0,55 1 AN APRES ITF (nb/mois)	2			
TOTALE AVANT ITF (U/J)	96	47	35	44
BOLUS AVANT ITF (U/J)	54	17	11	34
BASALE AVANT ITF (U/J)	42	30	24	10
BASALE HOWORKA ITF (U/J)	42	24	18	12
BASALE POST ITF (U/J)	32	20	18	10
TOTALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	82	53	34	52
BOLUS 6 MOIS APRES ITF (U/J)	50	26	16	42
BASALE 6 MOIS APRES ITF (U/J)	32	27	18	10
TOTALE 1 AN APRES ITF (U/J)	84	66		53
BOLUS 1 AN APRES ITF (U/J)	52	36		43
BASALE 1 AN APRES ITF (U/J)	32	30		10

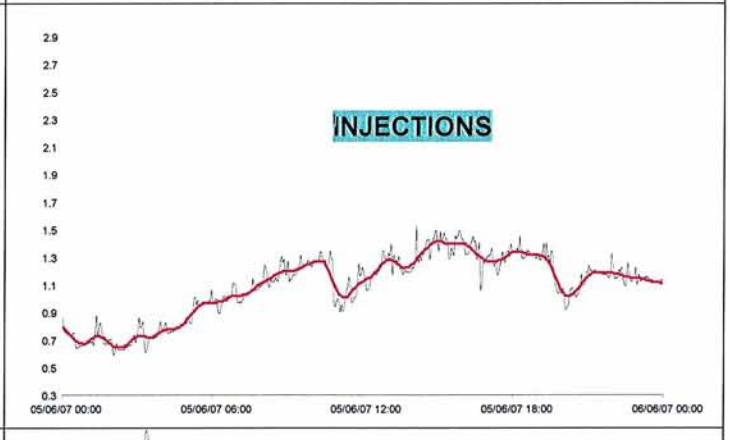
ANNEXE 3 :
COURBES DE MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE INTERSTITIEL AU COURS DU JEUNE

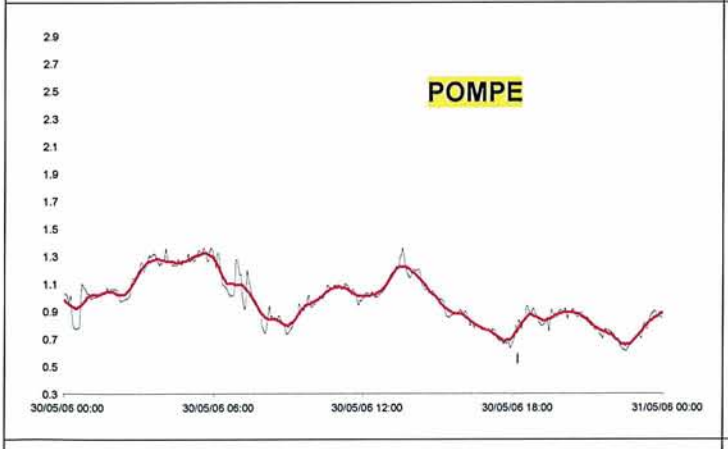


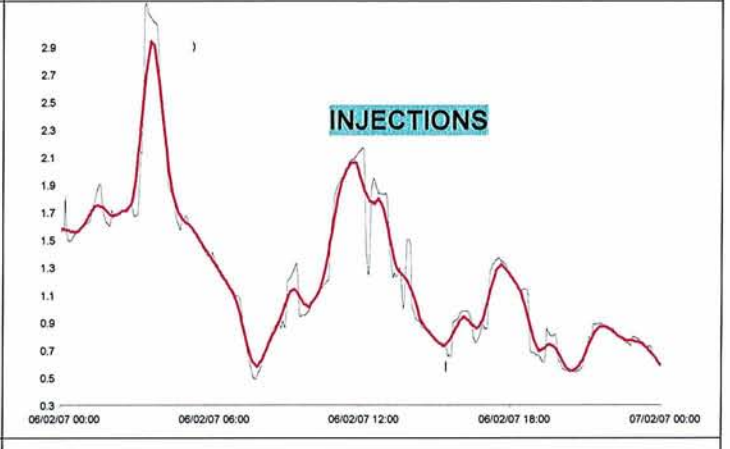

INJECTIONS
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
05/06/07 00:00
05/06/07 06:00
05/06/07 12:00
05/06/07 18:00
06/06/07 00:00

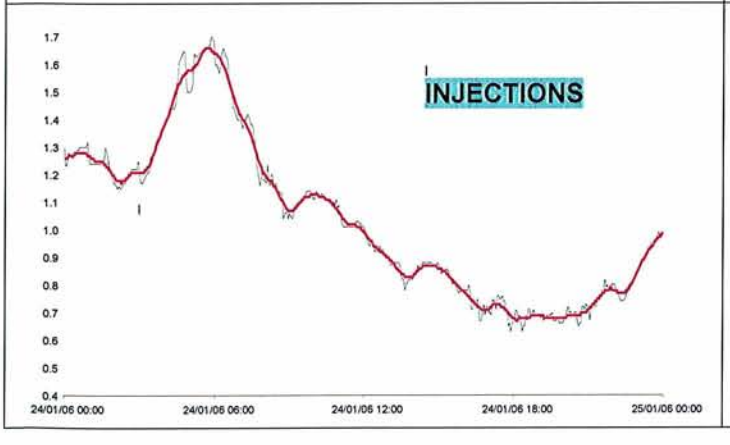

POMPE
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
05/12/06 00:00
05/12/06 06:00
05/12/06 12:00
05/12/06 18:00
06/12/06 00:00

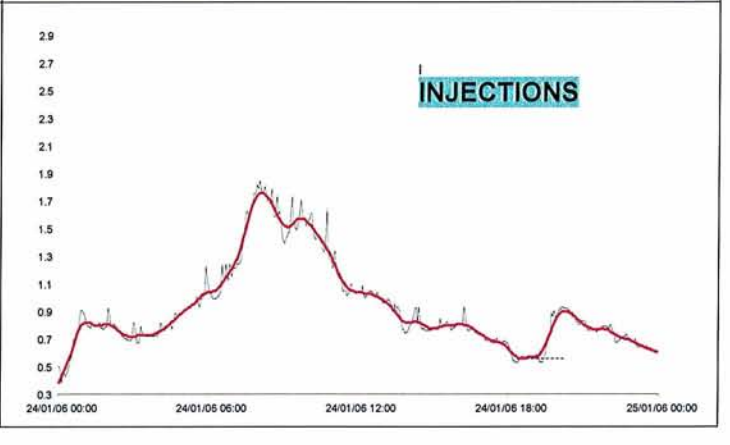

INJECTIONS
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
24/01/06 00:00
24/01/06 06:00
24/01/06 12:00
24/01/06 18:00
25/01/06 00:00

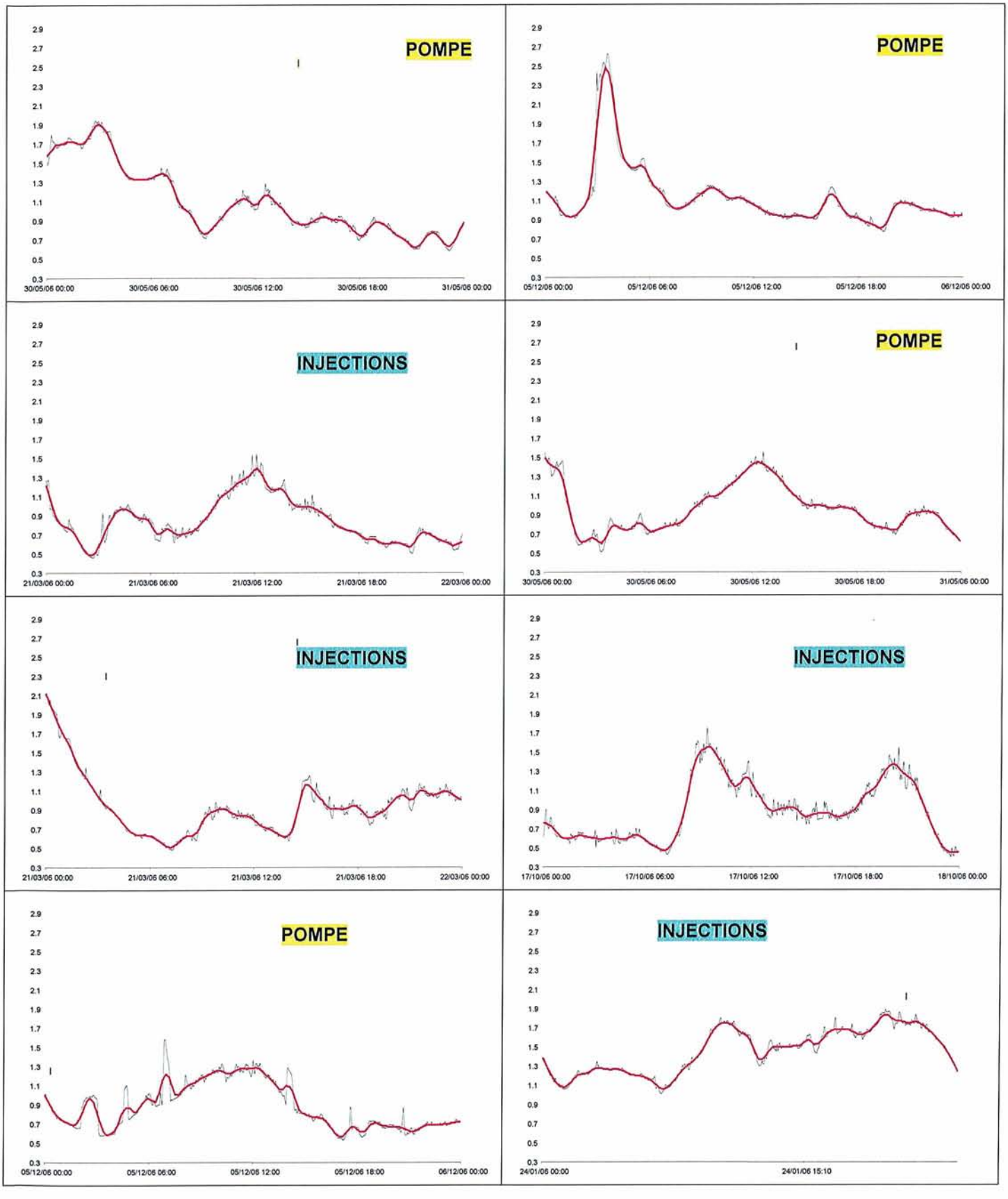

INJECTIONS
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
05/06/07 00:00
05/06/07 06:00
05/06/07 12:00
05/06/07 18:00
06/06/07 00:00


POMPE
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
30/05/06 00:00
30/05/06 06:00
30/05/06 12:00
30/05/06 18:00
31/05/06 00:00


INJECTIONS
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
06/02/07 00:00
06/02/07 06:00
06/02/07 12:00
06/02/07 18:00
07/02/07 00:00


INJECTIONS
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
24/01/06 00:00
24/01/06 06:00
24/01/06 12:00
24/01/06 18:00
25/01/06 00:00


INJECTIONS
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
24/01/06 00:00
24/01/06 06:00
24/01/06 12:00
24/01/06 18:00
25/01/06 00:00


POMPE
30/05/06 00:00
30/05/06 06:00
30/05/06 12:00
30/05/06 18:00
31/05/06 00:00
POMPE
05/12/06 00:00
05/12/06 06:00
05/12/06 12:00
05/12/06 18:00
06/12/06 00:00
INJECTIONS
21/03/06 00:00
21/03/06 06:00
21/03/06 12:00
21/03/06 18:00
22/03/06 00:00
POMPE
30/05/06 00:00
30/05/06 06:00
30/05/06 12:00
30/05/06 18:00
31/05/06 00:00
INJECTIONS
21/03/06 00:00
21/03/06 06:00
21/03/06 12:00
21/03/06 18:00
22/03/06 00:00
INJECTIONS
17/10/06 00:00
17/10/06 06:00
17/10/06 12:00
17/10/06 18:00
18/10/06 00:00
POMPE
05/12/06 00:00
05/12/06 06:00
05/12/06 12:00
05/12/06 18:00
06/12/06 00:00
INJECTIONS
24/01/06 00:00
24/01/06 15:10

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **DCCT:** *The Diabetes Control and Complications Trial research group : "the effect of intensive treatments of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus". N Engl J Med,1993,329,977-986.*

2. **Bernstein RK et al**: *"The glucograf method for normalizing blood sugar." Diabetes 1981.*

3. **Berger W, Grimm JJ et al** : *"Insulinothérapie : comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline." Paris: Masson, 1999.*

4. **Howorka K et al**: *"Multicomponent system for normoglycemic insulin substitution in type 1 diabetic outpatients." Life Support System1985 6; 3 Suppl 1:540-5.*

5. **Grimaldi A et al**: *"So called functional insulin therapy." Diabetes Metab, 1998; 24 (6):556-9.*

6. **Sachon C et al** : *"Insulinothérapie fonctionnelle." Encycl Med Chir, Paris 2002.*

7. **Howorka K et al**: *"Functional insulin therapy." Berlin: Springer 2nd edition, 1996.*

8. **Howorka K et al**: *"Phases of functional,near normoglycemic insulin substitution:what are computers good for in the rehabilitation process in type I diabetes mellitus? Comput methods programms" Biomed 1990; 32(3-4):319-23.*

9. **Elgrably F et al**: *"Jeûne ambulatoire de 36 heures pour la détermination des doses de bases d'insuline avec auto apprentissage intensifié ambulatoire : étude chez 27 patients diabétiques de type 1 sélectionnés." Diabetes Metab 2004; 27 suppl 1:13: abstracts of Alfediam annual meeting (23-27 March 2004, Nice, France)*

10. **Owens DR et al**: *"Insulins today and beyond." Lancet 2001; 358:739-46.*

11. **Howorka K et al**: *"Insulin Lispro changes treatment satisfaction under flexible functional insulin treatment." Diabetes 1997; 46:13A.*

12. **Mirouze et al**: *"Evaluation of exogenous insulin homoeostasis by the artificial pancréas in insulin dependant diabetes."*
Diabetologia 1977; 13(3):273-8.

13. **Slama et al**: *"Correlation between amount of carbohydrate in mixed meals and insulin delivery by the artificial pancreas in seven IDDM subjects."*
Diabetes care 1989;12(6)427-9

14. **Rabasa Lhoret et Chiasson JL et al:** *" Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen."*
Diabetes Care. 1999 May;22(5):667-73

15. **Sachon C et al** : *"Functionnal insulin therapy."*
Rev Prat 2003; 53(11):1169-74.

16. **Charpentier G et al** : *"Insulinotherapie fonctionnelle : ce qui est prouvé."*
Insulinotherapie fonctionnelle ou l'insuline à la carte -Elsevier 2006 ; 22-38.

17. **American Diabetes Association**. *"Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes."*
Nutr Clin Care 2003; 6(3):115-9.

18. **Winiger et al**: *"Protein content of the evening meal and nocturnal plasma glucose regulation in type I diabetic subjects."*
Horm Res 1995; 44(3):101-4.

19. **Blanc JP et al** : *"Le petit livre de la minceur : plus de 3000 aliments et vos marques préférées répertoriées!"*
Lilly en diabétologie 2006.

20. **Brunner GA et al** : *"Post prandial administration of the insulin analogue aspart in patients with type 1 diabetes mellitus."*
Diabetes Med 2000; 17(5) :371-5.

21. **Chiasson JL et al**: *"Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple injections in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy."*
Diabetes Care 1984;7(4);381-7.

22. **Bergenstal R et al**: *"Effective insulin therapy in international text book of diabetes mellitus."*
DeFronzo RA, éd.Chichester: John Wiley;2004.p.995-1015.

23. **Davidson P et al**: *"An empirical basis for modifying the "1500 Rule". Diabetes 2002;51 suppl2;A518.*

24. **Howorka K et al** : *"Algorithm adaptation under functional insulin treatment during transfer from regular to insulin lispro" Diab Nutr Metab1998;11:266-72*

25. **Charpentier G et al**: *"Should post-prandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated?" Drugs 2006:66(3); 1-14.*

26. **Hanaire-Broutin H et al**: *"Insulin therapy and self monitoring of blood glucose: therapeutic management and recommendations." Diabetes Metab 2003; 29(2pt2):S21-5.*

27. **Monnier et al**: *"Contributions of fasting and post-prandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: varaiaitons with increasing levels of HbA1c." Diabetes care 2003; 26(3):881-5.*

28. **Fasching P et al**: *"Feasibility and efficacy of intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus in primary care." Diabet Med 1994; 11(9):836-42.*

29. **Grimm JJ et al**: *"A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients." Diabetes Metabolism 2004; 30:465-70.*

30. **Lawrence RD et al**: *"The effect of exercise on insulin action in diabetes." Br Med J 1926; 648-50.*

31. **Rabasa Lhoret et Chiasson JL et al**: *"Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro)." Diabetes Care 2001; 24(4):625-30.*

32. **Muller UA et al**: *"Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany". ASD (the Working Group on Structured Diabetes Therapy of the German Diabetes Association). Diabetes Care. 1999 Mar; 22 Suppl 2:B29-34*

33. ***Jorgens V et al***: *"Effective end safe translation of intensified insulin therapy to general internal medicine departments."*
Diabetologia 1993; 36(2):99-105.

34. ***Bott S et al***: *"Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia."*
Diabetologia 1997; 40(8):926-32.

35. ***Hunger-Dathe W et al***: *"Insulin pump therapy in patient with type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality circle in germany (ASD) 1999-2000."*
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111(7):428-34.

36. ***Samann A et al***: *"Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietetary freedom in people with type 1 diabetes : a prospective implementation study."*
Diabetologia 2005; 48(10):1965-70.

37. ***Pieber TR et al***: *"Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy."*
Diabetes Care 1995; 18(5):625-30.

38. ***Plank J et al***: *"Long term evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes: a 12 year follow-up..."*
Diabetologia 2004; 47(8):1370-5.

39. ***Tankova T et al***: *"Education of diabetic patients: a one-year experience."*
Patient Educ Couns 2001; 43(2):139-45.

40. ***Sarostina EG et al***: *"Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 diabetes mellitus in Moscow: blood glucose versus urine glucose self monitoring."*
Diabetologia 1994; 37(2):170-6.

41. ***Waldhausl W et al***: *"Conventional or functional insulin therapy?"*
Wien Klin Wochenschr.1988 Jun 24; 100(13):430-5.

42. ***Fasching P et al***: *"Feasibility and efficacy of intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus in primary care."*
Diabet Med 1994; 11(9):836-42.

43. **Langewitz W et al**: *"Psychological and metabolic improvement after an outpatient teaching program for functional intensified insulin therapy."*
Diabetes Res Clin Pract 1997; 37(3):157-64.

44. **Berger W et al** : *"Insulinothérapie : comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline."*
Paris : Masson, 1999.

45. **Hegar KE et al**: *"Reduction of severe hypoglycaemia by functional insulin therapy of type 1 diabetes mellitus."*
Schweitz Rundsch Med Prax 2002; 91(3):53-60.

46. **Hartemann-Heurtier A et al**: *"Functional intensified insulin therapy with short-acting insulin analog: effects on HbA1c and frequency of severe hypoglycaemia. An observational cohort study."*
Diabetes Metab 2003; 29(1):53-7.

47. **DAFNE Study Group**: *"Training in flexible, intensive insulin management to enable dietatary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial."*
BMJ 2002; 325 (7367):746.

48. **Bott U et al**: *"Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme."*
Diabet Med 1994; 11(4):362-71.

49. **Mulhauser et al**: *"Risk factors of severe hypoglycaemia in adults patients with type 1 diabetes: a prospective population based study."*
Diabetolgia 1998; 41(11):1274-82.

50. **Muller UA et al**: *"Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nation wide quality circle experience in Germany."*
Diabetes Care 1999; 22 Suppl 2:B9-34.

51. **Sachon C et al** : *"Interêt de l'épreuve du jeûne glucidique chez les DID à risque d'hypoglycémie sévère "*
Diabetes Metab ALFEDIAM 1999 ; 25 :063.

52. **Bott U, Mulhauser I et al**: *"Liberalized diet in patients with type I diabetes"*
J Intern Med 1995; 237(6):591-7.

53. **Howorka K et al**: *"Empowering diabetes out-patients with structured education: short term and long term effects of functional insulin treatment on perceived control over diabetes."*
J Psychosom Res 2000; 48(1):37-44.

54. **Shearer A et al**: *"Cost-effectiveness of flexible intensive insulin management to enable dietetary freedom in people with type I diabetes in the UK."*
Diabet Med 2004; 21(5):460-7.

55. **Bolinder J et al:** *"Self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions."*
Diabetes care 1997; 1:64-70.

56. **Charnonnel B et al:** *« Which are the insulin treatment regimens used in France? The Schema survey."*
Diabetes Metab 2001 Nov; 27(5 Pt 1): 591-7.

57. **Reach G et al:** *"Mesure continue de la glycémie: méthodes invasives utilisant un capteur de glucose."*
Paris, Flammarion Médecine- Sciences, 2000, p53-65.

58. **Larin KV et al:** *"Non invasive blood glucose monitoring with optical coherence tomography: a pilot study in human subjects".*
Diabetes Care, 2002; 25:2263-2267.

59. **Malchoff CD et al :** *"A novel non invasive blood glucose monitor."*
Diabetes Care, 2002 ; 25 :2268-2275.

60. **Garg SK et al:** *"Correlations of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes."*
Diabetes Care, 1999; 22:1708-1714.

61. **Tamada JA et al:** *"Non invasive glucose monitoring: comprehensive clinical results. Cygnus Resarch Team."*
JAMA 1999; 282(19):1839-1844.

62. **Diabetes Research in Children Network Study Group:** *"Accuracy of the glucowatch G2 biographer and the Continuous Glucose Monitoring System during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network."*
Diabetes Care 2004; 27: 722-726.

63. **Ginsberg BH et al :** *"Clinical accuracy of the second generation Glucowatch biographer: assessment by consensus error grid analysis."*
Diabetologia 2002; 45:A867.

64. **Mastrototaro J et al:** *"The Minimed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)."*
J Pediatr Endocrinol Metab 1999; 12 (suppl3):S751-758.

65. **Choleau C et al:** *"Continuous glucose monitoring: different systems, different ambitions."*
Diabetes Metab, 2003; 29: S15-20.

66. **Gross TM et al:** *"Efficacity and reliability of the continuous glucose monitoring system."*
Diabetes Technol Ther, 2000;2: S27-S34.

67. **Guerci B et al:** *"Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs."*
Diabetes Care 2003; 26:582-589.

68. **Caplin NJ et al:** *"Subcutaneous glucose sensorvalues closely parallel blood glucose during insulin-induced hypoglycaemia."*
Diabet Med, 2003; 20:238-241.

69. **Metzger M et al:** *"Reproductibility of glucose measurements using the glucose sensor."*
Diabetes Care, 2002; 25: 1185-1191.

70. **Thennadil SN et al:** *"Comparison of glucose concentration in interstitial fluid and capillary and venous blood during rapid changes in blood glucose levels."*
Diabetes Technol Ther , 2001;3:357-365.

71. **Heinemann L et al:** *"Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects."*
Diabetes Technol Ther , 2003;5:545-561.

72. **Kulcu E et al:** *"Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects."*
Diabetes Care, 2003; 26:2405-2409.

73. **Cheyne EH et al:** *"Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers."*
Diabetes Technol Ther, 2002; 4:607-613.

74. **Aussedat B et al:** *" Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring."*
Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000; 278:E716-728.

75. **Monsod TP et al**: *"Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia?"*
Diabetes Care, 2002; 25:889-893.

76. **Pitzer KR et al:** *"Detection of hypoglycemia with the glucowatch biographer."*
Diabetes Care, 2001; 24:881-885.

77. **Eastman RC et al:** *"Use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with diabetes."*
Pediatr Diabetes, 2002; 3:127-134.

78. **Rebrin K et al:** *"Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring."*
Am J Physiol. 1999 Sep;277(3 Pt 1):E561-71

79. **Kapitza C et al:** *"Continuous glucose monitoring: reliable measurements for up to 4 days with the SCGM1 system."*
Diabetes Technol Ther, 2003; 5:609-614.

80. **Garg SK et al:** *"Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial."*
Diabetes Care. 2006 Jan;29(1):44-50

81. **Renard E et al:** *"First combined implantations of a long-term IV glucose sensor and a intra-peritoneal insulin pump in diabetic patients."*
Diabetes 2001; 50 (suppl 2), A3.

82. **Renard E et al:** *"First implantations of a long-term glucose sensor connected to insulin pumps in diabetic humans."*
Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1), A45.

83. **Renard E et al:** *"From external to implantable insulin pump, can we close the loop?"*
Diabetes Metab 2002 ;28 (2S19-2S25)

84. ***Maran A et al:*** *"Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis."*
Diabetes Care 2002; 25(2):347-352.

85. ***Maran A et al:*** *"Continuous subcutaneous glucose monitoring: the Glucoday system."*
Diabetes Nutr Metab. 2002 Dec; 15(6):429-433.

86. ***Selam JL et al:*** *"How to measure glycemic instability?"*
Diabetes Metab. 2000 Apr; 26(2):148-51

87. ***De Block C et al:*** *"Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring."*
Diabetes Care 2006; 29(8):1750-6.

88. ***Wentholt IM et al:*** *"Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients »*
Diabetes Care 2005 Dec; 28(12):2871-6.

89. ***Rossetti P et al:*** *"Evaluation of the accuracy of a microdialysis-based glucose sensor during insulin-induced hypoglycemia, its recovery, and post-hypoglycemic hyperglycemia in humans. »*
Diabetes Technol Ther 2006 Jun;8(3):326-37

90. ***Kovatchev B et al:*** *"Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors".*
Diabetes Care 2008 Mar 13.

91. ***The DCCT Research Group:*** *"Epidemiology of severe hypoglycaemia in the Diabetes Control and Complications Trial.*
Am J Med 1991; 90:450-459.

92. ***Chico A et al:*** *"The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control."*
Diabetes Care 2003; 26: 1153-1157.

93. ***Cheyne E et al:*** *"Making sense of type 1 diabetes unrecognised hypoglycemia during continuous glucose monitoring."*
Diabetologia 2000;43 A790

94. **Pinget M et al:** *"Use of CGMS in 23 insulin treated diabetic patients: feasibility, reliability and efficacy for the diagnosis of unnoticed hypoglycaemia."*
Diabetes 2001; 50, A447

95. **Guerci B et al**: *"Asymptomatic glycemic instability: how to measure it and which clinical applications?"*
Diabetes Metab 2003; 29: 179-188.

96. **Melki V et al**: *"Intérêt du CGMS dans l'exploration du diabète de type 1 de l'adulte"*
Diabetes Metab 2001 ; 27 : 618-623.

97. **Kruger D et al**: *"Psychological motivation and patient education: a role for continuous glucose monitoring"*
Diabetes Technol Ther . 2000; S93-S97.

98. **Sabbah H et al:** *"Reduction in severe hypoglycemia following use of continuous glucose monitoring to guide therapy adjustments: a pilot study."*
Diabetes 2001; 50 (suppl 2); A 1877.

99. **Ziegler O et al:** *"Reliability of self-monitoring of blood glucose by CSII-treated patients with type 1 diabetes."*
Diabetes Care 1989; 12: 184-188.

100. **Garg S et al:** *"Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial."*
Diabetes Care 2006; Jan29 (1):44-50.

101. **Deiss D et al:** *"Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real time continuous glucose monitoring."*
Diabetes Care. 2006; 29: 2730-2732.

102. **Weinstein RL et al:** *"Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements."*
Diabetes Care 2007 May; 30(5):1125-30. Epub 2007 Mar 2.

103. **Buckingham B et al:** *"Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes."*
J Pediatr 2007 Oct; 151(4):388-93, 393.e1-2. Epub 2007 Aug 24

104. **Bode BW et al:** *"Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosilated haemoglobin: a pilot study."*
Diabetes Res Clin Pract 1999; 46:183-190.

105. **Kaufman FR et al:** *"A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects."*
Diabetes Care 2001; 24:2030-2034.

106. **Reach G et al:** *"Continuous glucose monitoring and Diabetes Health Outcomes: A critical Appraisial"*
Diabetes Technol Ther 2008: vol 10-2:69-80.

107. **Ludvisson J et al:** *"Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes; a controlled crossover study.*
Pediatrics 2003; 111:933-938.

108. **Taylor WF et al:** *"Mean Amplitude of Glycemic Excursions, a mesure of diabetic instability."*
Diabetes 1970; 19:644-55.

109. **Molnar GD et al:** *"Day to day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability."*
Diabetologia 1972; 8:342-8.

110. **Clarke W et al:** *"Assessment of risk for severe hypoglycaemia among adults with IDDM. Validation of the Low Blood Glucose Index."*
Diabetes Care 1998;21:1870-5

111. **Yogev Y et al:** *"Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies. A pilot study."*
Diabet Med 2003; 20: 558-62.

112. **Mastrototaro JJ et al:** *"Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform: a feasibility study."*
Adv Ther. 2006 Sep-Oct; 23(5):725-32.

113. **Lepore M et al:** *"Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro."*
Diabetes. 2000 Dec; 49(12):2142-8.

114. **Lepore G et al:** *"Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study."*
Diabetes Nutr Metab. 2004 Apr; 17(2):84-9.

115. **Lagarde WH et al:** *«Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial."*
Pediatr Diabetes 2006; 7:159-164.

116. **Clarke WL et al:** *"Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis."*
Diabetes Care. 2005 Oct; 28(10):2412-7

117. **Kovatchev B et al**: *"Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors."*
Diabetes Care.2008 Jun; 31(6):1160-4.

SERMENT

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

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

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

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

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

VU

NANCY, le **29 juillet 2008**
Le Président de Thèse

Professeur B. GUERCI

NANCY, le **31 juillet 2008**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M. C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **25 août 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

L'insulinothérapie fonctionnelle est un modèle d'éducation thérapeutique dont l'objectif est d'améliorer l'équilibre glycémique et de restaurer une vie sociale, professionnelle et familiale de qualité en offrant au patient une plus grande autonomie dans le maniement de son traitement. Il ne s'agit plus d'aliéner le mode de vie du patient à une insulinothérapie « rigide », mais au contraire d'adapter l'insulinothérapie à son mode de vie afin de préserver sa liberté vis-à-vis de ses horaires, de ses activités et de son alimentation.

Notre travail présente une analyse des données de la littérature concernant ce concept thérapeutique résolument moderne ainsi qu'une évaluation des résultats cliniques et métaboliques obtenus par une cohorte de 35 patients diabétiques de type 1 ayant bénéficié d'une formation à l'insulinothérapie fonctionnelle depuis 2006 dans le service de Diabétologie du CHU de NANCY.

Un des enjeux de cette formation consiste à déterminer individuellement les besoins en insuline basale à l'occasion d'un jeûne de 36 heures, mais actuellement toutes les équipes ont recours à une méthode purement empirique pour intégrer les résultats des glycémies capillaires relevées au cours du jeûne au calcul de la dose d'insuline basale.

Nous proposons dans ce travail de thèse de rationaliser cette étape en élaborant un algorithme de détermination de la dose d'insuline basale exploitant les courbes d'enregistrement en continu du glucose interstitiel au cours de l'épreuve de jeûne.

Ces données nous ont également permis d'évaluer l'intérêt clinique de la mesure en continu du glucose interstitiel au cours du jeûne et de confronter les qualités pharmacocinétiques des deux modes d'administration de l'insuline basale que sont l'injection sous-cutanée quotidienne d'un analogue lent de l'insuline et le débit constant d'analogue rapide délivré en sous-cutané par une pompe externe.

TITRE EN ANGLAIS :

Continuous glucose monitoring during 36 hours-fasting test in type 1 diabetic patients training for flexible insulin therapy.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2008-09-01

MOTS CLES:

Insulinothérapie fonctionnelle – Diabète type 1 – Epreuve de jeûne - Mesure continue du glucose – Insuline basale

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Faculté de Médecine de NANCY
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex