



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 197

**Evaluation de la variabilité glycémique par CGM
rétrospectif chez les diabétiques de type 1 :
Expérience du service d'Endocrinologie
Diabétologie et Maladies Métaboliques de
l'Hôpital Militaire Avicenne.**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/11/2021

PAR

Mlle. Soukaina LAHSIK

Née Le 22/01/1995

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

DT1-Variabilité glycémique – CGM

JURY

Mme. N. EL ANSARI

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

PRESIDENT

Mr. H. BAIZRI

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

RAPPORTEUR

Mme. G. EL MGHARI TABIB

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Mme. S. CHELLAK

Professeur de Biochimie-Chimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

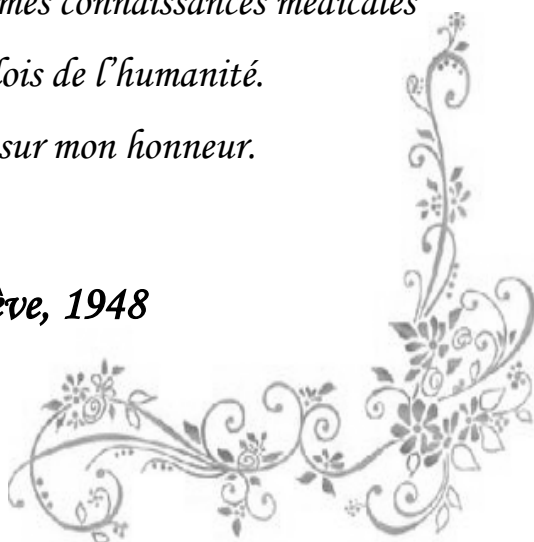
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales

D'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie–embyologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d’urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYA OUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A mon cher papa, AHMED LAHSIK

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers toi papa ...D'être là ce jour tant attendu, la tête haute et voir toute cette fierté illuminant ton regard, je ne peux qu'être reconnaissante . Tu m'as toujours comblé d'amour de tendresse et d'affection durant ces longues années d'études. Tu as cru en moi quand j'ai perdu espoir, tu m'as hissée vers le haut quand j'ai baissé mes bras. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Puisse cette thèse symboliser le fruit de tes longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation. Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A ma chère maman, NEZHA ZIANI

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin. J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Rien au monde ne pourrait compenser tes efforts et tes sacrifices pour mon éducation afin que je puisse me consacrer pleinement à mes études. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mon cursus. Puisses-tu trouver ici, Chère Maman, le fruit de ton dévouement et l'expression de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant te bénisse, te comble de santé, de bonheur et te procure une longue vie. Je t'aime ma maman Chérie... et je te serai éternellement reconnaissante.

A ma petite sœur adoré, HAJAR LAHSIK

A tous les jolis souvenirs et les bons moments qu'on a vécu ensemble et qu'on ne cessera inchallah de vivre. A tous nos disputes et nos éclats de rires. Tu as été mon ange gardien et mon âme sœur, un modèle de bonté, de droiture et de courage. Je te souhaite tout le bonheur du monde dans ta vie personnelle et professionnelle. Je te dédie cette thèse en témoignage de l'amour et la tendresse qui nous unissent. Puisse l'amour et la fraternité nous unit à jamais. Que Dieu te protège et te réserve un avenir florissant

A mes grandes sœurs LAILA, SANAA et HANANE

Quoi que je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Merci infiniment pour votre soutien, votre aide et votre générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Vous m'avez toujours soutenu tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens qui nous unissent. Puisse Dieu le tout-puissant vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur, et vous tracer le chemin que vous souhaitez.

A mon frère MOHAMED AMINE LAHSIK et sa femme adorée MARIA et à leur petit fruit d'amour ISAAC

À tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes et nos bêtises. Je te dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour toi, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il t'apporte tout le bonheur et toute la réussite et t'aide à réaliser tous tes rêves. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

*À mes nièces AMIRA, GHAZAL, BASMA et RAYHANA et mes neveux
YASSINE, AYMANE et ISAAC*

Sachez que des mots simples ne sauraient à eux seuls prouver tout l'amour que j'ai pour vous. Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers. Je vous aime mes petits anges.

A toute la famille LAHSIK et ZIANI

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom. Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années.

A la mémoire de mes très chers grands-parents Paternels et Maternels:

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que votre âme repose en paix. Que Dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde

A mes très chers amis :

MOUNA LAKHDAR, HALIMA EL JAZOULI, ASSIYA LAMKHOUDER, MERYEM RABBANI, SIHAM MELLOUK, YASSINE ELHADRAMI, ZAKARIA, YOUSSEF ... Je vous remercie pour les bons jours ainsi que pour les moments difficiles qu'on a enduré ensemble. En faisant croiser nos chemins, le destin m'a offert un cadeau dont je serai reconnaissante pour toujours. Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A docteur ABAINOU ALHOUSSAINE

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans votre aide inestimable. Merci de m'avoir gentiment aidé dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir toujours répondu présent à toutes mes questions, merci pour l'effort et le temps que vous avez consacré à ce travail.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE, PRÉSIDENTE DE THÈSE

MADAME EL ANSARI NAWAL

Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider ce travail de thèse. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Femme de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que par votre grande bienveillance et humilité. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE, RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR HICHAM BAIZRI

Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier la responsabilité de ce travail. Je vous en remercie profondément. Je vous suis très reconnaissante pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, pour tous vos efforts incomparables, pour toutes ces informations si précieuses. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME CHELLAK SALIHA

Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous m'avez accueilli, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il me soit permis, cher maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME ELMGHARI TABIB GHIZLANE

Vous avez accepté très spontanément de juger cette thèse. Je suis très honorée par votre présence. Je vous remercie infiniment de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail ainsi que de l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez témoigné.

FIGURES&TABLEAUX

Liste des figures :

Figure n°1	: Les Composants de l'IPro 2.
Figure n°2	: Zones d'insertion du capteur
Figure n°3	: Étapes d'insertion du capteur.
Figure n°4	: Insertion du capteur
Figure n°5	: Fixation du capteur
Figure n°6	: Étapes de fixation du capteur.
Figure n°7	: Couverture du capteur par un adhésif de protection
Figure n°8	: Capteur de l'pro2 mis en place
Figure n°9	: Une page du carnet patient
Figure n°10	: Feuille des instructions pour le patient.
Figure n°11	: L'application mobile iPro2 App utilisée pour le recueil des informations
Figure n°12	: Répartition des patients selon le sexe
Figure n°13	: Répartition selon le niveau socio-économique.
Figure n°14	: Répartition des patients selon la présence d'ATCDs personnels
Figure n°15	: Répartition des antécédents personnels de maladies auto-immunes.
Figure n°16	: Répartition selon les antécédents familiaux
Figure n°17	: Mode de révélation du diabète
Figure n°18	: Répartition selon le respect des recommandations diététiques
Figure n°19	: Répartition des patients selon l'activité physique
Figure n°20	: Suivi et surveillance du diabète
Figure n°21	: Répartition des épisodes hypoglycémique selon l'horaire de survenue
Figure n°22	: Répartition des complications dégénératives
Figure n°23	: Profil d'une patiente de notre étude n'atteignant aucun des paramètres.
Figure n°24	: Répartition des cas selon la déviation standard
Figure n°25	: Répartition des cas selon le coefficient de variation.
Figure n°26	: Histoire naturelle du diabète de type 1
Figure n°27	: Profil d'action des différents types d'insuline

Figure n°28	: Exemple d'un lecteur de glycémie : Accu-Check Performa
Figure n°29	: Les étapes de réaliser une glycémie capillaire
Figure n°30	: Glucoday CGM par Menarini
Figure n°31	: Guardian REAL-Time CGM System par Medtronic
Figure n°32	: STS CGM par Dexcom Inc
Figure n°33	: ipro2 system par Medtronic
Figure n°34	: G5 Mobile CGM System par Dexcom
Figure n°35	: Le Freestyle Libre CGM system par Abbott
Figure n°36	: G6 CGM System par Dexcom
Figure n°37	: Eversense CGM System
Figure n°38	: Comparaison entre le capteur du FSL1 et du FSL3
Figure n°39	: Tableau différents CGM commercialisés actuellement
Figure n°40	: Les 3 éléments d'un CGM
Figure n°41	: Mécanisme d'action de la glucose oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique.
Figure n°42	: Différence entre glycémie capillaire et taux de glucose interstitiel. A) Le glucose traverse la paroi des vaisseaux vers le liquide interstitiel et les cellules. B) le glucose interstitiel reflète le glucose plasmatique.
Figure n°43	: MARD des CGM disponibles sur le marché mondial.
Figure n°44	: Médicaments et substances endogènes qui interfèrent avec les mesures par CGM.
Figure n°45	: Exemple d'un profil glycémique ambulatoire
Figure n°46	: Exemple 2 d'un profil glycémique ambulatoire (5°,25°,75°,95°)
Figure n°47	: Profils glycémique de deux patients diabétiques présentant une HbA1c identique mais des variabilités glycémiques différentes
Figure n°48	: Récapitulatif des principaux indices de variabilité glycémique
Figure n°49	: Représentation schématique des indices de variabilité glycémique
Figure n°50	: Courbe exprimant le risque d'hypo- ou d'hyperglycémie en fonction du niveau glycémique

Liste des tableaux :

- Tableau n°I** : Répartition des patients selon le nombre des épisodes de cétoacidose
- Tableau n°II** : Répartition dans les plages glycémique : analyse quantitative
- Tableau n°III** : Répartition dans les plages glycémique : analyse qualitative
- Tableau n°IV** : Analyse quantitative des indices de variabilité glycémique
- Tableau n°V** : Analyse qualitative des indices de variabilité glycémique.

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations :

ADRR	: Average Daily Risk Range
AGP	: Ambulatory glucose profile
ASG	: Auto surveillance glycémique
ATCD	: Antécédent
CGM	: Continuous Glucose Monitoring
CONGA	: Continuous overlapping net glycemic action
CV	: Coefficient de variation
DCCT	: Diabetes DS Control and Complications Trial
DHP	: Diabetes Health profile
DS	: Déviation standard
DT1	: Diabète de type1
DT2	: Diabète de type2
EDIC	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
FDA	: Food and Drug Administration
FFD	: Fédération Française du Diabète
FID	: Fédération Internationale du Diabète
FSL	: Free Style Libre
GAJ	: Glycémie à jeun
HAS	: Haute Autorité de Santé
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HbGI	: High Blood Glucose Index
HLA	: Antigène de leucocytes humains
HMA	: Hôpital militaire Avicenne
IDM	: Infarctus du myocarde
LBGI	: Low Blood Glucose Index
LI	: Lability Index
MAG	: Mean absolute glucose

MAGE	: Mean Amplitude of Glycemic Excursions
MARD	: Mean Absolute Relative Difference
MIME	: Mean indices of meal excursions
MODD	: Mean of Daily Differences
OMS	: Organisation mondiale de la santé
QDV	: Qualité de vie
TAR	: Time above range
TBR	: Time below range
TIR	: Time in range
VG	: Variabilité glycémique



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. MATERIELS	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Objectifs de l'étude	5
II. METHODE	6
1. Collecte des données	6
2. Système de CGM utilisé dans notre étude	6
3. Analyse des paramètres du CGM	13
4. Les objectifs glycémiques	14
5. Les indices calculés	14
6. Analyse statistique	15
RÉSULTATS	16
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :	17
1. Le nombre de cas	17
2. Répartition des patients selon l'âge	17
3. Répartition des patients selon le sexe	17
4. Répartition selon le niveau socio-économique	18
II. ANTECEDENTS :	18
1. Antécédents personnels	18
2. Antécédents familiaux	19
III. HISTOIRE DU DIABETE :	20
1. Ancienneté du diabète	20
2. Age des patients à la découverte du diabète	20
3. Mode de révélation du diabète	20
4. Traitement	21
5. Suivi et surveillance du diabète	23
6. Complications	23
7. La dernière HbA1c avant le CGM	25
IV. LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE INTERSTITIEL« CGM »	25
1. Caractéristiques de validité du CGM	25
2. L'HbA1c estimée	26
3. La glycémie moyenne	26
4. La répartition de la durée dans les plages glycémiques : analyse quantitative	26
5. La répartition de la durée dans les plages glycémiques : analyse qualitative	27
6. La déviation standard	28
7. Le coefficient de variation	28
8. Les indices de variabilité glycémique : analyse quantitative	29
9. Les indices de variabilité glycémique : analyse qualitative	29

DISCUSSION	32
I. RAPPEL GENERAL	33
1. Rappel sur le diabète de type1	33
2. Diabète de type 1 instable	44
3. L'auto surveillance glycémique	45
4. Historique de la mesure en continu du glucose interstitiel	50
5. Types de CGM et modalités d'utilisation	56
6. Présentation des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (CGM)	59
7. Profil glycémique ambulatoire (AGP)	66
8. Variabilité glycémique	68
II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS	75
1. La déviation standard (SD)	76
2. Coefficient de variation (CV)	76
3. Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE)	77
4. Mean of Daily Differences (MODD)	78
5. Low/High blood glucose index (LBGI/HBGI)	78
6. M-VALUE	81
7. J-Index	81
8. Lability index	82
9. Average Daily Risk Range (ADRR)	83
II. LIMITES DE NOTRE ETUDE	84
III. NOS RECOMMANDATIONS	85
CONCLUSION	86
RÉSUMÉS	88
ANNEXES	93
BIBLIOGRAPHIE	100



INTRODUCTION



Le diabète de type 1 (DT1) autrefois nommé diabète insulino-dépendant, est une maladie chronique auto-immune. Elle apparaît le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent, caractérisée par une hyperglycémie due à une destruction des cellules bêta des îlots pancréatiques sécrétrices d'insuline [1]. Les symptômes pouvant survenir sont un amaigrissement, une asthénie, un syndrome polyuro-polydipsique mais souvent le début du DT1 est bruyant caractérisé par une cétose ou une cétoacidose. L'apparition d'auto-anticorps a lieu plusieurs mois avant les premiers symptômes. Les facteurs qui déclenchent cette apparition ne sont à ce jour pas encore connus, malgré plusieurs études de suivi d'enfants depuis leur naissance [2,3].

C'est une maladie grave en raison de ses complications métaboliques aiguës à court terme, et de ses complications dégénératives micro et macro vasculaires à long terme, responsables en grande partie de la morbidité et la mortalité accrues associées à la maladie. Les approches de la prise en charge du DT1 sont fondées sur trois observations mises en évidence par les études DCCT et DCCT/EDIC. Selon ces études, maintenir une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou la progression des complications du DT1 [4]. Pour atteindre cet objectif d'équilibre glycémique, les bénéfices d'une insulinothérapie intensifiée et d'une auto surveillance glycémique pluriquotidienne ont été fortement établis.

La variabilité glycémique (VG) est une composante importante du contrôle glycémique chez le patient diabétique de type 1. Beaucoup de métriques ont été proposées pour rendre compte de cette variabilité mais aucune ne fait l'unanimité chez les médecins. Une difficulté étant que les variations de la glycémie s'expriment de manière très différente d'un jour à l'autre chez certains sujets [5].

La VG est considérée comme un facteur prédictif de complications diabétiques indépendamment de l'HbA1c [6,7]. Il existe des arguments pour penser que la VG puisse influencer le risque cardiovasculaire des patients diabétiques. Des travaux expérimentaux montrent que l'hyperglycémie transitoire répétée peut induire des modifications épigénétiques et moduler l'expression de gènes de l'inflammation. De même, il est probable que l'alternance d'hypoglycémies et d'hyperglycémies puisse exercer un rôle délétère sur le développement des

complications. Cependant, il manque encore des études d'intervention démontrant que la correction de l'hyperglycémie postprandiale diminue le risque cardiovasculaire [8]. Cette VG est caractérisée par la durée, la fréquence et l'amplitude des fluctuations glycémiques. Il existe une VG à court terme, qui peut être inter-journalière (ex : MODD) ou intra-journalière (ex : MAGE), et une VG à long terme, qui représente les fluctuations glycémiques sur plusieurs semaines ou mois (ex : HbA1c) [9].

Il existe aujourd'hui de nombreux systèmes de mesure de la glycémie. Le développement technologique a permis de créer des systèmes non-invasifs de mesure en continu de la glycémie. Ils permettent un grand nombre de mesures journalières permettant de suivre le profil glycémique du patient jour et nuit. Le patient peut alors savoir à tout moment s'il risque l'hypoglycémie ou si l'hyperglycémie doit être corrigée. La compilation des données collectées permet d'évaluer l'instabilité glycémique, et d'améliorer considérablement le contrôle glycémique.

L'objectif de notre travail est d'explorer initialement la possibilité de mesure de ces différents indices de VG chez des patients diabétiques de type 1 suivis au sein du Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques à l'Hôpital Militaire Avicenne afin d'identifier ultérieurement l'apport clinique en matière de leur prise en charge.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Matériels :

Notre travail est une étude rétrospective transversale et descriptive ayant porté sur 84 patients diabétiques de type 1, suivis en consultation ou ayant été hospitalisés au sein du Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période s'étalant entre 2014 et 2020.

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude 84 patients atteints de DT1 déséquilibré avec une instabilité glycémique, ou présentant des hypoglycémies isolées ou des excursions hyperglycémiques fréquentes, ayant bénéficié d'un enregistrement des glycémies par CGM rétrospectif.

Il n'y avait pas de restrictions concernant l'âge, le sexe et le taux d'HbA1c.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude les patients atteints du DT2, les patients DT1 dont l'enregistrement n'était pas exploitable et les dossiers non complets.

3. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de notre étude est de mesurer les indices de VG chez des diabétiques de type 1 instables ayant bénéficié d'un CGM rétrospectif dans le cadre de leur prise en charge.

II. Méthodes :

1. Collecte des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux du service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Ces dossiers ont été exploités grâce à une fiche d'exploitation comprenant deux parties. La première partie portait sur les caractéristiques épidémiologiques du patient, les antécédents et l'histoire du diabète avec les données cliniques et paracliniques.

La deuxième partie portait sur les données de la mesure en continu du glucose interstitiel qui ont été extraites à partir du logiciel CareLinkiPro.

La collecte des données a respecté l'anonymat des patients.

2. Système de CGM utilisé dans notre étude :

2.1. Les composants du système :

Dans notre étude nous avons utilisé Le système de CGM IPro2 de Medtronic, ce système est composé de :

- Enregistreur numérique iPro™2 : Reçoit et mémorise les données provenant d'un capteur de glucose
- Socle iPro™2 : Le socle a deux fonctions principales : charger l'iPro2 et télétransmettre les données de l'iPro2 vers CareLinkiPro.
- Câble USB du socle iPro™2 : Qui relie le socle à l'ordinateur pour permettre de télétransmettre les données enregistrées vers le logiciel.
- Adaptateur secteur
- Trois clips de nettoyage : Permettent de fermer hermétiquement le connecteur de l'iPro2 pour le protéger.

- D'autres éléments sont également nécessaires notamment un inserteur et un capteur de glucose.

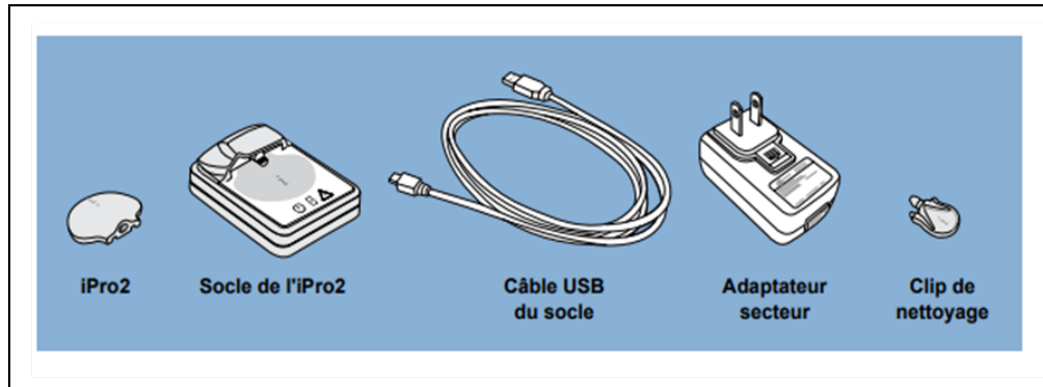


Figure n°1 : Les Composants de l'iPro2 [10]

2.2. Mise en place :

a. Le site d'insertion :

L'insertion dans notre étude a été faite au niveau abdominal, Le capteur a été inséré sur un site préalablement nettoyé à l'alcool.

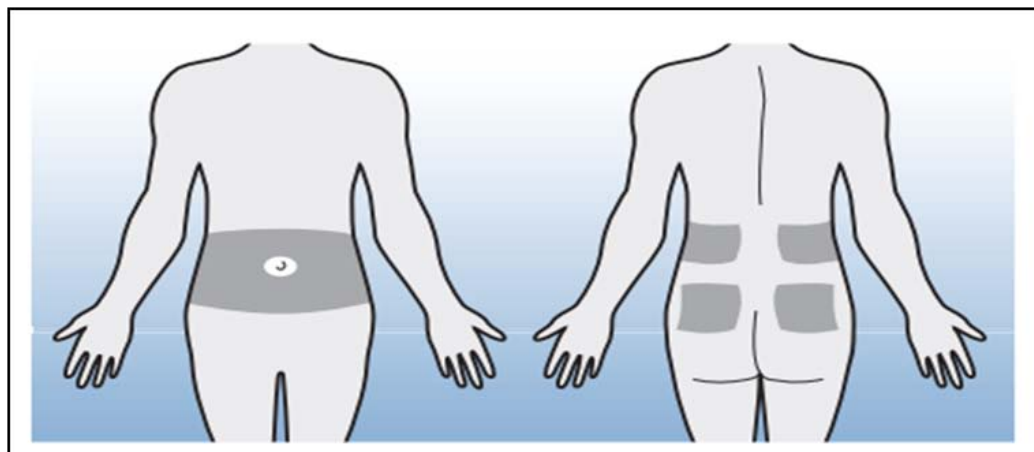


Figure n°2 : Zones d'insertion du capteur [10]

b. Insertion et fixation du capteur :

L'insertion du capteur se déroule en plusieurs étapes. (Fig3).

- Dans un premier temps, on place le socle sur une surface plane, puis on enfonce l'inserteur sur le socle jusqu'à ce que sa base repose à plat sur la surface.
- La base de l'inserteur est ensuite placée à plat contre le site d'insertion, on appuie sur le bouton du dispositif et on le relâche pour permettre à l'adhésif de bien coller à la peau, puis tout en maintenant le bouton de l'inserteur appuyé, on éloigne celui-ci de la peau.
- On maintient délicatement la base du capteur contre la peau et on retire le capuchon de l'aiguille tout en vérifiant l'absence de saignement, d'irritation et de gonflement sur le site d'insertion.
- Finalement on fixe le capteur en redressant la bandelette adhésive de sorte qu'elle repose à plat contre la peau (fig.4). On retire délicatement la partie inférieure de la protection blanche en papier et on applique l'adhésif sur la peau en appuyant (fig5). On recouvre avec un adhésif de protection sans recouvrir les connecteurs du capteur ni la bandelette adhésive.

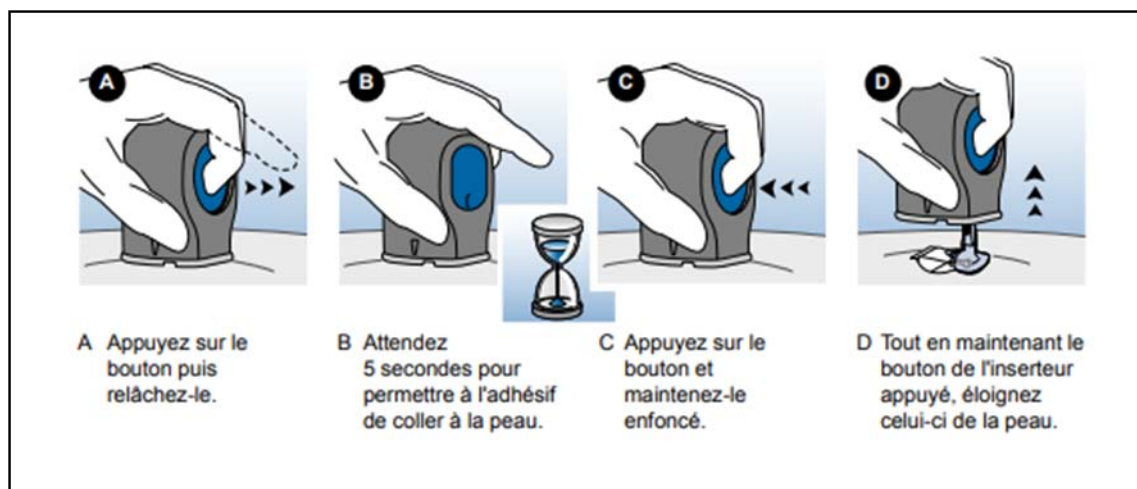


Figure n°3 : Étapes d'insertion du capteur (Paradigm®, notice d'utilisation, 2006)



Figure n°4 : Insertion du capteur



Figure n°5 : Fixation du capteur

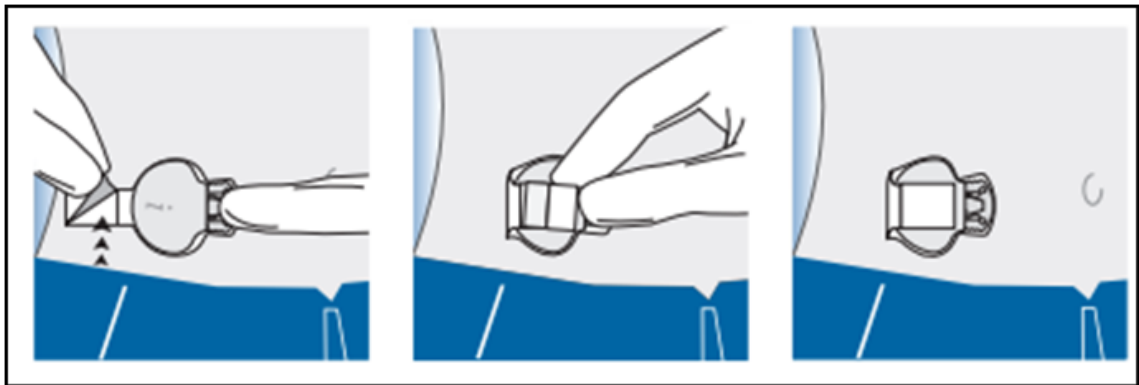


Figure n°6 : Étapes de fixation du capteur (Paradigm®, notice d'utilisation, 2006)



Figure n°7 : Couverture du capteur par un adhésif de protection



Figure n°8 : Capteur de l'pro2 mis en place

Avant de connecter l'iPro2, on attend au moins cinq minutes pour que le capteur soit bien hydraté par les fluides interstitiels. Une fois inséré, le témoin lumineux vert de l'iPro2 se met à clignoter six fois au bout de 10 secondes ce qui signifie que le capteur est bien hydraté et que l'iPro2 a commencé l'enregistrement avec succès.

2.3. Calibration :

Pour réussir l'enregistrement, il est nécessaire de calibrer les données du capteur par des mesures de glycémie capillaire. Le premier jour, le patient réalise trois mesures de glycémie aux moments suivants : au moins une heure après la connexion de l'iPro2 avec le capteur (temps nécessaire pour atteindre l'équilibre chimique entre les deux compartiments sanguin et interstitiel), deux heures après la première mesure de glycémie et une nouvelle fois avant minuit. Pendant le reste de l'enregistrement, le patient prend au moins quatre glycémies capillaires par jour, de préférence avant le petit-déjeuner, le déjeuner, le dîner et au coucher. Le patient réalise au moins trois mesures de glycémie le dernier jour avant le retrait du capteur.

2.4. Durée d'enregistrement :

L'iPro2 peut collecter des données pendant sept périodes de 24 heures, après quoi il s'éteint automatiquement. Il reçoit et mémorise les données provenant du capteur de glucose. Pendant cette période le patient porte l'iPro2 en permanence pendant ses activités quotidiennes et doit enregistrer ses repas, sa glycémie, ses activités physiques ou ses efforts physiques intenses et ses prises de médicaments sur une page du carnet patient ou à travers une application « Ipro2 app » disponible sur Smartphone android.

Figure n°9 : Une page du carnet patient

Figure n°10 : Feuille des instructions pour le patient.

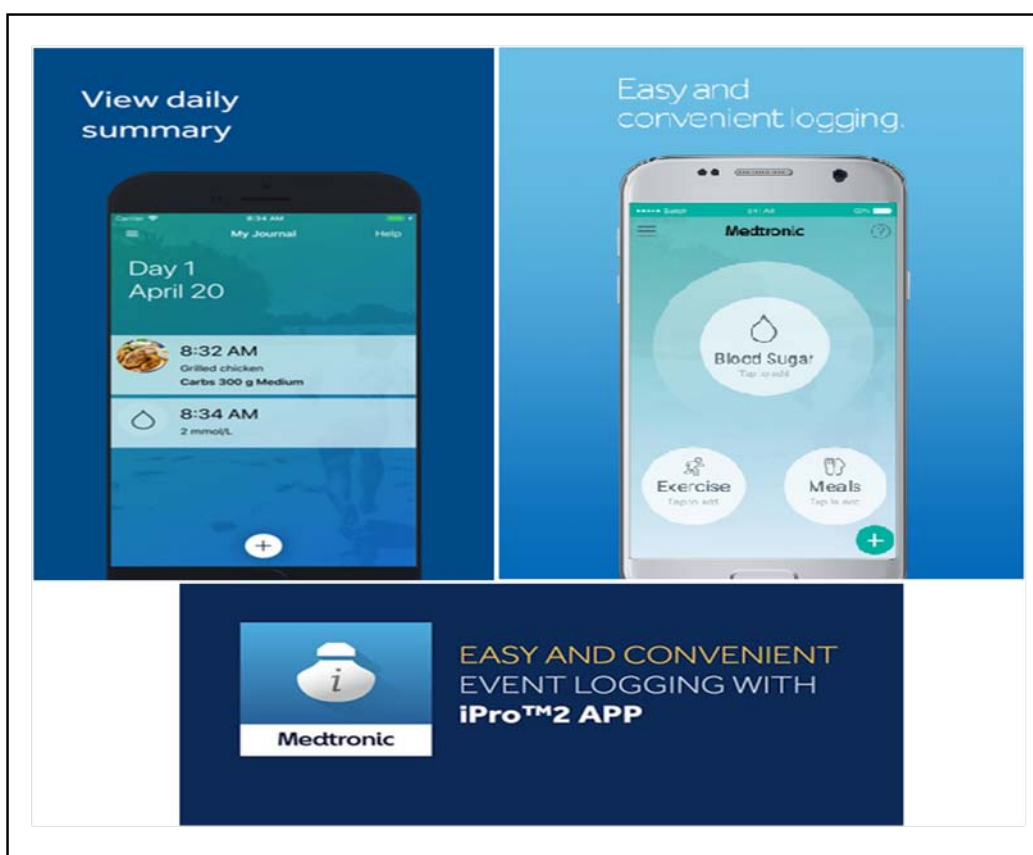


Figure n°11 : L'application mobile iPro2 App utilisée pour le recueil des informations

2.5. Transmission des données et obtention de graphiques :

Après le retrait du capteur les données sont télétransmises vers le logiciel de prise en charge du diabète CareLinkiPro pour mémoriser les données et générer des rapports statistiques, des courbes et des histogrammes. L'exportation des données se fait ultérieurement sur des fichiers Excel pour chaque patient pour mesurer les indices de VG.

3. Analyse des paramètres du CGM :

La mesure de la VG dans notre étude s'est basée sur les fichiers Excel d'enregistrement. Un enregistrement a été identifié comme valide pour l'étude des indices si on dispose d'au moins 48h d'enregistrement avec au maximum 50 points consécutifs manquants.

Une hypoglycémie a été identifiée selon les recommandations internationales : une glycémie $< 54 \text{ mg/dl}$ pendant au moins 4 mesures interstitielles (minimum 20 min) [11]. Les valeurs seuils des résultats de la mesure de CGM ont suivi les derniers consensus internationaux de l'interprétation du profil glycémique ambulatoire [12,13]. La déviation standard (DS) a été fixée au seuil de 50 mg/dl et le coefficient de variation (CV) à 36%.

Les glycémies mesurées ont été converties en mmol avant de procéder aux calculs. Les indices ont été calculés sur un package R développé pour la mesure de VG. Une estimation linéaire des points manquant a été effectuée pour les enregistrements inclus.

4. Les objectifs glycémiques :

Les objectifs glycémiques ont été définis selon les recommandations internationales dans l'intervalle allant de 70 à 180 mg/dl avec trois paramètres pour chaque plage glycémique :

- Une durée $> 70\%$ du temps dans cette plage des objectifs glycémiques (TIR).
- Une durée $< 25\%$ du temps dans la plage des glycémies supérieures aux objectifs ($> 180 \text{ mg/dl}$).
- Une durée $< 5\%$ du temps dans la plage des glycémies inférieures aux objectifs ($< 70 \text{ mg/dl}$).
- Une durée $< 1\%$ du temps dans la plage des glycémies inférieures à 54 mg/dl .

5. Les indices calculés :

Certains index ont été calculés par Pr. Hassan ZILI en collaboration avec une équipe italienne à FST/Tanger.

- o M-Value
- o Mean Amplitude of Glycemic Excursions: MAGE
- o Lability Index: LI
- o Average Daily Risk Range: ADRR

oJ-Index

oLow Blood Glucose Index: LBGI

oHigh Blood Glucose Index: HBGI

oMean of Daily Differences: MODD

Les valeurs seuils de ses indices ne sont pas consensuelles dans la littérature et n'ont pas été validés tous sur les mesures de CGM. On avait sélectionné les valeurs retrouvées sur plusieurs études [14 ,15] :

oLBGI : <1.1 : risque minimal/ $1.1-2.5$: risque faible/ $2.5-5$: risque modéré, >5 : haut risque.

oHBGI : <4.5 : risque minime/ $4.5-9$: risque modéré/ >9 : haut risque

oM Value : $0 \leq M \leq 18$: bon contrôle glycémique/ $19 \leq M \leq 31$: contrôle satisfaisant/ $M \geq 32$: mauvais contrôle glycémique.

oJ index : $10 \leq J \leq 20$: contrôle idéal / $20 < M \leq 30$: bon contrôle / $30 < M \leq 40$: mauvais contrôle/ $J > 40$: pas de contrôle

Pour les indices dont les valeurs seuils n'ont pas encore été étudiées ou validées dans la littérature, les valeurs normales des indices de VG ont été extraites du travail publié par Hill et al [16]. Néanmoins, il faudrait noter que ces valeurs ont été mesurées dans une population non diabétique et que leur utilisation dans le contexte actuel est pour en délimiter les seuils dans un autre travail de recherche.

6. Analyse statistique :

- L'analyse descriptive a consisté au calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type).
- L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0



RÉSULTATS



I. Profil épidémiologique :

1. Le nombre de cas :

Notre étude a inclus 84 patients diabétiques de type 1 ayant bénéficié de 84 enregistrements, seuls 80 enregistrements ont été retenus pour le calcul de la variabilité glycémique.

2. Répartition des patients selon l'âge :

Dans notre étude la moyenne d'âge des patients était de $25,40 \pm 12,59$ ans, avec des extrêmes allant de 9 à 63 ans.

3. Répartition des patients selon le sexe :

Parmi les 84 cas de notre étude, 53 étaient de sexe masculin (63,1% des cas) et 31 était de sexe féminin (36,9% des cas). Le sexe ratio H/F était de 1,70.

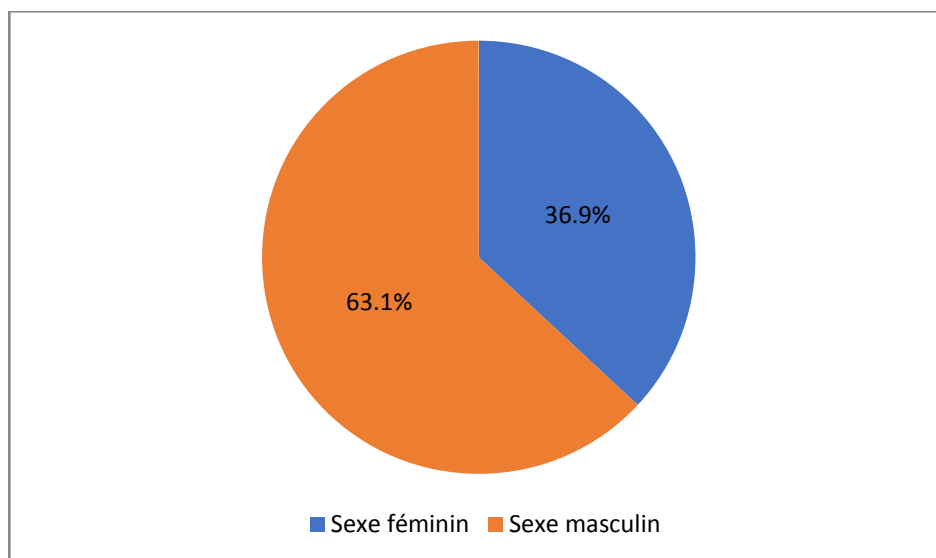


Figure n°12 : Répartition des patients selon le sexe

4. Répartition selon le niveau socio-économique :

Cinquante-quatre cas soit 64,3% avaient un statut socio-économique moyen (3500DH à 5308DH) représentant la majorité dans notre étude. Dix-huit cas (21,40%) avaient un revenu bas et douze cas (14,3%) étaient d'un niveau socio-économique élevé.

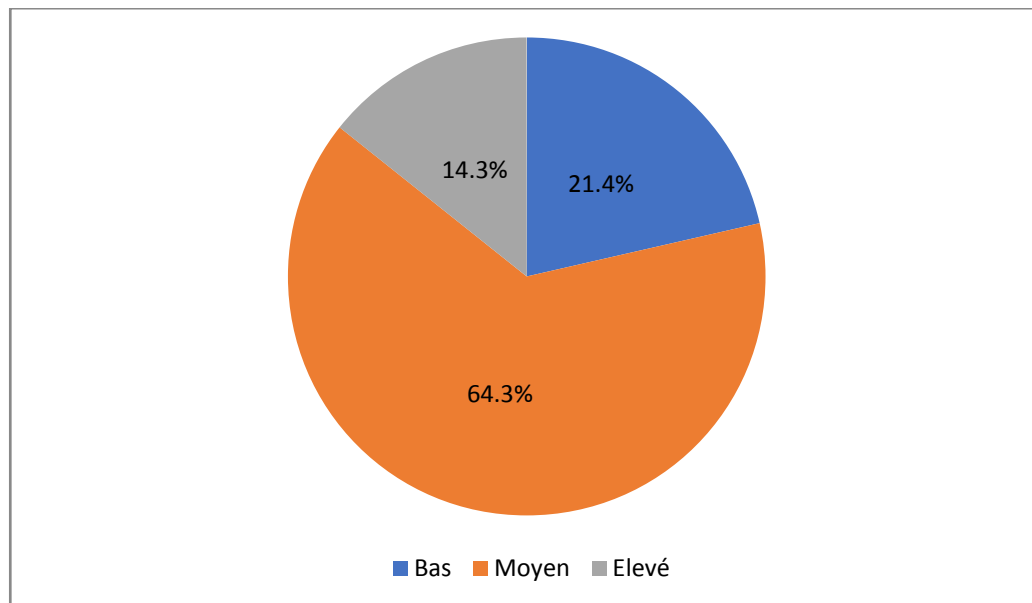


Figure n°13 : Répartition selon le niveau socio-économique.

II. Antécédents :

1. Antécédents personnels :

Parmi les patients recrutés, 10 avaient un antécédent (ATCD) de maladie auto-immune associée, dont 5 ayant une insuffisance surrénalienne, 2 avec maladie de Basedow, 1 patient avec thyroïdite auto-immune et 2 patients suivis pour maladie cœliaque.

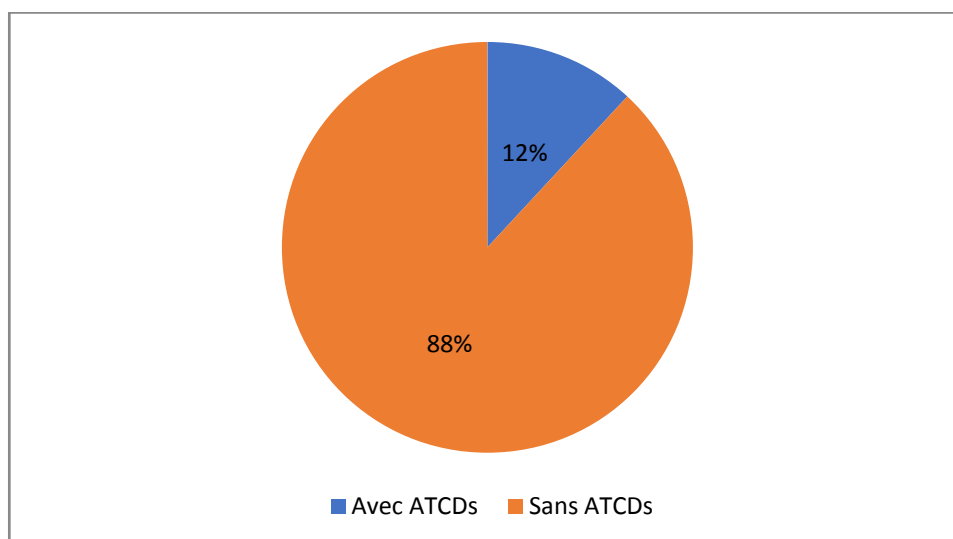


Figure n°14 : Répartition des patients selon la présence d'ATCDs personnels

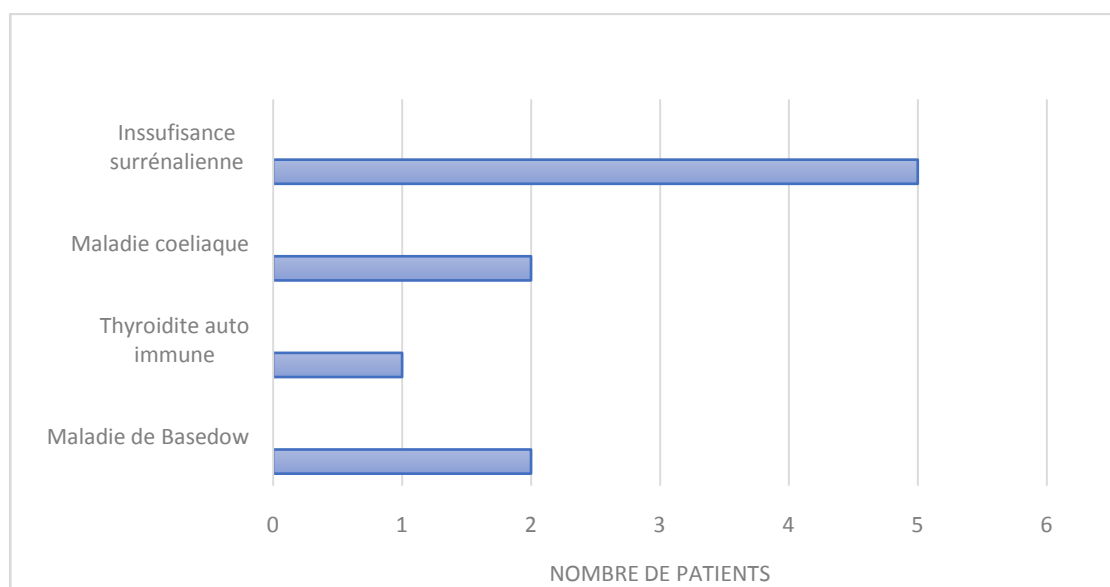


Figure n°15 : Répartition des antécédents personnels de maladies auto-immunes.

2. Antécédents familiaux :

Les ATCDs familiaux de DT1 ont été retrouvés chez 12 patients soit 14,3% de la totalité des patients. Un diabète de type 2 a été rapporté chez 29 patients soit 34,5%. La notion de maladies auto-immunes familiales a été retrouvée chez 3 cas.

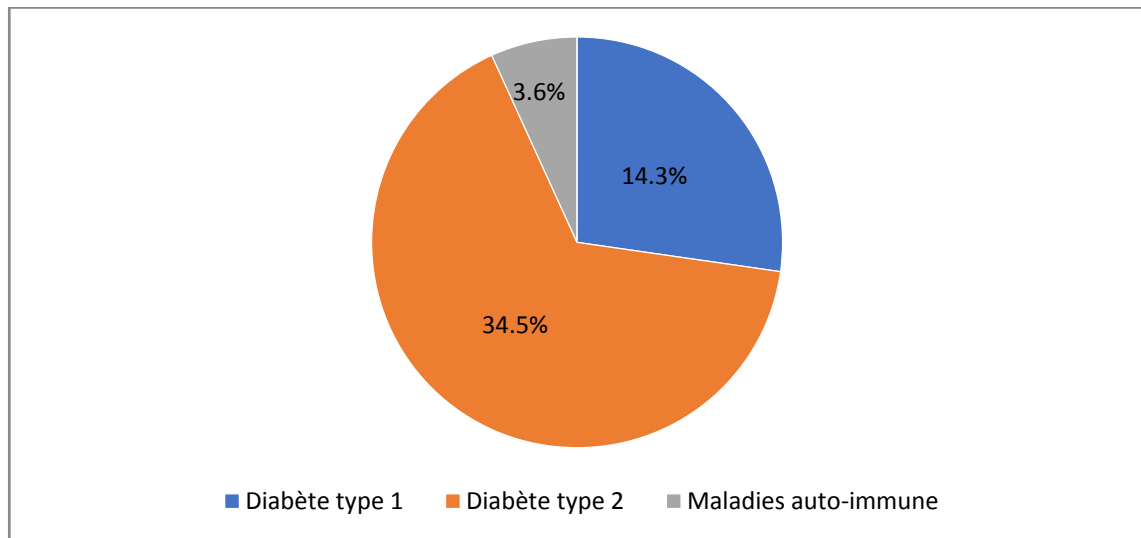


Figure n°16 : Répartition selon les antécédents familiaux

III. Histoire du diabète :

1. Ancienneté du diabète :

Dans notre étude, l'ancienneté du diabète était de 102,68 mois (8.55ans) +/- 84, avec des extrêmes allant de 3 mois à 336 mois (28 ans).

2. Age des patients à la découverte du diabète :

L'âge des patients à la découverte du diabète variait de 1 an à 57 ans ; la moyenne d'âge étant de $15,36 \pm 10,815$ ans. La majorité des patients (56) ont été diagnostiqués diabétiques de type 1 à un âge inférieur à 18 ans. La médiane de découverte du diabète est à l'âge de 13 ans.

3. Mode de révélation du diabète :

Le mode de révélation du diabète a été chez 56 patients soit 66.7% par un syndrome cardinal. La cétose diabétique a été révélatrice chez 15 patients (17.9%).

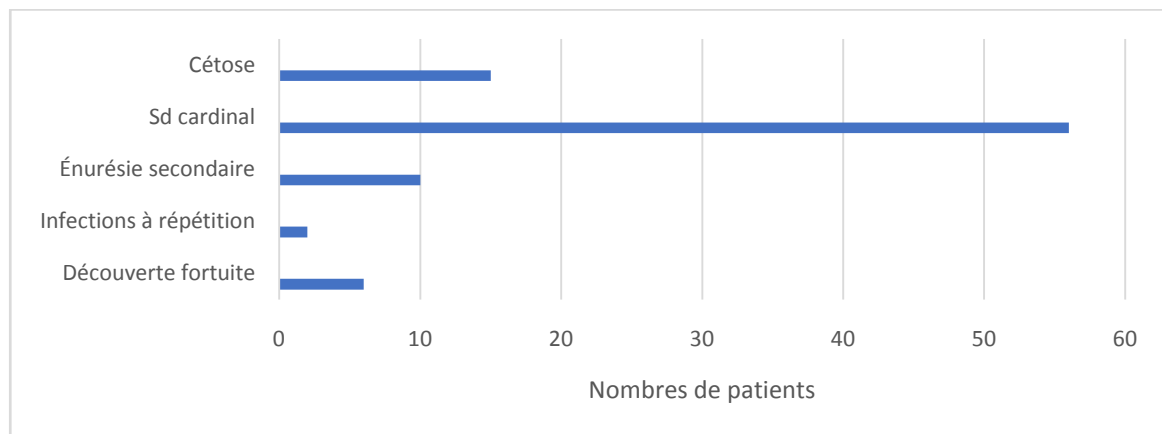


Figure n°17 : Mode de révélation du diabète

4. Traitement :

4.1. Insulinothérapie :

a. Type d'insuline et schéma thérapeutique suivi :

- Soixante-quatorze patients de notre étude soit 88,1% étaient mis sous un schéma basal bolus d'insulinothérapie. Le type d'insuline prédominant était les analogues d'insuline (86,9%).
- Douze patients pratiquaient l'insulinothérapie fonctionnelle soit 14,3%.
- Quatre patients étaient sous pompe à insuline représentant 4,8% de l'ensemble de nos patients.

b. Dose d'insuline :

Dans notre série la dose moyenne d'insuline utilisée par nos patients était de $0,85 \pm 0,15$ UI/kg/j, avec des extrêmes allant de 0,175 à 1,89 UI/kg/j.

4.2. Respect des recommandations diététiques :

Un respect strict des recommandations diététiques a été déclaré par 44 patients (52,4%), alors que 12 patients (14,3%) ont déclaré qu'ils respectaient rarement les recommandations.

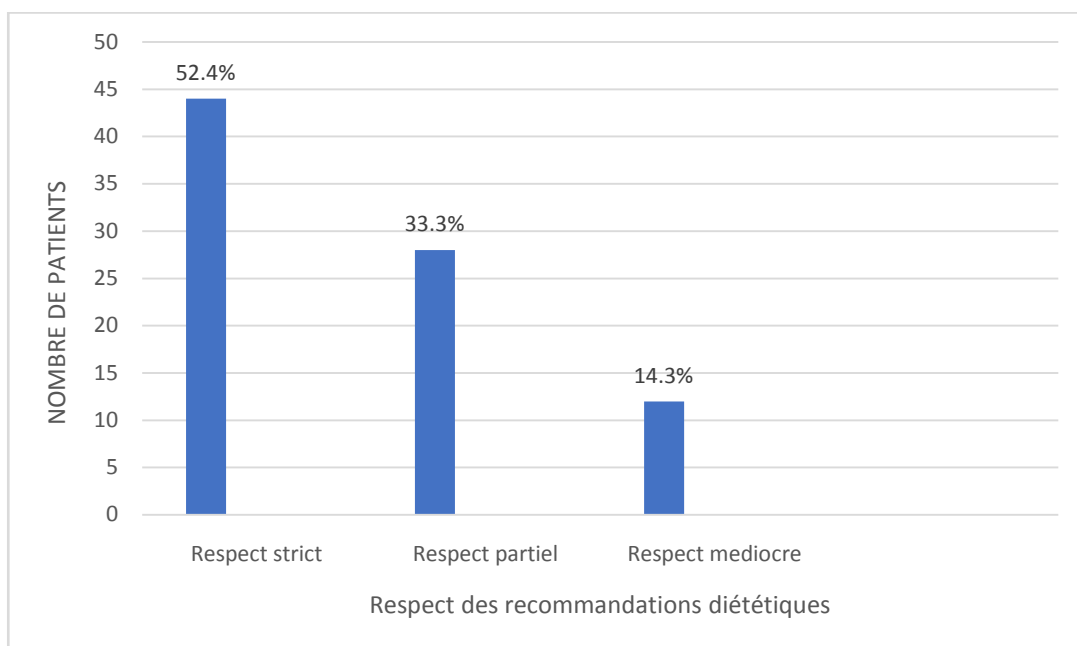


Figure n°18 : Répartition selon le respect des recommandations diététiques

4.3. Activité physique :

La majorité des patients soit 64 (76,2%) ne pratiquaient aucune activité physique. Seulement 20 patients pratiquaient une activité physique de façon régulière.

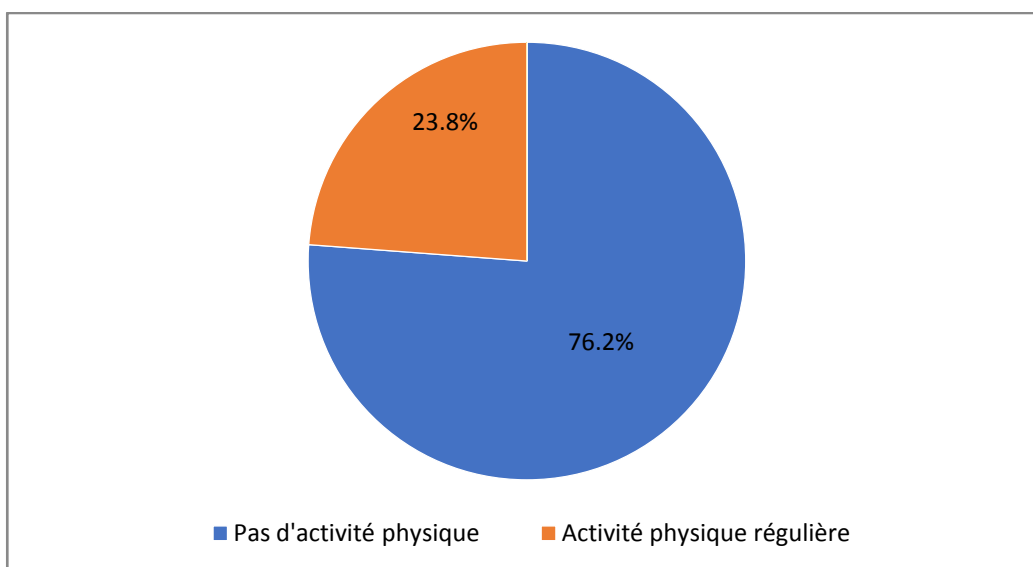


Figure n°19 : Répartition des patients selon l'activité physique

5. Suivi et surveillance du diabète :

- Un seul patient de notre série a déclaré ne pas connaître ses objectifs glycémiques et ses objectifs d'HbA1c.
- Cinquante-cinq patients (65,5%) font des visites médicales régulières.
- Cinquante-quatre patients (64,3%) contrôlent l'HbA1c tous les 3 mois.

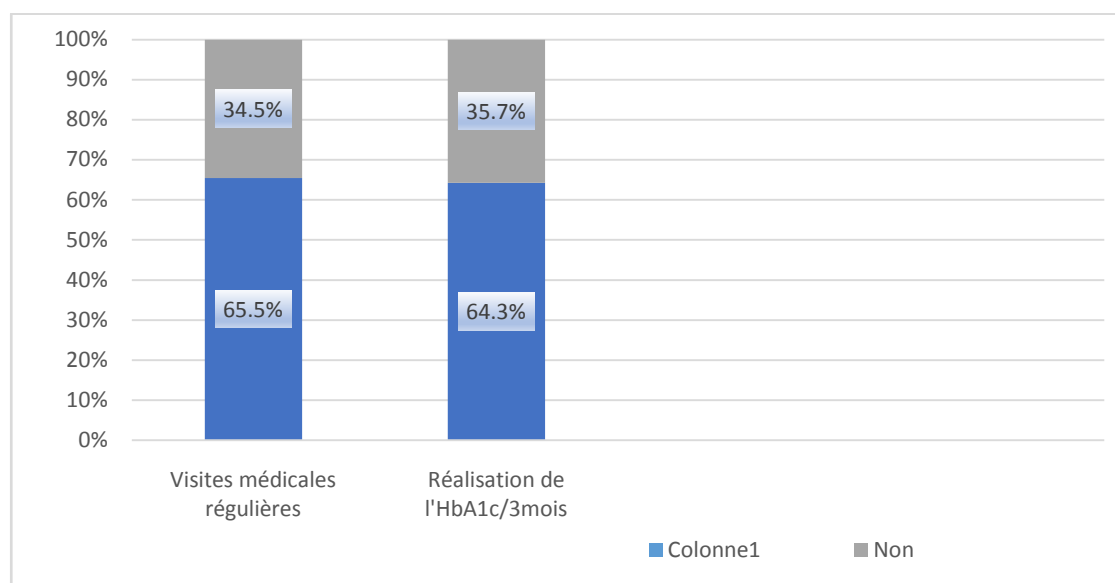


Figure n°20 : Suivi et surveillance du diabète

6. Complications :

6.1. Antécédents d'hypoglycémie :

Parmi les 84 patients de notre étude, 61 (72.6%) patients ont déclaré avoir des ATCDs d'hypoglycémie dont 11 ont des hypoglycémies non ressenties.

Concernant la sévérité des hypoglycémies, 44,4% (n=37) des cas ont un antécédent d'hypoglycémie sévère, et chez 63.1% (n=53) les hypoglycémies étaient modérées.

Les hypoglycémies survenaient le plus souvent la nuit : 23 patients (27,4%), matinales chez 9 patients (10.7%) et postprandiales chez 9 cas (10.07%).

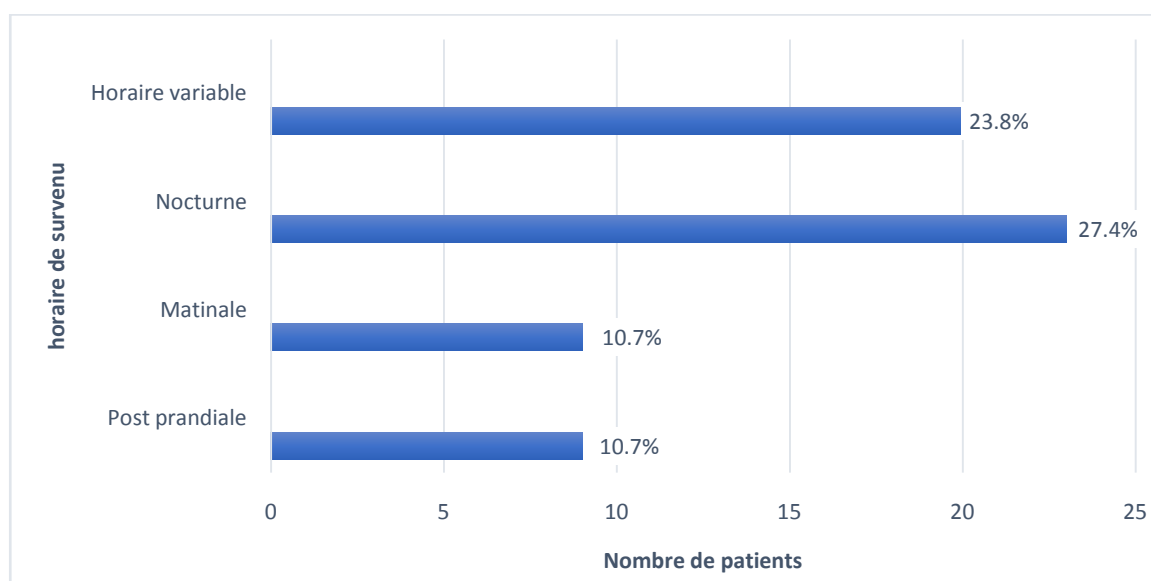


Figure n°21 : Répartition des épisodes hypoglycémique selon l'horaire de survenue

6.2. Antécédents de cétoacidose :

Quarante-huit patients (57,1%) de notre série ont un ATCD de cétoacidose allant d'un seul épisode jusqu'à plusieurs comme indiqué sur le tableau ci-dessous.

Tableau n°1 : Répartition des patients selon le nombre des épisodes de cétoacidose :

Nombre des épisodes de cétoacidose	Nombre des patients	Pourcentage
Aucun épisode	36	42,9%
1 épisode	23	27,4%
2 épisodes	11	13,1%
3 épisodes	3	3,6%
4 épisodes	4	4,8%
Plusieurs épisodes	7	8.3%

6.3. Complications dégénératives :

Les complications dégénératives étaient présentes chez 14 patients (16,7%). Parmi les complications micro vasculaires, la rétinopathie diabétique était présente chez 13 cas (15,5%), la néphropathie diabétique chez 3 cas (3,6%) et la neuropathie diabétique chez 1 seul cas (1,20%).

A préciser que 2 patients avaient une association de neuropathie et de néphropathie, et 1 patient souffrait de neuropathie associée à une rétinopathie. Aucun patient n'a présenté des complications macro-vasculaires.

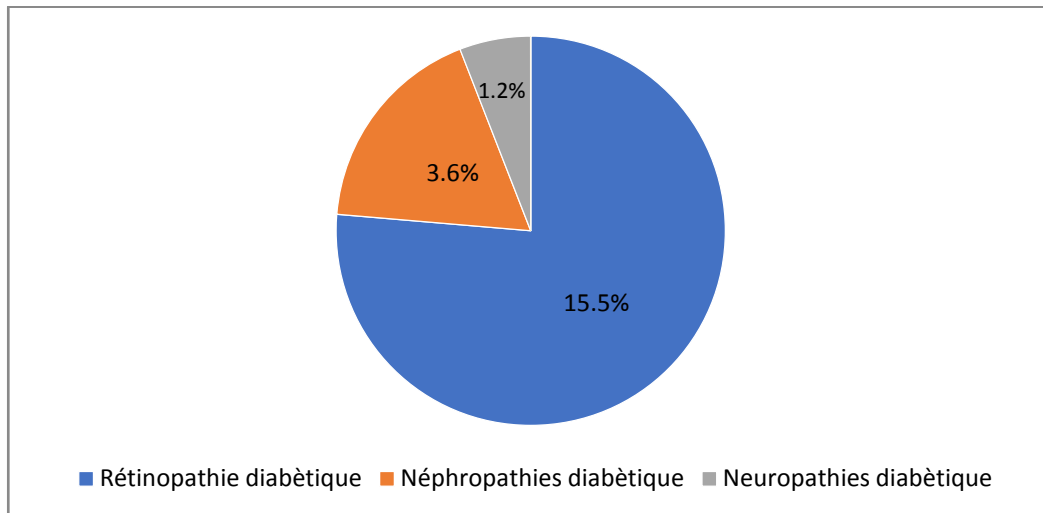


Figure n° 22 : Répartition des complications dégénératives

7. La dernière HbA1c avant le CGM :

La moyenne de la dernière HbA1c réalisée avant le CGM était de $9,34 \pm 2,16$ % avec des extrêmes allant de 5% à 18%.

IV. La mesure continue du glucose interstitiel « CGM »

1. Caractéristiques de validité du CGM :

La durée moyenne de l'utilisation des dispositifs est de 7.45 ± 0.735 avec un minimum de 4 jours et un maximum de 8 jours. Le nombre moyen de points glycémiques est de 1708 ± 422.42 avec une minimale de 110 points et une maximale de 2070 points. Après remplacement linéaire de quelques points manquants, la moyenne des points manquants est de 45.28 ± 77.34 avec un minimum de 0 et maximum de 510.

Le nombre de calibrations valides maximal par jour allait d'une à 19 calibrations avec une moyenne de 4,97. Quatre-vingt-seize soit 94,12% du nombre des calibrations maximales était supérieur ou égal à 4/j.

Le nombre minimal des calibrations valides par jour variait entre 0 et 4, la moyenne étant de 0,92 avec seulement 2 patients qui étaient au nombre de 4 calibrations/j.

2. L'HbA1c estimée :

La moyenne de l'HbA1c estimée était de $7,71 \pm 1,69\%$, avec des extrêmes allant de 3,7% à 12,2%. La moyenne de différence entre HbA1c mesurée et celle estimée est de $1,62 \pm 2,13$ avec un minimum de -4% et un maximum de 9.30%.

3. La glycémie moyenne :

Les moyennes glycémiques calculées par nos dispositifs variaient entre 60 et 303 mg/dl, la glycémie moyenne était de $175,20 \pm 48,45$ mg/dl.

4. La répartition de la durée dans les plages glycémiques : analyse quantitative :

Tableau n°II : Répartition dans les plages glycémiques : analyse quantitative

Plage glycémique	Moyenne (ET) en %	Intervalle en %
<54 mg/dl	3,607(2,25)	0-18,7
54-70 mg/dl	5,194(4,86)	0-21,5
70-180	48,96(19,62)	6-96,9
180-250	21,35(10,12)	0-50,6
>250	21,35(18,66)	0- 79,5

5. La répartition de la durée dans les plages glycémiques : analyse qualitative :

En prenant en considération les dernières recommandations de cibles thérapeutiques, aucun de nos patients n'a les 4 paramètres.

Tableau n°III : Répartition dans les plages glycémiques : analyse qualitative

Indices	Qualificatif	N (%)
TAR (time above range)	Normal (<25%)	4(5)
	Pathologique (>25%)	76(95)
TIR (Time in range)	Normal (>70%)	0
	Pathologique (<70%)	80 (100)
TBR (Time below range)	Normal (<4%)	20(25,81)
	Pathologique (>4%)	44(55)
Glycémie <54mg/dl	Normal (<1%)	57(71,3)
	Pathologique (>1%)	23(28,7)

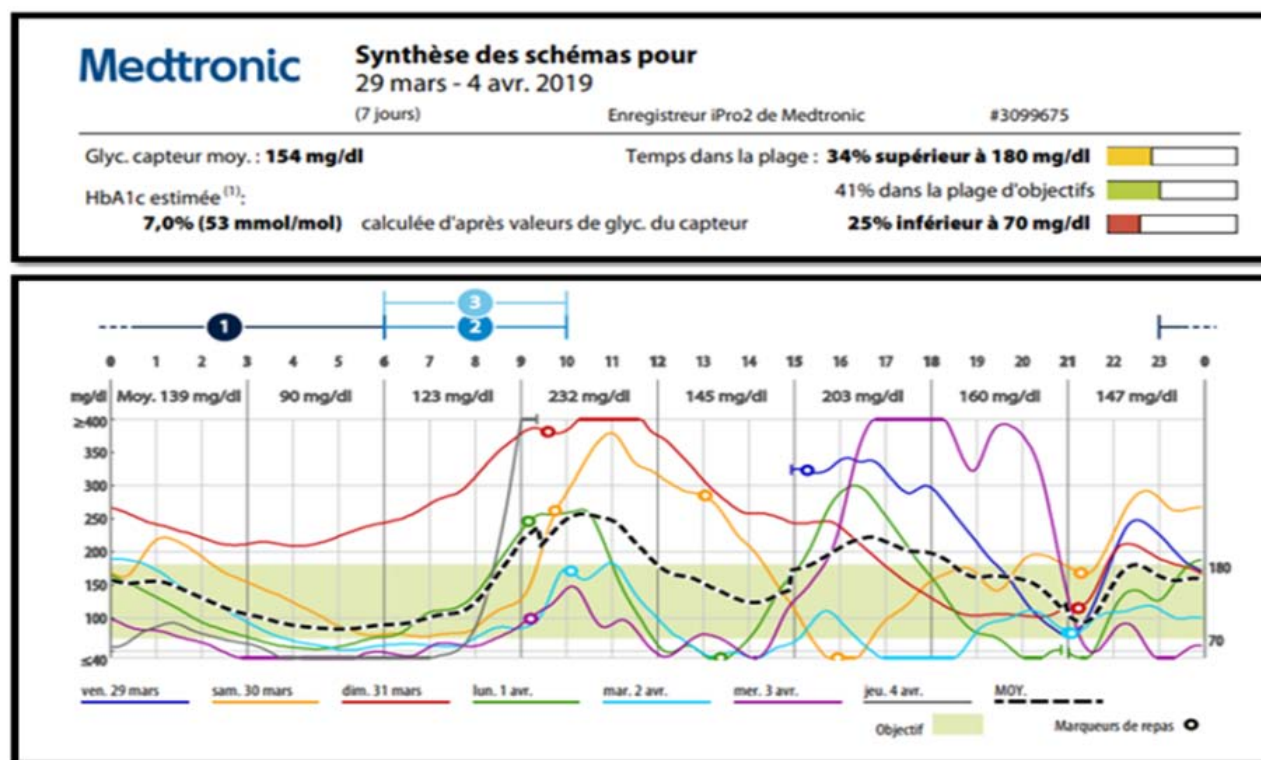


Figure n° 23 : Profil d'une patiente de notre étude n'atteignant aucun des paramètres.

6. La déviation standard :

Les déviations standards moyennes étaient de $72,81\% \pm 23,60$. La DS était inférieure à 50% de la glycémie moyenne chez 78.6% des cas en faveur d'un diabète mieux équilibré et 21,4% des déviations étaient supérieures à 50% de la glycémie moyenne traduisant un diabète difficile à équilibrer.

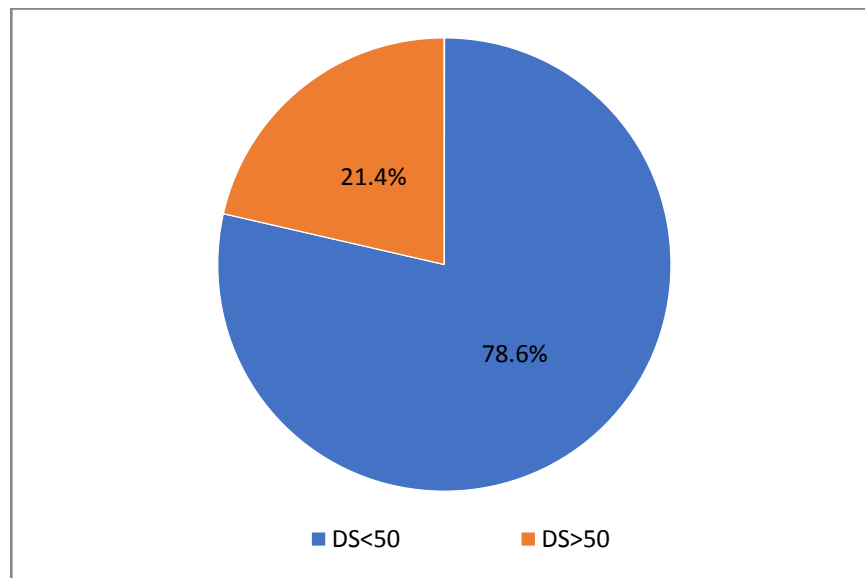


Figure n°24 : Répartition des cas selon la déviation standard

7. Le coefficient de variation :

La moyenne du coefficient de variation est de $42,69\% \pm 9,8$ avec un minimum de 18,03% et un maximum de 65.8%. Les coefficients de variation calculés dans notre étude étaient chez 73,53% des cas dans les valeurs instables ($>36\%$) contre 26,47% avec un CV stable ($<36\%$).

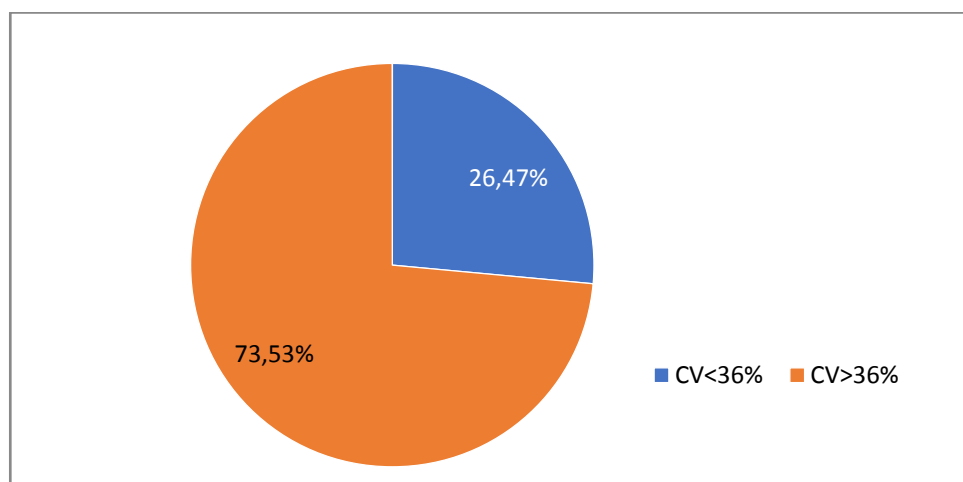


Figure n°25 : Répartition des cas selon le coefficient de variation.

8. Les indices de variabilité glycémique : analyse quantitative

Parmi les 84 tracés de patients, 80 tracés ont été retenus pour l'analyse de VG.

Le tableau ci-dessous résume les moyennes et écart type de chaque indice exploré.

Tableau n°IV : Analyse quantitative des indices de VG

Indice	Moyenne (ET)	Intervalle
LI	5,09(3,45)	0,54–20,99
J INDEX	64,34(30,61)	13,46–143,03
LBGI	6,71(4,72)	0,00–17,32
HBGI	14,55(7,95)	0,14–34,86
MODD	4(1,38)	1,07–9,03
MAGE	8,44(2,99)	2,50–15,97
M Value	21,45(15,30)	0,71–71,38
ADRR	33,05(13,80)	5,14–57,04

9. Les indices de variabilité glycémique : analyse qualitative

L'identification des valeurs normales et anormales a été identifiée selon les valeurs seuils ou valeurs normales citées ci-dessus dans matériel et méthodes.

Tableau n°V : Analyse qualitative des indices de VG

Indices	Qualificatif	N (%)
LI	Normal	39(48,8)
	Pathologique	41(51,2)
LBGI	<1,1	9(11,3)
	1,1–2,5	7(8,8)
	2,5–5	20(25,81)
	>5	44(55)
HBGI	<4,5	11(13,8)
	4,5–9	69(82,1)
	>9	0
MODD	Normal	59(76,6)
	Pathologique	18(23,4)
MAGE	Normal	9(11,4)
	Pathologique	71(88,6)
J index	10–20	1(1,3)
	20–30	11(13,8)
	30–40	7(8,8)
	>40	61(76,3)
ADRR	Normal	0
	Pathologique	80(100)
M value	0–18	4(5)
	19–31	76(95)
	>32	0

• **LBGI :**

- ✓ <1. 1 : risque minimal
- ✓ 1.1–2.5 : risque faible
- ✓ 2.5–5 : risque modéré
- ✓ >5 : haut risque.

• **HBGI :**

- ✓ <4.5 : risque minime
- ✓ 4.5–9 : risque modéré
- ✓ >9 : haut risque

• **M Value :**

- ✓ $0 \leq M \leq 18$: bon contrôle glycémique
- ✓ $19 \leq M \leq 31$: contrôle satisfaisant
- ✓ $M \geq 32$: mauvais contrôle glycémique.

• **J index :**

- ✓ $10 \leq J \leq 20$: contrôle idéal
- ✓ $20 < J \leq 30$: bon contrôle
- ✓ $30 < J \leq 40$: mauvais contrôle
- ✓ $J > 40$: pas de contrôle



DISCUSSION



I. Rappel général :

1. Rappel sur le DT1 :

1.1. Épidémiologie :

L'incidence du DT1 augmente dans un bon nombre de pays, surtout chez les moins de 15 ans avec d'importantes disparités géographiques [17]. Selon la FID dans son dernier Atlas (édition 2019), on estime à 1,1 millions le nombre d'enfants et d'adolescents de moins de 20 ans vivant avec le DT1 dans le monde. La prévalence mondiale a doublé entre 1980 et 2014, témoignant d'une augmentation du surpoids et de l'obésité. La prévalence augmente plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. [OMS ; rapport mondial sur le diabète]. Les régions d'Europe et d'Amérique du nord et Caraïbes de la FID affichent le plus grand nombre estimé : 162 600 et 121 400, respectivement. En termes d'incidence pour 100 000 habitants par an, la Finlande (62,3/100000), la Suède (43,2/100000) et le Koweït (41,7/100000) affichent les taux d'incidence les plus élevés de DT1, Dans la région du Moyen-Orient et Afrique du nord, l'Algérie (33 100), le Maroc (30 200) qui fait partie des Top 10 en terme d'incidence et de prévalence du DT1 chez les enfants et les adolescents (0–14 ans) [FID 2019], et l'Arabie saoudite (27 800), sont les pays qui enregistrent le plus grand nombre d'enfants et d'adolescents (0 à 19 ans) vivant avec le DT1 en 2019. Ce sont également les pays qui présentent le plus grand nombre de nouveaux cas de DT1 chez les enfants et les adolescents : Algérie (4 200 par an), Arabie saoudite (3 700) et Maroc (3 600) [18].

1.2. La régulation de l'homéostasie glycémique :

L'homéostasie glycémique est un mécanisme dynamique qui régule finement l'équilibre de la production et de la libération du glucose dans l'organisme. Elle permet de maintenir la glycémie à un niveau relativement constant, ce qui est essentiel pour l'utilisation du glucose dans divers organes et tissus, en particulier le cerveau, les globules rouges, les muscles squelettiques et les reins. La régulation de l'homéostasie glycémique dépend essentiellement de l'activité du foie, des hormones pancréatiques et de l'activité du système nerveux [19]

a. L'activité du foie :

Le foie est la principale source endogène de glucose, il produit le glucose via l'activation de deux processus métaboliques : la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La glycogénolyse : la dégradation du glycogène emmagasiné en éléments glucidiques monomériques, est le processus le plus accessible pour satisfaire immédiatement à la demande périphérique de glucose. Le foie peut aussi libérer du glucose dans la circulation sanguine via l'activation de la néoglucogenèse où du glucose est formé à partir d'éléments non glucidiques telle pyruvate, le lactate, l'alanine et le glycérol (Azzout et col. 1987). Le foie est donc un organe vital dans le métabolisme des glucides [20].

b. L'activité des hormones :

Les principales hormones impliquées dans la régulation du métabolisme du glucose incluent l'insuline, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol, l'hormone de croissance, et d'autres. L'insuline est une hormone hypoglycémiante sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans, elle empêche la glycogénolyse et la néoglucogenèse et favorise l'absorption du glucose par les organes utilisateurs du glucose [21]. Le glucagon, l'adrénaline, le cortisol, et l'hormone de croissance ont tous des effets sur la glycémie qui sont opposés à l'insuline et sont donc des hormones hyperglycémiantes également appelées hormones de contre régulation. Ces hormones travaillent en étroite collaboration pour maintenir les niveaux de glucose homéostatique.

c. L'activité du système nerveux :

Le foie est richement innervé par le système nerveux. L'augmentation de la glycémie au niveau de la veine porte se traduit en un signal nerveux qui entraîne une diminution de la glycogénolyse et augmente la synthèse du glycogène. On observe alors une diminution de la production hépatique de glucose. Il permet également aux tissus périphériques d'anticiper une augmentation de leur utilisation de glucose. Ces effets sont mesurés même en cas de pancréatectomie, ce qui induit un fonctionnement autonome du système nerveux sur la production hépatique de glucose [22].

1.3. Étiopathogénie et histoire naturelle :

Le DT1 est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules β pancréatiques. Le mécanisme habituel est un processus auto-immun qui débute plusieurs années (5 à 10 ans, voir plus) avant l'apparition du diabète. Dans un second temps, la présence d'auto anticorps circulants à la découverte d'un diabète permet de faire le diagnostic positif de DT1 [23]. Il se reconnaît par une élévation chronique de la glycémie qui s'accompagne par une polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement, et des troubles de la conscience. L'auto-immunité est amorcée par l'adjonction de facteurs déclenchants environnementaux (essentiellement viraux ou toxiques) propices et indéterminés sur un terrain de susceptibilité génétique liée essentiellement au complexe HLA, en particulier HLA de classe II [24].

Le déroulement de la maladie est classiquement représenté en trois phases successives : une phase de latence, caractérisée par une prédisposition génétique ; une phase préclinique, silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les îlots de Langerhans, aboutissant à la destruction progressive des cellules β ; et une phase clinique, caractérisée par une hyperglycémie chronique, lorsqu'il ne reste que 20% environ des cellules β [25].

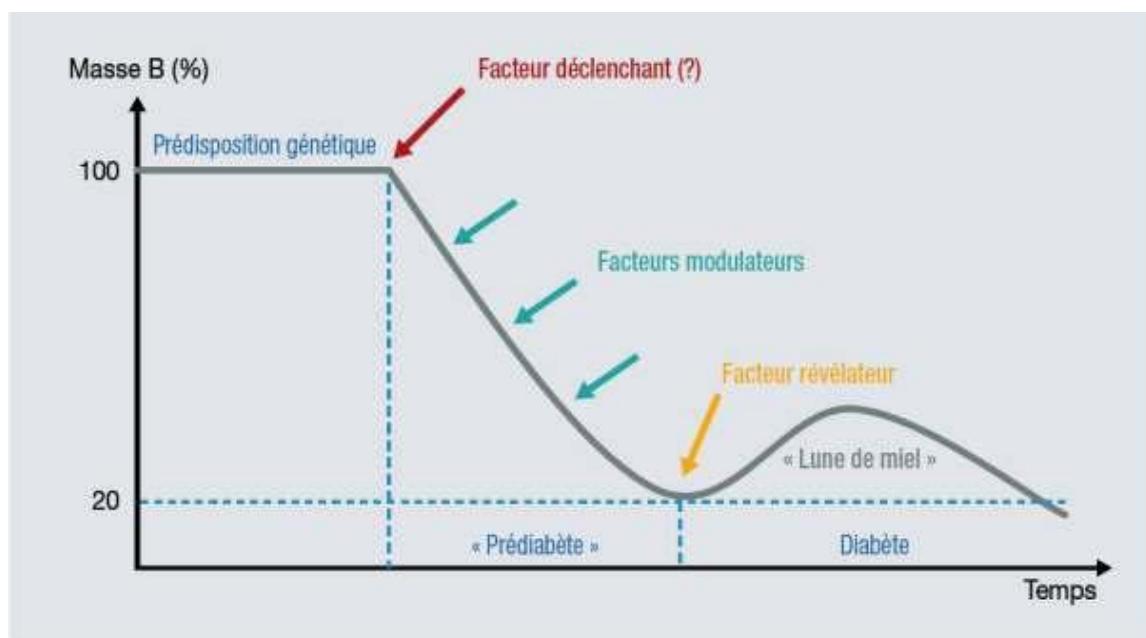


Figure n°26 : Histoire naturelle du DT1 [26]

1.4. La prise en charge du DT1 :

La prise en charge du diabète est multidisciplinaire. Elle repose sur une insulinothérapie visant à corriger la carence en insuline, une alimentation équilibrée et contrôlée en glucides, une éducation indispensable pour gérer le diabète au quotidien et une surveillance pluriquotidienne de la glycémie capillaire.

a. L'insulinothérapie :

L'insulinothérapie a pour objectif de mimer la sécrétion physiologique de l'insuline en fournissant une quantité suffisante d'insuline pour couvrir les besoins de base sur 24 heures en plus des besoins augmentés par la réponse glycémique postprandiale.

Les insulines actuellement utilisées sont des insulines biosynthétiques, produites par génie génétique que l'on distingue par leur durée d'action. L'insuline humaine, la première ainsi produite, est maintenant majoritairement remplacée par les analogues, élaborés pour améliorer les caractéristiques cinétiques de l'administration d'insuline [27].

Les analogues rapides de l'insuline ont une disponibilité quasi immédiate et une durée d'action entre 3 et 5 heures après l'injection (Aspart, Lispro et la Glulisine) ; l'insuline NPH (humaine) est active dans l'heure après l'injection, a une action maximale entre 3 et 8h et une durée d'action de 12 à 16 heures ; les analogues lents ont une activité pendant 18 à 24 heures (Détémir, Glargine), plus stable et reproductible que les anciennes lentes [28] ; la Dégludec est un analogue d'insuline basale avec une durée d'action supérieure à 42h (Tresiba) et ce sans pic sanguin d'insuline [29].

Si l'insuline ne peut s'administrer que par voie sous cutanée en pratique quotidienne, il existe aujourd'hui plusieurs modalités d'administration : les injections sous-cutanées au stylo auto-injecteur ou à la seringue, et la pompe à insuline avec la mise en place d'un cathéter sous-cutané pendant 72 heures, relié à un réservoir à insuline délivrant un débit continu d'insuline et des bolus à la demande lors des repas [28].

Différentes combinaisons d'insuline peuvent être utilisées pour optimiser la prise en charge du diabète. L'insulinothérapie conventionnelle implique l'injection d'une à deux doses d'insuline par jour (schéma) et était généralement utilisée dans le cadre d'un traitement conventionnel du diabète, soit sans objectif glycémique rigoureux. L'insulinothérapie intensive est apparue parallèlement à l'intensification du traitement du diabète ; l'injection de multiples doses d'insuline par jour selon un mode basal-prandial et la pompe à insuline sont maintenant les traitements de choix.

L'insulinothérapie fonctionnelle a pour objectif de reproduire le plus fidèlement possible la sécrétion physiologique d'insuline avec son débit « basal » et ses « bolus » prandiaux, auxquels peuvent s'ajouter des injections de correction instantanée plusieurs fois par jour. Cela dans le but d'offrir une meilleure qualité de vie au patient diabétique, en particulier de type 1, car l'insulinothérapie fonctionnelle permet au patient d'adapter de façon plus juste ses doses d'insuline en fonction de son alimentation et de son mode de vie. Le schéma d'insulinothérapie proposé est donc un schéma « Basal-Bolus ». L'insuline « basale » est assurée par une injection sous-cutanée d'analogue lent de l'insuline ou un débit continu par pompe sous cutanée externe. Le « bolus », qu'il soit prandial ou correcteur (ou les deux) est réalisé grâce à des injections d'analogue rapide de l'insuline [30].

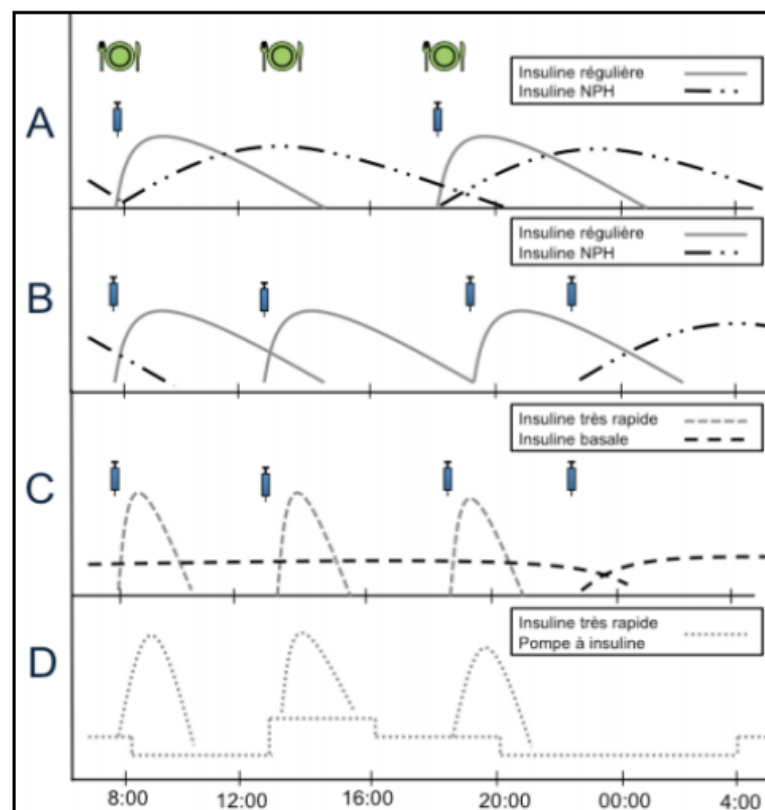


Figure n°27 : Profil d'action des différents types et modes d'administration d'insuline [31]

b. La prise en charge diététique :

Les patients diabétiques de type 1 doivent bénéficier d'une prise en charge diététique spécialisée indispensable puisqu'elle participe à l'obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant. L'alimentation recommandée doit être une alimentation saine, équilibrée et contrôlée en glucides, mais elle doit être également adaptée à la culture et au mode de vie du patient afin de faciliter sa mise en œuvre [32]. Les objectifs de cette prise en charge sont de [33]:

- 1- Obtenir et maintenir un état d'équilibre glycémique en réduisant les facteurs alimentaires de risque vasculaire (lipides).
- 2- Prévenir et ralentir la progression des complications chroniques du diabète.
- 3- Assurer une adaptation aux besoins physiologiques et de croissance.
- 4- Maintenir « le plaisir de manger ».

c. L'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est également une des pierres angulaires de la prise en charge du diabète. Elle doit permettre au patient de comprendre sa maladie et ses symptômes, sa prise en charge et les modalités de cette prise en charge, d'acquérir des compétences pratiques (injection d'insuline, surveillance glycémique) et diététiques et de connaître les complications aiguës et chroniques éventuelles. Elle est indispensable à la réalisation du projet thérapeutique [34].

d. L'auto surveillance glycémique :

L'ASG capillaire est un élément clé et incontournable du traitement. Elle permet d'optimiser les ajustements d'insuline et de dépister et prévenir les hypoglycémies [35]. Elle doit être pratiquée au moins 4 fois par jour (en préprandial et au coucher) et de temps en temps après les repas. Le nombre de contrôles reste cependant spécifique à chaque patient et doit être défini avec son médecin traitant. Plus le traitement est optimisé plus le nombre de glycémies à pratiquer est élevé.

1.5. Les complications du DT1 :

a. Les complications métaboliques aiguës :

a.1. La cétoacidose diabétique :

La cétoacidose diabétique se caractérise par une hyperglycémie franche (≥ 2.5 g/l), une acidose métabolique avec effondrement du pH et des ions HCO_3^- , des corps cétoniques plasmatiques élevés et une cétonurie. Elle résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation : catécholamines, glucagon, cortisol et hormone de croissance [36]. Elle peut être révélatrice du DT1 ou survenir au cours de son évolution. Certaines circonstances favorisent sa survenue chez le diabétique connu : Par exemple, en cas de stress (infection, traumatisme, troubles gastro-intestinaux) ou lors d'oubli (fortuit ou non) d'injection d'insuline.

D'un point de vue clinique, l'évolution est marquée par deux étapes : une phase de cétose simple, suivie de la phase d'acidocétose, dont le diagnostic repose sur des analyses sanguine et urinaire mettant en évidence une hyperglycémie, une cétonémie et une cétonurie. Le pH artériel, le taux de bicarbonates et l'osmolalité plasmatique confirment le diagnostic. Le traitement repose sur l'insulinothérapie, la réhydratation et la correction des troubles hydro électrolytiques (en particulier du potassium). Les complications de la cétoacidose diabétique, comme l'œdème cérébral et de l'hypokaliémie, résultent le plus souvent d'un traitement mal conduit [37]. La cétoacidose est responsable de 80% de la mortalité infantile attribuée au diabète [38,39].

a.2. L'hypoglycémie :

L'hypoglycémie est définie chez le diabétique par une valeur de glycémie inférieure à 0,70g/L et résulte d'une inadéquation de l'insulinémie par rapport à la glycémie soit en raison d'un surdosage accidentel ou volontaire en insuline, soit d'une insuffisance d'apports glucidiques ou d'une consommation excessive par l'organisme de glucose liée à une activité physique ou enfin d'un défaut de contre-régulation hormonale. On parle d'hypoglycémie symptomatique lorsqu'il existe des manifestations cliniques évocatrices, et elle sera dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne [40].

Les manifestations de l'hypoglycémie sont :

- Des signes dysautonomiques ou adrénergiques : Sueurs froides, palpitations, tremblements, faim. Ces manifestations sont habituellement facilement perçues par le patient, mais elles peuvent faire défaut après des années d'évolution du diabète ou en cas d'hypoglycémies répétées.
- Des signes neuroglucopéniques : Troubles de la concentration ou de l'humeur, difficultés d'élocution, incoordination, diplopie, troubles du comportement. Le patient ne ressent pas toujours ces signes à un stade où il est capable d'intervenir lui-même pour les corriger par prise orale de sucre. Le risque est que cette hypoglycémie

conduise à des troubles de la conscience voire à un coma profond. L'association à une pâleur et des sueurs froides est très évocatrice, à ce stade la glycémie est habituellement inférieure à 0,30g/L.

b. Les complications chroniques :

b.1. Complications microvasculaires :

La souffrance vasculaire au cours du diabète concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. Cette souffrance a parfois une traduction clinique, on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf) des complications macroangiopathiques. L'hyperglycémie chronique est la source de ces complications, de façon majeure pour les complications microangiopathiques et de façon importante, au même titre que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le tabagisme, pour les complications macroangiopathiques [41].

- **Néphropathie** : On entend habituellement par néphropathie diabétique la glomérulopathie diabétique qui fait partie des complications de la microangiopathie, et dont la première manifestation clinique est l'augmentation de l'albuminurie. La prévalence de la glomérulopathie diabétique est de 30 % dans le DT1 après 35 ans d'évolution. Le facteur de risque principal de la glomérulopathie diabétique est le mauvais équilibre chronique de la glycémie. Mais il existe des facteurs génétiques prédisposant ou protecteurs qui font que tous les diabétiques mal équilibrés développeront la rétinopathie, mais pas systématiquement la glomérulopathie. L'hypertension artérielle est un facteur aggravant mais non causal [42].
- **Neuropathie** : Le plus souvent asymptomatique, la neuropathie diabétique est la complication la plus fréquente du diabète. Elle peut atteindre le système nerveux périphérique ou végétatif. L'hyperglycémie provoque la destruction de la myéline entourant les nerfs via différents mécanismes. Ceci entraîne des altérations

structurelles et fonctionnelles des nerfs [43]. La neuropathie périphérique touche le plus souvent les nerfs sensoriels dans le pied. La baisse de sensibilité des nerfs peut empêcher aux patients de percevoir des blessures ou douleurs au niveau des pieds. Certaines petites blessures peuvent évoluer en plaie infectée ou gangrène, et nécessiter l'amputation [44].

– **Rétinopathie** : La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les adultes. L'hyperglycémie chronique provoque des occlusions capillaires de la rétine, des hémorragies et des ischémies rétinienne, une angiogenèse et une atteinte de la macula qui se traduisent par une baisse de la vision. Un équilibre glycémique strict permet de réduire les risques de développement de rétinopathie [45].

b.2. Complications macro-vasculaires :

Les facteurs tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme, les dyslipidémies sont associés au risque cardiovasculaire. Le diabète, selon sa durée et son déséquilibre, vient majorer ce risque. Que ce soit pour le DT1 ou de type 2, ces complications macroangiopathiques résulteraient d'une dysfonction endothéliale, d'une inflammation à bas bruit et de la production de lipoprotéines de faible densité oxydées, qui participeraient à la formation de la plaque d'athérome. L'athérosclérose va ainsi réduire la lumière des artères provoquant l'apparition de signes cliniques tels que l'angor, des accidents ischémiques transitoires ou encore une claudication intermittente notamment des membres inférieurs. La plaque d'athérome, qui selon sa composition et des facteurs dynamiques locaux, peut se rompre et provoquer la formation d'un thrombus qui va alors obstruer totalement une artère coronaire et provoquer un infarctus du myocarde (IDM), une artère cérébrale et provoquer un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une artère des membres inférieurs et provoquer une ischémie tissulaire conduisant à une nécrose des tissus et une amputation [46]. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez les patients diabétiques et une maîtrise optimale des facteurs de risques permet de prévenir ce type de complications.

- **Cardiopathie ischémique** : Chez les sujets diabétiques, le risque de développer une pathologie cardiaque est deux fois plus élevé chez les hommes, et trois à cinq fois plus élevé chez les femmes que chez les non diabétiques [47]. Concernant l'IDM, il a été montré qu'il est plus fréquent et plus grave chez le sujet diabétique [48]. Des études observationnelles ont également démontré l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et l'importance du contrôle glycémique dans sa prévention chez des patients DT1 et DT2. L'augmentation d'1% de l'HbA1c serait associée à une augmentation de 17% de la mort par IDM [49].
- **Cardiomyopathie diabétique** : La cardiomyopathie diabétique est définie comme une dysfonction structurelle et fonctionnelle en absence de maladie coronarienne et d'hypertension. Il existerait également un lien entre cardiomyopathie diabétique et hypertrophie cardiaque et rigidité du myocarde. De nombreux mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine de cette pathologie [50].
- **Accident vasculaire cérébral** : Les personnes diabétiques présentent un risque 2,27 fois plus important de développer un accident vasculaire cérébral que les sujets normo glycémiques [51]. Il a également été montré que la durée du diabète est associée au risque d'AVC, avec une augmentation du risque de 3 % par an, et un risque triplé lorsque la durée du diabète dépasse 10 ans [52]. Le contrôle glycémique serait associé au pronostic vital suite à un AVC et une augmentation d'1% de l'HbA1c serait associée à une augmentation de la létalité par AVC de 37 % [49].
- **Artériopathie des membres inférieurs** : Les patients diabétiques présentent un risque accru de développer une artériopathie des membres inférieurs. Une augmentation d'1% de l'HbA1c est corrélée à une augmentation de 28% du risque d'artériopathie des membres inférieurs [53].

b.3. Pied diabétique :

La neuropathie et l'artériopathie participent à l'apparition des lésions podologiques, seules ou en combinaison. L'éventail des lésions va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à l'ischémie aiguë d'orteil ou de membre (artériopathie pure). L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus, et constitue un facteur aggravant [41].

c. Retentissement sur la qualité de vie :

Le diabète est une maladie chronique qui altère la qualité de vie (QdV). L'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique a fait l'objet d'un plan national français (Loi n° 2004-806 du 09 août 2004).

L'amélioration de la qualité de vie des diabétiques nécessite une prise en charge globale avec la gestion des complications et une meilleure sensibilisation des patients et des partenaires sociaux sur la maladie diabétique [54].

2. Diabète de type 1 instable :

Le concept d'instabilité glycémique recouvre en réalité différents phénomènes qui parfois se recoupent: une variabilité de la glycémie à jeun d'un jour sur l'autre, des excursions postprandiales excessives, une variabilité de l'HbA1c au cours du temps, des épisodes d'hypoglycémies répétés. Le plus souvent, l'instabilité glycémique désigne une variabilité de la glycémie sur 24 heures objectivée par les auto-mesures glycémiques capillaires ou par la mesure continue du glucose (MCG). Dans la majorité de ces situations, une origine comportementale ou une pathologie intercurrente sont retrouvées. Peu de patients ont un authentique diabète instable, situation assez rare, quantifiée à environ 3 cas pour mille patients. La plupart d'entre eux ont un DT1 [55].

La mesure continue du glucose apporte une somme d'informations, impossibles à obtenir avec l'autosurveillance glycémique capillaire conventionnelle: affichage instantané de la concentration de glucose en temps réel, flèche de tendance indiquant le sens et la rapidité de changement de la concentration de glucose, alerte et alarme d'hypoglycémie ou de risque d'hypoglycémie. L'éducation des patients à l'interprétation des données est cruciale. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cet outil pour diminuer l'HbA1c, réduire les hypoglycémies sévères et la VG d'où son intérêt dans le contrôle de l'instabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 1 [56].

3. L'auto surveillance glycémique :

3.1. Définition :

L'autocontrôle est défini par l'ensemble des techniques réalisables par les diabétiques permettant de mesure de la glycémie capillaire, mais aussi la détection du glucose (glycosurie) et des cétones dans les urines (cétonurie). L'auto surveillance glycémique (ASG) correspond au système global de prise en charge de la maladie par le patient lui-même, elle comprend l'autocontrôle ainsi que l'adaptation de son traitement, de ses activités physiques et de son alimentation en fonction des résultats de l'autocontrôle, avec le plus d'autonomie possible. L'ASG, est un élément central du schéma thérapeutique des diabétiques. Le plus souvent réalisé par le diabétique lui-même, l'ASG est également considérée comme un acte infirmier au vu du code de la santé public pouvant se pratiquer à domicile ou dans un établissement de sante [57] [58].

3.2. Histoire :

L'ASG est apparue en 1940, une vingtaine d'années après la découverte de l'insuline, les contrôles de la glycémie étaient évalués par une mesure qualitative de la glycosurie, à l'aide de la liqueur de Fehling ou la poudre mise au point par le professeur Lestradet.

La première méthode d'estimation quantitative de mesure du glucose apparut, en 1941 avec le comprimé Clinitest® mis au point par le docteur Walter Ames Compton. Cette découverte signe le début de l'ère de l'ASG. Le laboratoire Ames améliore sa technique avec l'élaboration, en 1945 des bandelettes Clinistix®. Quelques années plus tard, la recherche des corps cétoniques dans les urines est rendue possible en 1950 grâce au comprimé Acetest®, puis en 1956 aux bandelettes Ketostix®.

Quelques années plus tard, ces méthodes d'analyse glycémique ont été largement utilisées, les bandelettes Dextrostix® (1966) du laboratoire Ames et Haemoglukotest® 20-800 (1979) du laboratoire Boehringer-Mannheim, apportent des améliorations quant à la facilité d'utilisation de ces tests. Les bandelettes Dextrostix® nécessitent un contact de 60 secondes avec la goutte de sang, puis un rinçage à l'eau et un essuyage par tamponnement avant une lecture visuelle. Les bandelettes Haemoglukotest® 20-800, quant à elles apportent comme avantage l'essuyage avec papier absorbant, deux plages de couleurs différentes, une stabilité de lecture dans le temps et surtout une large échelle de valeurs glycémiques entre 0,2 et 8 g/l.

Le boom de la technologie de l'ASG a commencé au début des années 80, grâce au développement de techniques simplifiées et ambulatoires de mesure de la glycémie capillaire. Le véritable lecteur portable plus adapté au patient fut le Glucometer®, qui associe la lecture visuelle des bandelettes Dextrostix® à un système de réflectométrie du laboratoire Ames. Ce n'est qu'en 1984 que la technique électrochimique par ampérométrie utilisant l'oxygène comme transporteur d'électrons, ce qui rend la technique de mesure du glucose trop dépendante des variations de concentration d'oxygène, fut adoptée pour l'ASG, après la création de la technologie des biocapteurs par la société Genetic International (rebaptisée Medisense en 1988), en partenariat avec le groupe Baxter, ce qui permet d'éviter l'interférence à l'oxygène.

Parallèlement au développement constant et croissant d'appareils portables de lecture glycémique capillaire, l'évolution dans l'obtention d'une goutte de sang est marquée par la mise sur le marché du premier autopiqueur Autolet® par la firme Ames en 1980. Les différents

autopiqueurs actuellement sur le marché permettent des prélèvements plus doux, ils ont souvent plusieurs tailles d'incision cutanée en fonction de la peau et sont plus maniables. Les lancettes sont également affinées sur les 4 biseaux. Le début des années 2000 offre en effet un nouveau concept, celui du lecteur glycémique sur sites dits alternatifs. Les sites de prélèvement sont essentiellement l'avant-bras, le bras et la base du pouce. Ils permettent un meilleur confort dans l'ASG évitant ainsi les douleurs au niveau des extrémités des doigts. L'innovation majeure du début du XXI^e siècle réside en la mesure continue de la glycémie plasmatique par le biais de capteurs implantés. Malgré l'aspect invasif, cette technique de mesure continue de la glycémie représente une aide en particulier pour la détection des excursions hyper et hypoglycémiques passant inaperçues entre les mesures habituelles de la glycémie capillaire [59].

3.3. Méthode de mesure :

Un système d'ASG est constitué d'un lecteur de glycémie et des réactifs associés (électrodes ou bandelettes) et d'un système permettant l'obtention d'une goutte de sang (stylo autopiqueur avec lancettes ou lancettes à usage unique). Le patient, ou son entourage, peut ainsi évaluer son équilibre glycémique et prendre si besoin des mesures en vue de son amélioration. Chez les diabétique de type 1 il apparaît nécessaire de pratiquer quotidiennement plus de 4 mesures de glycémies capillaires, permettent l'obtention d'informations assez complètes sur l'équilibre glycémique(FFD).



Figure n°28 : Exemple d'un lecteur de glycémie



Figure n°29 : Les étapes de réaliser une glycémie capillaire

3.4. Les avantages de l'autosurveillance glycémique :

a. Ajustement thérapeutique :

L'optimisation du traitement du diabète nécessite l'intensification de l'ASG. Ces systèmes représentent un outil complémentaire mis à la disposition des patients et des soignants pour l'optimisation du traitement du diabète. L'autosurveillance permet deux actions : une adaptation anticipatoire des doses en fonction des apports glucidiques, et surtout un correctif instantané en fonction de la glycémie immédiate [60] [61].

b. Impact sur l'HbA1c et l'évolution des complications :

Quand bien même l'ASG reste fondamentale dans l'ajustement du traitement, il n'en demeure pas moins que son utilité est tout aussi primordiale dans la réduction du développement des complications vasculaires. L'impact de l'ASG sur l'équilibre global du diabète est difficilement dissociable d'autres éléments de renforcement de la prise en charge des patients. Quoi qu'il en soit, plusieurs études démontrent l'existence d'une relation inverse entre la fréquence de l'ASG et le taux d'HbA1c [62].

Il est clairement établi de nos jours, surtout depuis les résultats des études DCCT et UKPDS, qu'il existe une relation directe entre la qualité de l'équilibre glycémique et les complications microangiopathiques, et cela aussi bien chez les diabétiques de type 1, que chez les diabétiques de type 2 [62].

c. Identifier l'hypoglycémie et l'hyperglycémie :

Un diabétique est soumis par son traitement, à des effets indésirables, qui se traduisent le plus souvent par des hypoglycémies ou des hyperglycémies. L'ASG a pour but de les détecter et de les prévenir.

d. Outil d'éducation et de compréhension de la maladie :

Une participation active et efficace des personnes diabétiques dans le contrôle et le traitement de leur maladie est un élément essentiel pour des soins de qualité. Cependant, Il convient d'abord d'apprendre à connaître le patient pour savoir ce qu'il est prêt à faire pour lui-même et sa maladie en tenant compte de ses craintes ou de ses angoisses et d'évaluer ses capacités physiques et intellectuelles (vision, motricité, compréhension, mémoire...) [63] [64].

3.5. Limites de l'autosurveillance glycémique :

- Non observance : limite liée au patient. L'ASG se heurte à des obstacles dont l'observance de sa réalisation régulière.
- Négligence des recommandations concernant l'ASG: L'analyse des résultats, en ce qui concerne la fréquence de l'ASG par type de diabète et de traitement, montre que 42 % des patients diabétiques de type 1 ne suivent pas les recommandations indiquant au minimum, quatre contrôles par jour. Plus grave encore, plus de 13% des diabétiques de type 1 se contrôlent moins d'une fois par jour. Or seul 58% des diabétiques de type 1 et 35% des diabétiques de type 2 traités par l'insuline, déclarent se contrôler plus de trois fois par jour [59].

- Manque d'éducation des patients : L'autosurveillance glycémique n'aura de sens que si elle est intégrée à un programme d'éducation visant à l'acquisition de compétences par le patient : savoir pratiquer l'ASG de façon fiable, savoir interpréter les résultats, savoir prendre des décisions thérapeutiques correctives adaptées. Cela suppose de définir avec le patient la fréquence et l'horaire des mesures, ainsi que les adaptations thérapeutiques qui en découlent.
- L'aspect invasif de l'ASG conventionnelle : Il ne faut pas sous-estimer l'effet du caractère invasif de la mesure de la glycémie. Malgré le perfectionnement des lecteurs et surtout la réduction maximale de la gêne et de la douleur dans la réalisation du recueil du sang qui ont été nettement améliorés. Les freins liés à la pénibilité, à la douleur et à l'altération des sites de ponction restent encore aujourd'hui un facteur important de non-adhésion à l'ASG [65].

4. HISTORIQUE DE LA MESURE EN CONTINU DU GLUCOSE INTERSTITIEL (CGM) :

Le développement du CGM a été en grande partie dépendant de l'évolution des capteurs de glucose. Au début des années 1960, Clarck et Lyons ont proposé pour la première fois le concept d'un capteur de glucose. Le capteur conçu se composait d'une fine couche de glucose oxydase (une enzyme catalytique de grande spécificité pour le glucose), une électrode à oxygène, une membrane interne semi perméable et une membrane externe de dialyse. La concentration du glucose pouvait être calculée en mesurant l'évolution des concentrations locales de l'oxygène [66].

L'évolution de cette technologie durant les années suivantes a abouti au développement de capteurs implantés en sous cutané lorsqu'en 1982, Shichiri et al ont réussi à effectuer la première mesure en continu du glucose par l'implantation d'un capteur dans le tissu sous cutané) [67].

En 1999, le premier système de monitoring glycémique le CGMS a été introduit par Minimed et a été approuvé par la FDA , ce qui a permis la commercialisation et l'initiation de l'application clinique du CGMS [68]. Une deuxième commercialisation d'une nouvelle technologie le Glucoday par Menarini a eu lieu en 2001. Cette nouvelle technologie est un système de mesure du glucose interstitiel en continu qui, lui aussi, est basé sur le principe du glucose oxydase mais qui a la particularité d'utiliser la technique de microdialyse [69].



Figure n°30 : Glucoday CGM par Menarini

En 2004, Medtronic a lancé Le Guardian CGM system, qui a été approuvé par la FDA. Ce système a intégré une fonction d'alarme d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Et en 2005 le Guardian REAL-Time CGM System, qui en plus de la fonction d'alarme a intégré une fonction d'affichage en temps réel de la mesure de la glycémie toutes les 5 minutes [70].



Figure n°31: Guardian REAL-Time CGM System par Medtronic

Dexcom Inc. a développé en 2006 le STS CGM comme première génération dont le capteur pouvait être utilisé pendant 3 jours, puis la 2^{ème} génération SEVEN qui permettait jusqu'à 7 jours d'usage continu ce qui a significativement réduit la fréquence de changement du capteur [71].

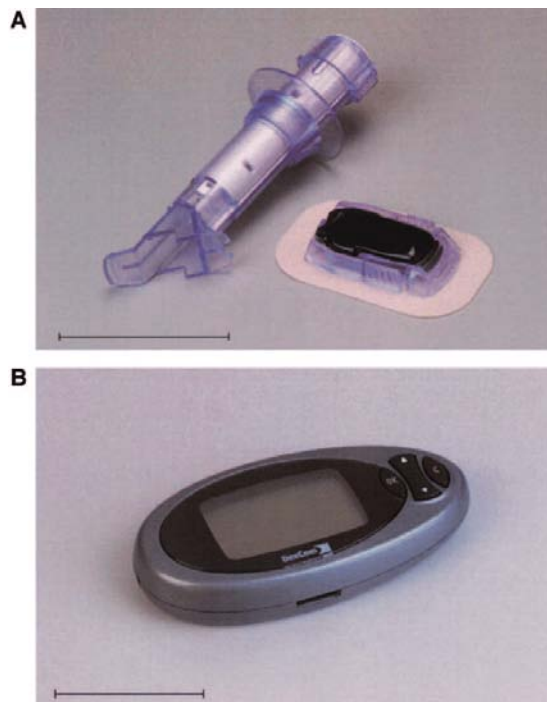


Figure n°32 : STS CGM par Dexcom Inc

En 2011, une nouvelle génération rétrospective d'iPro2 system a été mise sur le marché par la société Medtronic. L'iPro2 system a l'avantage d'être facile à porter, d'opération simple, de plus grande précision et permet le chargement de données à plus grande vitesse via USB comparativement à d'autres CGMS rétrospectifs.



Figure n°33: iPro2 system par Medtronic

En 2015, Dexcom a introduit le G5 Mobile, d'un temps d'usure de 7 jours, permettant désormais des données du glucose interstitiel directement transmis au téléphone de l'utilisateur sans besoin d'un récepteur dédié [72].



Figure n°34 : G5 Mobile CGM System par Dexcom

Plus tard, en 2016, Abbott a commercialisé le FreestyleLibre (FSL). Ce système CGM est le premier qui ne nécessitait aucune calibration. En outre, il a prolongé le temps d'usure jusqu'à 14 jours [73]. Contrairement à Dexcom ou Appareils Medtronic CGM, le FSL ne dispose pas d'alarme qui se déclenche si la glycémie est en dehors des objectifs glycémiques prédéfinis, et il exige du patient de placer le récepteur sur l'émetteur pour obtenir des informations de la glycémie, et de le faire au moins une fois toutes les 8 heures pour ne pas perdre de données.



Figure n°35 : Le FreeStyleLibre CGM system par Abbott

Dexcom a lancé en 2017 le G6 [74], un système CGM qui peut être utilisé sans calibration pendant 10 jours consécutifs et assurer la même précision du G5 Mobile.



Figure n°36 : G6 CGM System par Dexcom

Aux États-Unis, le système Eversense a reçu l'approbation de la FDA pour une utilisation pouvant aller jusqu'à 90 jours en juin 2018. Il s'agit du premier CGM en temps réel implantable à long terme. Ce système prolonge le temps d'usure moyen possible de CGM de 7 à 14 jours à jusqu'à 180 jours.



Figure n°37: Eversense CGM System

Le Freestyle libre 2 comme pour le FSL 1, est constitué d'un capteur à changer tous les 14 jours, sans calibration et qui mesure chaque minute le taux de glucose interstitiel. Par rapport au FSL1, le FSL 2 amène 3 évolutions importantes : Une précision améliorée, une communication automatique entre capteur et lecteur, en plus de la possibilité d'activer des alarmes optionnelles (glucose élevé, glucose bas, perte du signal) [75].

En 2020 Abbott a commercialisé le Freestyle Libre 3 qui comprend selon Abbott "le capteur de glucose le plus petit et le plus fin au monde". En plus de ces fonctionnalités respectées et éprouvées, le Freestyle Libre 3 comprend de nouveaux avantages très utiles. Ces améliorations comprennent « des mesures de glycémie en temps réel et en continu transmises automatiquement au Smartphone toutes les minutes et un capteur facile à appliquer avec un applicateur monobloc » [76].



Figure n°38 : comparaison entre le capteur du FSL1 et du FSL3

5. Types de CGM et modalités d'utilisation :

Il existe actuellement 3 types de CGM :

5.1. CGM rétrospectif :

Il s'agit des premiers modèles de CGM qui ont été introduits au marché. Ils enregistrent les valeurs de concentration du glucose sous-cutané mesurées par le capteur pendant plusieurs jours sans les afficher en temps réel au patient. Ces données sont ensuite restituées par téléchargement du système, à posteriori, grâce à un logiciel dédié aux professionnels de santé. Le professionnel de santé fait ainsi une analyse rétrospective des données en fin de la période d'enregistrement, ce qui lui permet d'identifier les fluctuations glycémiques et d'ajuster le régime thérapeutique [77].

5.2. CGM en temps réel (RT-CGM)

Il fait appel au même type de technologie que le CGM rétrospectif mais avec transmission en temps réel des données du capteur vers un moniteur via un transmetteur. Le moniteur possède un système paramétrable d'alertes pour prévenir l'utilisateur lorsque le taux de glucose interstitiel sort de la plage cible ou présente une importante vitesse de variation ; le patient peut visualiser en temps réel la concentration du glucose avec des flèches de tendance des variations glycémiques permettant d'anticiper les modifications glycémiques à venir et de prendre les mesures appropriées pour les éviter. Il est possible également de régler des alarmes hyper ou hypoglycémiques, de visualiser des graphes en temps réel et après téléchargement pour favoriser l'adaptation rétrospective [77]. Ce système de mesure en temps réel peut être utilisé seul ou couplé à une pompe externe d'insuline.

5.3. Flash CGM (FGM) :

Le système FGM ne nécessite pas de calibration, grâce à une technologie qui permet la calibration en usine [78], ce qui permet d'éviter les erreurs potentielles pendant le processus de

calibration par l'utilisateur. Les valeurs du glucose enregistrées par ce système ne sont pas indiquées en temps réel, pour les visualiser l'utilisateur doit placer le lecteur à proximité du capteur.

Les données sont transférées du capteur vers le lecteur et enregistrées automatiquement toutes les 15 min et les tendances glycémiques pour les 8 heures précédentes peuvent être visualisées à l'écran. La tendance au changement de glucose est indiquée à l'aide d'une flèche.

Ce système fournit donc à l'utilisateur un enregistrement rétrospectif de courte durée (8 heures), accessible de manière itérative, ainsi que les données actuelles au moment du scan. Il s'agit d'un accès intermittent à une mesure continue du glucose [79].

Il existe ainsi 2 modalités d'utilisation des systèmes de lecture de la glycémie en continu :

- Une utilisation sur une courte période à visée diagnostique (ou holter glycémique), visant à explorer le profil glycémique en ambulatoire dans les conditions de vie du patient. (Exemples: Abbott Freestyle Libre Pro system et Medtronic iPro2 system).
- Une utilisation sur une longue durée à visée thérapeutique mais également diagnostique permettant au patient de visualiser la concentration du glucose (Exemples : Dexcom G5 Mobile et G6, le Medtronic Enlite et Guardian).

Dans ce travail on s'intéresse à la modalité d'utilisation sur une courte durée à visée diagnostique (Holter glycémique).

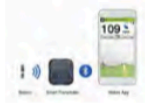
Comparison of Personal CGM Devices Currently Available					
					
	Abbott FreeStyle Libre 14 day system	Abbott FreeStyle Libre 2 system	Dexcom G6	Medtronic Guardian Connect and Guardian 3	Senseonics Eversense
Calibrations	None	None	None, optional	At least twice daily	At least twice daily
Sensor Wear	14 days	14 days	10 days	7 days	90 days
FDA Approved for Insulin Dosing	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Warm Up Period	One hour	One hour	2 hours	Up to 2 hours	24 hours
Approved Sites	Arm-Subcutaneous	Arm-Subcutaneous	Abdomen, Buttocks (pediatric)-Subcutaneous	Abdomen, Arm-Subcutaneous	Implanted in arm by approved health care professional
MARD (Accuracy- lower is better)	9.4%	9.2%	9.0% overall	8.7-10.6%, lower MARD with more calibrations and wearing on arm	8.5%
Insulin Pump Integration	No	Not available yet	Yes. Tandem t:slim X2	Yes. Minimed 630G, 670G, and 770G	No
Share Data in Real Time Remotely	Yes	Not available yet	Yes	Yes	Yes
Apps	FreeStyle LibreLink, LibreLinkUp	FDA approval applied for and pending	Dexcom G6 Mobile, Follow, CLARITY	Guardian Connect App, Sugar.IQ App	Eversense App
Software	LibreView, Tidepool	LibreView, Tidepool	Dexcom CLARITY, Glooko, Tidepool	Carelink, Tidepool	Eversense DMS, Glooko
Compatibility with Mobile Devices	Reader, Apple and Android smartphone	Reader	Receiver, Android and Apple smartphones, smartwatches	Guardian Connect app on Apple and Android	Android and Apple iOS smartphones, smartwatches and other devices
Available Frequency of Glucose Measurement	Every minute	Every minute	Every 5 minutes	Every 5 minutes	Every 5 minutes
Predictive Low Glucose Alert	No	No	Yes	Yes	Yes
Real-time Alarms	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Alarm Detection	No	Available every minute	Every 5 minutes	Every 5 minutes	Every 5 minutes
Interfering Substances	Vitamin C, Salicylic Acid	Vitamin C	Hydroxyurea	Acetaminophen	Tetracycline, Mannitol
Age Approved For	Adults ages 18 and up	Adults and children age 4 and up	Adults and children age 2 and up	Ages 14-75	Adults ages 18 and up
Concerns with Data Loss	None, if scanned every 8 hours	None, if scanned every 8 hours	None, as long as the transmitter and smart phone/ receiver are no more than 20 feet apart	None, as long as the transmitter and smart phone/ receiver are no more than 20 feet apart	None while wearing transmitter

Figure n°39 : Tableau des différents CGM à usage personnel commercialisés actuellement

6. Présentation des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (CGM) :

6.1. Description :

Les différents systèmes de mesure de la glycémie en continu disponibles actuellement se composent de 3 éléments [80]:

- Un capteur, se présentant sous la forme d'une électrode insérée au niveau du tissu sous-cutané. Il détecte et mesure le glucose interstitiel en émettant un signal électrique dont l'intensité est variable selon la concentration de glucose.
- Un émetteur, connecté au capteur, transmettant les informations à un récepteur par télémetrie.
- Un récepteur-moniteur, qui peut être soit une pompe à insuline externe (ParadigmVeo, Medtronic, ou Animas Vibe, Dexcom Novalab), soit un lecteur de glycémies (Nivagator, Abbott) ou un moniteur indépendant (Seven Plus, Dexcom Novalab). Il reçoit les informations à intervalles réguliers, enregistre et affiche les données.



Figure n°40 : Les 3 éléments d'un CGM

6.2. Principe de fonctionnement :

Il existe de nombreuses techniques de mesure du glucose en continu ; l'iontophorèse, des méthodes optiques transdermiques, des approches basées sur la mesure de la viscosité

sanguine ou encore des techniques de spectroscopie d'impédance. Seule la méthode électrochimique qui est basée sur l'oxydation du glucose par une enzyme, le glucose oxydase a fait la preuve de son intérêt et de sa fiabilité. La plupart des dispositifs de mesure en continu du glucose fonctionnent selon cette méthode [81].

Le capteur est composé d'une micro- électrode de platine recouverte d'une fine couche de glucose oxydase implanté directement dans le tissu sous-cutané. Le glucose qui se trouve dans le liquide interstitiel réagit avec le glucose oxydase qui se trouve sur l'aiguille du capteur. L'oxydation du glucose par cet enzyme entraîne la formation de l'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène, ce dernier au contact du potentiel, se décompose en formant de l'eau, de l'oxygène, et un flux d'électrons générant un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le liquide interstitiel [82].

L'appareil mesure via le capteur la concentration en glucose du tissu interstitiel toutes les 10 secondes, la moyenne de ces valeurs est documentée par le moniteur toutes les 5 minutes ce qui correspond à 288 mesures chaque jour.

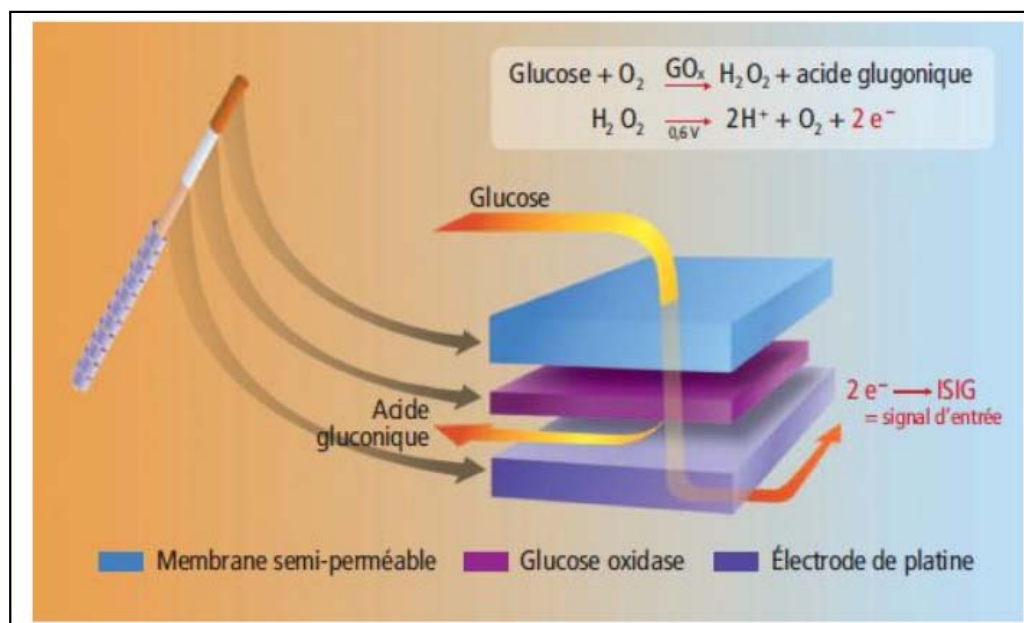


Figure n°41 : Mécanisme d'action de la glucose oxydase qui permet de convertir le glucose interstitiel en signal électrique [83]

6.3. Différence entre glycémie capillaire et valeur affichée par le CGM :

L'échange de glucose à travers les parois capillaires se produit par simple diffusion à travers un gradient de concentration. Cependant, ce processus n'est pas instantané et semble être influencé à la fois par le flux sanguin et la perméabilité capillaire. En effet le pool interstitiel de glucose des muscles et des tissus adipeux fait partie d'un compartiment qui est en équilibre relativement lent avec le glucose plasmatique.

Par conséquent tout changement dans la concentration de glucose plasmatique, aussi bien que dans le taux métabolique et l'absorption de glucose par les cellules, affectera la différence de concentration entre le plasma et le liquide interstitiel. Ceci constitue un temps de décalage physiologique entre le glucose plasmatique et le glucose interstitiel. La présence d'un tel décalage est largement rapportée et reconnue. Cependant, un grand degré de variation a été observé, avec des temps de décalage allant de 0 à 45 minutes. Bien que la majorité des chercheurs sur le terrain aient placé le temps de décalage dans la fourchette de 5 à 15 minutes [84].

Ceci explique la nécessité de calibrer les capteurs de glucose de manière régulière par rapport à la glycémie contemporaine, idéalement en période de stabilité glycémique du fait des écarts de mesure possibles en cas de variation de la glycémie (après un repas, en cas d'hypoglycémie ou suite à une activité sportive).

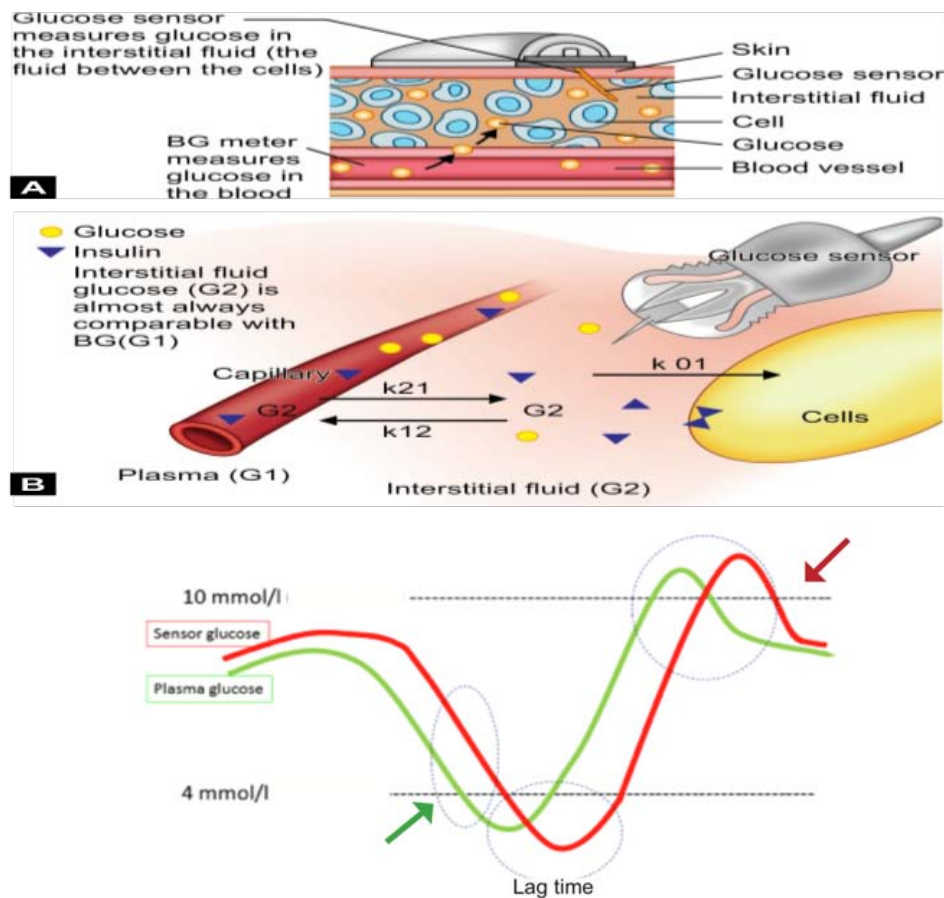


Figure n°42 : Différence entre glycémie capillaire et taux de glucose interstitiel. A) Le glucose traverse la paroi des vaisseaux vers le liquide interstitiel et les cellules. B) le glucose interstitiel reflète le glucose plasmatique.

6.4. La précision et l'exactitude des valeurs des CGM :

Les valeurs de la glycémie mesurée par un système de CGM ont une certaine imprécision du fait de [85] :

- Possibles inexactitudes de mesure, inhérentes à tout système de mesure de la glycémie, que ce soient les lecteurs de glycémie capillaire ou les systèmes de mesure de la glycémie en continu. Ces inexactitudes sont évaluées entre 10 et 20% et sont plus importantes pour des valeurs de glycémie $<75\text{mg/dl}$ ou $>300\text{mg/dl}$.
- L'existence d'un temps de latence, nécessaire à l'obtention d'un équilibre entre la glycémie et le taux de glucose interstitiel.

Afin de limiter cette imprécision, il est nécessaire de réaliser une calibration rigoureuse et de poursuivre la réalisation de glycémies capillaires pluriquotidiennes, notamment avant chaque prise de décision thérapeutique. La taille du capteur ou les réactions cutanées locales peuvent limiter l'utilisation d'un système de CGM.

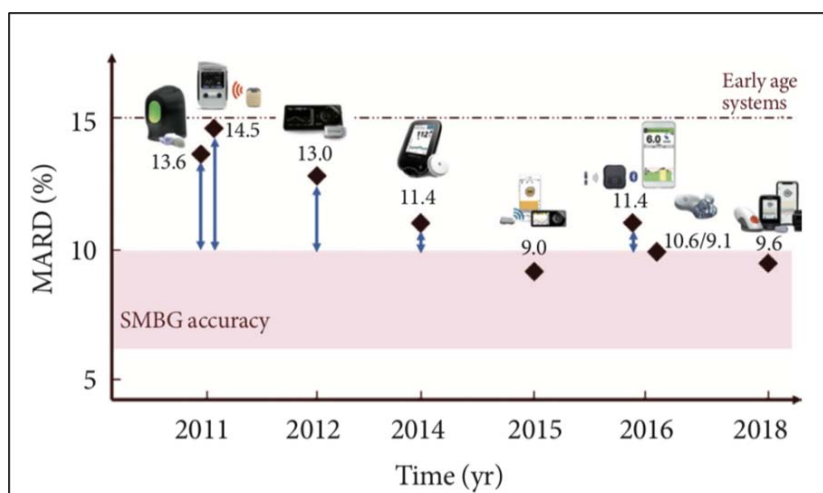


Figure n°43 : MARD des CGM disponibles sur le marché mondial.

La Mean Absolute Relative Difference (MARD) est actuellement le paramètre le plus couramment utilisé pour évaluer la performance des systèmes CGM. La MARD est la moyenne de l'erreur absolue entre toutes les valeurs du CGM et les valeurs de référence appariées. Un faible pourcentage indique que les lectures du CGM sont proches de la valeur de référence du glucose, tandis qu'un pourcentage MARD plus élevé indique des écarts plus importants entre le CGM et les valeurs de référence du glucose. La comparaison des valeurs MARD provenant de différentes études cliniques présente plusieurs limites, c'est pourquoi des études comparatives devraient être réalisées. Les valeurs MARD issues d'études cliniques ne doivent pas être utilisées aveuglément, mais la fiabilité de l'évaluation doit également être prise en compte. En outre, il ne faut pas ignorer que la MARD ne tient pas compte de la principale caractéristique des capteurs CGM, à savoir la fréquence des mesures. D'autres mesures, telles que la différence relative absolue de précision (PAR), devraient être utilisées pour obtenir une meilleure évaluation de la performance du CGM pour des utilisations spécifiques [12].

Certaines substances, comme la vitamine C, l'aspirine, le paracétamol (acétaminophène), interfèrent avec le dosage du glucose par la glucose-oxydase des électrodes sous-cutanées. Une surestimation de la glycémie, plus ou moins marquée selon le système considéré est observée [86].

Acetaminophen
Bilirubin
Cholesterol
Creatinine
Dopamine
Ephedrine
Methyl dopa
Ibuprofen
Tetracycline
Tolbutamide
Triglycerides
Vitamin C

Figure n° 44: Médicaments et substances endogènes qui interfèrent avec les mesures par CGM.

6.5. Indications du CGM :

L'American Diabetes Association, l'American Association of Clinical Endocrinologists et l'American College of Endocrinology, recommandent l'utilisation du CGM en association avec un traitement intensif à l'insuline chez les sujets atteints de DT1 qui n'atteignent pas l'objectif glycémique ou qui souffrent d'hypoglycémies asymptomatiques fréquentes [87–88].

L'Endocrine Society recommande également l'utilisation intermittente du CGM pour les patients atteints de DT2 ayant un mauvais contrôle glycémique et l'utilisation de systèmes capables d'effectuer des analyses rétrospectives à court terme chez les enfants et adultes diabétiques présentant une hypoglycémie nocturne et/ou asymptomatique, un phénomène de l'aube et une hyperglycémie postprandiale [89].

Les indications du CGM sont en évolution continu, les dernières recommandations de l'AACE en 2021 sont les suivantes :[90]

- Le CGM est fortement recommandé chez toutes les personnes diabétiques traitées par une insulinothérapie intensive, définie par 3 injections d'insuline ou plus par jour ou par l'utilisation d'une pompe à insuline.
- Le CGM est recommandé chez toutes les personnes souffrant d'hypoglycémie (hypoglycémie fréquente/sévère, hypoglycémie nocturne, inconscience de l'hypoglycémie).
- Le CGM est recommandé chez les enfants/adolescents atteints de DT1.
- La CGM est recommandée chez les femmes enceintes atteintes de DT1 et de DT2 traitées par insulinothérapie intensive.
- Le CGM est recommandé chez les femmes atteintes de diabète gestationnel (DG) sous insulinothérapie.
- Le CGM peut être recommandé chez les femmes atteintes de DG qui ne suivent pas une insulinothérapie.
- Le CGM peut être recommandé chez les personnes atteintes de DT2 qui sont traitées par une insulinothérapie moins intensive.

Selon la HAS, la principale indication de l'holter glycémique est la détection et l'évaluation des variations glycémiques, en particulier chez des diabétiques de type 1, adultes et enfants, présentant un diabète non contrôlé et/ou des hypoglycémies sévères ou récurrentes et/ou suspects d'hypoglycémies asymptomatiques [91].

Les individus diabétiques de type 2 ont été déterminés en tant que bénéficiaires possibles de l'utilisation de la CGM par un consensus international sur le CGM, qui recommandait l'usage du CGM avec l'HbA1c pour évaluer l'état glycémique et ajuster le régime thérapeutique chez tous les patients diabétiques de type 1 et de type 2 sous traitement intensif d'insuline. En dehors de ces catégories, d'autres groupes peuvent bénéficier de l'utilisation de CGM. Par exemple,

certaines études ont démontré que l'utilisation de la CGM améliore les résultats néonataux lorsqu'elles sont utilisées chez les femmes enceintes atteintes de diabète ou de diabète gestationnel [92].

7. Profil glycémique ambulatoire (AGP) :

L'AGP ont une vue d'ensemble du patient typique de la journée, la collecte de données complètes et les tendances du taux de glucose dans le sang. Les données sont présentées dans un seul graphique qui est facile à comprendre et qui permet de visualiser l'état au jour le jour du contrôle de la glycémie et de la variabilité des niveaux de glucose. Les données sur les produits glycémiques de l'AGP offrent aux médecins un soutien important dans la prise de décision clinique.

Basé sur le concept du « Mode Daily », les mesures ont été prises en continu du glucose pendant 14 jours, le temps nécessaire pour prédire les tendances glycémiques au cours des 30 prochains jours avec une confiance de 90–95% [93] [94].

Les données ainsi recueillies sont affichées comme si elles avaient été obtenues dans une période de 24 h et représentée comme une série de quatre bandes (indicative de la distribution en percentiles des valeurs de glucose dans le sang, 10 °, 25 °, 75 ° et 90 °, qui sont actuellement : 5°,25°,75° et 95°) autour de la valeur médiane (50ème percentile). La bande du milieu montre la valeur moyenne du glucose sanguin à tout moment de 24 h. Les bandes immédiatement au-dessus et au-dessous de la médiane (25 et 75percentile) indiquent la plage interquartile. Les bandes extérieures [10 ° et 90 ° percentile (actuellement 5° et 95°)] représentent les excursions maximales de glucose dans le sang, plus cette plage est large, plus la VG est importante [95].

- Les avantages de l'AGP :
 - Mieux comprendre les tendances glycémiques;
 - Observer l'impact de l'alimentation et de l'exercice sur les niveaux de glucose;

- Identifier les moments où le risque d'hypo ou hyperglycémie est élevé;
- Concevoir un plan personnalisé et améliorer la gestion du diabète



Figure n°45 : Exemple d'un profil glycémique ambulatoire

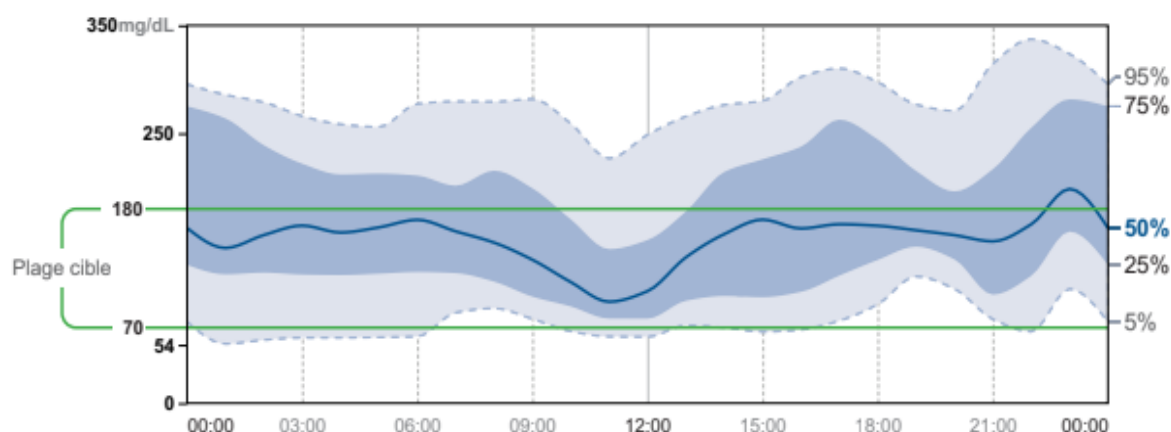


Figure n°46 : Exemple 2 d'un profil glycémique ambulatoire (5°, 25°, 75°, 95°)

L'évolution générale du profil glycémique illustré par une courbe principale représentant la médiane du glucose mesuré sur la durée de l'enregistrement, une zone située de part et d'autre de cette courbe représente la distribution de 50 % des valeurs mesurées (interquartile : 25^e et 75^e percentiles); une zone extérieure à la zone précédente représente la répartition de 80% ou de 90% des valeurs mesurées respectivement entre le 10^e et le 90^e ou entre le 5^e et 95^e percentiles. Plus ces zones sont larges, plus la dispersion par rapport à la moyenne est élevée et plus la VG est grande (figure 45). Une discordance marquée entre la largeur des deux zones sur une partie de l'enregistrement traduit la présence d'une valeur ou de quelques valeurs glycémiques qui sortent de la distribution habituelle et qui doivent alerter le professionnel de santé [96].

8. Variabilité glycémique :

La VG est l'une des trois composantes du « triumvirat » du glucose, avec l'hyperglycémie ambiante et les hypoglycémies [97] qui contribuent ou peuvent contribuer à des degrés variables au développement et à la progression des complications diabétiques [98].

La VG chez Le patient diabétique de type 1 est liée à la perte de l'homéostasie glycémique en rapport avec la diminution, puis à la carence de l'apport insulinaire endogène. D'autres facteurs exogènes de VG sont identifiés et doivent être corrigés dans la mesure du possible (fractionnement insuffisant des repas et/ou des doses d'insuline, choix inappropriés sur le plan thérapeutique, erreurs d'ajustement des doses d'insuline, technique d'injection d'insuline inadéquate) [99].

En pratique, cette VG se traduit par un pic glycémique postprandial le plus souvent exacerbé et tardif, celui-ci est associé à une incapacité de retourner au niveau basal dans l'heure ou les deux heures qui le suivent. En outre, la VG du sujet diabétique de type 1 est caractérisée par l'absence de maintien d'un niveau basal glycémique entre les différentes prises alimentaires [100].

Les mesures classiquement utilisées pour témoigner de la qualité du contrôle glycémique des patients diabétiques ne fournissent qu'une information partielle sur la qualité de la stabilité glycémique. C'est le cas en particulier de l'HbA1c ou de la moyenne glycémique. Dans le but de mieux quantifier cette VG certains indices spécifiques de mesure ou de calcul évaluent les variations intra journalières (indice MAGE) et inter-journalières(indice MODD) de la glycémie, les variations liées à la prise alimentaire (indice MIME) ou le risque d'hypoglycémie (indice LBGI).L'utilisation du CGM permet de mieux quantifier cette VG et devrait permettre d'aider à optimiser l'insulinothérapie et/ou le plan alimentaire en permettant de calculer ces différents indices [101].

8.1. Variabilité à court terme :

a. La variabilité intra-journalière

La variabilité intra-journalière correspond à la dispersion des glycémies autour de la moyenne des 24 heures, et peut être évaluée de manière simple à partir de deux paramètres, la déviation standard (DS), et le coefficient de variation (CV), qui sont reconnus en statistique comme les meilleurs index pour apprécier la dispersion d'une variable continue quand le nombre de mesures est élevé. Cette condition est parfaitement remplie avec le CGM qui, en général, assure une mesure de la glycémie toutes les 5 minutes, ce qui conduit à 288 mesures quand le profil glycémique est enregistré sur 24 heures.

- La DS autour de la moyenne glycémique a été avancée comme un moyen simple pour exprimer la VG, et peut être mesurée de façon optimale grâce à un CGM contrairement à un lecteur de glycémie classique qui donne une évaluation imprécise des fluctuations glycémiques car certaines variations peuvent en effet avoir lieu entre les mesures, et les prises de glycémie nocturnes sont difficiles à réaliser. En revanche, la DS prend en compte toutes les oscillations glycémiques, qu'elles soient mineures, voire simplement

physiologiques, ou majeures enregistrées. Une valeur supérieure à 50 % de la moyenne glycémique est le témoin d'une instabilité glycémique sévère [102].

- Le CV de la glycémie qui, exprimé en pourcentage (% CV), est égal à : $[(DS) / (\text{moyenne glycémique des 24 heures})] \times 100$. En exprimant la variabilité intra-journalière sous la forme du coefficient de variation, il a été démontré que le seuil entre les diabètes sucrés stables et labiles est égal à 36 % [103].
- Le Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE) a également été décrit par Molnar et al [74] comme index de VG intra-journalière et reste largement utilisé car son calcul est relativement simple, il se base sur le calcul de la moyenne des amplitudes des excursions glycémiques. Il reflète les excursions glycémiques majeures et exclut les excursions mineures. Sa valeur normale est comprise entre 20 et 60 mg/dl. Plus sa valeur est haute et plus l'instabilité glycémique journalière du patient diabétique est élevée [104].
- D'autres indices sont utilisés pour l'évaluation de la VG à court terme notamment le Continuous Overall Net Glycemic Action (CONGA) et le Mean Absolute Glucose (MAG) mais ils sont peu applicables en pratique clinique, car leur calcul reste relativement complexe [105].

b. La variabilité inter-journalière

La meilleure méthode pour évaluer la variabilité inter-journalière a été décrite dans les années 1970 par Molnar et Al sous le qualificatif de MODD (pour Mean Of Daily Différences). Cette une méthode qui intègre à la fois les variations glycémiques en amplitude et au cours du temps. Son calcul est relativement simple et consiste à comparer les profils glycémiques sur 2 jours consécutifs et à moyenner les différences absolues entre chaque courbe à chaque instant. La frontière de la variabilité inter-journalière entre diabète stable et labile a été fixée à 60 mg/dl [105].

Il est intéressant de noter que les indices MAGE et MODD n'évoluent pas systématiquement dans le même sens. Certains auteurs considèrent que le MAGE est le témoin d'une variabilité endogène, liée au défaut de sécrétion de l'insuline ; par contre, le MODD serait le témoin d'une composante exogène de la VG, déterminée par le type de traitement utilisé [106].

c. Evaluation du risque d'hypoglycémie

Le LBG (Low Blood Glucose Index) est un indice permettant d'évaluer le risque de survenue d'hypoglycémies sévères. Un nombre minimum de 120 mesures glycémiques réalisées sur une période d'étude d'au moins 1 mois est nécessaire à son calcul rendant son analyse complexe [107].

D'après l'étude de Kovatchev, une valeur de LBG inférieure à 2,5 correspond à un risque faible de survenue d'hypoglycémies sévères ; une valeur comprise entre 2,5 et 5 correspond à un risque intermédiaire et une valeur supérieure à 5 correspond à un risque élevé [108].

8.2. Variabilité à long terme :

Elle est évaluée par la déviation standard de l'HbA1c, l'HbA1c classiquement utilisée pour témoigner de la qualité du contrôle glycémique des patients diabétiques ne fournit qu'une information partielle voire erronée sur la qualité de la stabilité glycémique. Elle ne reflète que la glycémie moyenne sur deux à trois mois, ne tenant pas compte des variations de glycémie journalière. Comme le montre la figure n°47, deux patients présentant des HbA1c identiques peuvent présenter des excursions glycémiques très différentes [109].

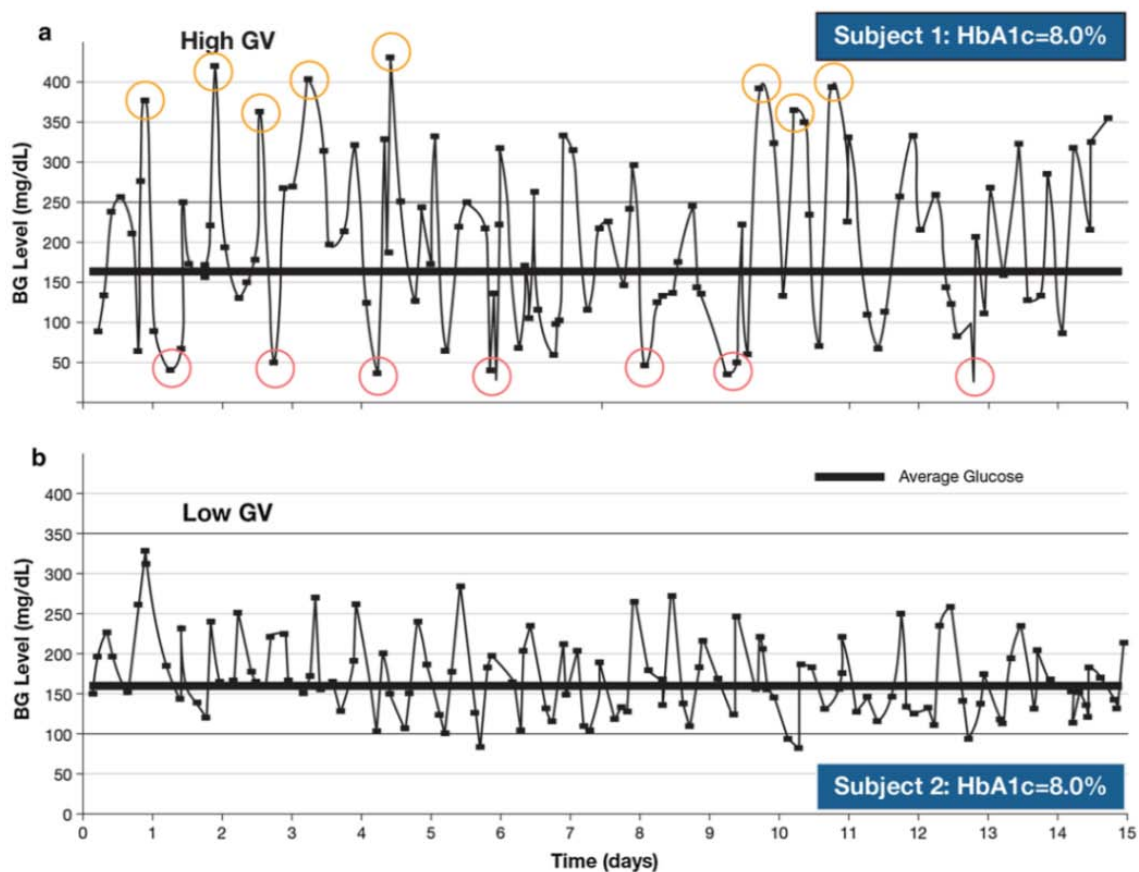


Fig. 1 Differences in glycemic variability over 15 days for two patients with similar HbA1c levels. *BG* blood glucose, *GV* glycemic variability, *HbA1c* glycated hemoglobin A_{1c}

Reproduced from Kovatchev and Cobelli [16] © 2016 by the American Diabetes Association

Figure n°47 : Profils glycémique de deux patients diabétiques présentant une HbA1c identique mais des VG différentes [96]

Index	Calcul	Interprétation	Avantages/limites
DS du glucose	À partir de la variance	Variabilité du glucose intra-journalière à court terme	Mesure classique de la dispersion d'une grande quantité de données comme celles qui sont enregistrées par le CGM et qui sont directement calculées par l'appareillage
CV du glucose	$[DS/moyenne \text{ du glucose}] \times 100$ exprimé en %	Variabilité du glucose intra-journalière à court terme. La valeur 36 % sépare les diabètes stables et labiles	Ajustée sur la moyenne du glucose et facilement calculable à partir de la DS et de la moyenne grâce à une simple calculatrice de bureau
MAGE	Moyenne des différences entre pics et nadirs	Variabilité du glucose intra-journalière à court terme	Fluctuations glycémiques majeures. Non accessibles directement, mais calcul simple
MODD	Moyenne des différences absolues entre deux valeurs mesurées au même moment à 24 h d'intervalle	Variabilité du glucose inter-journalière à court terme	Non accessible directement. Nécessite un calcul complémentaire, mais d'interprétation facile
CONGA	Intègre la durée et le degré des excursions glycémiques	Variabilité du glucose intra-journalière à court terme en fonction du temps	Calcul complexe
ADRR	Somme des pics de risque quotidiens pour les hypo- et hyperglycémies	Composite de la variabilité du glucose intra- et inter-journalière à court terme en fonction du temps	Calcul complexe
LBGI ; HBGI	Précédée par une transformation log pour symétriser la distribution asymétrique des glycémies	Index de risque pour prédire respectivement les hypo- ou les hyperglycémies	Calcul complexe. Les deux index sont plutôt orientés vers l'évaluation des tendances glycémiques que vers la variabilité du glucose
MAG	Incréments/décroissements du glucose	Variabilité du glucose intra-journalière à court terme en fonction du temps	Calcul relativement complexe
IQR de l'AGP	Distribution des glycémies à un instant donné en utilisant des statistiques non paramétriques	Indique la présence/absence de synchronisme d'un jour à l'autre dans les profils glycémiques à un moment donné	Mesures de la dispersion pour de petits nombres de données comme celles qui sont enregistrées à un instant donné sur plusieurs jours. Directement donné par le FreeStyle Libre
Variations inter-visites	Mesures de la variabilité (DS, CV...) de l'HbA _{1c} de la glycémie à jeun... entre deux visites	Variabilité à long terme de l'homéostasie glucidique	Mesures qui sont très hétérogènes

DS : déviation standard ; CV : coefficient de variation ; MAGE : Mean Amplitude of Glycemic Excursions ; MODD : Mean Of Daily Differences ; CONGA : Continuous Overall Net Glycemic Action ; ADRR : Average Daily Risk Range ; LBGI : Low Blood Glucose Index ; HBGI : High Blood Glucose Index ; MAG : Mean Absolute Glucose range ; IQR de l'AGP : InterQuartile Range de l'Average Glucose Profile ; CGM : enregistrement glycémique continu (continuous glucose monitoring) ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

Figure n°48:Récapitulatif des principaux indices de VG [102]

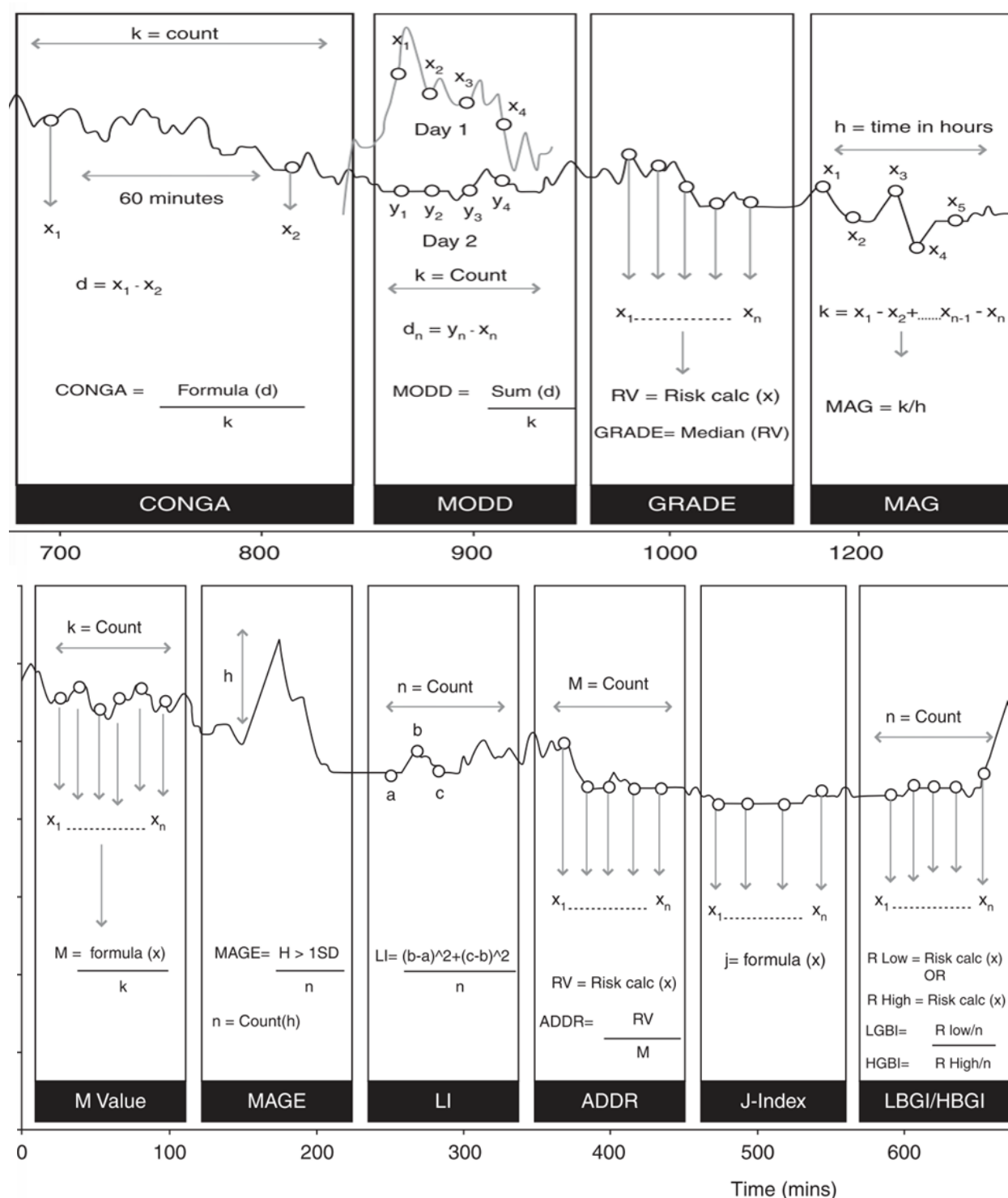


Figure n°49 : Représentation schématique des indices de VG

II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS :

Les variations glycémiques observées chez le sujet non diabétique sont essentiellement liées à la réponse métabolique postprandiale engendrée par les prises alimentaires. Classiquement, après la prise d'un repas, la glycémie s'élève dans les 15 minutes suivant l'absorption orale pour atteindre un pic aux alentours de la 45^{ème} minute. Le retour au niveau basal de la glycémie s'observe dans l'heure suivant le pic glycémique postprandial, le niveau glycémique restant alors stable jusqu'à la prochaine prise alimentaire [110].

Chez le patient diabétique insulino-traité, la VG est par contre directement liée à la perte de l'homéostasie glycémique en rapport avec la diminution puis la carence de la sécrétion endogène insulinaire. Cela se traduit par un pic glycémique postprandial le plus souvent exacerbé et tardif, et une incapacité à un retour à un niveau basal dans l'heure où les deux heures suivant ce pic postprandial. Une petite proportion de patients diabétiques surtout de type 1 peuvent développer une forme particulière de diabète, appelé diabète instable, caractérisée par une VG extrême, responsable d'évènements cliniques, essentiellement hypoglycémies itératives et/ou sévères, altérant la qualité de vie [111].

Notre étude représente une étude initiale afin de tester la possibilité de calculer et d'identifier les différents indices de VG chez des diabétiques de type 1 définis comme instable sur la base de leur historique de suivi du diabète et après avoir éliminé toutes les causes secondaires d'instabilité (corticothérapie, alcool, infection, cancer...). Les formules utilisées sont celles rapportées par Rodbard [112].

1. La déviation standard (DS) :

Dans notre étude les DS calculées par les CGM étaient inférieures à 50% de la glycémie moyenne chez 78.6% des cas traduisant un diabète mieux équilibré, et 21.4% des DS étaient supérieures à 50% de la glycémie moyenne en faveur d'un diabète difficile à équilibrer.

Une autre étude faite par A.Wojtuszczyzn en 2017 confirme le rôle de la DS comme indicateur de diabète instable [96], en permettant de quantifier les excursions glycémiques majeurs et leur nombre [55].

Une étude de Rama Chandran, en 2018 sur une population de 160 diabétiques dont 60 diabétiques de type 1, montre une corrélation significative entre la DS et l'instabilité diabétique (à prédominance hypoglycémique dans cette étude) [113].

Une étude réalisée au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II de FES en 2019 concernant 23 patients diabétiques, la DS était à 61.8 en faveur d'un diabète instable [107].

Dans une étude par H Liu, D Yang et al publiée en 2020 sur le therapeutice Advances in Endocrinology and Metabolism (TAEM) concernant 91 patients diabétiques de type1 la déviation standard était à 65.61 (± 14.82) en faveur d'un diabète difficile à équilibrer [114].

2. Coefficient de variation (CV) :

Dans notre étude les CV calculés par les CGM étaient supérieurs à 36% dans 73.53% des cas traduisant un diabète instable et 26.47% des CV étaient dans les valeurs stable (<36%).

Ce CV est considéré aujourd'hui comme le « gold standard » en matière d'évaluation de la VG et reconnu par certains comme étant un très bon indicateur de VG car il est ajusté sur la moyenne glycémique. Une valeur supérieure à 35–40 % traduit certainement une VG excessive, quelle que soit la catégorie de diabète concernée ou quel que soit le degré d'exposition chronique à l'hyperglycémie globale [96].

Une étude par Monnier en 2017 portant sur les index de VG trouve un CV à 37.2% chez un groupe de diabétique de type 1 dont le diabète est dit instable contre un CV qui ne dépasse jamais 36% chez un groupe de référence [103].

Une étude réalisée au sein du service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II de FES en 2019 concernant 23 patients diabétiques le CV était >36% chez 56.5% des patients en faveur d'un diabète instable et <36% chez 43.5% des patients traduisant un diabète stable [107].

Une recherche faite dans le cadre d'une thèse soutenue en 2019 à l'université Grenoble intéressant 29 patients diabétiques de type 1 instables candidats d'une transplantation d'ilots pancréatiques, le CV était pathologique chez 48.3% des patients avec une moyenne à 35.2% [115].

Dans l'étude de H Liu, D Yang et al le CV était à 41.25% (± 7.65) en faveur d'un diabète instable [114].

3. Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE)

Sa valeur normale est comprise entre 20 et 60 mg/dl. Plus sa valeur est haute et plus l'instabilité glycémique journalière du patient diabétique est élevée [104].

Dans notre étude le MAGE était pathologique chez 88.6% des patients en faveur d'une instabilité glycémique.

Dans l'étude de FES le calcul de l'indice MAGE s'est révélé pathologique chez 87% des patients alors que seulement 13% restants avaient un indice correct, avec une moyenne à 109.3mg/dl [107].

Chez les 91 patients de l'étude de H Liu et D Yang le MAGE était d'une valeur de 162.18 mg/dl (± 34.9) [114].

Dans la recherche Grenoble la valeur du MAGE était à 134.9md/dl et il était instable chez 96.6% des patients [115].

4. Mean Of Daily Differences (MODD) :

Comme index de mesure de la variabilité inter-journalière à court terme avec une frontière entre diabète stable et labile fixé à 60 mg/d. Il est intéressant alors de noter que les indices MAGE et MODD n'évoluent pas systématiquement dans le même sens, les patients dont la valeur du MODD est la plus faible présente une valeur élevée de MAGE [116].

Dans notre étude le MODD était pathologique chez 23.4% des patients et normal chez les 76.6% restantes.

Dans l'étude de FES le MODD était >60mg/dl chez 56.5% des patients et dans les plages normales dans 43.5% des cas [107].

Une étude de B Guerçi faite en 2003 concernant des patients DT1 dont leur diabète est instable trouve des valeurs du MODD à 48.5mg/dl, 39.7mg/dl et 89mg/dl contre des MAGE à 119, 184 et 58 respectivement, en faveur de l'instabilité diabétique [116].

Dans une étude d'Inaba et Tsutsumi faite en 2017 intéressant 37 patients DT1, la moyenne du MODD était à 65.5 ± 18.2 traduisant une instabilité diabétique [117].

5. Low/High blood glucose index (LBGI/HBGI) :

Le LBGI est un indice particulièrement intéressant dans l'évaluation du risque d'hypoglycémie et qui peut alerter le patient sur le risque d'hypoglycémie sévère [116].

Dans notre étude 80.81% des patients avaient un LBGI pathologique, dont 55% avaient un haut risque hypoglycémique et 25.81% avec un risque modéré.

Dans une étude rétrospective sur un an et prospective sur 6 mois par KOVATCHEV en 1998, des patients dont le LBGI était égal à 2,8 n'avaient présenté aucun épisode d'hypoglycémie sévère sur l'année précédente et n'en ont présenté aucun dans les 6 mois suivants alors que ceux dont le LBGI était à 6,7 avaient présenté plus de 6 épisodes hypoglycémiques sévères sur l'année précédente et plus de 3 sur les 6 mois suivants. Enfin, dans un modèle d'analyse

multivariée, l'historique d'hypoglycémies sévères et la valeur de LBG1 constituaient les deux facteurs prédictifs significatifs expliquant 40% du risque de survenue d'hypoglycémies sévères dans les 6 mois suivants [108].

Dans une étude d'Inaba et Tsutsumi faite en 2017 intéressant 37 patients DT1, la moyenne du LBG1 était à 6.1 traduisant un risque élevé d'hypoglycémie [117].

Dans une étude par D Cox et Kovatchev portant sur 78 patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre métabolique à l'entrée dans l'étude était mauvais ($HbA1c = 10,3 \pm 2,1\%$), le calcul du LBG1 retrouvait un risque élevé d'hypoglycémie sévère ($LBG1 = 3,43 \pm 3,4$) chez ces patients. En fonction de la médiane de l' $HbA1c$, de la DS de la glycémie ou du LBG1, les patients dont l'incidence d'hypoglycémie sévère dans les 6 mois du suivi de l'étude était la plus élevée, avaient un LBG1 et une DS de la glycémie significativement augmentés. Ces deux paramètres (LBG1 et DS) étaient prédictifs pour 43,5% du risque d'hypoglycémie sévère [118].

Dans une autre étude par Kovatchev en 2000, une population de 85 patients diabétiques de type 1 présentant des antécédents d'hypoglycémies sévères [119], il a été démontré que la survenue d'une hypoglycémie sévère était précédée d'une augmentation significative du LBG1 au cours des 48 heures précédant cet accident métabolique majeur. Ainsi, 44 % à 57% (selon la fréquence de l'ASG effectuée) des épisodes d'hypoglycémie sévère auraient pu être rétrospectivement suspectés sur la base d'un calcul régulier du LBG1 [119].

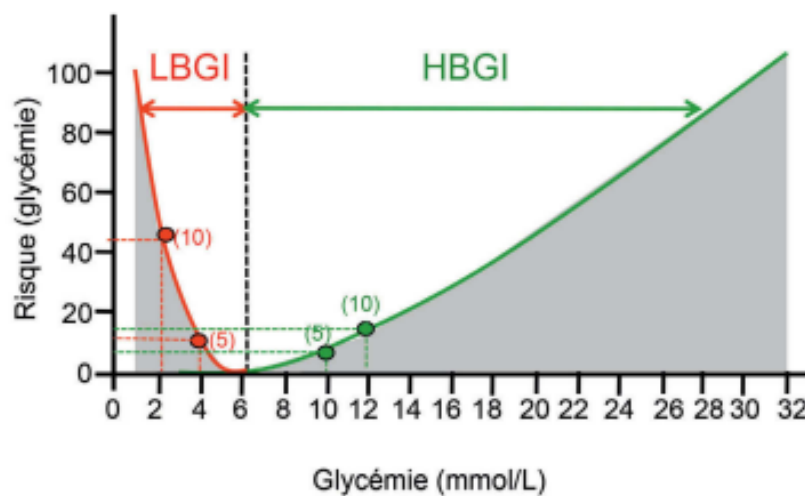
Le HBG1 est un indice qui intéresse l'évaluation du risque hyperglycémique, un $HBG1 < 4.5$ correspond à un risque minime d'hyperglycémie, $4.5 < HBG1 < 9$ est un risque modéré alors qu'un $HBG1 > 9$ oriente vers un risque élevé d'hyperglycémie.

Dans notre étude le HBG1 était pathologique chez 82% des patients qui avaient un risque modéré d'hyperglycémie.

Dans une étude de Monnier en 2018 le HBGI (et le LBGI) ont été calculés en prenant deux exemples de patients (A et B). Pour les deux patients, 15 mesures glycémiques ont été effectuées (figure n°50): patient A : 10 glycémies à 2 mmol/L et 5 glycémies à 4 mmol/L (points rouges) ; patient B : 10 glycémies à 12 mmol/L et 5 glycémies à 10 mmol/L [102].

Le calcul des LBGI et HBGI donne les résultats suivants :

- Patient A : LBGI = 31,7 ; HBGI = 0
- Patient B : LBGI = 0 ; HBGI = 12



Les valeurs entre parenthèses correspondent au nombre de valeurs glycémiques trouvées à un niveau donné

Figure n°50 : Courbe exprimant le risque d'hypo- ou d'hyperglycémie en fonction du niveau glycémique [120].

Une étude publiée dans le « journal of Diabetes Science and Technology » intéressant 17 patients DT1 dont 10 hommes et 7 femmes âgés entre 19 et 61 ans qui ont bénéficié d'un monitoring de glucose en continu durant le sommeil pendant 4 nuits la valeur du HBGI était à 7.1 traduisant un risque modéré d'hyperglycémie [121].

Dans une étude d'Inaba et Tsutsumi faite en 2017 intéressant 37 patients DT1, la moyenne du HBGI était à 10 traduisant un risque élevé d'hyperglycémie [117].

6. M-VALUE :

L'indice M reflète quantitativement le contrôle glycémique et l'efficacité du traitement chez le patient diabétique [122]. La valeur M est interprétée comme suit :

$0 \leq M \leq 18$: bon contrôle glycémique

$19 \leq M \leq 31$: contrôle satisfaisant

$M \geq 32$: mauvais contrôle glycémique.

Dans notre étude l'indice M était pathologique chez 95% des patients qui avaient un contrôle glycémique insuffisant.

Une étude publiée dans le « journal of Diabetes Science and Technology » intéressant 17 patients DT1 dont 10 hommes et 7 femmes âgés entre 19 et 61 ans qui ont bénéficié d'un monitoring de glucose en continu durant le sommeil pendant 4 nuits l'indice M calculé chez ces patients était d'une moyenne à 15.4 témoignant du bon contrôle glycémique [121].

Une étude de J. SCHLICHTK faite sur 20 patients diabétiques traités par insuline a trouvé une valeur M à 32 traduisant le mauvais contrôle glycémique chez la population étudiée [122].

Une étude réalisée par Inaba et Tsutsumi en 2017 intéressant 100 patients chez qui le contrôle glycémique était mauvais avec un indice M à 36.4 ± 17.7 [117].

7. J-Index :

L'indice J a été proposé par Wojcicki en 1995 comme paramètre permettant d'évaluer le contrôle glycémique. Il est connu pour être lié à la période pendant laquelle les niveaux de glucose varient dans la fourchette de glycémie visée (80–180 mg/dl). L'indice J est caractérisé par une grande sensibilité à la fois à la glycémie moyenne et à la VG [123]. De plus, parmi les paramètres de VG, l'index J peut être le paramètre le plus spécifique qui reflète à la fois l'hyperglycémie chronique et l'augmentation de l'excursion glycémique, et peut être le plus

approprié pour évaluer la variation de la glycémie chez les sujets atteints de DT1 dont les taux de glucose sont relativement stables [117].

Dans notre étude l'indice J était pathologique chez 85.1% des patients dont 8.8% avaient un mauvais contrôle glycémique et 76.3% n'avaient aucun contrôle.

Une étude réalisée par Inaba et Tsutsumi en 2017 intéressants 100 patients a trouvé une moyenne du J index à 46.4 ± 21.1 traduisant l'absence du contrôle glycémique chez la population [117].

Une étude faite en 2019 par N.Chakarova sur une population de 32 personnes en prédiabète trouve un indice J à 14.86 ± 2.95 contre un J index à 12.65 chez une population saine de 18 personnes témoignant du bon contrôle glycémique chez les personnes en prédiabète sauf que cela reste un peu élevé de celui chez une population normale [124].

Une étude publiée dans le « journal of Diabetes Science and Technology » intéressant 17 patients DT1 dont 10 hommes et 7 femmes âgés entre 19 et 61 ans qui ont bénéficié d'un monitoring de glucose en continu durant le sommeil pendant 4 nuits, la moyenne de l'indice J de cette population était à 35 indiquant le mauvais contrôle glycémique [121].

Une étude réalisée en 2016 par El -Laboudi et d'autres trouve un indice J à 52.72 chez une population de 448 diabétiques de type1 contre 14.30 chez une population de non diabétiques montrant l'intérêt de cet indice dans l'évaluation du contrôle glycémique [125].

8. Lability index :

L'indice de labilité (LI) est basé sur les changements de glucose dans le temps pour fournir une mesure de la labilité du glucose. La corrélation entre l'indice de labilité et l'évaluation clinique de la labilité est très étroite indiquant des problèmes graves d'hypoglycémie ou de labilité glycémique [126].

Dans notre étude le calcul du LI a trouvé une valeur pathologique chez 51.2% des patients.

Selon une étude faite en 2004 par Edmond et Shandro réalisée sur un échantillon de 100 patients diabétiques de type 1 et candidats pour une transplantation d'ilots pancréatiques une valeur du LI>433 indique une instabilité glycémique importante avec un risque hypoglycémique élevé. L'indice de labilité était à 223 chez un groupe contrôle contre une valeur à 497 chez le groupe de patients diabétiques témoignant de la relation entre le LI et l'instabilité glycémique [126].

Une étude réalisée en 2016 par El -Laboudi et d'autres trouve un indice de labilité 6.17 à chez une population de 448 diabétiques de type1 contre 0.40 chez une population de non diabétiques montrant l'intérêt de cet indice dans l'évaluation de l'instabilité glycémique [125].

Dans l'étude de Chakarova en 2019 une élévation significative de l'indice de labilité a été observée chez les patients en prédiabète par rapport aux patients non diabétique ou avec une tolérance normale au glucose [124].

9. Average Daily Risk Range (ADRR) :

C'est la somme des pics de risque quotidiens pour les hypo et hyperglycémie. L'ADRR est conçue pour être également sensible à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie, et il peut être calculé à partir des mesures de routine de l'ASG.il a été démontré que l'ADRR est sensible à l'instabilité glycémique de façon égale quel que soit le type de diabète (DT1 /DT2) [127].

L'ADRR est interprété comme suit :

- ADRR ≤ 20 : risque faible.
- $20 < \text{ADRR} < 40$: risque modéré.
- ADRR > 40 : risque élevé.

Dans notre étude l'ADRR était pathologique chez 100%des patients avec une moyenne à 33.05 traduisant la présence du risque modéré d'instabilité glycémique dans le sens de l'hyperglycémie et l'hypoglycémie à la fois.

Une étude de Kovatchev et Daniel Cox faite en 2006 intéressant 70 patients diabétiques, 20% de tous les sujets ont été classés à faible risque, 52 % ont été classés à risque modéré et 28% ont été classés à haut risque [127].

Dans l'étude de El -Laboudi en 2016 on trouve un ADRR à 33.35 chez une population de 448 diabétiques de type1 contre 0.40 chez une population de non diabétiques montrant l'intérêt de cet indice dans l'évaluation l'instabilité glycémique [125].

Dans une autre étude de Kovatchev faite en 2015 intéressant 1699 patients diabétiques, la moyenne de l'ADRR chez la population était à 28.9. On trouve 31% des sujets classés à faible risque, 47.7% à risque modéré et 21.3% classés à haut risque [14].

Il faudrait signaler que ces pourcentages sont expliqués par le statut initial des patients. Ainsi l'apport de chaque indice pour un patient déterminé sert à identifier le problème spécifique au-delà des plages horaires.

L'automatisation de ces mesures avec le développement de CGM annonce un développement prochain vers d'autres cibles glycémiques.

III. LIMITES DE NOTRE ETUDE :

Plusieurs limites sont à noter par rapport à cette étude :

- La détermination du MARD n'a pu être réalisée dans notre étude car premièrement les patients de notre étude utilisent différents appareils de mesure de glycémie capillaire rendant impossibles la comparaison entre les différents résultats. Deuxièmement, la calibration se faisait au moment où les signaux d'entrée (Valeur ISIG) étaient < à 20, rendant l'interprétation du MARD hasardeuse.
- La durée de port de l'holter glycémique n'est pas optimale pour mesurer de façon précise la VG, en effet Baghurst et al ont calculé une durée optimale de 12 jours [129].

- Une comparaison de l'air sous la courbe des différents indices est primordiale afin de déterminer les indices redondants et de préciser ceux les plus importants pour la pratique clinique. Ces mesures sont en cours et seront le sujet d'un autre sujet de mémoire.
- Afin de déterminer l'apport clinique exact de ces indices dans notre contexte, il est primordial de recruter des patients stables afin de comparer et identifier des valeurs seuils propres à notre population.

IV. NOS RECOMMANDATIONS

À l'issue de ce modeste travail nous recommandons de :

- Ne pas se baser seulement sur le taux de l'HbA1c pour le réajustement thérapeutique des patients diabétiques de type 1.
- Faire bénéficier nos patients de mesure par CGM rétrospectif au moins une fois par an.
- Améliorer l'accessibilité aux CGM.
- Encourager les diabétologues à utiliser les CGM.
- Inciter les décideurs à rembourser ou prendre en charge l'utilisation des CGM.
- Travailler sur d'autres modèles de mesures de VG afin de déterminer ceux les plus importants sur le plan pratique.



CONCLUSION



Grace à l'émergence et le développement des techniques de mesure continue de glycémies capillaires, plus que 30 mesures différentes de VG ont été décrits dans la littérature. Jusqu'à nos jours, seul le coefficient de variation est retenu par les experts comme étant l'index le plus pertinent et le plus facile à calculer. La disponibilité récente de ces techniques met le clinicien face à une quantité importante de données qu'il faudrait adapter au contexte clinique.

Notre challenge en tant que clinicien est d'investir dans ce nouveau domaine d'expertise qui conjugue les nouvelles technologies et le traitement de la data. L'identification des indices cliniquement importants est devenue plus facile d'où l'intérêt de ce travail. Les résultats sont encourageants vis-à-vis de la possibilité et la faisabilité de calcul en pratique de ces différents indices chez une population de diabétiques de type 1 instable.

ANNEXES

Annexes :

Fiche d'exploitation

❖ Identité :

- Nom : Prénom :
- N° du dossier : N° d'ordre du patient :
- Lieu de résidence :
- Tél du patient (ou parents) :

❖ Epidémiologie :

- Âge du patient :
- Sexe : ☐ M ☐ F
- Origine : ☐ U ☐ R
- Scolarité : ☐ Non ☐ Oui Le niveau :
- Poids : taille : IMC :
- Profession du patient (ou parents):
- Niveau socio-économique :
☐ Bas (inf à 3500DH) ☐ Moyen (3500DH à 5308DH) ☐ Élevé (sup à 5308DH)
- Couverture sociale : ☐ Non ☐ Oui
☐ Ramed ☐ Mutuelle

❖ Antécédents :

- **Personnels :**
 - Endocrinopathie : ☐ non ☐ oui
 - Maladies auto immunes : ☐ non ☐ oui
 - Prise médicamenteuse : ☐ non ☐ oui
 - ATCDs toxico-allergiques : ☐ non ☐ oui
- **Familiaux :**
 - ATCDs de diabète type 2 : ☐ Non ☐ Oui Lien de parenté.....
 - ATCDs de diabète type 1 : ☐ Non ☐ Oui Lien de parenté.....
 - ATCDs d'autres maladies auto-immunes :
☐ Non : ☐ Oui : Type : Lien de parenté

❖ Histoire du diabète :

- Age de découverte :
- Ancienneté du diabète :
- Phase de la lune de miel: ☐ non ☐ oui
Délaï après le diagnostic de diabète : Durée :
- Mode de révélation :

- **Progressif** : SD cardinal ☐
Infections à répétition ☐
Enurésie Il aire ☐
- **Aigu** : Cétose simple ☐
Céto-acidose ☐
- **Fortuite** :
- Complications microangiopathiques : ☐non ☐oui.....
 - Complications macroangiopathiques : ☐non ☐oui
 - Bilan récent du patient :
- GAJ : /HbA1c :
- Urée : Créatinine :
- DFG :/
- Microalbuminurie/24h :ou Microalbuminurie/Créatininurie :
- Cortisol 8h :
- TSH :
- Anticorps : Anti GAD :
 - Anti IA2 :
 - Anti Znt8 :
 - Anti Ilôts de Langerhans
 - Peptide C :
- ❖ **Traitement** :
- **Insuline** :
- Type d'insuline :
- ☐Analogue d'insuline : ☐Insuline humaine : ☐Les deux types :
- Type du schéma d'insuline :
- ☐Basale bolus ☐2 Premix ☐3 Premix
- 2 Premix et une rapide à midi ☐Pompe à insuline
- Dose d'insuline : U/kg/j
- Fraction rapide : U/kg/j
- Fraction lente : U/kg/j
- Observance du traitement : interruption de l'insuline au cours des 12 derniers mois
- ☐Non : ☐Oui : Nombre de fois :
- Formation en insulinothérapie fonctionnelle : ☐Non ☐Oui
- **Autre traitement** : ☐non ☐oui
 - **Suivi des recommandations diététiques** :
- ☐Strict ☐Partiel ☐Rare
- **Activité physique** :
- Régulière ☐ Type : ☐Irrégulière ☐Aucune

❖ **Suivi et surveillance :**

- Nombre de prise de glycémie capillaire par jour :
- Rythme des visites médicales :
 - ☐ Tous les 3 mois : ☐ Tous le 6 mois
 - ☐ De façon irrégulière ☐ Durée d'arrêt des visites médicales :
- Connaissance des objectifs glycémiques préprandiaux / au réveil (0.80–1.30g/l) :
 - ☐ Bonne ☐ Mauvaise
- Connaissance des objectifs glycémiques postprandiaux (<1.80g/l) :
 - ☐ Bonne ☐ Mauvaise
- Rythme de réalisation de l'HbA1c
 - ☐ Tous les 3 mois ☐ Tous les 6 mois ☐ De façon irrégulière ☐ Jamais
- Connaissance des objectifs d'hémoglobine glyquée :
 - ☐ Bonne ☐ Mauvaise
- Complications :
- Antécédents d'hypoglycémie : ☐ Non ☐ Oui
- Nombre d'hypoglycémie par semaine :
- Nombre d'hypoglycémie nocturne par semaine :
 - **Type :** ☐ Ressenties ☐ Non ressenties
 - ☐ Modérées ☐ Sévères
 - Fréquence : Horaire :
- **Facteurs déclenchant :**
 - ☐ Ration glucidique faible ☐ Exercice physique ☐ Surdosage en insuline
- Antécédents de cétoacidose : ☐ Non ☐ Oui Nombre :
- Facteurs déclenchant : ☐ Infection ☐ Arrêt du traitement
- ☐ Corticothérapie ☐ Autres
- Lipodystrophie : ☐ non ☐ oui
- Dépistage des complications dégénératives
 - ☐ Non ☐ Oui Complications dépistées
 - Résultats.....
 - PEC.....

❖ **La mesure continue du glucose interstitiel (CGM) :**

- La date de mise du dispositif (iPro2) :
- Durée d'utilisation :
- Temps passé dans la plage des objectifs :
 - o < 0,7 g/l :
 - o 0,7 – 1,80 g/l :
 - o > 1,80 g/l

- Indices de la variabilité glycémique :

- DS :
- CV :
- MAGE :
- MODD :
- LBGI :
- HBGI :
- M Value :
- LI :
- J Index :
- ADRR :

RÉSUMÉS

Résumé :

Introduction : La variabilité glycémique (VG) est considérée comme un facteur prédictif de complications diabétiques indépendamment de l'HbA1c, il existe plusieurs indices pour mesurer cette variabilité à court terme (intra/inter journalière) et à long terme. L'objectif de notre travail était d'explorer initialement la possibilité de mesure de ces différents indices de VG chez des patients diabétiques de type 1 suivis au sein du Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques à l'HMA à l'aide des données de CGM IPro2.

Méthode et matériel : C'est une étude rétrospective transversale et descriptive ayant porté sur 84 patients diabétiques de type 1, suivis en consultation ou ayant été hospitalisés au sein du Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période s'étalant entre 2014 et 2020.

Résultats : L'âge moyen de notre population était de 25,40 ans, avec des extrêmes allant de 9 à 63 ans. On note une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,70. L'ancienneté du diabète était en moyenne de 8,55 ans (extrêmes allant de 3 mois à 28 ans), compliqué de rétinopathie diabétique dans 15,5% des cas et de néphropathie diabétique dans 3,6% des cas. La majorité des cas (72,6%) avaient des antécédents d'hypoglycémie, et 57,1% avaient des antécédents de cétoacidose. Un schéma basal-bolus d'insulinothérapie était choisi chez 88,1% des cas. Un respect strict des recommandations diététiques a été déclaré par 52,4% des patients. Leur dernière HbA1c avant le CGM était en moyenne de $9,34 \pm 2,16\%$ avec des extrêmes allant de 5% à 18%.

L'analyse de l'ensemble des enregistrements par CGM (durée moyenne d'enregistrement : 7,45 jours) avait permis d'objectiver une glycémie moyenne de 175,20 mg/dl avec une HbA1c estimée de 7,71%. Les déviations standards étaient inférieures à 50% de la glycémie moyenne chez 78,6% des cas. Le CV était $>36\%$ chez 73,53% des cas témoignant d'un diabète instable. Les 4 paramètres des objectifs glycémiques n'ont été atteints par aucun de nos patients. Vingt-sept virgule quatre pour cent des patients ont présenté des antécédents d'hypoglycémies nocturnes.

Le calcul des différents indices de VG a permis de mettre en évidence le profil de particulier des patients qu'on suit. Les indices ont été pathologiques chez :

- 51,2% des patients pour le LI
- 80,81% des patients pour le LBG1
- 82% des patients pour le HBGI
- 88.6% des patients pour le MAGE
- 23.4%des patients pour le MODD
- 85,1% des patients pour le J index
- 100% des patients pour l'ADDR
- 95% des patients pour la M Value

Conclusion :A l'issue de notre étude l'apport des indices de VG parait considérable en matière d'évaluation de l'instabilité glycémique et de prévention des hypoglycémies et des hyperglycémie. Parlant aussi de la place de la CGM dans la gestion du DT1 en permettant l'ajustement thérapeutique et l'amélioration de l'équilibre métabolique.

Abstract:

Introduction: Glycemic variability (GV) is considered a predictive factor of diabetic complications independently of HbA1c, there are several indices to measure this variability in the short term (intra/inter day) and long term. The objective of our work was to initially explore the possibility of measuring these different indices of glycemic variability in type 1 diabetic patients followed in the Endocrinology Diabetology and Metabolic Diseases Service at HMA using CGM IPro2 data.

Method and Material: This is a retrospective descriptive and analytical study that included 84 type 1 diabetic patients, followed in consultation or having been hospitalized within the Service of Endocrinology Diabetology and Metabolic Diseases at the Military Hospital Avicenne of Marrakech over a period spanning between 2014 and 2020.

Results: The mean age of our population was 25.40 years, with extremes ranging from 9 to 63 years. There was a male predominance with a sex ratio of 1.70. The average age of diabetes was 8.55 years (extremes ranging from 3 months to 28 years), complicated by diabetic retinopathy in 15.5% of cases and diabetic nephropathy in 3.6% of cases. The majority of cases (72.6%) had a history of hypoglycemia, and 57.1% had a history of ketoacidosis. A basal-bolus insulin therapy regimen was chosen in 88.1% of the cases. Strict adherence to dietary recommendations was reported by 52.4% of the patients. Their last HbA1c before the CGM was on average $9.34 \pm 2.16\%$ with extremes ranging from 5% to 18%.

Analysis of all CGM recordings (mean recording time: 7.45 days) showed a mean blood glucose level of 175.20 mg/dl with an estimated HbA1c of 7.71%. Standard deviations were less than 50% of the mean blood glucose in 78.6% of cases. The coefficient of variation was instable ($>36\%$) in 73.53% of cases. The 4 parameters of the glycemic objectives were not reached by any of our patients. 27.4% of the patients had a history of nocturnal hypoglycemia.

The calculation of the different indices of glycemic variability made it possible to highlight the profile of the patients we followed. The indices were pathological in:

- LI: 51.2% of patients
- LBGI: 80.81% of patients
- HBGI: 82% of patients
- MAGE: 88.6% of patients
- MODD: 23.4% of patients
- J index: 85.1% of patients
- ADDR: 100% of patients
- M Value: 95% of patients

Conclusion: At the end of our study, the contribution of glycemic variability indices seems considerable in terms of evaluation of glycemic instability and prevention of hypoglycemia and hyperglycemia. Also speaking of the place of CGM in the management of T1DM by allowing therapeutic adjustment and improvement of metabolic balance.

ملخص

مقدمة: يعتبر التباين في نسبة السكر في الدم مؤشرا على مضاعفات مرض السكري بشكل مستقل عن الهيموجلوبين السكري، وهناك العديد من المؤشرات لقياس هذا التباين على المدى القصير (داخل / بين اليوم) وعلى المدى الطويل.

كان الهدف من عملنا في البداية هو استكشاف إمكانية قياس هذه المؤشرات المختلفة للتباين في نسبة السكر في الدم لدى مرضى السكري من النوع الأول المتبع في قسم الغدد والسكري والأمراض الاستقلابية في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش.

الطريقة والمواد: إنها دراسة وصفية استرجاعية شملت 84 مريضاً بمرض السكري من النوع 1، متابعون في الاستشارة أو تم استشفائهم بالمستشفى في قسم الغدد والسكري والأمراض الاستقلابية في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش طول الفترة الممتدة بين 2014 و 2020.

نتائج: كان متوسط عمر مرضانا 25.40 عاماً، وتراوح أعمارهم بين 9 و 63 عاماً. مع هيمنة للذكور بنسبة 1.70. كانت اقدمية مرض السكري في المتوسط 8.55 سنة (من 3 أشهر إلى 28 سنة)، بالنسبة للمضاعفات تمثل أمراض الشبكية والعيون 15.5٪ من الحالات وأمراض الكلى 3.6٪ من الحالات. غالبية الحالات (72.6٪) كان لديها سوابق انخفاض نسبة السكر في الدم، و 57.1٪ لديهم سوابق لداء الحمض الكيتوني. تم اختيار العلاج بالأنسولين حسب النمط القاعدي-الجرعي في 88.1٪ من الحالات. وأعلن الالتزام بالإجراءات الصحية والغذائية من قبل 52.4٪ من المرضى. آخر قياس للهيموجلوبين السكري كان في المتوسط 9.34

أتاح تحليل جميع التسجيلات عن طريق القياس الدائم للجلوكوز (متوسط وقت التسجيل: 7.45 يوماً) تحديد متوسط مستوى السكر في الدم بمقدار 175.20 مج/ديسيلتر مع تقدير متوسط الهيموجلوبين السكري بنسبة 7.71٪. كانت الانحرافات المعيارية أقل من 50٪ من متوسط نسبة السكر في الدم في 78.6٪ من الحالات. كان

معامل الاختلاف غير مستقر ($<36\%$) في 73.53% من الحالات. لم يتم تلبية المعايير الأربعة لأهداف نسبة السكر في الدم من قبل أي من مرضانا. 27.4% من المرضى كان لديهم سوابق من نقص سكر الدم الليلي.

أتاح حساب مؤشرات التباين الجليسمي المختلفة إبراز السمات المحددة للمرضى الذين نتابعهم. وقد كانت العلامات مرضية في :

- LI : $51,2\%$ من الحالات
- LBGi : $80,81\%$ من الحالات
- HBGI : 82% من الحالات
- MAGE : 88.6% من الحالات
- MODD : 23.4% من الحالات
- J index : $85,1\%$ من الحالات
- ADDR : 100% من الحالات
- M Value : 95% من الحالات

استنتاج: في نهاية دراستنا، يبدو أن مساهمة مؤشرات التباين في نسبة السكر في الدم كبيرة من حيث تقييم عدم استقرار نسبة السكر في الدم والوقاية من انخفاض وارتفاع السكر في الدم. نتحدث أيضاً عن دور المراقبة المستمرة للسكر في إدارة مرض السكري من النوع الأول من خلال السماح بالتكيف العلاجي وتحسين التوازن الاستقلابي.

BIBLIOGRAPHIE

1. **George S EisenBarth.**
Type 1 diabetes mellitus : a chronic autoimmune disease. New England journal of medicine 314 (21),1360–1368, 1986
2. **S Nejentsev M Sjoroos T Soukka et al.**
Population based genetic screening for the estimation of type 1 diabetes mellitus risk in finland , diabetic medecine 16 (12) 985–992, 1999.
3. **The environmental determinants of diabetes in the young, TEDDY Study Group, pediatri diabetes. 2007 oct.**
4. **DCCT research group : the effect of intensive treatment of diabetes on the developement and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N. Engl.Med.1993 ;329 : 977–986.**
5. **Fei ZHENG, Manon JALBERT, Florence FORBES, Stéphane BONNET et all ;**
Caractérisation de la variabilité glycémique journalière chez le patient avec diabète de type 1 ; congrès annuel Marseille 2019.
6. **Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. For debate.**
Glucose variability and diabetes complication risk: we need to know the answer. Diabet Med. 2010;27(8):868–871.
7. **Monnier L, Colette C.**
Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care. 2008;31(suppl 2): S150–S154.
8. **Pr Fabrice Bonnet ;**
La variabilité glycémique Quel impact sur le risque cardiovasculaire ?; Diabète & Obésité • Mai 2011 • vol. 6 • numéro 49.
9. **Patrick Mordel ;**
Variabilité glycémique: exploration in vitro des fonctions cellulaires et mitochondriales sur la lignée de cardiomyocytes HL-1. Thèse soutenue en 2017 à Normandie université.
10. **www.medtronicdiabetes.com, 2021**
11. **International Hypoglycemia Study Group.**
Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. Diabetes Care. 2017;40:155–157.

12. **Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.**
International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. doi:10.2337/dc17-1600.
13. **Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al.**
Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi:10.2337/dci19-0028.
14. **Kovatchev B, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Inzucchi SE.**
Sensitivity of traditional and risk-based glycemic variability measures to the effect of glucose-lowering treatment in Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1227–1235.
15. **McCall AL, Cox DJ, Brodows R, Crean J, Johns D, Kovatchev B.**
Reduced daily risk of glycemic variability: comparison of exenatide with insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 339–344.
16. **« Clark LC Jr, Lyons C.**
Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1962; 102:29–45. »
17. **Levy-Marchal C, Fagot-Campagna C, Daniel M: surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. In.:institut de veille sanitaire; 2007.**
18. **IDF Diabetes Atlas 2019.**
[consulté le 20-aout-2020] Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
19. **F. Andreelli et J. Girard.**
Régulation de l'homéostasie glucidique, *Traité de Diabétologie* (tome 1), chapter (2), Métabolisme énergétique et physiologie, In Grimaldi;2009:22–40
20. **ANNIE LÉGARÉ ; CHANGEMENT DES PROPRIÉTÉS DES RÉCEPTEURS HÉPATIQUES DU GLUCAGON INDUIT PAR L'ENTRAÎNEMENT EN ENDURANCE ; MÉMOIRE PRÉSENTÉ À L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES.**
21. **Roder, Pia V., WU, Bingbing, LIU, Yixian et al.**
Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental and Molecular Medicine* 2016;(48): 1–19

22. **Niijima, Akira**
"Les mécanismes nerveux de la régulation de la glycémie." Archives internationales de physiologie et de biochimie 1989;97(4):A37-A49.
23. **Marchand, L. et Thivolet, C.**
Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC Endocrinol 2016;13(4):1-12
24. **Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Pociot F et al.**
Type 1 diabetes – Evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. Diabetes. 2005;54(10):2995-3001
25. **Atkinson, Mark A., and Noel K. Maclaren.**
The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994 : 331 : 1428-1436.
26. **Dubois-Laforgue D.**
Progrès physiopathologique dans le diabète de type 1; la revue du praticien 2010 ; 60 : 166.
27. **Owens DR, Zinman B, Bolli GB.**
Insulins today and beyond. Lancet 2001;358:739-746.
28. **Bangstad, Hans-Jacob, Danne, Thomas, Deeb, Larry, et al.**
Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009 : 10 (Suppl 12): 82-99.
29. **H.Haarh, T.Heise.**
A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2014 ;53(9) :787-800
30. **Mohn, A., Kavan, C., Bourcelot, E., et al.**
Insulinothérapie fonctionnelle: un modèle d'approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1. Médecine des maladies Métaboliques 2012;6(6):469-476.
31. **Katherine Desjardins,**
Hypoglycémie nocturne et habitudes alimentaires en soirée chez l'adulte atteint de diabète de type 1. Mémoire présentée à la faculté de Médecine, département de nutrition, Université de Montréal 2013.

32. **Smart, C., Aslander-van Vliet, E., & Waldron, S.**
Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 (Suppl 12):100–17.
33. **American Diabetes Association.**
Nutrition Recommendations and Intervention for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30: 48–65 .
34. **SWIFT PGF.**
Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 ;10(Suppl 12): 51–7.
35. **Guilmin-Crépon, S., and N. Tubiana-Rufi.**
L'autosurveillance glycémique chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1. *Médecine des maladies métaboliques* 2010;4: S12–S19.
36. **Wolfsdorf , Joseph I, Craig, Maria E, Allgrove, Jeremy et al.**
ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl12) :118–33.
37. **<https://www.em-consulte.com/article/60790/cetoacidose-diabetique>.**
38. **Bouhours-Nouet, N., and R. Coutant.**
Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie* 2005;2(3):220–242.
39. **Clements R, Vourganti B.**
Fatal diabetic Ketoacidosis: major causes and approaches to their prevention. *Diabetes care* 1978; 1:314–25.
40. **Blicklé, J.-F.**
Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique). *Diabétologie* 2e édition. Paris : Elsevier Masson, 2014, p 303–311.
41. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM) ; Item 233C : Complications dégénératives et métaboliques du diabète, 2010–2011.**
42. **FMPMC-PS-Endocrinologie ; chapitre 23 : complications chroniques du diabète sucré (232).** (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.1.3.html>).

43. **Brian C Callaghan ,Hsinlin T Cheng , Catherin L Stables et all ;**
Diabetic neuropathy : clinical manifestations and current treatments, the lancet NEUROLOGY 11 (6) 521–534,2012.
44. **Rodica pop–busui , Andrew JM boulton , Eva L Feldman , Dan Ziegler et all ,**
Biabeticneuropathy : a position statement by the american diabetes association ; diabetes care 40 (1) 136–154 2017
45. **Maria nordwall , M abrahamsson , M Dhir , J Ludvigsson et all ;**
Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes , on the development of severe retinopathy and nephropathy : the VISS Study , diabetes care 38 (2) 308–315 , 2015.
46. **MarjarittaTaskinen , Jan Boren ;**
New insights into the pathology of dyslipidemia in type 2 diabetes ; atherosclerosis 239 (2) 483–495 , 2015.
47. **Kannel and McGee ;**
Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease : the framingham study ; diabetes cae 2 (2) 120–126 ,1979.
48. **E Cosson, M Guimfack , J Paries , F Paycha et all ;**
Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular evets ; diabetes and metabolism 29 (5) 470–476 , 2003
49. **M J Stevens , H Schmid , R Pop busui et all ;**
Sympathic dysfunction in type 1 diabetes : association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction ; journal of the american college of cardiology 44 (12) 2368–2374 ,2004.
50. **Takayuki Miki, S Yuda, H Kouzu, T Miura ;**
Diabetic cardiomyopathy : pathophysiology and clinical features ; heart failure reviews 10 (2) , 149–166 ,2013.
51. **The emerging risk factors collaboration ;**
Biabetesmellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease : a collaboration meta–analysis of 102 prospective studies ; the lancet 375 (9733) 2215–2222 , 2010.
52. **C benerjee, Y P moon , M C Paik and all ;**
Duration of diabetes and risk of ischemic stroke : the northern Manhattan study ;stroke 43 (5) 1212–1217 , 2012.

53. **E Selvin , S Marinopoulos , G Berkenblit and all ;**
Meta-analysis : glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus ;
annals of internal medicine 141 (6) ,421-431 , 2004.
54. **Omar LaraquiHossini²TarikGhailan¹NadiaManar¹FrédéricDeschamps et all ;**
Impact du diabète sur la qualité de vie et l'activité professionnelle ;Archives des Maladies
Professionnelles et de l'Environnement,Volume 81 issu 5, Octobre 2020, Page 536.
55. **Jean-Pierre Riveline , Hélène Hanaire ;**
Service d'Endocrinologie et de Diabétologie, Hôpital Lariboisière ; Service de diabétologie,
maladies métaboliques, nutrition, CHU de Toulouse ; Instabilité glycémique : démarche
diagnostique et thérapeutique ; MCED n°86 – Janvier 2017
56. **Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ.**
Glycemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring
compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomized controlled
trials using individual patient data. BMJ 2011; 343:d3805.
57. **HAS.**
Bon usage des technologies de santé, L'autosurveillance glycémique dans le diabète de
type2: une utilisation très ciblée. Avril 2011 : 1-2.
58. **Mériot C.**
L'autocontrôle glycémique en pratique. Actualités pharmaceutiques. 2008, 478: 16-26.
59. **M. RAHHOU El Hassan ;**
L'autosurveillance glycémique des patients diabétiques : des méthodes conventionnelles
vers des alternatives non invasives ; THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE 2016.
60. **Guilmin-Crépon S., Tubiana-Rufi N.**
L'autosurveillance glycémique chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1.
Médecine des maladies Métaboliques. 2010, 4, (Suppl. 1) : S12-S19.
61. **Hanaire H.**
Autosurveillance glycémique et insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1.
Médecine de maladies métaboliques. 2010, 4, (Suppl. 1) : S7-S11.

62. **Slama G.**
Influence du contrôle glycémique du diabétique de type 2 sur les complications cardiovasculaires : une apparente contradiction. Médecine des maladies Métaboliques. 2009, 3, 5: 527–533.
63. **Reach G.**
L'observance à la pratique de l'autosurveillance glycémique. Médecine des maladies Métaboliques. 2010, 4, (Suppl. 1) : S36–S40.
64. **Fédération Internationale du Diabète.**
Autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 non traité par l'insuline. FID, Bruxelles 2009 : 1–44.
65. **Guerci B.**
Enregistrement de la glycémie en continu : quelles retombées ? Ann Endocrinol. 2004, 65, (Suppl.1) : S59–S67.
66. **« Clark LC Jr, Lyons C.**
Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. Ann N Y Acad Sci 1962; 102:29–45. »
67. **Shichiri M, Yamasaki Y, Kawamorir et Al.**
Wearable artificial pancreas with needle-type glucose sensor. Lancet, 1982, 2: 1129–1131 ».
68. **Girardin, C.M.; Huot, C.; Gonthier, M.; Delvin, E.**
Continuous glucose monitoring: A review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes. Clin.Biochem. 2009, 42, 136–142. »
69. **Skyler J.**
Continuous monitoring – an overview of its development. Diabetes Technol Ther. 2009, 11, (suppl. 1) : S5–S10.
70. **Poscia A, Mascini M, Moscone D, et al.**
A microdialysis technique for continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients (part 1). BiosensBioelectron 2003;18:891–8.
71. **BODE, Bruce, GROSS, Kenneth, RIKALO, Nancy, et al.**
Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. Diabetes technology & therapeutics, 2004, vol. 6, no 2, p. 105–113.

72. **ALEPPO, Grazia, LAFFEL, Lori M., AHMANN, Andrew J., et al.**
A practical approach to using trend arrows on the Dexcom G5 CGM system for the management of adults with diabetes. Journal of the Endocrine Society, 2017, vol. 1, no 12, p. 1445–1460.
73. **Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S.**
The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther 2015;17:787–94
74. **Dexcom Inc..**
FDA authorizes marketing of the new Dexcom G6 CGM eliminating the need for fingerstick blood testing for people with diabetes. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.dexcom.com/news/fda-authorizes-dexcom-g6>.
75. **Diabète 66 ; zoom sur le nouveau dispositif Freestyle Libre 2 : quels bénéfices par rapport au Freestyle libre 1 ? (2019).**
76. **Freestyle Libre 3: the world's smallest and thinnest monitor; by Nick Bozzelli-Levine; 2020.**
77. **Block, Jennifer M**
Continuous glucose monitoring: changing diabetes behavior in real time and retrospectively. J Diabetes Sci Technol. 2008 : 2 :484–9.
78. **Hoss, U.; Budiman, E.S.**
Factory-calibrated continuous glucose sensors: The science behind the technology. Diabetes Technol. Ther. 2017;19:S44–S50
79. **Szadkowska, Agnieszka, Gawrecki, Andrzej, Michalak, Arkadiusz, et al.**
Flash glucose measurements in children with type 1 diabetes in real-life settings: to trust or not to trust? Diabetes technology & therapeutics 2018;20(1): 17–24.
80. **MANCINI, Giulia, BERIOLI, Maria Giulia, SANTI, Elisa, et al.**
FLASH glucose monitoring: a review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. Nutrients, 2018, vol. 10, no 8, p. 992. »
81. **BLOCK JM.**
Continuous glucose monitoring: changing diabetes behavior in real time and retrospectively. J Diabetes Sci Technol. 2008 : 2 :484–9. »

82. **Coulon, Anne-Laure.**
Mesure continue du glucose: ce système a-t-il répondu aux attentes du patient dans la prise en charge de son diabète.?(2012): 65. »
83. **Genay S., Fulcrand J., Décaudin B.**
Pompes à insuline et capteurs de glucose interstitiel. Le moniteur Hospitalier. 2012, 243: 25-35.
84. **Girardin, C.M.; Huot, C.; Gonthier, M.; Delvin, E.**
Continuous glucose monitoring: A review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes. Clin.Biochem. 2009, 42, 136-142. »
85. **RADERMECKER, Régis, Jean-Louis Sélam, and André SCHEEN.**
Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. Revue Médicale Suisse 61 (2003): 140-1545. »
86. **Aussedat, B.; Dupire-Angel, M.; Gifford, R.; Klein, J.C.; Wilson, G.S.; Reach, G.**
Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.2000, 278, E716-E728. »
87. **VAZEOU A.**
Continuous blood glucose monitoring in diabetes treatment. DiabetesRes Clin Pract. 2011 : 93 (Suppl 1) : S125-130
88. **HANAIRE, H., ATLAN, C., BENHAMOU, P.-Y., et al.**
Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose: position d'experts français. Médecine des maladies métaboliques, 2017, vol. 11, no 4, p. S1-S37.
89. **Vivian A. Fonseca et al.**
Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology, EndocrPract. 2016;22 (No. 8).
90. **American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline:**
The Use of Advanced Technology in the Management of Persons with Diabetes Mellitus; endocrine practice 27 (2021) 505-537.
91. **American Diabetes Association. 6.**
Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S55-S64. »

92. **Anne L. Peters (chair), Andrew J. Ahmann, Tadej Battelino, Alison Evert, Irl B. Hirsch, M. Hassan Murad, William E. Winter, Howard Wolpert.**
Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. September 2016.
93. **Mazze R. S., et al. (2001).**
Chapitre 3: caractérisations de métabolisme du glucose. Dans Mazze R. S., Strock titrée, et al (eds). Mise en scène Gestion du diabète. 3e éd. Wiley-Blackwell, Oxford
94. **Timothy C. Dunn, Crouther Nathan.**
L'évaluation de la variance du profil ambulatoire de la glycémie sur 3 à 30 jours de surveillance continue du glucose. 46e Association européenne pour l'étude du diabète réunion annuelle, Stockholm. September 2010.
95. **Richard M. Bergenstal et al.**
Recommandations pour Standardisation glucose de rapports et analyse pour optimiser la prise de décision clinique dans le diabète: Le profil de glucose Ambulatoire (AGP). TECHNOLOGIE DE DIABÈTE THERAPEUTICS Volume 15, Numéro 3, 2013
96. **A. Wojtuszczyński,**
Diabète de type 1 instable, chapitre 42, 2017
97. **Monnier L, Colette C, Owens D.**
The glycemic triumvirate and diabetic complications: Is the whole greater than the sum of its component parts. Diabetes Res Clin Pract 2012 ;95:303-11.
98. **Forbes JM, Fotheringham AK.**
Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. Diabetologia 2017 ;60:2129-38.
99. **Scheen AJ, Lefebvre PJ.**
Le diabète instable: définition, causes et conséquences. in: Journées de diabé-tologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flam-marion Médecine-Sciences, 1995; 229-41.
100. **RADERMECKER, Régis.**
L'instabilité glycémique du diabète de type 1 et ses modalités de mesure. Patient Care: Revue de l'Omnipraticien et de l'Interniste, 2006, p. 21-26.

101. **GUERCI, B.**
La variabilité glycémique asymptomatique: comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique? Diabetes&Metabolism, 2003, vol. 29, no 2, p. 179–188.
102. **MONNIER, L., COLETTE, C., et OWENS, D. R.**
La variabilité glycémique: l'évaluation de son impact passe par des index de mesure et des recommandations simples. Médecine des Maladies Métaboliques, 2018, vol. 12, no 3, p. 268–278.
103. **Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al.**
Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. Diabetes Care 2017 ;40:832–8.
104. **MAIA, Frederico FR et ARAÚJO, Levimar R.**
Efficacy of continuous glucose monitoring system to detect unrecognized hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes.ArquivosBrasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2005, vol. 49, no 4, p. 569–574
105. **BECK RW, HIRSCH IB, LAFFEL L, TAMBORLANE WV, BODE BW, BUCKINGHAM B, et al.**
The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes.Diabetes Care. 2009 : 32 :1378–83
106. **Sola-Gazagnes A., Riveline J.P.**
La mesure continue du glucose : présent et avenir. Mesure continue du glucose au long cours en 2012. Médecine des maladies Métaboliques. 2012, 6, 6: 484–489
107. **Dr.Houari Hind ;**
Mémoire : APPORT DU HOLTER GLYCEMIQUE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE ; FES 2019.
108. **Kovatchev, B.P., Cox, D.J., Gonder-Frederick, L.A., Young-Hyman, D., Schlundt, D., and Clarke, W. (1998).**
Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. Diabetes Care 21, 1870–1875.
109. **Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2016).**
Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 39, 502–510.
110. **Service FJ, Nelson RL.**
Characteristics of glycemic stability. Diabetes Care, 1980, 3, 58–62

111. **S. Lablanche, S. Borot.**
Prise en charge du patient porteur d'un diabète de type 1 instable. Médecine des maladies Métaboliques – Juin 2016 – Vol. 10 – N°4.
112. **David Rodbard,**
Interpretation of Continuous Glucose Monitoring Data: Glycemic Variability and Quality of Glycemic Control, Diabetes Technol Ther 2009;11(Suppl 1):S-55-S-67.
113. **Suresh Rama Chandran, Wei Lin Tay, Weng Kit Lye, Lee Ling Limet all ;**
Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes ; DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS Volume 20, Number 5, 2018
114. **Hongxia Liu† ,Daizhi Yang†, HongrongDeng†,et all ;**
Impacts of glycemic variability on the relationship between glucose management indicator from iPro™2 and laboratory hemoglobin A1c in adult patients with type 1 diabetes mellitus ; The Adv Endocrinol Metab 2020, Vol. 11: 1-9.
115. **HAL ;**
Analyse des scores de variabilité glycémique dans une population de patients diabétiques de type 1 avant et après transplantation d'ilots pancréatiques et apport dans le diagnostic de succès de greffe ; thèse soutenue à l'université Grenoble en 2019 par Manon Jalbert.
116. **B Guerci ;**
La variabilité glycémique asymptomatique : comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique ? Diabetes Metab 2003,29,179-88 .
117. **Yuiko Inaba, Chiharu Tsutsumi, Fumitaka Haseda et all ;**
Impact of glycemic variability on the levels of endothelial progenitor cells in patients with type 1 diabetes ; The Japan Diabetes Society 2017.
118. **Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, et al.**
Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79, 1659-62.
119. **kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS, Straume M, Gonder-Frederick L, Clarke WL :**
Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85, 4287-92.

120. **Kovatchev BP.**
Metrics for glycaemic control – from HbA1c to continuous glucose monitoring. Nat Rev Endocr 2017 ;13:425–36.

121. **Stephanie FeudjioFeupe, M.S Patrick F. Frias et all ;**
Nocturnal Continuous Glucose and Sleep Stage Data in Adults with Type 1 Diabetes in Real-World Conditions ; Journal of Diabetes Science and Technology Volume 7, Issue 5, September 2013 © Diabetes Technology Society.

122. **J. SCHLICHTKRULL, O. MUNCK and M. JERSILD ;**
The M-Value, an Index of Blood-sugar Control in Diabetics ; Acta Medica Scandinavica. Vol. 177, fasc. 1, 1965 Hvidere Hospital and Novo Terapeutisk Laboratorium A/S, Copenhagen, Denmark.

123. **Wojcicki JM. “J”-index.**
A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. HormMetab Res. 1995;27:41–2.

124. **Nevena Chakarova ,Rumyana Dimova ;**
Assessment of glucose variability in subjects with prediabetes ; Diabetes Research and Clinical Practice 151 ,2019 ; 56–64.

125. **Ahmed H. El-Laboudi, F. Godsland et all ;**
Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring; DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS Volume 18, Number 12, 2016.

126. **Edmond A. Ryan,TamiShandro et all ;**
Assessment of the Severity of Hypoglycemia and Glycemic Lability in Type 1 Diabetic Subjects Undergoing Islet Transplantation; DIABETES, VOL. 53, APRIL 2004.

127. **P.Kovatchev,EricOtto,D.Cox ;**
Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes; DIABETES CARE, VOLUME 29, NUMBER 11, NOVEMBER 2006.

128. **Baghurst PA, Rodbard D, Cameron FJ.**
The minimum frequency of glucose measurements from which glycemic variation can be consistently assessed. J Diabetes Sci Technol. 2010;4(6):1382–1385.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يُشينها تجاه الله

ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

أطروحة رقم 197

سنة 2021

تقييم التباين في نسبة السكر في الدم بواسطة المراقبة المستمرة
للكليكويز لدى مرضى داء السكري من النوع 1 : تجربة مصلحة
أمراض الغدد بالمستشفى العسكري ابن سينا- مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/11/12
من طرف

السيدة سكيبة لحسيك

المزودة في 1995/01/22

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

داء السكري من النوع 1 - التباين في نسبة السكر - المراقبة المستمرة للكليكويز

اللجنة

الرئيس

ن. الأنصاري

السيدة

أستاذة في طب أمراض الغدد و الأمراض الاستقلابية

المشرف

ه. بايزري

السيد

أستاذ في طب أمراض الغدد و الأمراض الاستقلابية

غ. المغاري طبيب

السيدة

أستاذة في طب أمراض الغدد و الأمراض الاستقلابية

ص. الشلاق

السيدة

أستاذة في علم الكيمياء والكيمياء الحيوية

الحكام