



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 035

PLACE DE L'HEMOGLOBINE A1C ESTIMEE DANS LE SUIVI DU DIABETE DE TYPE 1

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame BENDARKAWI Yasmine

Née le 25 septembre 1998 à Casablanca

Pharmacienne Interne au CHU Ibn Sina

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Hémoglobine A1C estimée– Diabète type 1 – Continuous glucose monitoring–
Suivi biochimique.

Membres du Jury :

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Madame Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie

Madame Samira EL MACHTANI IDRISSE

Professeur de Biochimie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Younes Rahali

Professeur de Pharmacie Galénique

Président du Jury

Directeur de Thèse

Juge

Juge

Juge



وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022	: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
<i>Rabat</i>	
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPT</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – <i>Directeur du CHIS Rabat</i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUECHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETТАIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Soumia Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLAH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l'ERPPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim *
 Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation
 Médecine Aéronautique

Directeur ERSSM

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAUDI Rachid
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Ophthalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr.BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
 Chirurgie Générale
 Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine Interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Radiologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD *

Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM *

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelalab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Naoual*
 Pr. EL QATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem*
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. Khibri Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham *
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane *

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen

(*) Enseignants Chercheurs Militaires



DEDICACES

A Ma chère maman, EL AKKAD AMINA

Tu m'as tenu la main dès mon plus jeune âge et m'as guidé dans mon chemin, tu m'as ouvert les yeux sur le monde et tu m'as protégé envers et contre tous . Ta tendresse et ton affection sont le fuel qui me permettent de surmonter les obstacles. Je me suis épanouie dans ton amour, et je me suis imprégnée de ta bonté et ta sagesse.

Sans ça, je n'aurais pas pu être la personne que je suis aujourd'hui, ma reconnaissance est infinie et les mots sont faibles pour te remercier suffisamment.

Ma chère maman, cette thèse est la tienne.

A Mon cher papa, BENDARKAWI ABDELLATIF

Aujourd'hui est la fin et le début d'un nouveau chapitre, ce chapitre a pu être écrit grâce à toi papa. Tu m'as poussé à toujours me dépasser et à savoir saisir les opportunités. Tes leçons de vie m'accompagnent continuellement dans mon parcours. Tu m'as appris à être une femme forte et indépendante, Je t'aime.

Le meilleure papa du monde, cette thèse est la tienne .

A Ma chère sœur, Zineb

Un soutien à l'épreuve de toutes les tempêtes, tu m'as sorti de mes nombreuses galères, avec toi à mes cotes, je suis plus forte. Nos nombreuses escapades et aventures à mourir de rire, tes conseils avisés et ton regard aimant font de toi la personne en or que je protégerais toujours.

Grande sœur, cette thèse est la tienne.

A Ma chère sœur, Fatima ezzahra,

Tu as toujours été là pour moi et tu as toujours su lire en moi, notre ressemblance est notre force, je suis chanceuse de t'avoir comme sœur, l'exemple même de la générosité et de la bonté, je serais toujours là pour toi.

Ma Fati, cette thèse est la tienne.

A Mes chers grands parents,

Mon grand-père un grand homme plein de vie, nos longues marches et discussions enrichissantes m'ont apporté soutien et espoir. Avec toi, il suffit d'y croire pour y arriver.

Et à ma grand-mère, la sagesse même, je vous dédie cette thèse.

A toute la famille BENDARKAWI et la famille EL AKKAD

Merci pour votre amour, je suis fière de faire partie de ces deux grandes familles.

A Mes chers AMIS

A Hajar Oualim, my partner in crime,

Nous avons partagé tellement d'aventures, de soirées de fou rire. Tu es ma famille, tu es ma sœur et je serais toujours là à tes côtés.

A Chaimaa Bounkit et Rajaa Orchi, mes amies d'enfance.

Notre amitié a commencé sur les bancs de l'école, malgré la séparation mon cœur et mon esprit sont toujours avec vous, je vous souhaite le meilleur, et j'ai hâte de vous retrouver autour d'un café dans les ruelles de Casa, je vous attends...

A Abdelkerim,

Je te remercie d'être présent pour moi, de m'avoir encouragé à avancer malgré les obstacles, et d'avoir cru en moi.

A l'Abocat,

*Hajar, Khadija, Chaimaa, Ibtissam, Asmaa, Fatima, Abdelhafid et
Amine.*

*Je suis fiere de vous voir un à un diplômé, nous avons passé tant
d'aventure ensemble. And the best is yet to come !*

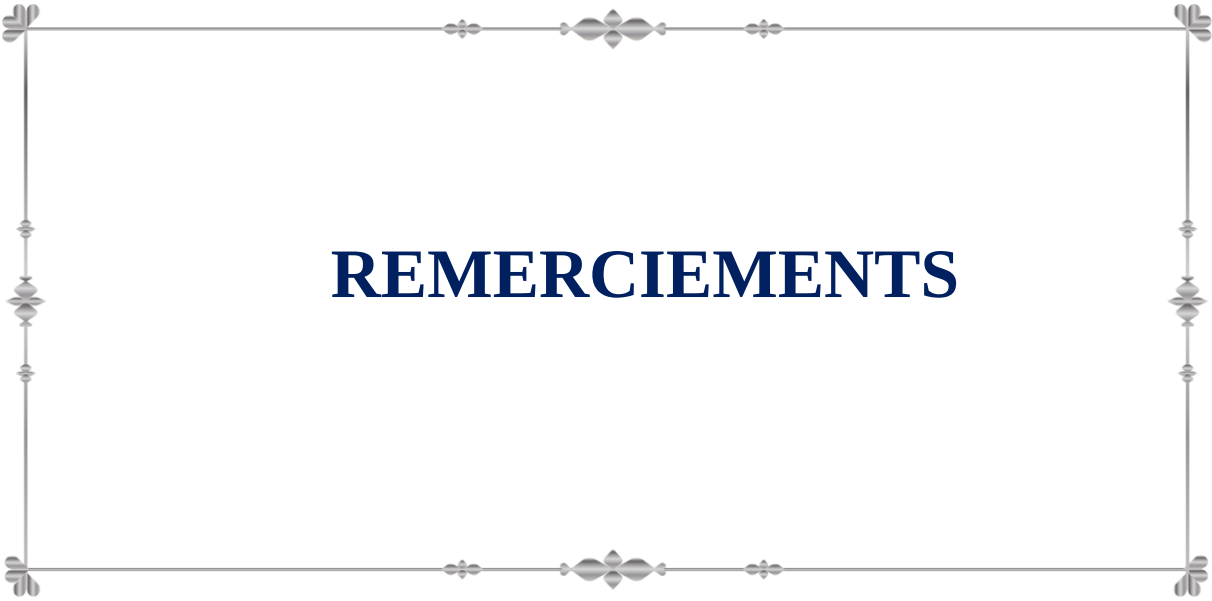
A mes amis Ali, Mohammed et Anass

*Pour votre soutien indéfectible, je vous dédie cette thèse et vous souhaite
le meilleur.*

*A ma promotion 2022, au bureau de l'APIRR 2023 (Hajar,
Chaimaa, Manal, Yasmine, Abdeljalil, Ghita, Abir, Zakaria,
Yassine, Hamza, Adam) et à tous les pharmaciens internes que
j'ai connu ,*

*L'internat est une expérience de vie, je suis très heureuse d'avoir eu la
chance de vous connaitre.*

Une belle et heureuse famille, je vous souhaite tout le bonheur du monde.



REMERCIEMENTS

A notre maître et président du jury

Monsieur Abdellah Dami

Professeur de biochimie

*C'est un immense honneur, pour nous de vous voir à la présidence
du jury de notre thèse, nous vous sommes reconnaissants de bien
vouloir porter intérêt à ce travail*

*Avec tout le respect que nous vous devons, nous vous remercions
de votre enseignement, nous avons bénéficié de votre savoir au cours
de notre formation. Veuillez trouver en ces quelques mots, le
témoignage de notre profond respect et sincères remerciements .*

À notre maître et directeur de thèse

Madame Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie

Votre savoir et humilité ont fait de vous un réel mentor. Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger avec rigueur et bienveillance ce projet de thèse. Nous vous remercions pour votre soutien indéfectible et votre encadrement inestimable tout au long de ce parcours passionnant. Votre passion pour la transmission de connaissances ont été une source constante d'inspiration. Nous avons été profondément touché par votre dévouement. Veuillez cher maître, trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et sincère gratitude

À notre maître et membre du jury

Madame Samira EL MACHTANI IDRissi

Professeur de Biochimie

Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment. Que ce travail soit le témoignage de notre grand respect et gratitude.

À notre maître et membre du jury

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites d'avoir accepté aimablement de siéger parmi notre jury de thèse. Cet honneur nous touche infiniment. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et membre du jury

Monsieur Younes Rahali

Professeur de Pharmacie Galénique

Toutes nos reconnaissances vous sont adressées pour l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi le jury de notre thèse. Votre rigueur, vos qualités humaines et votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

AG : Acide gras

AGP : Profil de glucose ambulatoire

AutoAc : AutoAnticorps

CGM : Continuous glucose monitoring

CNEDiMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CSII : continuous subcutaneous insulin infusion

CV : Coefficient de variabilité glycémique

Diabète LADA : Latent autoimmune diabetes in adults

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type 2

FID : Fédération internationale du diabète

GMI : Glucose management index

GOD : Glucose oxydase

HbA1c e : Hémoglobine glyquée estimée

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HK : Hexokinase

HLA : Human Leukocyte Antigen

IFCC : International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IMC : Indice de masse corporelle

isCGM : Intermittently scanned continuous glucose monitoring

MARD : Différentiel absolu relatif moyen

MDI : multiple daily injections (MDI)

MENA : Middle East and North Africa

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

OMS : Organisation mondiale de la santé

POD : Peroxydase

rtCGM : Real-time continuous glucose monitoring

TAR : Time above

TBR : Time below range

TIR : Time in range



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Photographies du Glucometer I	5
Figure 2 : Système Minimed Paradigm real time.....	6
Figure 3 : Guardian CGM system en 2004	6
Figure 4 : Critères modifiés de diagnostic du diabète	8
Figure 5 : Conséquences de la carence en insuline.	10
Figure 6 : Schéma de l’histoire naturelle du diabète type 1	12
Figure 7 : Modèle unifié de la relation entre les facteurs environnementaux.	17
Figure 8 : Zone frontières entre les différentes formes de diabète	19
Figure 9 : Schéma réactionnel par la méthode de Trinder	25
Figure 10 : Schéma réactionnel du principe de dosage du glucose par l’Hexokinase.	26
Figure 11 : les composants des CGM.....	36
Figure 12 : Schéma illustrant le fonctionnement de CGM.....	37
Figure 13 : Méthodes analytiques utilisées dans les dispositifs CGM.....	38
Figure 14 : Conception de capteurs de biocapteurs de glucose électrochimiques percutanés .	39
Figure 15 : Système freestyle libre 2.....	45
Figure 16 : Système Dexcom G6	45
Figure 17 : Dispositif Eversense E3 Senseonics	45
Figure 18 : Rapport AGP (généré à partir du logiciel Dexcom CLARITY).....	54
Figure 19 : critères d’éligibilité.....	61
Figure 20 : Zones d’insertion du capteur	71
Figure 21 : Insertion du capteur	72

LISTE DES TABLEAUX

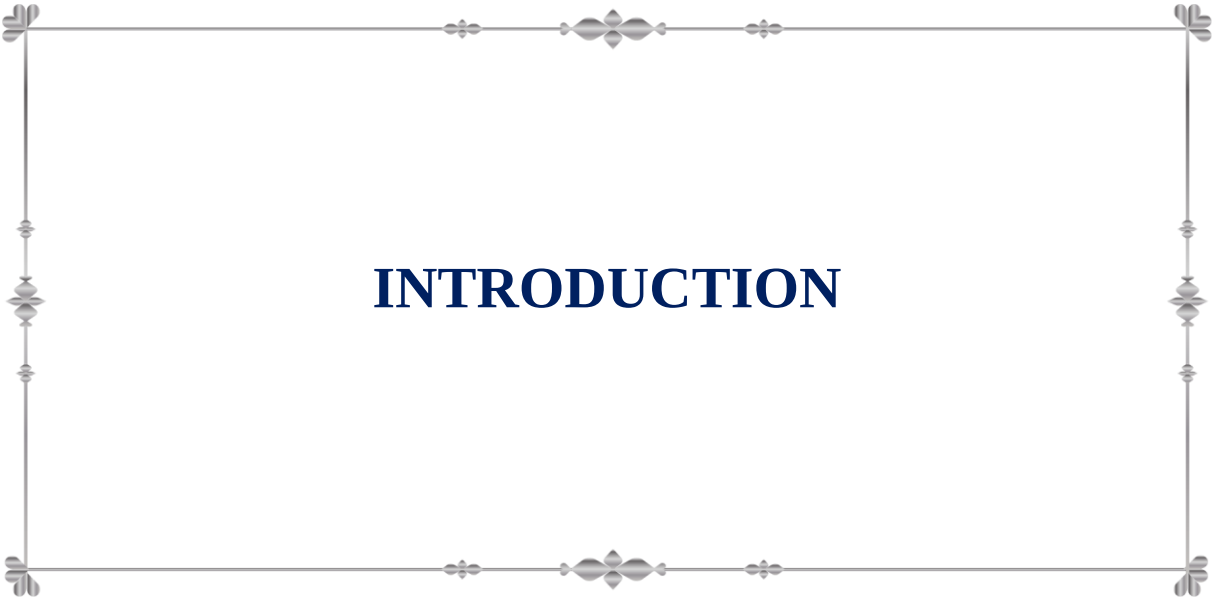
Tableau 1 : les facteurs environnementaux	14
Tableau 2 : Principaux critères de suspicion du DT1.....	20
Tableau 3 : Type d'interférence avec le dosage de la glycémie	27
Tableau 4 : Objectifs thérapeutiques chez le DT1 par glycémie capillaire.....	28
Tableau 5 : Comparaison des méthodes physico-chimiques du dosage de l'HbA1c.....	31
Tableau 6 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient	32
Tableau 7 : Facteurs interférant avec la mesure de l'Hb1Ac	33
Tableau 8 : Terminologie des différentes modalités de mesure du glucose.....	43
Tableau 9 : Principales caractéristiques des systèmes CGM personnels disponibles	46
Tableau 10 : Indicateurs de la CGM	52
Tableau 11 : résultats de l'étude ALERT1	55
Tableau 12 : Mesures du glucose qui peuvent être dérivées de la surveillance continue du glucose*	62
Tableau 13 : Objectifs recommandés pour les personnes âgées ou à haut risque	63
Tableau 14 : Cibles CGM recommandées lors de la grossesse.....	66
Tableau 15 : Avis de la CNEDiMTS	67
Tableau 16 : Approche comparative de prix des dispositifs CGM (USA/France/MAROC)...	70

SOMMAIRE

Introduction	1
I. Historique	4
II. Diabète sucré type 1	7
1. Définition et principes.....	7
2. Epidémiologie	9
3. Physiopathologie.....	10
3.1. Histoire naturelle du diabète type 1.....	11
3.2. Facteurs de risque.....	13
3.2.1. Facteurs génétiques.....	13
3.2.2. Facteurs environnementaux et auto-immuns	14
3.2.3. Autres facteurs.....	16
4. Aspects cliniques	18
4.1. Phénotypes cliniques	18
4.2. Polyendocrinopathies auto-immunes et maladies auto-immunes associées	19
5. Complications	21
5.1. Décompensations métaboliques aiguës.....	21
5.2. Complications dégénératives chroniques	21
III. Suivi à court et moyen terme du DT1	23
1. Suivi à court terme	23
1.1. Glycémie capillaire	23
1.1.1. Phase pré-analytique.....	23
1.1.2. Phase analytique	24
1.1.3. Phase post analytique.....	28
1.2. Cycles glycémiques.....	29

2. Suivi à moyen terme : Hémoglobine glyquée (HbA1c).....	30
2.1. Phase pré-analytique (.....	30
2.2. Phase analytique	31
2.3. Phase post analytique	32
IV. Nouvelles technologies dans l'autosurveillance du DT1 : HbA1c estimée et lecteur de glycémie continue (CGM)	35
1. Définition et principe de la CGM	35
2. Constituants des CGM	36
3. Méthodes analytiques utilisées dans CGM	38
3.1. Méthodes électrochimiques enzymatiques.....	39
3.2. Méthodes électrochimiques non enzymatiques.....	41
3.3. Méthodes optiques.....	42
4. Caractéristiques des systèmes disponibles CGM.....	43
5. Les indicateurs déterminés.....	48
5.1. HbA1c estimée ou Glucose Management Indicator (GMI)	48
5.2. Le coefficient de variation en pourcentage (%CV) et l'écart-type	51
5.3. Le temps dans l'intervalle cible (TIR)	51
5.4. Le temps en dessous de l'intervalle cible (TBR) :	51
5.5. Le temps au-dessus de l'intervalle cible (TAR) :.....	51
6. Précision analytique des CGM (59).....	56
7. Avantages et limites des CGM	57
V. Indications des CGM et cibles recommandées	60
1. Surveillance de la glycémie chez l'adulte à l'exception de la femme enceinte.....	60
2. Surveillance de la glycémie chez les enfants et les adolescents	64
3. Surveillance de la glycémie chez la femme enceinte.....	65
VI. Modalités de prescription des CGM et mise en œuvre	67
1. Prescription	67

2. Prix et remboursement	70
3. Mise en place du capteur et formation du patient	71
4. Evaluation des résultats.....	74
Conclusion.....	75
Résumés.....	77
Références	81



INTRODUCTION

Le diabète sucré insulino-dépendant (ou de type 1), décrit comme étant, le coup de tonnerre dans un ciel calme, est une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline. Il est responsable d'une morbi-mortalité élevée attribuable aux complications métaboliques aiguës à court terme et aux complications dégénératives à long terme (1). Le diabète sucré de type 1 est un réel problème de santé public, qui menace la population mondiale. Le Maroc ne fait pas l'exception avec ses 2,7 millions de diabétiques dont 43.300 enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 (2).

Les études menées par le Diabetes Control and Complications Trial Research Group s'accordent sur l'approche du maintien d'une moyenne glycémique proche de la normale comme fondement de la prise en charge du diabète (3). Une gestion efficace du DT1 implique une auto-surveillance glycémique régulière, et une mise en place d'une insulinothérapie intensive afin de prévenir et retarder la progression de la maladie (4). En outre, le diabétique nécessite un suivi adapté à court, moyen terme et long terme.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c), est le gold standard du suivi à moyen terme du diabète, apportant une vision sur l'équilibre glycémique du patient sur les trois derniers mois.(5) Cependant, cette mesure utilisée seule, peut être insuffisante pour guider de manière optimale un changement de traitement personnalisé, en particulier chez les patients utilisant de l'insuline.

En 1999, une nouvelle ère dans les soins du diabète a commencé avec le tout premier système de surveillance continue de la glycémie (continuous glucose monitoring [CGM]), venant concurrencer les marqueurs historiques.(6) L'American Diabetes Association (ADA) a noté que la CGM est un outil puissant qui a le potentiel de transformer la prise en charge des personnes atteintes de diabète de type 1. En temps réel, la CGM utilise certains indicateurs , qui justifient une action thérapeutique immédiate . (7) En France, cette technologie est utilisée aujourd'hui par des patients de plus en plus nombreux, estimés à 300 000 .(8)

La CGM génère par calcul un paramètre appelé HbA1c estimée (HbA1ce) qui fournit une information prospective approchant l'HbA1c dosée au laboratoire de biologie médicale.

Un groupe de consensus international a récemment inclus l' HbA1c dans sa liste de mesures de base recommandée dans tous les rapports CGM standard(9).

Si les nouvelles technologies apportent ainsi, une nouvelle voix de réforme pour une optimisation de prise en charge, elles apportent aussi beaucoup de questionnement sur la place de ces marqueurs dans l'arsenal de suivi du diabétique.

Notre travail se centrera essentiellement sur l'hémoglobine glyquée estimée et sa place dans le suivi du diabète type 1. En se basant sur les dernières publications internationales, notre sujet a pour objectif de présenter à la lumière des dernières recherches :

- Les événements majeurs de l'histoire qui ont révolutionné la prise en charge du diabète.
- Présenter les modalités de suivi à court et moyen terme du diabète type 1, en insistant sur la phase pré-analytique, analytique et post-analytique.
- Révéler la place des nouvelles technologies dans l'autosurveillance du DT1 : HbA1c estimée et CGM.
- Définir les modalités de prescription des CGM et d'interprétation de l'HbA1c estimée.

I. Historique

Le diabète était déjà connu des Egyptiens depuis l'Antiquité. Les remèdes qui ont été préconisés, se basaient sur des végétaux et des rituels mystiques et les diabétiques ne survivaient pas plus qu'une année. En 1911, Nicolae Paulescu, a été le premier à isoler et à identifier l'insuline : « Nous avons obtenu, à partir du pancréas d'animal, quelque chose de mystérieux et qui, injecté à un chien diabétique, supprime tous les symptômes cardinaux de la maladie. Si cette substance agit chez l'homme, ce sera un grand bienfait pour la médecine » (10). Cependant, sa découverte a été largement ignorée à l'époque et c'est Frederick Banting et Charles Best qui ont reçu le prix Nobel de médecine en 1923 pour la découverte de l'insuline. Ainsi, des biochimistes anglais ont pu décrire pour la première fois la structure chimique de l'insuline. Il s'agit d'une protéine, de haut poids moléculaire, composée d'acides aminés, produite par le pancréas qui régule les niveaux de sucre dans le sang(11).

La découverte de l'insuline porcine humanisée remonte aux années 1980 (11). Les chercheurs ont modifié la structure de l'insuline porcine pour la rendre plus semblable à l'insuline humaine, en modifiant un seul acide aminé (la thréonine de la chaîne B est remplacée par une alanine), cela a permis de réduire les réactions immunitaires indésirables chez les patients diabétiques. (12)

Parallèlement, les systèmes d'autosurveillance voient le jour avec l'apparition des premiers dispositifs, appelés « lecteurs de glycémie capillaire », dans les années 1980 (figure 1). Grâce à la recherche et au développement constant et croissant, le premier lecteur a été découvert par la société américaine Ames, devenu progressivement Bayer. (13) Ce lecteur de glycémie est une révolution technologique et il a été commercialisé sous la marque "Dextrometer" en 1980. Une seconde version sort la même année : "Glucometer I", il est le premier lecteur de glycémie portable et utilisable par les patients en tout lieu. Ce lecteur de glycémie a considérablement amélioré la qualité de vie des personnes atteintes de diabète en leur permettant de surveiller régulièrement leur taux de glucose dans le sang et de les aider à ajuster leur traitement en conséquence. (14)



Figure 1 : Photographies du Glucometer I (15)

L'année 1982, a été considérée comme un grand pas en avant dans le traitement du diabète. Grâce aux avancées de la génie génétique, l'entreprise américaine Genentech a été la première à produire de l'insuline recombinante. Cette technique a permis de produire de l'insuline synthétique qui est exactement identique à l'insuline humaine. Les chercheurs ont utilisé des vecteurs de plasmides, pour transférer le gène codant pour l'insuline humaine dans des bactéries ou des levures. (16) Ces organismes modifiés génétiquement ont ensuite été cultivés en grandes quantités pour produire de l'insuline synthétique. L'insuline recombinante a été approuvée par la FDA en 1982 et commercialisée sous la marque Humulin.(17) Cette méthode de production a également permis de développer des insulines modifiées à action prolongée, qui ont une durée d'action plus longue que l'insuline humaine naturelle, permettant ainsi un meilleur contrôle de la glycémie.

Les systèmes d'autosurveillance ont continué à s'améliorer, devenant pratiquement indolores et recommandés pour tous les patients recevant de l'insuline. Ainsi, l'évolution de la surveillance de la glycémie a été révolutionnée avec l'introduction de la surveillance continue de la glycémie (CGM). En 1999, l'U.S. Food and Drug administration a approuvé la première CGM "professionnel" et puis elle est commercialisée en 2001 par la société américaine Medtronic sous la marque "MiniMed Paradigm REAL-Time System". (18) (figure 2)



Figure 2 : Système Minimed Paradigm real time (18)

Les capteurs de CGM ont été considérés comme une avancée majeure dans le suivi du diabète, car ils ont permis aux personnes atteintes de diabète de surveiller en temps réel leur taux de glucose dans le sang. Cela a également permis aux médecins de mieux comprendre les tendances et les fluctuations de la glycémie, ce qui a aidé à améliorer les soins et à réduire les risques de complications liées au diabète. Et 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.(19) (figure 3)



Figure 3 : Guardian CGM system en 2004 (19)

II. Diabète sucré type 1

1. Définition et principes

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui survient surtout chez la population jeune (enfant ou jeune adulte.) C'est le résultat d'une destruction de cellules bêta, entraînant une carence en production de l'hormone « insuline », le DT1 représente à lui seul entre 5 et 10 % des cas de diabète. On distingue habituellement la forme 1A caractérisée par la présence d'autoanticorps au moment du diagnostic. On retrouve aussi le diabète type 1B, le diabète monogénique de type MODY, le diabète néonatal, qui correspondent à une destruction et/ ou un dysfonctionnement des cellules bêta n'impliquant pas l'auto-immunité. (20)

La plupart des lignes directrices utilisent les critères de diagnostic standard proposés par la Fédération internationale de diabète (FID) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) résumé dans la figure 4. La note de bas de page mentionne l'inclusion de l'Association américaine du diabète (ADA) de l'HbA1c dans le cadre des critères diagnostiques du diabète.

« En l'absence de symptômes d'hyperglycémie, deux tests anormaux sont nécessaires pour le diagnostic de diabète sucré. » (2)

Tests 	Diabète (diagnostiqué si 1 ou + des critères suivants sont présents)	Intolérance au glucose (diagnostiqué si 2 des critères suivants sont présents)	Prédiabète (diagnostiqué si le premier critère ou les 2 sont présents)
Glycémie à jeun	≥ 7.0 mmol/L (1,26 g/L)	< 7.0 mmol/L (1,26 g/L)	6.1 – 6.9 mmol/L (1,10 – 1,25 g/L)
HGPO Hyperglycémie provoquée par voie orale	≥ 11.1 mmol/L (2,00 g/L)	≥ 7.8 et < 11.1 mmol/L (1,40–2,00 g/L)	< 7.8 mmol/L (1,40 g/L)
HbA1c	≥ 48 mmol/mol (6.5%)		
Dépistage aléatoire	≥ 11.1 mmol/L (2,00 g/L)		

Figure 4 : Critères modifiés de diagnostic du diabète.(2)

✓ **Note :**

- Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins huit heures.
- Le test HbA1c doit être effectué dans un laboratoire à l'aide d'une méthode certifiée NGSP et normalisée IFCC.
- Le test de glycémie postprandiale de deux heures doit être effectué en utilisant une charge de glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans de l'eau ou 2h après un repas.
- L'American Diabetes Association (ADA) recommande de diagnostiquer un « prédiabète » avec des valeurs d'HbA1c comprises entre 39 et 47 mmol/mol (5,7–6,4 %) et une glycémie à jeun altérée comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L (1,00–1,25 g /L)

2. Epidémiologie

Les dernières estimations de l'OMS et de la FID (année 2021) démontrent la hausse continue de l'incidence et de la prévalence du diabète type 1 et 2.

On estime à 537 millions de diabétiques dans le monde, avec des prévisions d'augmentation à 783 millions d'ici 2045. Le diabète (type 1 et 2) a été à l'origine de 6,7 millions de décès en 2021 soit 1 personne toutes les 5 secondes. Il brasse au moins 966 milliards de dollars de dépenses en santé. . Cette augmentation de prévalence est plus rapide dans les pays à faible revenu. La région MENA (Middle East and North Africa) représente à elle seule 73 millions de diabétiques soit 1 adulte sur 6, avec plus d'une personne sur 3 non diagnostiquée. (2). Pour le Maroc, on estime 2,7 millions de diabétiques au total, dont 49% méconnaissent leur maladie.

Le DT1 est la maladie chronique la plus fréquemment retrouvée chez l'enfant, on estime que 1.211.900 enfants et adolescents de moins de 20 ans dans le monde, dont 200 000 enfants et adolescents atteint de diabète type 1 au niveau de la région MENA seulement. (2)

Selon l'enquête marocaine Stepwise mené en 2018 (21), 43.300 enfants et adolescents sont atteints de diabète de type 1 (0-19 ans). Contrairement, aux autres maladies auto-immunes, il n'y a pas de prédominance pour le sexe féminin chez les enfants. La survenue du DT1 est habituellement saisonnière avec une fréquence plus élevée en automne et en hiver, pouvant suggérer une relation avec les infections d'origine virales.(22)

3. Physiopathologie

Dans le pancréas, on observe une destruction de cellules bêta des îlots de Langerhans, due à une infiltration par des lymphocytes TCD4 et TCD8 cytotoxiques, la conséquence étant un déficit en insuline. (23)

La figure 5 récapitule les conséquences de la carence en insuline :

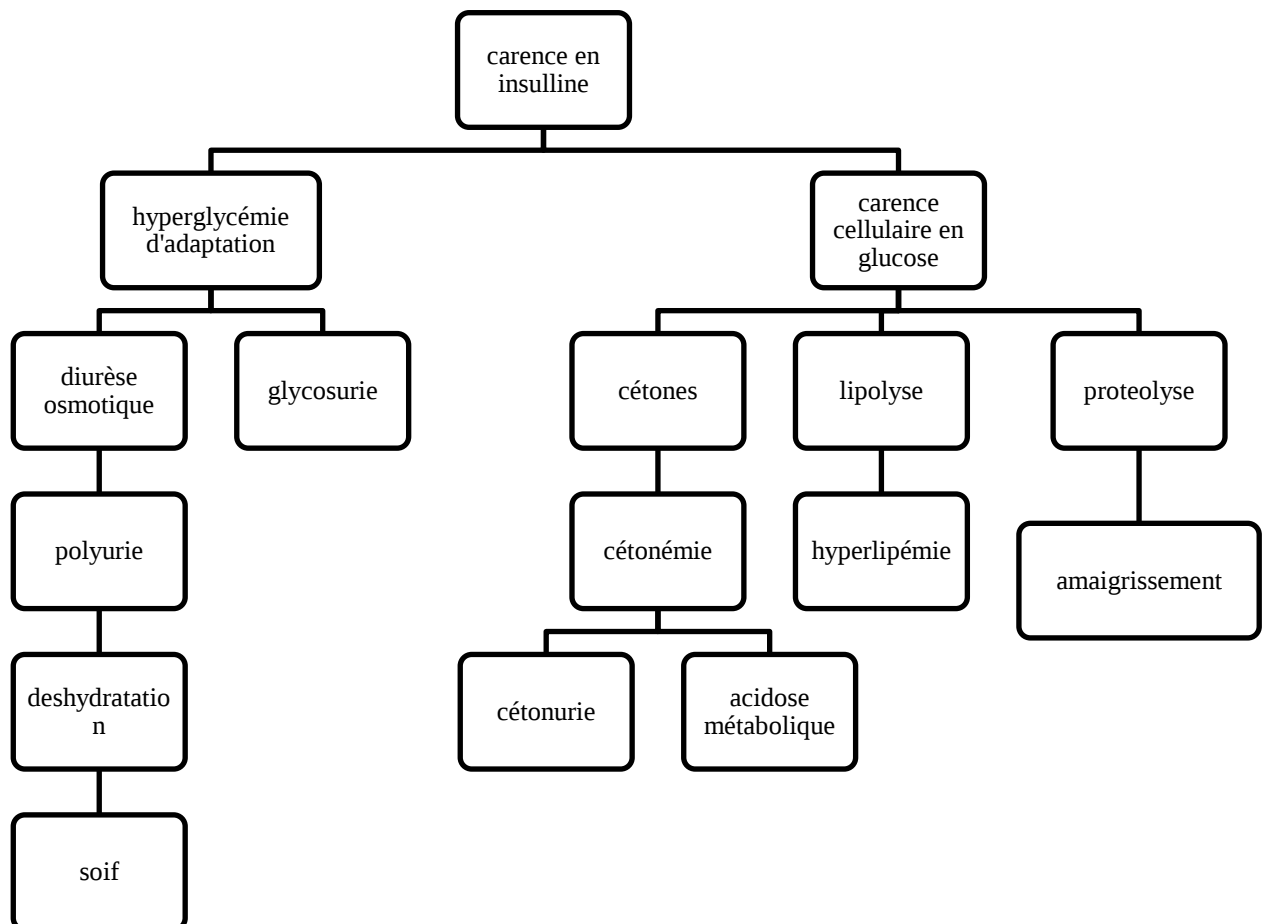


Figure 5 : Conséquences de la carence en insuline.(22)

3.1. Histoire naturelle du diabète type 1

Elle se déroule en cinq phases :(20)

- **Une phase de latence** : un facteur extérieur (génétique , environnemental , auto-immuns,...) initie le déclenchement de l'auto-immunité, phénomène favorisé par une prédisposition génétique .
- **Une phase préclinique** : silencieuse, elle se déroule sur 1 à 15 ans et est caractérisée par une insulinite, avec activation du système immunitaire contre les cellules des îlots de Langerhans par l'intermédiaire d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules bêta. D'où la présence dans le sérum du patient des auto-anticorps , témoins du processus d'auto –immunité .
- **Une phase clinique** : se caractérise par une destruction de 85 % des cellules bêta et apparition des signes cliniques. L'hyperglycémie inhibe l'insulinosécrétion des 15 % de cellules fonctionnelles par un phénomène dit de « glucotoxicité », chose qui entretient l'hyperglycémie et l'insulinopénie.
- **Une phase de lune de miel ou de rémission** : se définit par une restauration d'une glycémie normale par l'instauration du traitement insulinique intensive qui traite par-là , la glucotoxicité et engendre une possible insulinosécrétion, témoin de l'existence de cellules β fonctionnelles. Néanmoins, la rechute est inévitable au bout de 6-12 –24 mois maximum.
« **Le DT1 ne guérit jamais**» (24)
- **Une phase séquellaire** : est marquée par la disparition des cellules bêta résiduelles au bout de quelques années.

- La figure 6 récapitule l'histoire naturelle du diabète type 1 :

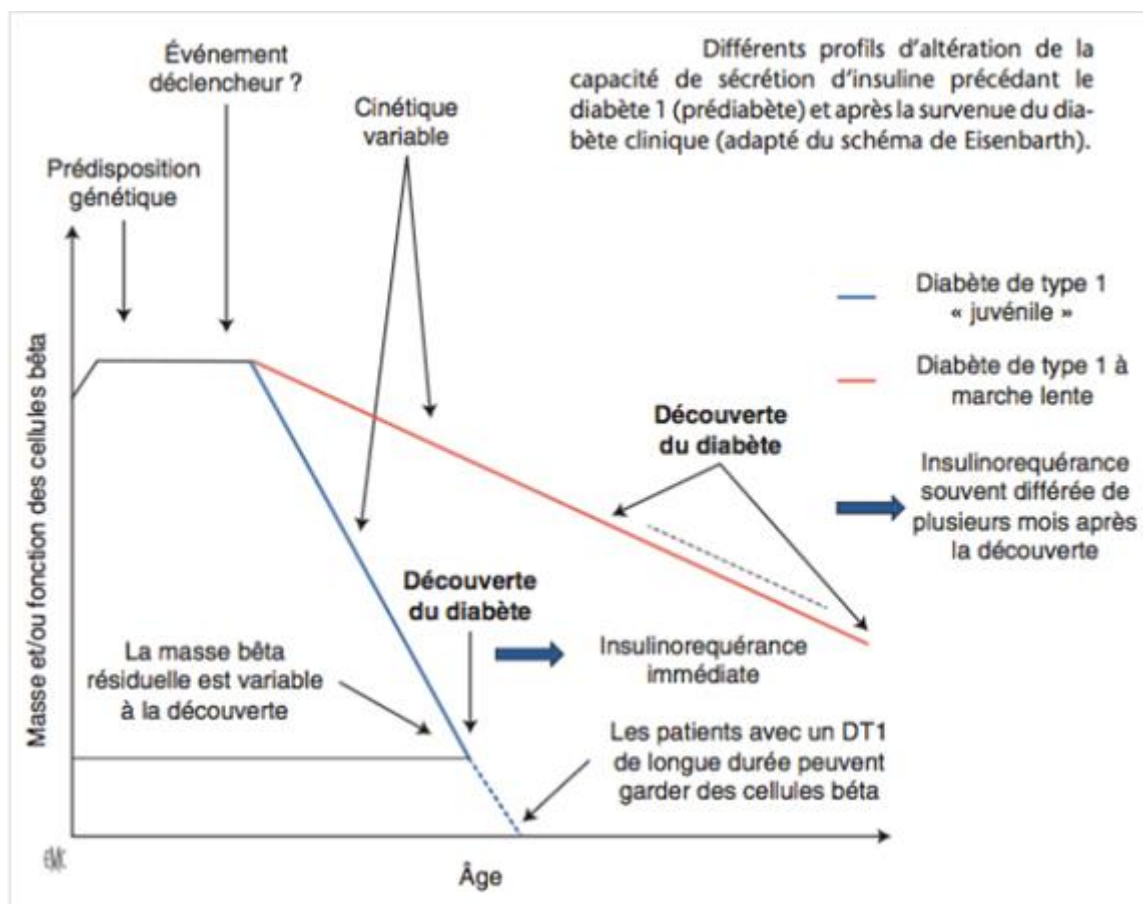


Figure 6 : Schéma de l'histoire naturelle du diabète type 1 (25)

3.2. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : génétiques, environnementaux, auto-immuns,...

3.2.1. Facteurs génétiques

Le DT1 implique plusieurs gènes et survient sur un terrain génétique complexe prédisposant.

Le mode de transmission reste cependant indéterminé, ils existent des groupes HLA représentant un terrain génétiquement prédisposé (HLA DR3, DR4) alors que d'autres sont plutôt protecteurs (HLA DR2). En effet, le risque est variable : (26)

- Un risque de 0,4% chez la population générale ;
- Un risque de 5 % si un des parents est diabétique et de 30 % si les deux parents sont atteints ;
- Un risque de 5% pour les frères/sœurs dont le HLA est différent et de 15 % en cas de HLA identique ;
- Pour les jumeaux, un risque de 50 % et plus encore, s'il y a présence d'un HLA DR3-DR4 soit de 70 % ;

La susceptibilité semble être multigénique, n'obéissant pas à un modèle mendélien. (25)

L'éventuel rôle du gène de l'insuline au niveau du chromosome 11p dans l'apparition d'auto-antigène, contribue à 10% de la susceptibilité génétique au DT1, avec un allèle prédisposant et un allèle protecteur. L'importance des régions de susceptibilité et la survenue de la maladie restent à éclaircir.(25)

3.2.2. Facteurs environnementaux et auto-immuns

Plusieurs facteurs environnementaux ont été proposés. Le tableau1 récapitule ces hypothèses :

Tableau 1 : les facteurs environnementaux (25)

Facteurs	Hypothèses
Infection virale	- Les entérovirus ont été détectés dans les pancréas de patients récemment diagnostiqués avec DT1. Ces derniers présentent un niveau de preuves le plus solide d'études sur des êtres humains (27) . - La prévalence élevée du DT1 (environ 20 %) dans des cas de rubéole congénitale. - La présence dans les virus d'un antigène commun avec des protéines des cellules β, on suppose une induction d'une inflammation chronique facilitant l'activité des cellules immunitaires , ou bien une ressemblance de structure du virus avec celui d'un autoantigène beta (28) .
Microbiote intestinal	- La césarienne, l'alimentation de la petite enfance et l'utilisation accrue d'antibiotiques, sont étroitement liés au développement et au fonctionnement du microbiome humain. -Le microbiote commensal pouvant suggérer un lien avec le risque de DT1. (29) -Une diversité microbienne plus faible chez les enfants atteints d'auto-immunité des îlots avant la progression vers le diabète, par rapport aux témoins sains. (30)
Vaccin	-Des spéculations autour des vaccins qui pourraient déclencher l'auto-immunité, mais sans aucune preuve à ce jour .(31)
L'hygiène	-L'incidence des maladies auto-immunes pourrait augmenter en raison d'une diminution de la fréquence des infections infantiles due à l'amélioration de l'hygiène (25).
Environnement périnatal	-Un poids élevé à la naissance >4kg semble être un facteur de risque ainsi qu'un âge élevé maternel et une infection intra-utérine par la rubéole. Ces expositions environnementales intra-utérines pourraient augmenter le risque de DT1 par une modification de l'expression de certains gènes.

Allaitement	-Les enfants qui allaient au moment de l'introduction des céréales présentés un risque réduit d'auto-immunité et de DT1. Ces résultats montrent que l'allaitement pourrait jouer un rôle protecteur dans le lien entre l'alimentation et le DT1 .Les preuves reliant les facteurs alimentaires du nouveau-né et le DT1 sont parfois contradictoires. Les recommandations sont de maintenir l'allaitement maternel et d'introduire des aliments solides 4 à 6 mois (25).
Lait de vache	-Une consommation plus élevée de lait de vache , l'introduction précoce des protéines du lait de vache ainsi que la durée d'allaitement(25) pourrait favoriser la progression vers DT1 chez les enfants atteints d'auto-immunité des îlots, un effet qui pourrait être médié par certains acides gras présents dans le lait et la viande de vache, par exemple l'acide myristique, pentadécanoïque, et l'acide linoléique conjugué .

Par ailleurs, on retrouve dans 97% des cas, un AutoAc au moment du diagnostic :

- Ac anti-îlots (ICA) (islet cell antibody): 90 % des patients (transitoire)
- Ac anti-insuline : 30-60 % surtout chez l'enfant.
- Ac anti-GAD (glutamate acide décarboxylase): 80-90 % c'est le meilleur marqueur
- Ac anti-IA2: 50-75 % marqueur avantageux de la sévérité de l'insulite
- Ac anti-ZnT8 (récemment identifié)

3.2.3. Autres facteurs

Le stress psychologique augmente non seulement la résistance à l'insuline, entraînant une augmentation de la demande sur les cellules β , mais le stress (par exemple, via des concentrations accrues de cortisol) peut également influencer directement la réponse immunitaire. Ceci favorise donc le développement du diabète de type 1 par stimulation de la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement par modulation du système immunitaire.

L'exposition à des toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, les raticides dans certains cas, mais qui reste encore qu'hypothèse (32). Il a également été démontré que la vitamine D, possédant des propriétés immunomodulatrices, (33) modifie l'équilibre de la réponse des lymphocytes T du corps vers une régulation à la baisse de la réponse immunitaire T-helper-1.

Le stress endoplasmique prolongé altère la synthèse d'insuline et provoque l'apoptose des cellules bêta pancréatiques. A son tour, la réduction de la production d'insuline soulage le stress endoplasmique et induit la prolifération des cellules bêta. De plus, le stress endoplasmique pourrait augmenter les modifications post-traductionnelles anormales de la protéine bêta endogène de la cellule (figure 7) (33)

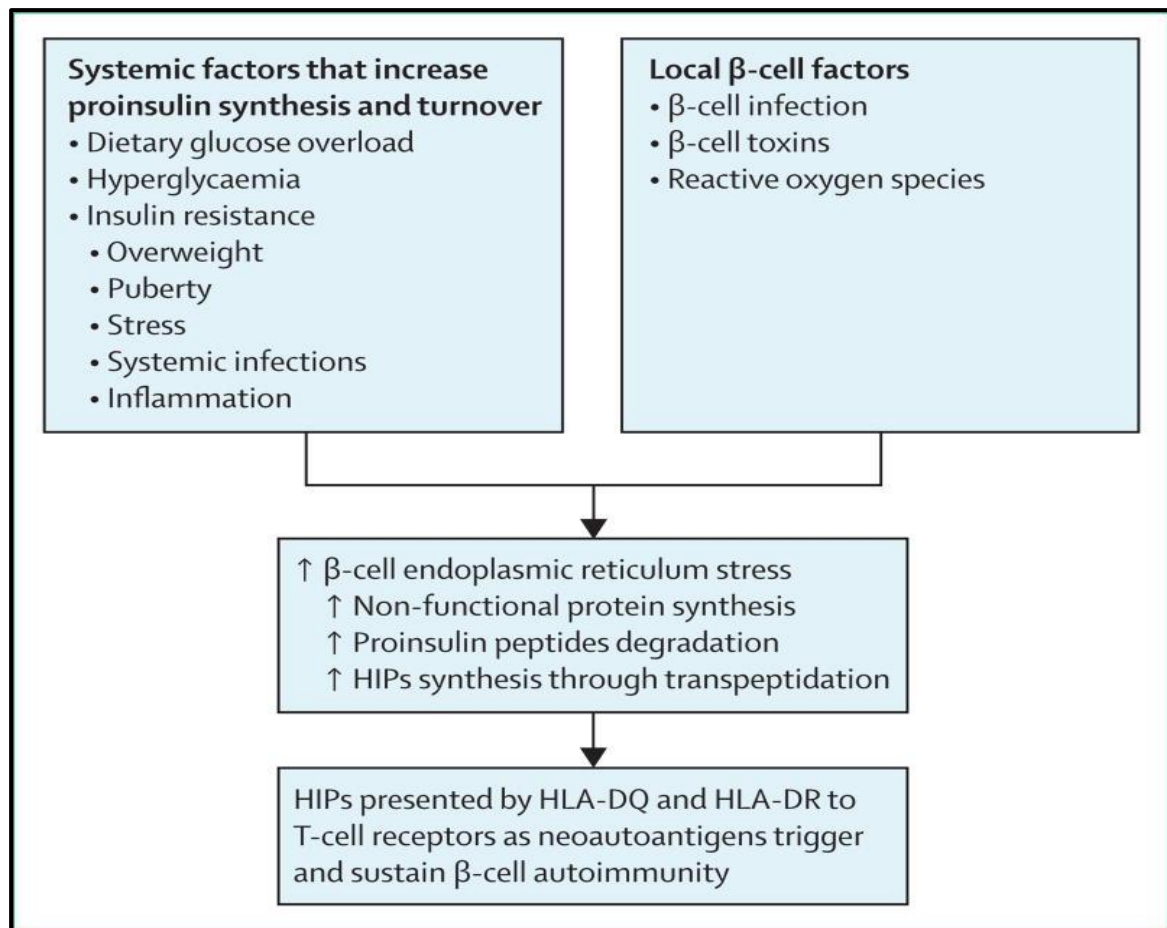


Figure 7 : Modèle unifié de la relation entre les facteurs environnementaux, le stress du réticulum endoplasmique des cellules β, la génération de néoautoantigènes (Hybride Insuline Peptide [HIP]) et la perte de tolérance immunitaire qui déclenche l'auto-immunité des îlots (34).

4. Aspects cliniques

4.1. Phénotypes cliniques

Les traits communs au DT1 se présentent généralement par une hyperglycémie associé à :

- ✓ La polyurie qui est secondaire à la diurèse osmotique. Les jeunes enfants peuvent présenter une énurésie nocturne et des couches mouillées.
- ✓ La polydipsie est liée à l'hyperosmolalité et à la déshydratation due à l'augmentation des mictions. (l'enfant réclame à boire)
- ✓ Une vision floue est possible car le glucose peut provoquer un gonflement osmotique du cristallin.
- ✓ Une perte de poids avec fonte musculaire : sont secondaires à une lipolyse élevée avec production de cétones et dégradation des muscles et des graisses.
- ✓ Des anomalies électrolytiques peuvent également être présentes.

Si ces symptômes ne sont pas reconnus, ils peuvent devenir une urgence médicale, les patients présenteront une acidocétose avec une haleine « de pomme reinette » et une respiration de kussmaul caractéristique nécessitant une hospitalisation. Il est important de considérer que l'hétérogénéité du phénotype clinique au moment du diagnostic avec une variabilité des besoins en insuline (35) . Cette dernière est souvent associée à l'âge de survenue avec une importante carence en insuline chez l'enfant une rareté d'acidocétose chez l'adulte. Le DT1 chez les adultes, peut-être donc plus variable, il pose parfois la question du diagnostic différentiel avec le DT2.

Il existe un continuum entre les différents types de diabètes en fonction du degré de carence en insuline.(figure 8).

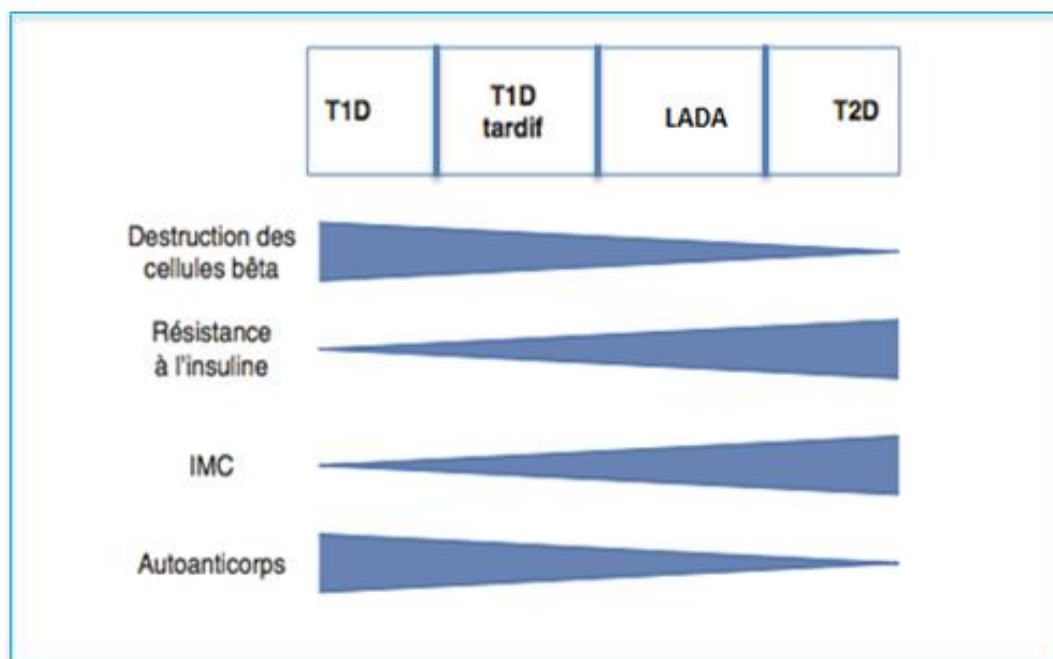


Figure 8 : Zone frontières entre les différentes formes de diabète (25)

Au contrario, il existe une forme intermédiaire de diabète, définie par une carence modérée en insuline ne nécessitant pas d'apport en hormone hypoglycémiante (insuline) lors des 6 premier mois de diagnostic (25). Cette forme de diabète LADA (latent autoimmune diabetes in adults) apparait chez les patients avec un indice de masse corporel (IMC) plus faible et une insulino-résistance moins marquée que celle du DT2 avec la présence de marqueurs auto-immuns du DT1.

4.2. Polyendocrinopathies auto-immunes et maladies auto-immunes associées

Le DT1 est associé dans 30% des cas à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Le plus souvent, il s'agit de dysthyroïdies, notamment les thyroidites chroniques d'hashimoto et la maladie de basedow. On retrouve aussi une prévalence élevée en faveur de la maladie coeliaque qui représente 10 % chez les enfants. Pour ce qui est des polyendocrinopathies auto-immunes on retrouve 2 types : (PEAI) de type II le plus fréquent, (PEAI) de type I le plus exceptionnelle et plus rarement le syndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, liées à l'X) .(25)

Le tableau suivant récapitule les critères de suspicion du DT1.

Tableau 2 : Principaux critères de suspicion du DT1 (35)

1) Terrain	- Enfant - Généralement de poids normal - Sujet jeune (< 35 ans)
2) Signes en faveur d'une hyperglycémie	- Bandelettes Urinaires révélant : ✓ Glycosurie ✓ Cétonurie à rechercher systématiquement (une céto-acidose diabétique) - Glycémie capillaire et veineuse révélant : ✓ Une glycémie élevée
3) Signes en faveur d'une maladie auto-immune	-ATCD personnels ou familiaux de maladie auto-immune -Détection d'auto-anticorps du DT 1
4) Argument de fréquence	-1ère cause de diabète du sujet jeune
5) Signes en faveur de l'insulinopénie	-Syndrome cardinal (polyurie, polyphagie, polydipsie) -Cétose ou céto-acidose diabétique
6) Absence de complications dégénératives	-La clinique est le meilleur moyen de dépistage et permet d'éviter les complications

5. Complications

5.1. Décompensations métaboliques aiguës

L'acidocétose et l'hypoglycémie sont les deux complications aiguës les plus fréquentes chez le DT1.

L'acidocétose diabétique est une urgence médicale chez les patients atteints de DT1. Elle est causée par une déficience relative ou absolue d'insuline associée à une augmentation des hormones de contre-régulation telles que le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol. La déficience d'insuline entrave l'entrée de glucose dans les cellules, ce qui entraîne une hyperglycémie, une glycosurie, une diurèse osmotique et une déshydratation. Cela engendre également une augmentation des mécanismes de néoglucogenèse au niveau du foie et de la glycogénolyse. L'élévation des hormones de contre-régulation affecte la lipolyse, ce qui entraîne une augmentation des AG libres, qui sont ensuite transformés en corps cétoniques par cétogénèse. Il en résulte, la formation de β -hydroxybutyrate et d'acétoacétate, qui sont filtrés au niveau des reins et partiellement excrétés dans les urines.(36)

Le coma hypoglycémique est un incident fréquent chez les personnes atteintes de diabète. Il est défini comme une glycémie inférieure ou égale à 0,6 g/l (3,3 mmol/l) ou 0,7 g/l (3,9 mmol/l). Les symptômes incluent des tremblements, des sueurs froides, une tachycardie, une pâleur et une sensation de faim, ainsi que des troubles de mémoire et de la vision. La survenue d'un coma est un signe de sévérité, initialement caractérisé par une agitation, une dysréflexie tendineuse et un syndrome pyramidal.(37)

5.2. Complications dégénératives chroniques

Les conséquences graves du diabète résultent principalement de ses complications dégénératives chroniques. En raison d'un retard de diagnostic du diabète ou d'une mauvaise gestion à long terme, des complications chroniques surviennent essentiellement à cause de l'hyperglycémie. L'hyperglycémie chronique engendre des dommages au niveau des vaisseaux sanguins micro- et macroangiopathiques, et par conséquent, des altérations sur les nerfs, les yeux, le cœur, les reins et les membres inférieurs.(38)

La microangiopathie est une pathologie qui touche les vaisseaux sanguins de la microcirculation, dont le diamètre est inférieur à 150 μm . Elle peut se localiser au niveau du système nerveux, oculaire ou rénal. (60)

- Neuropathie diabétique : c'est une atteinte des nerfs périphériques et/ou du système nerveux autonome. Les symptômes sont variable de la polyneuropathie distale prédominante aux membres inférieurs à la polyradiculonévrite en passant par la neuropathie focale ou multifocale. (39)
- Rétinopathie diabétique : elle est caractérisée par une diminution de l'acuité visuelle, avec une apparition tardive et silencieuse. (40)
- Néphropathie diabétique : elle représente la plus redoutée des complications ,il s'agit d'une lésion des glomérules rénaux causée par l'hyperglycémie chronique., avec un risque élevé d'insuffisance rénale terminale. Elle débute par une hyperfiltration glomérulaire, suivie d'une albuminurie à faible débit puis d'une protéinurie avec diminution de la filtration glomérulaire (DFG). (41)

La macroangiopathie diabétique est une pathologie qui affecte les artères musculaires, ayant un diamètre supérieur à 200 μm allant de l'aorte aux petites artères distales. Ainsi on retrouve : (42)

- L'athérosclérose : qui rassemble toutes les lésions des artères, soit au niveau des coronaires induisant un potentiel risque d'ischémie myocardique, soit au niveau cérébrales avec un risque d'accident vasculaire cérébral soit au niveau des membres inférieurs avec un risque d'artérite.
- L'artériosclérose : qui est caractérisée par une médiacalcosse entraînant une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média.

III. Suivi à court et moyen terme du DT1

1. Suivi à court terme

1.1. Glycémie capillaire

1.1.1. Phase pré-analytique

Les étapes clés du processus pré-analytique consistent en : (43)

- La préparation du patient : il est important d'expliquer au patient qu'il doit être à jeun pendant au moins 8 heures avant l'analyse pour obtenir une valeur de référence de la glycémie à jeûn. Une glycémie post prandiale qui doit être réalisée 2h après le repas. Il est également important de vérifier s'il existe des contre-indications médicales pour la mesure de la glycémie capillaire, tel que les troubles de la coagulation.
- La préparation de l'échantillon : qui comprend le lavage des mains à l'eau savonneuse puis séchage. Il est nécessaire de prélever une goutte de sang capillaire en utilisant une technique appropriée, comme la piqûre au doigt. Il est important de s'assurer que l'échantillon est prélevé dans des conditions stériles pour éviter toute contamination. Il est également recommandé de vérifier que le volume de sang prélevé est suffisant pour l'analyse. La piqûre est réalisée sur la face latérale de la dernière phalange d'un doigt en évitant le pouce et l'index.
- La préparation du matériel : Il est important de vérifier que le lecteur de glycémie est en bon état de fonctionnement et que les réactifs utilisés sont valides. Il est également important de vérifier que le matériel est calibré correctement pour garantir la fiabilité des résultats.
- La gestion des échantillons : il est recommandé de vérifier que l'échantillon est analysé rapidement pour minimiser les erreurs d'analyse. La gestion des déchets après utilisation de la pique et de la bandelette glycémique sont également importants.
- La gestion des données : il est important de s'assurer que les informations relatives au patient et à l'analyse sont correctement enregistrées et vérifiées avant de procéder à l'analyse. Il est également important de vérifier que les informations relatives à

l'analyse, comme les références de laboratoire, sont correctement enregistrées pour une consultation ultérieure.

1.1.2. Phase analytique

Les lecteurs de glycémie capillaire doivent être conformes aux exigences de la norme ISO 22870 et leurs performances analytiques vérifiées selon la norme ISO 15197 version 2013.(44)

Dosage de la glycémie capillaire (45)

Parmi les principes méthodologiques enzymatiques les plus utilisés, nous citerons celui utilisant le réactif de Trinder et une technique mettant en jeu une électrode.

Méthode à la Glucose oxydase (GOD) / Peroxydase (POD)

La mesure de la glycémie capillaire est basée sur une technique colorimétrique qui utilise deux réactions enzymatiques couplées. Dans un premier temps, l'enzyme glucose oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique, produisant du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui est utilisé comme substrat pour la deuxième réaction, appelée réaction de TRINDER. Cette réaction utilise la peroxydase pour réagir avec le phénol et la 4-amino-antipyrine pour former un complexe quinone-imine rouge utilisé comme indicateur colorimétrique. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présente et est mesurée à 505 nm. (figure 9)

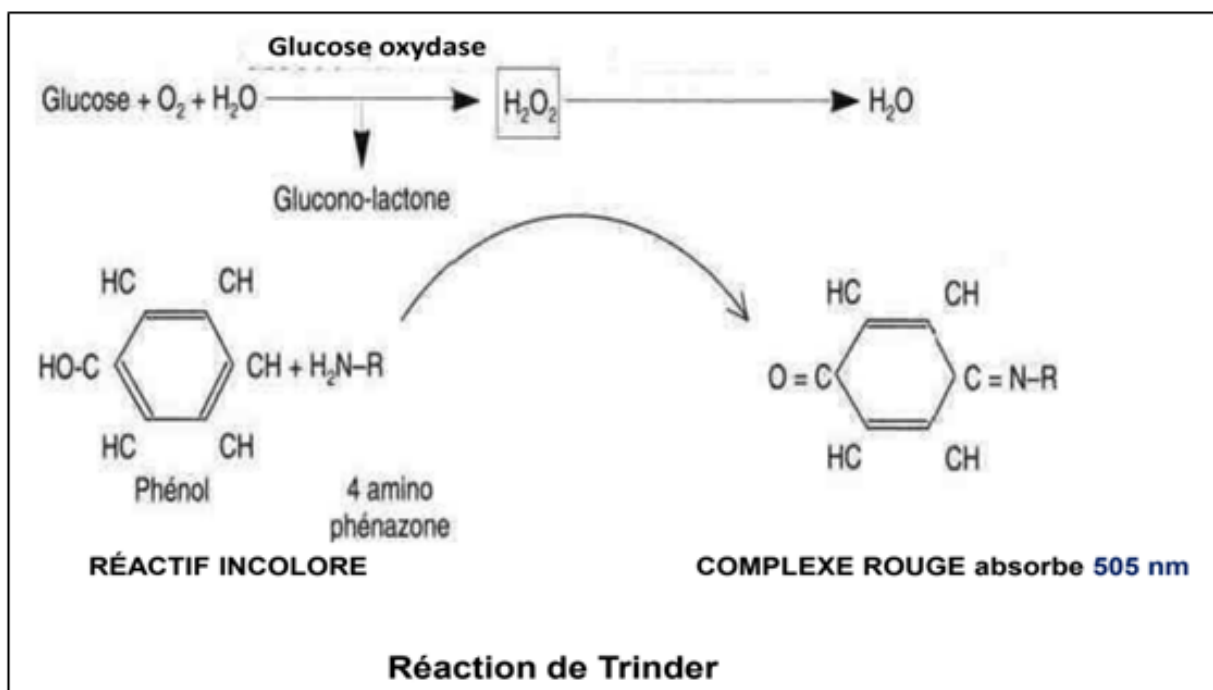


Figure 9 : Schéma réactionnel par la méthode de Trinder

Méthode à la Glucose oxydase / Electrode de Clark :

La mesure de la glycémie capillaire peut également être effectuée à l'aide d'une technique ampérométrique. Cette méthode utilise l'oxydation par le dioxygène du glucose en acide gluconique sous l'action de l'enzyme glucose oxydase pour déduire la concentration de glucose. La consommation de dioxygène est mesurée à l'aide d'une électrode de Clark. En utilisant une électrode de platine associée à la glucose oxydase, la consommation d'oxygène lors de la réaction peut être quantifiée à un potentiel inférieur à 0,60 V par rapport à une électrode de référence. L'intensité du courant électrolytique formé est directement proportionnelle à la concentration en glucose.

Hexokinase (HK)(45)

Il s'agit de la méthode de référence pour la mesure quantitative de la glycémie. Elle est basée sur la phosphorylation du glucose par l'action de l'hexokinase en présence de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) et d'ions magnésium (Mg^{++}) pour produire du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine di-phosphate (ADP). Cette réaction est ensuite suivie par l'oxydation du glucose-6-phosphate en présence de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-P-DH) en utilisant le nicotinamide-adeninedinucleotide-phosphate (NADP) pour produire du gluconate-6-phosphate avec formation de nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate réduit (NADPH). (figure 10)

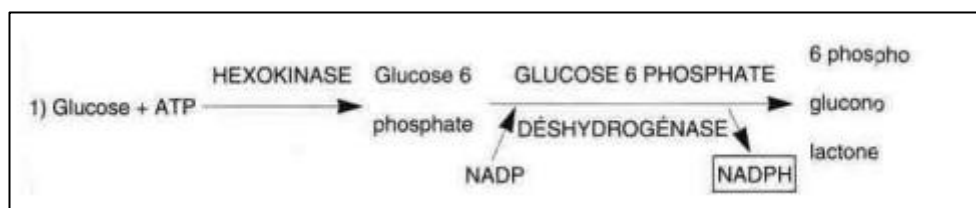


Figure 10 : Schéma réactionnel du principe de dosage du glucose par l'Hexokinase.

La quantité de NADPH formée au cours de la réaction mentionnée ci-dessus est proportionnelle à celle du glucose présente dans l'échantillon. Cette quantité de NADPH est ensuite mesurée en utilisant la technique de spectrophotométrie d'absorption dans le proche ultraviolet (UV) à 340 nm. Cette méthode permet de déterminer la concentration de glucose de manière quantitative en mesurant la quantité de NADPH formée au cours de la réaction.

Interférences analytiques

Les lecteurs qui utilisent une technologie ampérométrique de détection de glucose avec l'enzyme glucose oxydase, ainsi que des bandelettes Multi-Well, sont conçus pour être très sélectifs envers le glucose et pour surmonter les interférences physiologiques en corrigeant l'hématocrite.

Le tableau suivant récapitule les différentes interférences possibles avec le dosage de la glycémie.

Tableau 3 : Type d'interférence avec le dosage de la glycémie (46)

Enzymes	Type d'interférence
GOD(46)	- Une interférence par des agents redox forts , ceux-ci comprennent des substances endogènes telles que l'acide urique, la bilirubine, l'hémoglobine, le glutathion et l'acétoacétate et des produits chimiques exogènes tels que l'acide ascorbique, l'acétaminophène, la tétracycline et les catécholamines. - Des niveaux élevés d'oxygène dans le sang peuvent entraîner des résultats de glycémie faussement bas. - De faibles niveaux d'oxygène associés à une altitude élevée peuvent entraîner des résultats faussement élevés. - La réaction dépend également des niveaux de pH.
HK(46)	- Ces méthodes sont plus sensibles aux interférences qui affectent l'absorption à 340 nm, y compris la turbidité due à la lipémie, l'hyperbilirubinémie et l'hémolyse. - En plus de l'interférence spectrale par l'hémoglobine, l'hémolyse est associée à la libération de plusieurs substances interférentes par les cellules sanguines, y compris les phosphates qui inhibent l'hexokinase, le glucose-6-phosphate, le glucose-1-phosphate, le fructose-6-phosphate et les enzymes en compétition pour glucose-6-phosphate et NADP. - Des niveaux élevés de fructose (par exemple, dans certaines préparations HGPO) interfèrent également avec les méthodes d'hexokinase : l'ingestion de 2 g/kg de fructose augmente la glycémie de 0,1 g/L pendant 1 ou 2 heures (45)

1.1.3. Phase post analytique

Pour les unités de mesure, il est à noter que trois options sont disponibles pour la mesure de la glycémie capillaire avec les appareils de mesure : g/L, mg/dL ou mmol/L. Toutefois, il a été rapporté des erreurs liés à un changement involontaire ou accidentel de l'unité de mesure par les utilisateurs qui ont été signalés à l'échelle nationale et internationale en 2005. (47)

Pour améliorer la fiabilité de ces dispositifs, il a été recommandé de bloquer l'unité de mesure de ces appareils. En conséquence, dans le milieu hospitalier, les deux types d'appareils sont généralement bloqués soit en mmol/L, soit en g/L. Il est donc essentiel pour les professionnels de la santé de se montrer vigilant quant à ce problème d'unité et de sensibiliser les patients à ce sujet lors de leur formation.

Le tableau suivant récapitule les objectifs idéaux d'autosurveillance chez le diabétique type 1 jeune.(48)

Tableau 4 : Objectifs thérapeutiques chez le DT1 par glycémie capillaire (48)

Glycémie	Objectifs (g/L)
A jeun	1-1,2
Préprandiale	0,8-1,2
Postprandiale	1,2-1,8
Au coucher	1,2
Vers 3h du matin	>0,8

1.2. Cycles glycémiques (49)

Le cycle glycémique est un protocole de mesure de la glycémie qui consiste à prélever des échantillons de sang à des moments précis pour suivre les variations de la glycémie au cours de la journée, généralement toutes les 3 heures. Dans le cas général, le cycle glycémique prévoit des prélèvements à 8h, 11h, 14h et 17h. Il peut tout aussi différé par l'état (repos, debout,...) Il peut être dosé par une prise de sang capillaire (le cas décrit plus haut) ou veineuse (à partir d'une veine). Dans le cas d'un prélèvement veineux, le site de prélèvement est généralement la veine du pli du coude, à condition qu'elle ne soit pas utilisée pour administrer des médicaments ou des fluides dans le cas où le patient est hospitalisé. Le dosage de la glycémie est réalisé sur sang total hépariné ou sur sérum. Par défaut, l'échantillon doit être analysé dans l'heure suivant le prélèvement. Cependant, si l'échantillon doit attendre plus d'1 heure avant d'être analysé, il est nécessaire d'utiliser un inhibiteur de la glycolyse tel que le fluorure de sodium pour empêcher la dégradation du glucose dans l'échantillon. Cette procédure permet de conserver l'intégrité du glucose pendant 8 heures à 25°C et 72 heures à une température comprise entre 2-8°C. Le dosage de la glycémie est réalisé par des méthodes enzymatiques notamment : Glucose oxydase (GOD), Hexokinase (HK) : méthode de référence et Glucose déshydrogénase (GDH).

2. Suivi à moyen terme : Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'hémoglobine est un tétramère formé par quatre chaînes polypeptidiques: 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta, on distingue différentes formes d'hémoglobine glyquée, selon l'acide aminé sur lequel a lieu la glycation, la plus importante étant l'HbA1c. Elle représente 60 à 80% des hémoglobines glyquées. (50)

La globine, partie protéique de l'Hémoglobine, se lie par la valine en position N-terminale de la chaîne β au glucose par liaison non enzymatique et forme "HbA1c".

L'hémoglobine glyquée, **est un marqueur de référence**, reflétant de façon rétrospective l'équilibre glycémique sur les 3 à 4 mois précédents en raison de la durée de vie du globule rouge de 120 j. Elle est corrélée au risque de complications chroniques principalement la rétinopathie diabétique. (51)

2.1. Phase pré-analytique (43)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est réalisé sur un prélèvement de sang veineux effectué au pli du coude. L'anticoagulant utilisé généralement est l'éthylène diamine tétra acétate (EDTA), cependant, il est également possible d'utiliser l'héparine, le fluorure ou l'Anticoagulant Citrate Dextran (ACD). Le jeûne n'est pas nécessaire et le prélèvement peut être effectué à n'importe quel moment de la journée.

Il est idéal de réaliser le dosage sur un prélèvement frais ou conservé au maximum pendant une semaine entre 2 et 8°C, car une conservation plus longue peut entraîner la dégradation de certaines fractions. Il est également important de congeler le prélèvement à -24°C pour une conservation à long terme.

2.2. Phase analytique

Le tableau 5 suivant présente les différentes techniques de dosage de l'HbA1c .

Tableau 5 : Comparaison des méthodes physico-chimiques du dosage de l'HbA1c (52)

Techniques	Principes	Avantages et limites
HPLC en phase inverse	- Séparation d'HbA1c (négatif) et d'Hb0 selon leur différence de point isoélectrique - Détection des Hb selon la charge et la polarité - Elution d'Hb selon la concentration et la durée de rétention	- Absence d'interférence de : la base de shiff et de l'Hb carbonylée - Haut débit - Qualité et robustesse - Méthode standardisée IFCC et NGSP - Détecte hémoglobinopathies
Electrophorèse Capillaire	- Séparation des charges sous l'action d'un champ électrique - Migration des molécules selon leur taille et charge - Détection UV	- Excellente séparation - Fiabilité d'injection en capillaire - Excellente mobilité électro-osmotique - Détection rapide des variantes d'hémoglobines - Méthode standardisée IFCC - Détecte les hémoglobinopathies
Immunodosage	- Formation du complexe Insoluble Anticorps HbA1c - Mesure de la turbidité du milieu par photométrie (turbidimétrie ou néphélométrie)	- Facilement réalisable - Obtention de la concentration totale d'Hb - Ne détecte pas les hémoglobinopathies
Dosage Enzymatique	- Clivage enzymatique d'hbA1c - Révélation d'HbA1c par réaction de coloration	- Réaction rapide grâce à la présence des enzymes - Sensible, Précise, Spécifique - Non standardisée

Dans les travaux de standardisation, deux groupes sont impliqués : **NGSP** (National Glycohemoglobin Standardization Program) et **IFCC** (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) (52)

Les deux techniques de standardisation sont liées par une équation spécifique.

Equations de conversion IFCC/NGSP :

$$\text{NGSP \%} = 0.0915 \times \text{IFCC mmol/mol} + 2.15$$

2.3. Phase post analytique

Le tableau ci-dessous récapitule les différentes valeurs d'HbA1c en tant qu'objectifs thérapeutiques.

Tableau 6 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient (53)

	Objectifs de la valeur d' HbA1c
Chez l'adulte	< 7 %
Chez l'enfant et l'adolescent	< 7 % ou < 7,5 %

La relation entre moyenne glycémique et HbA1C repose sur la formule suivante: (54)

$$\text{Glycémie (g/L)} = [(35.6 \times \% \text{HbA1c}) - 77.3] \times 0.01$$

Il est à noter qu'une augmentation de 1% d'HbA1c équivaut à 0,29 g/L de glycémie.

Le tableau suivant récapitule les différentes situations pouvant entraîner une interférence avec le dosage de l'HbA1c.

Tableau 7 : Facteurs interférant avec la mesure de l'HbA1c (55)

	Situation avec HbA1c		
	Faussement élevée	Faussement abaissée	Pouvant être faussement élevée ou abaissée
1. Variante de l'HbA1c			
Variation génétique de l'hémoglobine : (Hémoglobinopathies : HbS, HbC, HbF, HbE)			+
Dérivée de l'HbA1c modifiées chimiquement : Hb carbamylée formée lors d'insuffisance rénale	+		
2. Réduction de durée de vie des érythrocytes			
Anémie hémolytique		+	
Saignement aigu ou chronique		+	
Hypersplénisme		+	
3. Médicaments et toxiques			
Ethylisme chronique	+		
Abus d'aspirine ou d'opiacés	+		
Abus de vit C et E	+		
Ribavirine , Dapsone		+	
Immunosuppresseurs	+		
4. Autres facteurs			
Hyperbilirubinémie	+		
Hypertriglycéridémie	+		
Anémie ferriprive	+		
Splénectomie	+		
Anémie aplastique	+		
Age (>70 ans)	+		
Grossesse		+	
Ethnie	+		

Par ailleurs, en cas d'interférences rendant le dosage de l'HbA1c impossible tel que les hémoglobinopathies homozygotes , la surveillance se fait par les glycémies capillaires .

Le dosage des fructosamines , non standardisé n'a jamais été proposé en tant qu'alternatif.(54)(56)

IV. Nouvelles technologies dans l'autosurveillance du DT1 : HbA1c estimée et lecteur de glycémie continue (CGM)

Le système de surveillance continue de la glycémie (CGM) est un dispositif portable qui fournit des lectures de la glycémie à partir du liquide interstitiel de façon périodique, continue et dynamique. Les CGM ont ainsi révolutionné les soins pour les diabétiques.(57)

1. Définition et principe de la CGM

La CGM est une méthode qui permet de mesurer la glycémie interstitielle dans l'organisme sur une période donnée à l'aide d'un petit capteur inséré juste sous la peau. Le capteur sans fil est généralement porté pendant plusieurs jours et envoie les mesures de glucose à un dispositif d'affichage, tel qu'un Smartphone ou un moniteur dédié. Les CGM peuvent être utilisées par les personnes diabétiques pour les aider à gérer leur maladie en leur fournissant des données sur le glucose en temps réel et en les alertant en cas de taux de glucose élevés ou faibles.(58)

Le système CGM mesure le taux de glucose dans le liquide interstitiel sous-cutané. Le dispositif CGM affiche un résultat de mesure calculé par un algorithme basé sur les valeurs de glucose tissulaire et de glucose sanguin capillaire utilisées pour l'étalonnage. La diffusion de glucose du compartiment vasculaire à celui de liquide interstitiel sous-cutané entraîne un délai physiologique (environ 7 à 8 minutes), tandis que le traitement des données obtenues entraîne un délai technologique (environ 4 à 6 minutes). Le délai total résultant explique la différence entre les valeurs de mesure CGM concurrentes et celles de la mesure au doigt.(59,60)

2. Constituants des CGM

Les CGM ont généralement trois composants présentés par la figure suivante : (6,19)



Figure 11 : les composants des CGM (19)

- **Capteur** : la plupart des CGM ont un capteur de glucose utilisant la glucose oxydase de glucose, qui est inséré dans le tissu adipeux sous-cutané et mesure continuellement la concentration de glucose dans le liquide interstitiel toutes les quelques minutes. Le capteur Eversense (Senseonics, Germantown, MD) utilise une technologie basée sur la fluorescence pour mesurer le glucose. Les capteurs sont portés pendant 7 à 180 jours, selon le système. Pour la plupart des marques, les utilisateurs insèrent le capteur juste sous la peau en utilisant un applicateur automatique. (61)
- **Transmetteur** : il est attaché au capteur et transmet les données à un récepteur ou une application de dispositif intelligent. Les transmetteurs durent généralement quelques mois. Dans le cas de FreeStyle Libre (Abbott, Chicago, IL), il n'y a pas de transmetteur réutilisable; chaque transmetteur est intégré au capteur, qui est jeté et remplacé après 14 jours d'utilisation.(61)
- **Récepteur ou application de dispositif intelligent** : il affiche le niveau de glucose en temps réel, indique les tendances du glucose (si le glucose est en hausse ou en baisse et le taux de changement), permet un examen de l'historique du glucose et fournit diverses analyses statistiques. La plupart des CGM sont compatibles avec les applications pour smartphone pour afficher les données. Freestyle Libre et Dexcom (San Diego, CA) offrent également des dispositifs portables pour les personnes qui n'utilisent pas un smartphone. Certains appareils CGM (dexcom G6 et medtronic guardian 3) envoient la valeur de

glucose à une pompe à insuline et certains de ces systèmes permettent des ajustements en temps réel dans la livraison d'insuline en fonction de la lecture de glucose et de la tendance prévue de glucose. Les patients peuvent partager en temps réel leur valeur glycémiques avec des personnes désignées.(61)

Les alarmes et les alertes sont des fonctionnalités programmables qui préviennent l'utilisateur des événements hypoglycémiques ou hyperglycémiques actuels ou à venir, afin qu'il puisse prendre des mesures pour les prévenir. Les flèches de tendance indiquent la direction de la glycémie et permettent aux patients de prévoir les niveaux futurs de glucose. Les flèches descendantes indiquent une baisse de la glycémie, tandis que les flèches montantes indiquent une augmentation. L'utilisateur peut ajuster la dose d'insuline et l'apport alimentaire en fonction de la direction des flèches de tendance pour éviter l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie. (61)

La figure suivante schématise le fonctionnement des CGM :

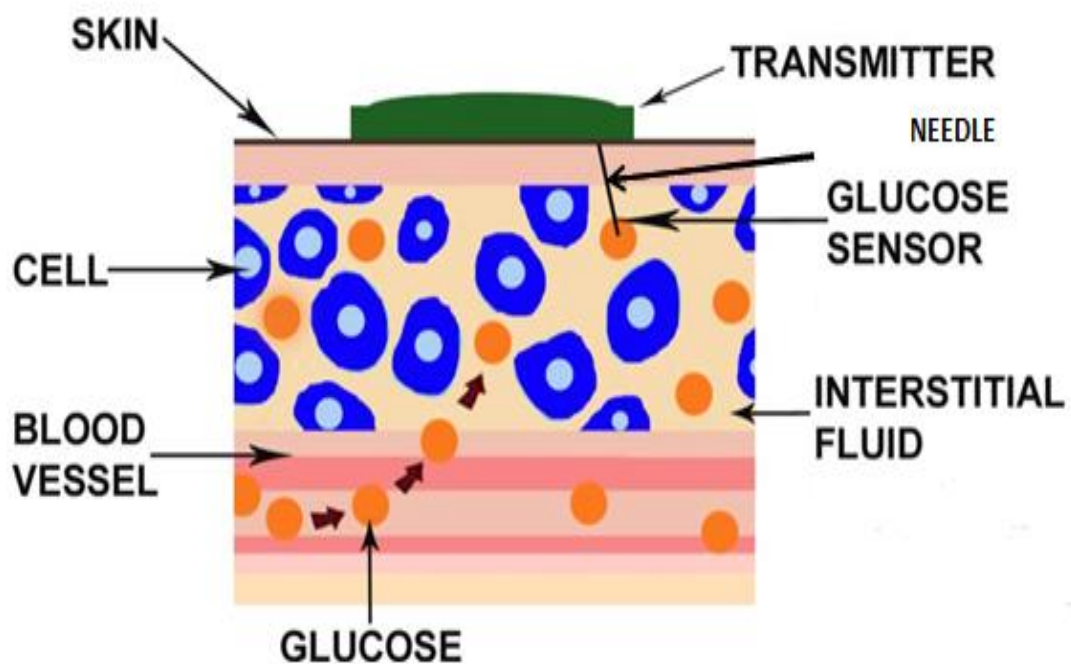


Figure 12 : Schéma illustrant le fonctionnement de CGM (59)

3. Méthodes analytiques utilisées dans CGM

La CGM peut être classée selon la méthode analytique utilisée pour quantifier le glucose. Il existe trois technologies principales pour la détection du glucose. La figure suivante résume les différentes méthodes analytiques :

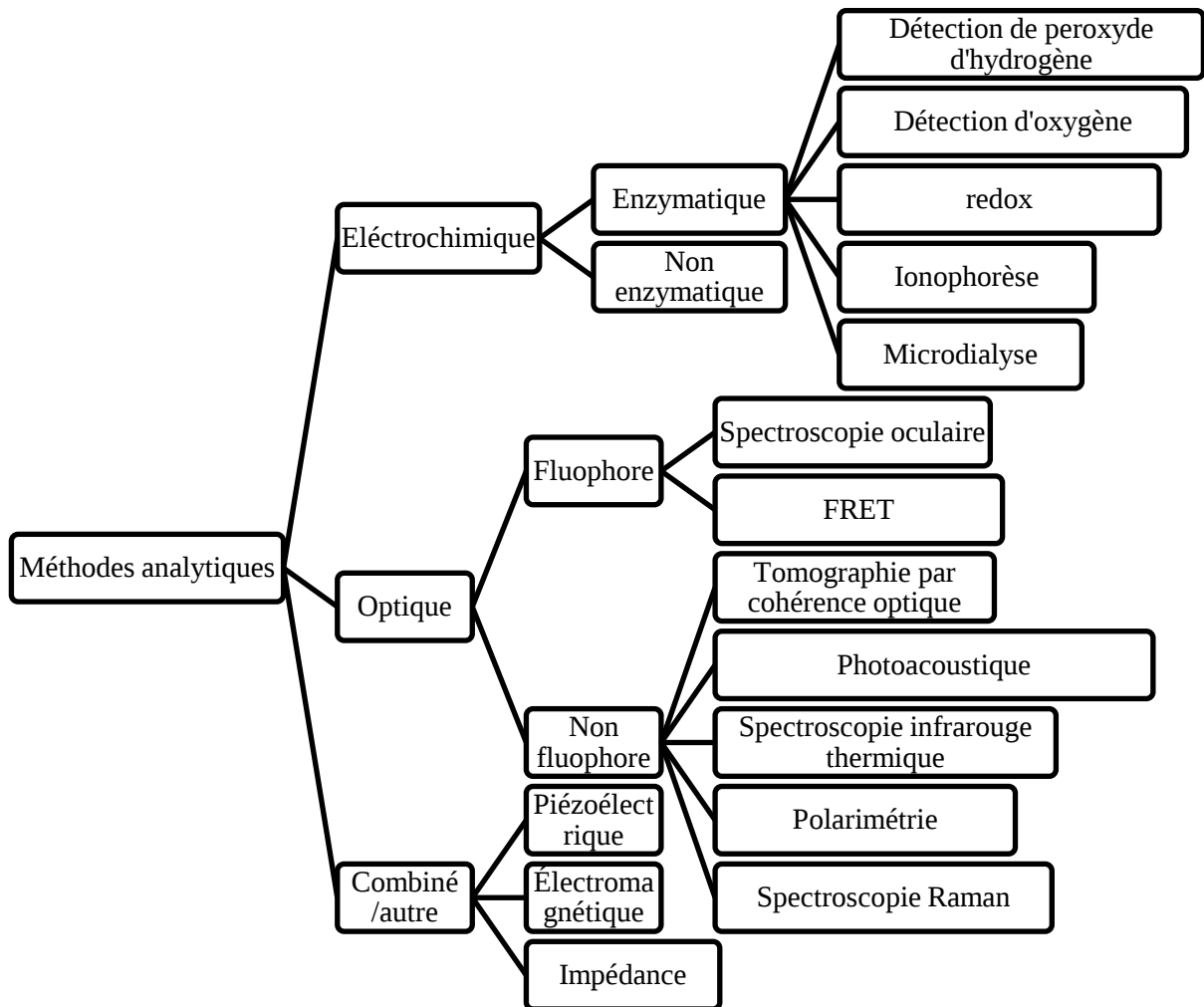


Figure 13 : Méthodes analytiques utilisées dans les dispositifs CGM (90)

3.1. Méthodes électrochimiques enzymatiques

- Les électrodes ampérométriques sous-cutanées

L'étalon-or des biocapteurs actuellement utilisés est représenté par les aiguilles invasives de type Platinum-Iridium (Pt-Ir). Ces aiguilles sont insérées par voie sous-cutanée pour entrer en contact avec le liquide interstitiel et peuvent détecter le glucose par méthode enzymatique. Le type aiguille classique est constitué d'un fil Pt-Ir d'un diamètre de 0,125 mm, qui représente l'électrode active, ayant un médiateur immobilisé et, de la glucose-oxydase immobilisée sur la surface, le tout recouvert d'un revêtement polymère pour faciliter l'implantation sous-cutanée. La contre-électrode est représentée par un fil d'argent/chlorure d'argent (Ag/AgCl) enroulé autour de l'électrode active (62).(figure 14)

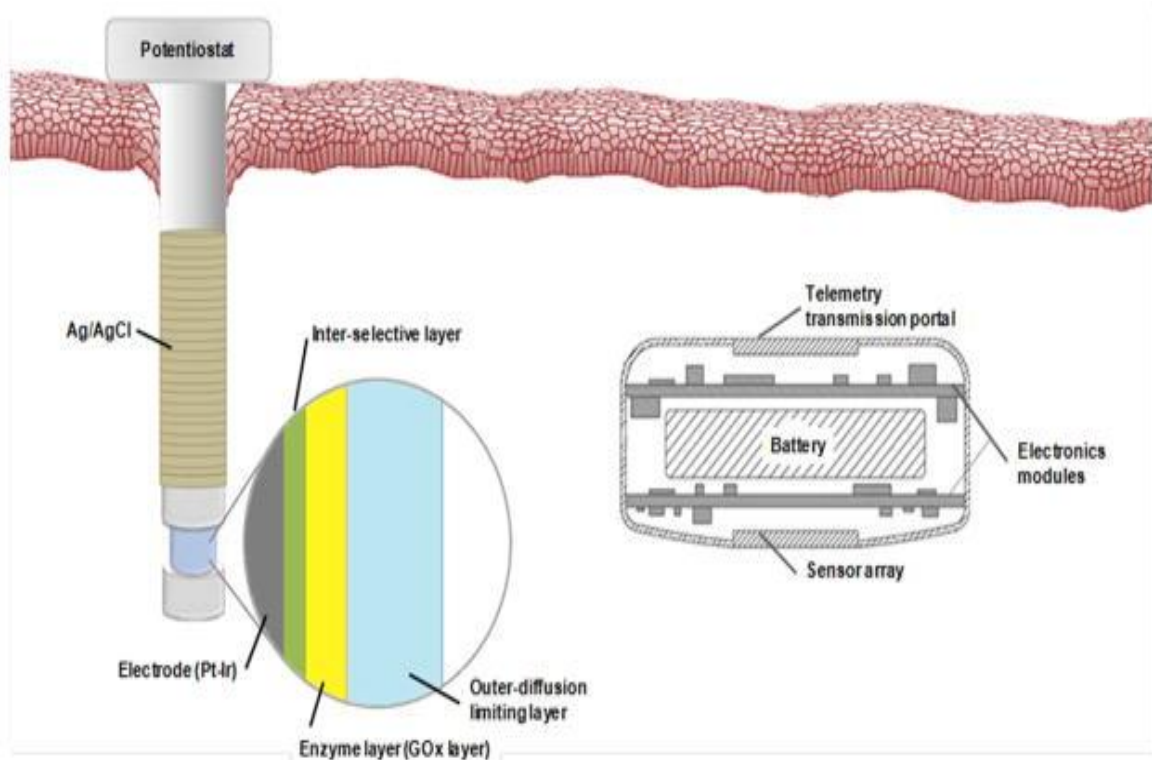


Figure 14 : Conception de capteurs de biocapteurs de glucose électrochimiques percutanés (à gauche) et entièrement implantables sous-cutanés (à droite) (63)

La majorité des biocapteurs de glucose utilisent ainsi, une mesure ampérométrique quantitative et une technologie d'enzyme filaire basé sur la GOD. Le glucose réagit avec la glucose oxydase et un cofacteur et est réduit en gluconolactone. L'enzyme réduite est reconvertie en sa forme oxydée en présence d'oxygène et de peroxyde d'hydrogène est produit. L'oxydation électrochimique du peroxyde d'hydrogène dans la réaction conduit à la production d'un signal de courant électrique, dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le liquide interstitiel .

- Les capteurs de microdialyse

Les capteurs de microdialyse reposent sur une fibre creuse qui capte le glucose interstitiel. Une puce microfluidique avec des microcanaux en polydiméthylsiloxane assure un mélange efficace de la glucose oxydase dissoute et de l'échantillon de microdialyse dans des volumes de nanolitres. Les électrodes Pt sont protégées par un revêtement en polypyrrole pour empêcher l'adsorption des protéines et les interférences avec diverses substances telles que l'acide urique, l'acide ascorbique ou l'acétaminophène . Le revêtement est suroxydé pour devenir non conducteur et permselectif . La puce microfluidique avec un mélangeur chaotique intégré est associée à un microréacteur enzymatique. Le système a prouvé une bonne sensibilité au glucose chez les rongeurs (64).

- Autres

Une autre avancée dans les capteurs implantables a été réalisée par le développement de biocapteurs à oxydase de type bobine, basés sur les capteurs classiques de type aiguille. Le fil Pt est enroulé autour d'une aiguille de calibre 30 formant un cylindre en forme de bobine et augmentant la zone de détection.

Au cours de la dernière décennie, la possibilité de fabriquer de nouveaux biocapteurs à partir de matériaux tels que les nanotubes de carbone (NTC) et le graphène a commencé à être évaluée. Les nanotubes de CNT peuvent être utilisés comme câblage/connecteurs électriques avec des enzymes redox. Les NTC ressemblent à un fil électrique mais ont l'avantage que la topographie de la surface et la porosité facilitent l'action des enzymes .

3.2. Méthodes électrochimiques non enzymatiques

Dans les biocapteurs non enzymatiques, l'hydrogel d'acide polyacrylique est intégré dans une matrice multifonctionnelle de graphène et de phtalocyanine de lutétium et utilisé comme médiateur redox . Ainsi, Zhu et al (65) ont décrit un nouveau capteur de glucose ampérométrique non enzymatique qui a été créé à l'aide de nanoparticules de Ni dispersées de manière homogène dans et au sommet d'une forêt de CNT alignée verticalement (capteur nanocomposite CNT/Ni), qui a été directement cultivée sur un substrat Si/SiO₂. .

3.3. Méthodes optiques

Différents systèmes optiques ont été mis au point dont les microgels, la photochimie, l'ionophorèse et la fluorescence.

La recherche actuelle est orientée vers l'utilisation de microgels comme systèmes de détection du glucose. Les évolutions de ces microgels en termes de volume, d'intensité de fluorescence et de propriétés de réflexion ou de diffraction peuvent être exploitées. A partir de l'acide boronique, de nombreux types de gels ont été développés. Li et Zhou (66) ont développé une méthode pour fabriquer des capteurs utilisant une série de microgels sensibles au glucose dans lesquels des molécules de colorant anionique sont incorporées et utilisées comme technique optique de détection basée sur la variation de l'intensité de fluorescence, ayant ainsi la capacité de convertir transformations chimiques en signaux optiques. Zhang et al (67) ont imaginé un dispositif utilisant un microgel qui fournit un signal fluorescent transdermique.

L'utilisation de capteurs photoélectrochimiques QD combinés avec la méthode enzymatique a été également proposée. Tanne et al (68) ont rapporté la possibilité de créer un capteur photobioélectrochimique en utilisant une méthode indirecte, basée sur le système CdSe/ZnS ODs.

GlucoWatch Biographer utilise une autre technologie, qui est une ionophorèse inverse qui extrait le liquide interstitiel sous-cutané à travers la peau intacte et mesure les niveaux de glucose six fois par heure et jusqu'à 13 heures, à l'aide d'une électrode. En raison du temps nécessaire pour obtenir l'échantillon et mesurer le glucose, les valeurs affichées accusent un retard d'environ 15 min par rapport à la détermination réelle. La technique ne perce pas la peau, mais en raison des irritations du site, elle n'a pas été largement utilisée. (69)

Senseonics Eversense CGM utilise une technologie optique basée sur la fluorescence pour mesurer les niveaux de glucose dans le liquide interstitiel. Le capteur est recouvert d'un substrat fluorescent qui génère une petite quantité de lumière en fonction de la quantité de glucose interstitiel. Le signal est ensuite converti en une lecture de glucose et transmis via un appareil mobile tel qu'un smartphone ou une tablette au patient. (70)

4. Caractéristiques des systèmes disponibles CGM

Le tableau suivant présente les différentes dénominations des systèmes de mesures continues de glucose utilisés pour la surveillance des diabétiques.

Tableau 8 : Terminologie des différentes modalités de mesure du glucose (71)

Nouveaux termes	Anciens termes	Définition
Intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM)	Flash glucose monitoring (FGM)	• Mesure de la glycémie du fluide interstitiel via un balayage intermittent d'un dispositif de mesure
Real-time continuous glucose monitoring (rtCGM)	Continuous glucose monitoring	• Mesure de la glycémie du fluide interstitiel via un dispositif de mesure qui transmet en continu les données à un dispositif avec un affichage en temps réel pour une visualisation à tout moment.
Masked continuous glucose monitoring (mCGM)	Professional Continuous glucose monitoring	• Mesure de la glycémie du fluide interstitiel via un dispositif de mesure qui stocke les données à récupérer ultérieurement

Deux types différents de systèmes CGM sont disponibles actuellement sur le marché : les systèmes de surveillance continue en temps réel (**rtCGM**) et les systèmes de surveillance continue par balayage intermittent (**isCGM**), également connus sous le nom de systèmes de surveillance flash de la glycémie. (61)

- ✓ Les systèmes rtCGM transmettent automatiquement les données de glucose en continu à l'appareil de réception ou à l'appareil intelligent de l'utilisateur et fournissent des alertes et des alarmes.
- ✓ Le système isCGM fournit des données de glucose similaires, mais nécessite que l'utilisateur balaye activement le capteur pour afficher la lecture de glucose sur l'écran de l'appareil. Les balayages doivent être effectués toutes les 8 heures au moins pour conserver toutes les données glycémiques enregistrées par le système.

Quatre entreprises ont des dispositifs CGM personnels sur le marché : Abbott (FreeStyle Libre 14 jours et Freestyle Libre 2), Dexcom (G6) , Medtronic (Guardian Connect utilisant le Guardian Sensor 3) et Senseonics (Eversense) (figure 15-17).



Figure 15 : Système freestyle libre 2 (71)



Figure 16 : Système Dexcom G6 (72)



Figure 17 : Dispositif Eversense E3 Senseonics (73)

Le tableau suivant récapitule les caractéristiques des systèmes CGM disponibles sur le marché. (61)

Tableau 9 : Principales caractéristiques des systèmes CGM personnels disponibles(61)

	Dexcom G6	Freestyle libre 14 d	Freestyle libre 2	Medtronic Guardian 3	Eversense and eversense XL
Fabricant	Dexcom	Abbott	Abbott	Medtronic	Senseonics
Type de CGM	RtCGM	IsCGM	isCGM	rtCGM	rtCGM
Methode d'analyse	Electrode à enzyme	Electrode à enzyme	Electrode à enzyme	Electrode à enzyme	Fluorescence
Calibration par glycémie capillaire	0 (calibré par le fournisseur)	0 (calibré par le fournisseur)	0 (calibré par le fournisseur)	2/J min	2/J min
Test au bout du doigts	Non	Non	Non	Oui	Oui
Durée de vie	10J	14J	14J	7J	90 J/180j
Alarmes	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Affichage des données	- Récepteur, - App Android, iPhone - Montres intelligentes - pompe	- Lecteur - App pour Android et iPhone -	- lecteur (application mobile indisponible Aux US) -	- Pompe - app pour Android et iPhone -	- App pour Android et iPhone -
Intégration de pompe à insuline	Oui	Non	Non	Oui pour le guardian 3	Non

Certaines entreprises proposent également des CGM professionnels, tels que Freestyle Libre Pro et Dexcom G6 Pro et iPro 2. Les systèmes CGM professionnels sont des dispositifs fournis par les professionnels de santé pour les patients , à porter pour une utilisation à court terme (jusqu'à 2 semaines). Les dispositifs sont portés "aveugles" (aucune donnée disponible pour le patient pendant le port du dispositif) ou "non aveugles".(61)

5. Les indicateurs déterminés

Lorsque les données de glycémie en continue sont capturées, il est possible de générer des indicateurs, qui fournissent des données glycémiques complémentaires pour évaluer les niveaux de glucose sanguin et identifier les zones potentielles pour l'intervention. Les statistiques résumées dans le profil de glucose ambulatoire (AGP) sont : L'HbA1c estimée , la variabilité de la glycémie , le temps dans l'intervalle , le temps en dessous de l'intervalle et le temps au-dessus de l'intervalle . (61)

5.1. HbA1c estimée ou Glucose Management Indicator (GMI)

C'est un nouveau marqueur estimatif approchant la valeur de l'HbA1c, en donnant une information prospective . Sa mesure dérive de la conversion du glucose moyen (provenant de la CGM) en une estimation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) concomitante (en laboratoire) à l'aide d'une formule basée sur la population. (7)

L'équation permettant la détermination de l'HbA1c estimée (GMI) a été créée en regroupant les données de plusieurs études qui, ensemble, ont produit une équation de régression permettant d'estimer l'HbA1c à partir de la glycémie moyenne obtenue par CGM. Ces essais incluaient des personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 et excluaient les comorbidités connues pour affecter l'HbA1c. Lors de l'étude ADAG mené par l'équipe de Nathan et coll en 2008,(74) une équation entre HbA1c et glycémie moyenne a été établie

(110). Cependant, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis craignait que HbA1c estimée (GMI) soit interprétée comme une relation directe avec l'HbA1c mesurée. En 2019, l'équipe de Beck propose une nouvelle formule de calcul s'appuyant sur une méthode plus récente de CGM (DEXCOM G4, G5):(7)

$$\text{GMI (\%)} = 3.31 + 0.02392 \times (\text{glycémie moyenne en mg/dl})$$

Cette équation est actuellement utilisée dans les rapports CGM.

L'étude de Bergenstal et al (9) en 2018 a comparé les résultats de l'HbA1c dosée au laboratoire et l'HbA1c estimée (GMI) obtenu par rtCGM (dexcom G4) chez 528 personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) sans autres comorbidités. Ainsi, pendant de courtes périodes d'hyperglycémie aiguë (maladie, administration de stéroïdes, acidocétose diabétique), le glucose moyen et donc l'HbA1c estimée (GMI) sera plus élevé qu'un HbA1c de laboratoire mesuré au même moment, car la valeur de laboratoire reflète les niveaux de glucose principalement au cours des dernières 2-3 mois. L'inverse peut également se produire, lorsque le GMI est inférieur à l'HbA1c du laboratoire, s'il y a de courtes périodes de lectures de glucose beaucoup plus faibles que d'habitude (démarrage d'un nouveau régime à faible teneur en glucides, d'un programme d'exercices intensifs ou pendant les premières semaines après instauration d'un nouveau médicament hypoglycémiant efficace).

L'étude de Perlman et al (75) en 2019 a également montré une discordance fréquente et cliniquement significative entre les valeurs de l'HbA1c estimée (GMI) et d'HbA1c dosée au laboratoire chez 641 patients atteints principalement de DT1 utilisant une rtCGM (Dexcom G4 et G6). Les résultats ont montré que seul 11 % des patients présentaient une discordance HbA1c-GMI $<0,1$ %, mais 50 % et 22 % présentaient des différences de $> 0,5$ % et > 1 % ; Ainsi qu'une discordance accrue chez l'insuffisant rénale chronique avancée. Cela peut être dû à des facteurs tels que l'anémie et les perturbations de la filtration glomérulaire, qui peuvent affecter les niveaux d'hémoglobine et de glucose.(75) La principale force de cette étude est qu'elle utilise une analyse en "real world". Les chercheurs ont également pris en compte les patients ayant diverses comorbidités connues pour affecter la précision de l'HbA1c. Ils ont constaté que la discordance entre l'HbA1c estimée et l'HbA1c était plus fréquente qu'attendue, ce qui souligne la nécessité de comprendre comment cette discordance peut être utilisée pour améliorer la gestion du diabète chez les individus.

L'étude de Claude Colette et al(76) a montré qu'il existe une différence significative entre les résultats obtenus par la mesure de l'HbA1c estimée et de l'HbA1c chez les patients atteints d'anémie. En effet, la moyenne de l'écart entre les deux mesures était de 0,12% plus élevée chez les patients anémiques par rapport aux personnes ayant des taux d'hémoglobine normaux. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que lorsque l'on est anémique, la durée de vie de

glucose est réduite, ce qui affecte la capacité de l'HbA1c à refléter correctement l'exposition chronique au glucose.

De plus, l'étude de Edith Angellotti et al (77) a montré que la discordance entre l'HbA1c estimée (GMI) et HbA1c pourrait être due aux différences dans les équations de calcul utilisées selon le système CGM et la race du patient. Il est donc important de développer des équations de calcul spécifiques à l'appareil et à la race pour améliorer la précision des mesures de l'HbA1c estimée. Il est également suggéré que l'indice de masse corporelle (IMC) puisse jouer un rôle dans l'augmentation de l'écart entre les deux mesures, car il pourrait altérer la précision des mesures CGM en raison d'une réduction de la circulation sanguine dans le tissu adipeux sous-cutané, entraînant des lectures de glucose plus faibles.(78) Il est donc important de prendre en compte l'IMC lors de l'interprétation des résultats de mesures de l'HbA1c estimée et d'HbA1c. Il est important de noter que l'IRC avancée (stades IV et V) est connue pour sous-estimer l'HbA1c par rapport au glucose moyen. Il existe également des facteurs plus rares qui peuvent invalider l'HbA1c tels que les hémoglobinopathies ainsi que certains médicaments, valves cardiaques mécaniques et hypothyroïdie non traitée.

L'HbA1c estimée (GMI) permet donc une meilleure évaluation de l'exposition chronique au glucose car il mesure le glucose moyen sur une période de temps donnée, alors que l'HbA1c mesure le taux d'hémoglobine glyquée sur une période de temps plus longue (environ 3 mois). Il est donc plus adapté pour évaluer les variations à court terme de la glycémie.

L'analyse de ces différentes études montre que la discordance entre l'HbA1c estimée (GMI) et l'HbA1c peut être causée par plusieurs facteurs, tels que l'anémie, l'insuffisance rénale chronique avancée, la race et l'IMC. Il est important de prendre en compte ces facteurs lors de l'évaluation de la gestion glycémique chez les patients atteints de diabète, car ils peuvent affecter la précision des mesures. Il est également recommandé de développer des équations de régression spécifiques à l'appareil et à la race pour améliorer la précision des mesures. Enfin, il est essentiel de comprendre que l'HbA1c estimée (GMI) et l'HbA1c sont des mesures complémentaires, chacune ayant des avantages et des limites. Il est donc nécessaire de les utiliser conjointement pour obtenir une image complète de l'état glycémique d'un patient.

5.2. Le coefficient de variation en pourcentage (%CV) et l'écart-type

Ce sont des mesures de la variabilité de la glycémie. Le %CV est moins influencé par la glycémie moyenne et est calculé en divisant l'écart-type par la glycémie moyenne et en multipliant par 100. Idéalement, l'écart-type devrait être inférieur à un tiers de la glycémie moyenne et le %CV inférieur ou égal à 36 %.(76)

5.3. Le temps dans l'intervalle cible (TIR)

C'est l'indicateur de CGM le plus couramment utilisé comme guide pour la gestion du diabète. La plage cible de la glycémie pour la plupart des patients est de 0,7 à 1,8 g/L en prenant en compte les lectures préprandiales et postprandiales. Il existe cinq catégories pour quantifier le temps pendant lequel un patient passe avec des valeurs de glycémie supérieures à (élevées/très élevées), inférieures à (faibles/très faibles) ou dans la plage cible. Le principal objectif est d'augmenter le TIR tout en réduisant le temps en dessous de la plage. Une augmentation du TIR de 10 % (2,4 h/jour) correspond à une réduction de l'hémoglobine A1c d'environ 0,5 %.(79)

5.4. Le temps en dessous de l'intervalle cible (TBR) :

Il fait référence au pourcentage de temps pendant lequel la glycémie est inférieure à 0,69 g/L soit 3,9 mmol/L pendant une période de 1 jour.

5.5. Le temps au-dessus de l'intervalle cible (TAR) :

Il fait référence au pourcentage de temps où la glycémie est supérieure à 1,80 g/L soit 10 mmol/L pendant une période de 1 jour.(80)

Le tableau ci-dessous résume les différents indicateurs de la CGM :

Tableau 10 : Indicateurs de la CGM (61)

Indicateurs	Commentaires
Dates et nombre de jours recommandé dans l'AGP est de 14j	
Pourcentage de temps pendant lequel CGM est actif	Représente les heures pendant lesquelles la CGM a recueilli des données divisé par le nombre d'heures dans le rapport Il est recommandé d'utiliser au moins 70 % des données recueillies pendant 14 jours.
Glycémie moyenne	Représente l'addition de toutes les valeurs de glycémie. additionnées, divisée par le nombre de lectures
Indicateur de gestion du glucose (GMI)	Calculé à partir du glucose moyen ; estime l'A1c
Variabilité glycémique (SD ou %CV)	Indique l'ampleur des excursions glycémiques. Idéalement, le %CV devrait être de 36 %.
Temps dans l'intervalle (TIR)	Temps dans l'intervalle Idéalement, toutes/la plupart des valeurs de glucose se situent dans l'intervalle cible. Indiqué en % des lectures de l'appareil et en h/min d'une journée de 24 heures
Temps en dessous de l'intervalle (TBR)	Glycémie faible 0,54-0,69 g/L, glycémie très faible <0,54 g/L L'objectif est d'avoir peu de valeurs très basses ou basses.
Temps au-dessus de l'intervalle (TAR)	Glycémie élevée 1,81-2,50 g/L, très élevée glucose >2,50 g/L L'objectif est d'obtenir peu de valeurs très élevées ou élevées.

Ainsi, le profil de glucose ambulatoire (AGP) est le rapport standard international pour l'analyse de la glycémie et est utilisé dans le monde entier par les fournisseurs de soins médicaux et les personnes atteintes de diabète pour examiner les résultats de la surveillance de la glycémie. Des versions du rapport AGP sont disponibles auprès des partenaires de licence, notamment les fabricants de CGM. Le rapport AGP comprend un graphique de profil de glucose, des statistiques de glucose et des graphiques de calendrier de glucose quotidien. Le graphique de profil de glucose convertit toutes les lectures des jours où le capteur a été porté en une forme d'onde sur une période de 24 heures. La forme d'onde commence à se développer après 5 jours de collecte de données (81), mais 14 jours de collecte de données est considérée comme idéal pour une analyse précise des modèles de glucose.

La figure suivante illustre un exemple de profil généré par un CGM : (82)

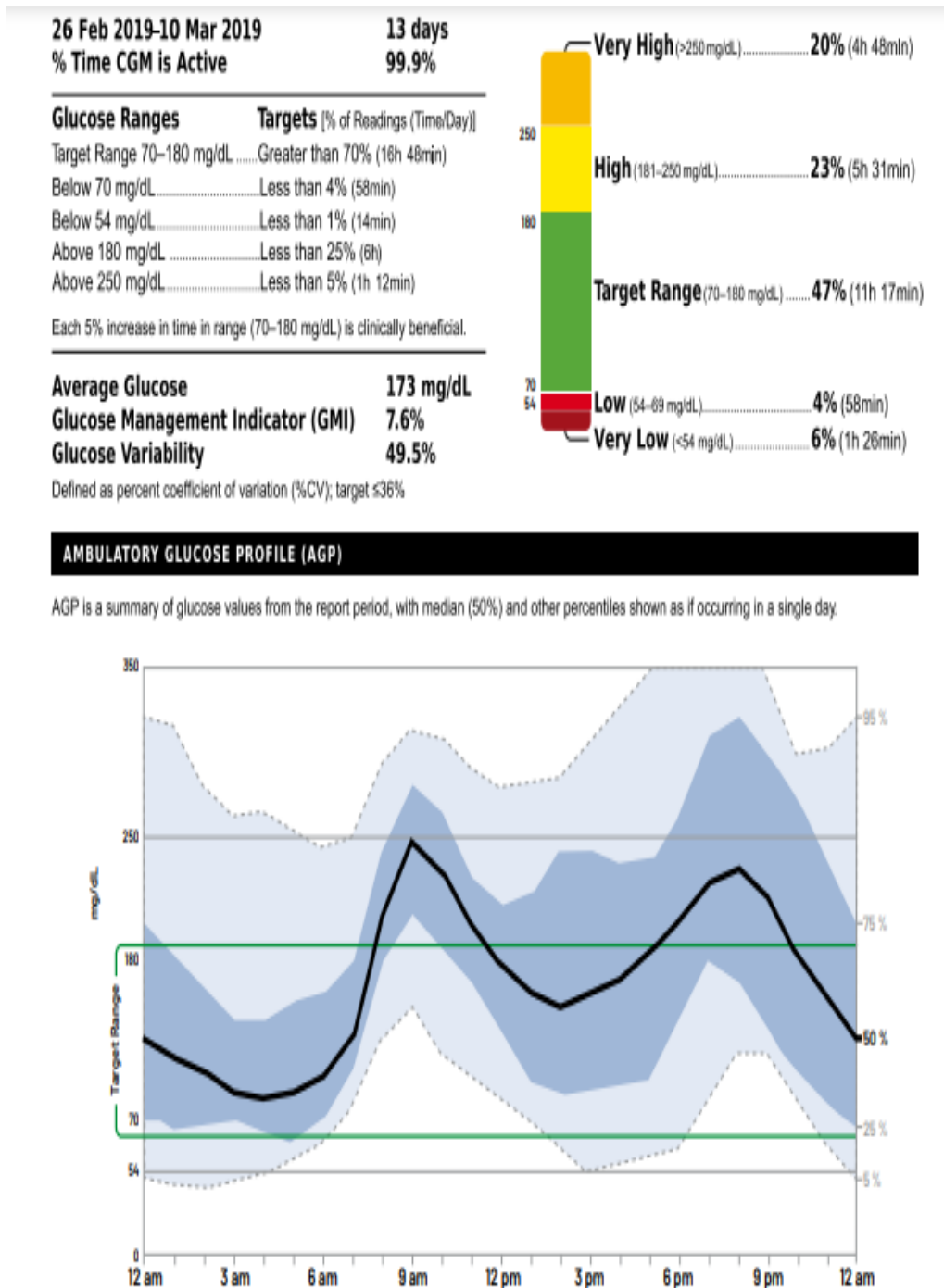


Figure 18 : Rapport AGP (généré à partir du logiciel Dexcom CLARITY). (A) AGP. La ligne orange solide représente la médiane ou la ligne de 50ème percentile; la moitié de toutes les valeurs de glucose sont supérieures à cette valeur et l'autre moitié est inférieure (80)

NB : Les courbes de 25ème et 75ème percentile ombragées en bleu représentent la plage interquartile, ou 50% de toutes les valeurs, et sont un bon indicateur visuel de la variabilité de la glycémie. Les lignes extérieures en pointillé (les courbes de 10ème à 90ème percentile) indiquent que 10% des lectures de glucose étaient supérieures ou inférieures à ces valeurs sur une période de 2 semaines.

L'étude (ALERTT1), a comparé la CGM en temps réel et la CGM intermittente chez les adultes atteints de diabète de type 1. Elle a décrit un « switch » de la CGM intermittente à la CGM en temps réel qui a permis d'améliorer significativement le temps dans l'intervalle (TIR) après 6 mois de traitement. Le tableau suivant présente les résultats obtenus : (83)

Tableau 11 : résultats de l'étude ALERT1(83)

	T0		6 mois		p-value
	RtCGM	IsCGM	rtCGM	IsCGM	
TIR	52,5%	51,3%	59,6%	51,9%	<0,0001
HbA1c	7,4%	7,4%	7,1%	7,4%	<0,0001
Time in hypoglycemia	0,91%	1,05%	0,47%	0,84%	0,007

En conclusion, la rtCGM a montré des avantages significatifs sur 6 mois par rapport à isCGM en termes de contrôle glycémique et résultats rapportés par les patients.

6. Précision analytique des CGM (59)

La précision des systèmes CGM a considérablement été améliorée au cours des deux dernières décennies. Le différentiel absolu relatif moyen (MARD) est souvent utilisé pour évaluer la précision. Le MARD est calculé en prenant la moyenne des valeurs absolues des différences relatives entre les résultats des systèmes CGM et les méthodes de comparaison, principalement les résultats de gouttes de sang.(84) La précision des premiers capteurs des systèmes CGM montrait un MARD d'environ 20%, mais cela s'est beaucoup amélioré au fil des ans et pour les nouveaux dispositifs, le MARD est généralement inférieur à 10 %.(85) Tous les systèmes CGM actuellement sur le marché, à l'exception de Medtronic Guardian 3, sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour remplacer les gouttes de sang pour les décisions de traitement. Cependant, les systèmes CGM sont moins précis si la glycémie est extrêmement basse ($<0,40$ g/L) ou élevée (>4 g/L). De plus, les CGM sont les moins précis le premier jour d'utilisation. Cela est expliqué par le débit de glucose dans le capteur qui nécessite plusieurs heures pour se stabiliser après l'insertion. Le sang et le liquide interstitiel sont étroitement liés, avec la glycémie du liquide interstitiel qui suit celle du sang alors que le glucose est transporté des cellules sanguines vers les cellules. Si les niveaux de glucose changent rapidement dans un compartiment (par exemple, pendant l'exercice ou postprandialement)(86), il faudra un certain temps pour que le changement soit visible dans l'autre compartiment. Ainsi, pendant les périodes de variabilité de la glycémie, une discordance entre la mesure de la glycémie par CGM et la goutte de sang n'est pas une erreur de mesure. Les dispositifs de surveillance continue de la glycémie (CGM) peuvent fournir des alertes, des alarmes et des flèches de tendance pour prévenir les utilisateurs d'événements hypoglycémiques ou hyperglycémiques. Cependant, certains médicaments, tels que l'acétaminophène (87), la vitamine C, le lisinopril, l'albutérol, l'aténolol et le vin rouge, peuvent interférer avec la précision des lectures de la glycémie. La classe des tétracyclines peut également faire baisser les lectures de la glycémie du capteur Eversense. (88)

7. Avantages et limites des CGM

Les avantages de la surveillance continue en temps réel de la glycémie dans le DT1 ont été démontrés par de nombreux essais cliniques. Ces avantages incluent une amélioration de l'hémoglobine A1c, une mesure de la moyenne des niveaux de glucose sur les dernières 2 à 3 semaines et une réduction des événements d'hypoglycémie. L'essai de la Juvenile Diabetes Research Foundation de 2008 a montré que, après 26 semaines, les adultes de 25 ans et plus ayant utilisé un système CGM ont constaté une réduction significative de l'hémoglobine A1c par rapport à ceux qui utilisaient un système de surveillance de la glycémie par auto-mesure (SMBG). Cependant, il n'y a pas eu d'amélioration significative de l'hémoglobine A1c chez les participants des groupes d'âge plus jeunes, ce qui peut s'expliquer par une utilisation moins fréquente du CGM dans ces groupes d'âge. (89)

En 2009, une étude contrôlée randomisée incluant 129 adultes et enfants atteints de DT1 bien contrôlés sous un traitement intensif d'insuline a montré que, après 26 semaines, les patients utilisant un CGM ont constaté une amélioration significative de l'hémoglobine A1c par rapport à ceux qui n'utilisaient pas de CGM. Les patients utilisant un CGM ont également signalé une amélioration de leur qualité de vie et de leur satisfaction en raison d'une meilleure connaissance de leurs niveaux de glucose et d'une meilleure capacité à ajuster leur traitement en conséquence. (90)

Il existe d'autres groupes de patients qui pourraient bénéficier de l'utilisation d'un système de surveillance continue de la glycémie (CGM), tels que les patients atteints d'hyperglycémie induite par les stéroïdes. Ces patients peuvent présenter des fluctuations importantes de la glycémie en raison de l'utilisation de stéroïdes pour traiter d'autres conditions médicales, et peuvent avoir besoin d'un suivi plus étroit de leur glycémie pour éviter les complications liées au diabète.

Il y a de nombreux essais de CGM de plus longue durée qui ont été réalisés chez des patients atteints de DT1. L'étude Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens (COMISAIR) a suivi 65 sujets atteints de DT1 pendant une période d'un an. Les patients ont été divisés en différents groupes : CGM avec CSII ou injections quotidiennes multiples (MDI), SMBG avec CSII et SMBG avec

MDI. Les résultats ont montré une réduction significative de l'hémoglobine A1c dans le groupe CGM par rapport aux autres groupes, avec une amélioration de l'hémoglobine A1c observée dans les sous-groupes CSII et MDI. Il y a eu également une réduction significative de l'hémoglobine A1c dans le groupe CGM par rapport aux groupes SMBG. En ce qui concerne l'hypoglycémie, le groupe CGM avait une moins grande incidence d'hypoglycémie après un an.(91)

L'étude Sensing With Insulin Pump Therapy to Control Hemoglobin A1c (SWITCH) était une étude croisée randomisée contrôlée chez 77 adultes et enfants visant à déterminer l'efficacité de l'ajout de CGM à la thérapie CSII chez les DT1. Les résultats ont montré une réduction significative de l'hémoglobine A1c dans le bras CGM activé et une réduction de l'hypoglycémie. D'autres études ont également été réalisées pour déterminer l'efficacité de l'utilisation de CGM chez les patients atteints de DT1 sous MDI, montrant des résultats similaires avec une réduction de l'hémoglobine A1c et de l'hypoglycémie.(92)

Il y a moins de preuves sur l'utilisation de la surveillance continue de la glycémie (CGM) chez les patients atteints de diabète de type 2 par rapport aux preuves chez les patients atteints de diabète type 1. Cependant, les avantages potentiels de l'utilisation de CGM chez les patients atteints de DT2 incluent une meilleure maîtrise de la glycémie, une réduction des événements d'hypoglycémie et une amélioration de la qualité de vie.(61) Il y a également peu de données sur l'utilisation de CGM avec des lectures intermittentes chez les patients atteints de DT1 et DT2. Les données disponibles suggèrent que cette méthode peut réduire le temps d'hypoglycémie, mais n'a pas montré d'amélioration de l'hémoglobine A1c.

En ce qui concerne la surveillance en continu de la glycémie pendant la grossesse, l'utilisation de CGM n'est pas encore approuvée par la FDA pour être utilisée pendant la grossesse. Cependant, il y a de plus en plus de preuves d'avantages potentiels de l'utilisation de CGM chez les femmes enceintes atteintes de DT1 et DT2. Les avantages supplémentaires comprennent une réduction des enfants de poids élevé pour l'âge gestationnel, une réduction de l'hypoglycémie néonatale, moins d'admissions en soins intensifs néonataux pendant plus de 24 heures et un séjour à l'hôpital plus court d'un jour chez les mères dans le groupe CGM pendant le premier trimestre.(93,94)

Bien que les systèmes de CGM aient de nombreux avantages et qu'ils se soient techniquement améliorés au fil du temps, il existe certaines limites. Bien que les alertes et les alarmes soient utiles, des alarmes fausses pour l'hypoglycémie peuvent également survenir en raison de la compression physique des tissus autour du capteur. Trop d'alarmes peuvent entraîner une "fatigue des alarmes" et amener un patient à les ignorer. De plus, le patient peut ne pas entendre les alarmes s'il met son appareil intelligent en mode "ne pas déranger/sommeil". D'autres inconvénients pour l'utilisateur incluent la nécessité d'une ponction cutanée chaque fois que le capteur de glucose est inséré. Il est également contraignant de devoir porter un dispositif en permanence. Des problèmes techniques peuvent survenir, tels que des problèmes de transmission ou une panne de capteur. Pour certains patients, le capteur peut se détacher en raison de la transpiration. Les réactions indésirables qui peuvent survenir sont des réactions au site d'insertion ou des éruptions cutanées en raison de l'adhésif.(95,96)

V. Indications des CGM et cibles recommandées

1. Surveillance de la glycémie chez l'adulte à l'exception de la femme enceinte

Les indications du CGM sont en évolution continu, les dernières recommandations de l'AACE en 2021 sont les suivantes : (97,98)

- La 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.
- La CGM est recommandé chez toutes les personnes souffrant d'hypoglycémie (hypoglycémie fréquente/sévère, hypoglycémie nocturne, inconscience de l'hypoglycémie).
- La CGM peut être recommandé chez les personnes atteintes de DT2 qui sont traitées par une insulinothérapie moins intensive.

Les individus diabétiques de type 2 ont été déterminés en tant que bénéficiaires possible de l'utilisation de la CGM par un consensus international sur la 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.

La ligne directrice canadienne du Diabète recommande la rtCGM pour les personnes atteintes de DT1 qui utilisent un traitement par injection basale-bolus ou une perfusion continue d'insuline sous-cutanée (CSII), il a été démontré que le rtCGM réduit l'A1C et augmente le temps dans l'intervalle (TIR) , tout en réduisant la durée et l'incidence de l'hypoglycémie chez les adultes et les enfants ; il a également été démontré que la rtCGM améliore la qualité de vie et la détresse liée à l'hypoglycémie chez les adultes et les enfants.(97)

Pour l'isCGM , elle s'est avérée bénéfique pour les personnes vivant avec un diabète de type 1 ou de type 2 et utilisant l'insulinothérapie pour réduire le temps passé en hypoglycémie .Une méta-régression a suggéré que l'isCGM pourrait réduire l'A1C de 0,55 % . Des groupes de consensus internationaux ont recommandés des objectifs pour les différents

indicateurs des systèmes de surveillance de la CGM. Ces objectifs sont variables en fonctions des patients. (71)

La figure suivante récapitule les critères d'éligibilité à la CGM :

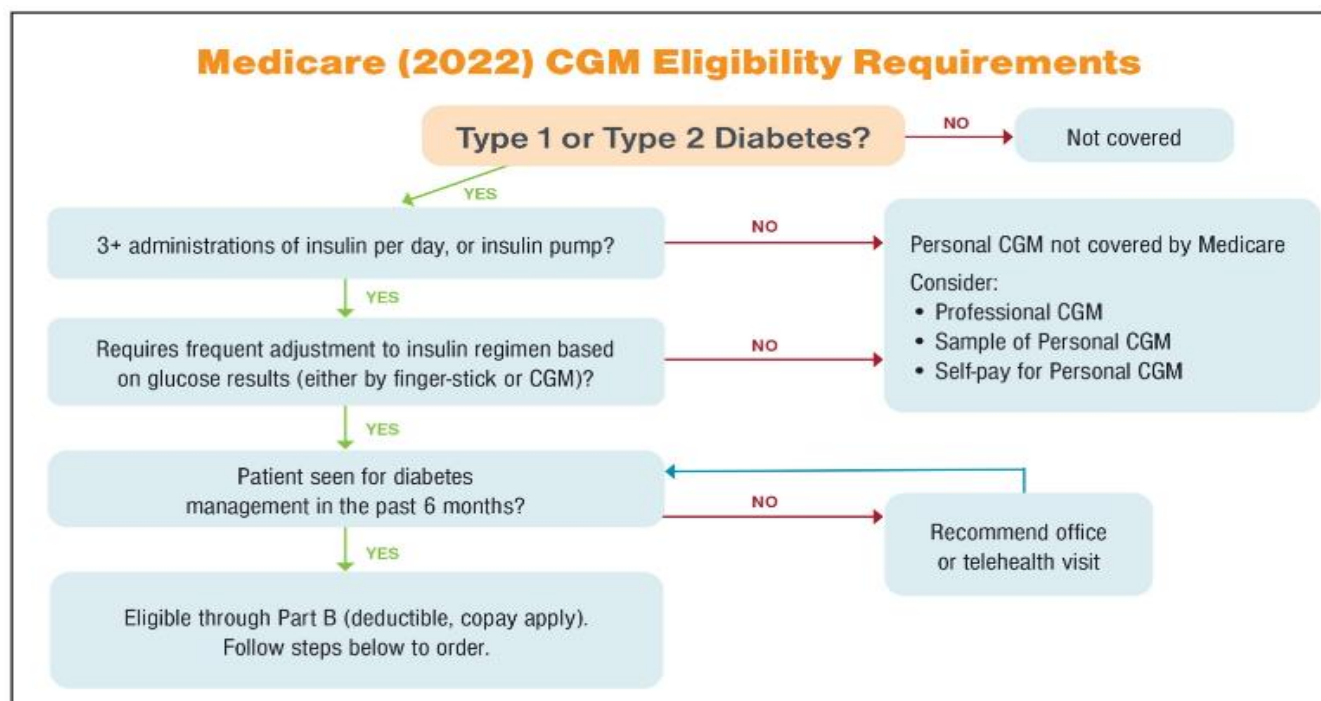


Figure 19 : critères d'éligibilité (99)

Le tableau 12 ci-dessous présente les objectifs proposés pour les patients DT1 ou DT2 à l'exception de la grossesse, des enfants/adolescents et des groupes plus âgés/à haut risque. (79)

Tableau 12 : Mesures du glucose qui peuvent être dérivées de la surveillance continue du glucose* et les objectifs recommandés par le Rapport de Consensus International pour la plupart des personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 (à l'exception de la grossesse, des enfants/adolescents et des groupes plus âgés/à haut risque) (79)

Indicateurs	Cible recommandée pour adulte DT1/DT2	Commentaire
HbA1c estimée (GMI) : Approche la valeur d'A1C basé sur les moyennes des niveaux de glucose pendant 14 jours ou plus	$\leq 7.0\%$	GMI peut différer de l'A1C mesuré, car il reflète les valeurs de glucose au cours de la période évaluée pendant l'interprétation du CGM (14 derniers jours, 30 derniers jours).
Variabilité glycémique Indiquée en % du coefficient de variation (%CV) = l'écart standard /glycémie moyenne	$\leq 36\%$	%CV plus faible a été associé à des taux réduits d'hypoglycémie
Temps dans l'intervalle (TIR) Pourcentage de valeurs entre 3,9 et 10,0 mmol/L	$>70\%$	70% TIR équivaut à une A1C d'environ 7,0%. Chaque 10 % de TIR équivaut à un changement d'A1C d'environ 0,5 %.
Temps en dessous de l'intervalle (TBR) -Niveau 1 : % des valeurs 3,8-3,0 mmol/L -Niveau 2 : % de valeurs $<3,0$ mmol/L	$<3,0\%$ $< 1,0 \%$.	Le % total des valeurs $<3,9$ mmol/L (comprend les niveaux 1 et 2) devrait être $<4\%$ pour la plupart des individus.
Temps au-dessus de l'intervalle (TAR) -Niveau 1 : % des valeurs 10,1-13,9 mmol/L -Niveau 2 : % de valeurs $>13,9$ mmol/L	$<20 \%$ $<5\%$	

* Il est recommandé d'utiliser la CGM régulièrement ($>70 \%$ d'une période de 14 jours).

Le tableau 13 présente à la lumière des dernières recommandations les objectifs cibles pour les personnes âgées ou à haut risque.

Tableau 13 : Objectifs recommandés pour les personnes âgées ou à haut risque (à l'exception des femmes enceintes et des enfants/adolescents) (79)

Temps dans l'intervalle (TIR) Pourcentage de valeurs entre 3,9 et 10,0 mmol/L	>50%	-Un TIR de 50% équivaut à un A1C d'environ 8,0%. Chaque 10 % de TIR équivaut à environ 0,5 % d'A1C.
Temps en dessous de l'intervalle (TBR) -Niveau 1 et 2 : % de valeurs <3,9 mmol/L	<1,0 %.	-Chez les personnes âgées/à haut risque qui utilisent de l'insuline ou des sulfonylurées, éviter l'hypoglycémie est une priorité*.
Temps au-dessus de l'intervalle (TAR) -Niveau 1 : % des valeurs 10,1-13,9 mmol/L -Niveau 2 : % de valeurs >13,9 mmol/L	N/A <10%	-Certaines valeurs de glucose comprises entre 10,1 et 13,9 mmol/L sont acceptables. Minimiser Un temps supérieur à cette valeur est préférable.

2. Surveillance de la glycémie chez les enfants et les adolescents

La FDA américaine a récemment autorisé le 8 décembre 2022, le système de surveillance du glucose en continu (CGM) Dexcom G7 pour les personnes atteintes de tous types de diabète âgées de 2 ans et plus.

L'ADA et la ligne directrice du National Institute of Health and Clinical Excellence NICE pour les enfants et les jeunes atteints de diabète de type 1 ont fait une forte recommandation forte pour l'utilisation de la rtCGM. Les preuves sur la rtCGM ont montré qu'elle a conduit à une diminution de l'hémoglobine A1C et une augmentation du TIR.

La ligne directrice canadienne du Diabète recommande également la rtCGM pour les enfants atteints de diabète de type 1 qui sont disposés et aptes à utiliser ces dispositifs quotidiennement. Les études ont montré que l'utilisation de la rtCGM pendant 6 jours ou plus par semaine améliorait l'HbA1c de -0,8 à 0,6 % après 12 mois et contribue à la réduction de la durée et l'incidence des hypoglycémies. Enfin, ces lignes directrices démontrent l'amélioration des aspects de la qualité de vie spécifique au diabète et l'augmentation de la satisfaction à l'égard du traitement.

3. Surveillance de la glycémie chez la femme enceinte

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a récemment autorisé le 8 décembre 2022, le système de surveillance du glucose en continu (CGM) Dexcom G7 pour une utilisation pendant la grossesse

Certaines études ont démontré que l'utilisation de la CGM améliore les résultats .Ainsi d'après le Diabetes Canada Clinical Practice Guideline, les femmes enceintes utilisatrices de la méthode rtCGM ont passé plus de temps dans la fourchette cible de 3,5 à 7,8 mmol/L et moins de temps au-dessus de la fourchette(>7,8 mmol/L) que les femmes enceintes utilisant le test de glycémie capillaire seul, avec des épisodes d'hypoglycémie sévère et un temps passé en hypoglycémie comparables. (100) Ces données soutiennent la mise à jour de la recommandation selon laquelle la rtCGM devrait être utilisé chez les femmes atteintes de diabète de type 1 pendant la grossesse afin d'améliorer les taux de glucose sanguin et de réduire le risque de nouveau-né grand pour son âge gestationnel (GAG) ainsi que le risque d'hypoglycémie néonatale et d'admission aux soins intensives > 24 heures. À ce jour, il n'y a pas eu d'essais randomisés utilisant l'isCGM chez des femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. .

Concernant la surveillance de la glycémie chez les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel ,des tests fréquents de la CBG sont essentiels pour guider la prise en charge (101). Les tests à jeun et postprandiaux sont recommandés pour guider le traitement afin d'améliorer les résultats pour le fœtus. (102) Aucun nouvel essai randomisé ni aucune étude de cohorte n'ont été réalisés utilisant le rtCGM ou l'isCGM chez les femmes atteintes de diabète gestationnel depuis 2018.

Le tableau suivant présente les cibles des indicateurs CGM chez la femme enceinte :

Tableau 14 : Cibles CGM recommandées lors de la grossesse (79).

Indicateurs	Diabète Type 1 chez la femme enceinte	Diabète type 2 / diabète gestationnel
Temps dans l'intervalle (TIR) Pourcentage de valeurs entre 3,5 et 7,8 mmol/L	>70%	Inconnu Preuves insuffisantes pour permettre des recommandations pour le diabète de type 2 et le diabète gestationnel
Temps en dessous de l'intervalle (TBR) - % de valeurs <3,0 mmol/L - % de valeurs 3,1-3,4 mmol/L	<3,0% <1,0 %.	
Temps au-dessus de l'intervalle (TAR) -Niveau 1 : % des valeurs > 7,8 mmol/L	<25%	

VI. Modalités de prescription des CGM et mise en œuvre

1. Prescription (103)

La CGM est généralement prescrite pour une utilisation unique par patient et nécessite une ordonnance. En France, les avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS), une commission de la HAS, définissent précisément les conditions de prescription et d'initiation d'une CGM (tableau 15). Si tout diabétologue ou pédiatre a l'aptitude de prescrire le dispositif, l'éducation initiale se doit d'être réalisée dans un centre ayant un programme d'éducation thérapeutique de patients diabétiques validé par une agence régional de santé.(104)

Tableau 15 : Avis de la CNEDiMTS (104)

	Freestyle III (2013) Dexcom G4 (2015) Minimed 640 G (2016)	Freestyle Libre (2016)
Prescription initiale	Structure hospitalière spécialisée en diabétologie avec unités d'éducation thérapeutique et pratiquant le traitement intensif par multi-injection ou pompe à insuline du DT1. Pédiatrie expérimenté en diabétologie travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci –dessus	Tout diabétologue ou pédiatrie expérimenté en diabétologie La formation initiale doit être assurée par un établissement de santé ou tout autre centre prenant en charge des patients diabétiques et impliqué dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par l'agence régionale de santé
Durée de prescription initiale	3 mois maximum	
Formation initiale et éducation spécifique obligatoire	- A l'insertion du capteur - A l'étalonnage - A l'utilisation du moniteur	- A l'insertion du capteur - A l'interprétation et à l'utilisation des informations

	- A la programmation (réglage des alarmes) - A l'interprétation et à l'utilisation des informations	- Détermination de la fréquence des scans et des décisions thérapeutiques - Information de la moindre fiabilité des résultats le premier jour de pose
Renouvellement	Par le médecin prescripteur Réévaluation au minimum annuelle	Possible pour tout médecin
Conditions de renouvellement	Patients avec $HbA1c \geq 8\%$: - Gain d'$HbA1c \geq 0,4\%$ sans augmentation des hypoglycémies sévères Patients avec hypoglycémies sévères : - Réduction ≥ 1 hypoglycémie sévère sur l'année	

La durée de la surveillance en continu de la glycémie peut varier selon les besoins et les plans de traitement individuels des patients atteints de diabète. La prescription dépend des recommandations du médecin traitant et de la réaction du patient au traitement. Il est nécessaire de changer le capteur CGM tous les 7 à 14 jours et de consulter régulièrement le médecin pour ajuster la dose d'insuline et surveiller les niveaux de glucose. L'optimisation de la prescription des capteurs est un point clé pour garantir un suivi efficace de la maladie.

Pour évaluer les différentes approches de prescription de capteurs, l'étude Sensor EVADIAC a comparé l'autogestion des patients et la prescription par un médecin. Dans la première approche, les patients ont été invités à utiliser en continu la CGM tout au long de l'étude. Dans la seconde approche, l'appareil CGM a été prescrit par le médecin du patient, qui a demandé au patient d'utiliser le capteur de manière intermittente en fonction des directives basées sur les résultats de la glycémie.(105)

Tous les patients de ce groupe ont utilisé un capteur pendant 15 jours par mois pendant les 3 premiers mois, et ont ensuite continué de la même manière ou avec une utilisation plus étendue pendant les 3 mois suivants si, lors de toute visite, le patient présentait au moins l'un des critères suivants : $HbA1c \geq 7,5\%$, ou plus de quatre épisodes d'hypoglycémie modérée par semaine ou au moins un épisode d'hypoglycémie sévère. Ainsi, l'utilisation des capteurs a été progressivement étendue tous les 3 mois pour couvrir 20, 25 et, éventuellement, 30 jours par mois.

Après 1 an, la réduction de l'HbA1c était similaire avec les deux types de prescription et était significativement supérieure à celle du groupe témoin . Cependant, il a également été observé que la consommation totale de capteurs sur 1 an était significativement plus faible (de 34 %) avec la prescription dirigée par un médecin par rapport à celle dirigée par les patients. Ainsi, la prescription dirigée par un médecin était aussi efficace que celle dirigée par les patients, mais était évidemment plus rentable, ce qui suggère que les médecins devraient prescrire des capteurs de manière discontinue en fonction des besoins et des préférences individuelles des patients pour une utilisation optimale des capteurs et un meilleur suivi de la maladie.

2. Prix et remboursement

L'étude américaine DIAMOND a révélé les coûts totaux sur 6 mois qui étaient de 11 032 \$ (CGM) soit un coût estimé à 15,20 \$ par jour , ce qui comprend les coûts de ses trois composants (c'est-à-dire le capteur G4, le récepteur et l'émetteur). Ce prix était celui autorisé selon une estimation moyenne sur le marché américain.(106)

Le tableau suivant récapitule les prix des différents CGM avec un comparatif entre les différents pays .

Tableau 16 : Approche comparative de prix des dispositifs CGM (USA/France/MAROC)

	USA		France	Maroc	
	Dexcom G6	Freestyle libre 2	Freestyle libre 2	POCTECH	Freestyle libre 2
Capteur	100\$ par 10 jours	100 \$ par 14 Jours	40,00 € par 14 Jours	395 DH par 14 Jours	750 DH par 14 Jours
Transmetteur	\$277,62	Pas de transmetteur	Pas de transmetteur	1200 DH	Pas de transmetteur
Lecteur	\$417,92	54\$	46 €	1500 DH	2000 DH
Coût global mensuel après pack démarrage	≈ 400 \$	≈ 200 \$	≈ 80 €	≈800 DH	≈1500 DH
Coût global annuel	≈4750 \$	≈ 2500\$	≈960 €	≈9600 DH	≈18000 DH
Remboursement	Oui	Non	Oui	Non	Non

3. Mise en place du capteur et formation du patient

1. Mise en place

La sélection du site d'implantation du capteur est une condition préalable à la réussite d'une bonne CGM. Chez les adultes, le capteur préalablement nettoyé à l'alcool, est généralement inséré dans le tissu adipeux sous-cutané dans la partie inférieure de l'abdomen ou bras selon les dispositifs, selon les conditions suivantes :

- Le capteur ne doit pas être implanté aux endroits où l'on injecte de l'insuline ou de perfusion par pompe à insuline, ni dans les zones situées à moins de 5 cm autour de l'ombilic.
- Les patients doivent également éviter les vêtements qui pourraient causer des frictions au niveau du site d'implantation, ainsi que les sites présentant une cicatrice ou une atrophie.
- Les sites qui bougent violemment pendant l'exercice ou l'activité ne conviennent pas pour le capteur.

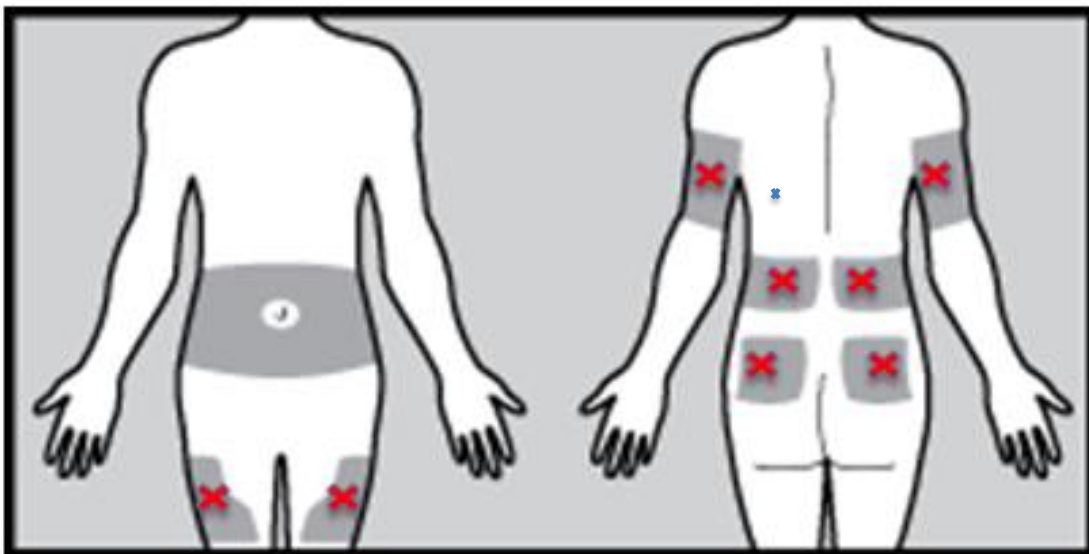


Figure 20 : Zones d'insertion du capteur (107)

2. Insertion et fixation du capteur

1. placer le capteur dans l'inserteur de capteur et placez la jambe de l'inserteur contre la peau à un angle de 45°.
 2. placer l'index et le majeur d'une main sur la patte de l'inserteur pour la maintenir à un angle correct
 3. appuyez sur le bouton blanc de l'inserteur pour l'insertion du capteur et implantez le capteur
 4. vérifier que le capteur a été correctement inséré à travers la peau
 5. maintenir le capteur en place et le faire glisser doucement dans la peau l'inserteur en l'éloignant du capteur
 6. retirer le papier de l'adhésif
 7. tenez le capteur avec deux doigts sur sa base et retirez délicatement le papier et insérer l'aiguille d'introduction à un angle de 45°, en évitant sa rotation
 8. jeter l'aiguille d'introduction dans un récipient pour objets tranchants
 9. vérifier l'absence de rougeur, de saignement, de douleur, gonflement ou de sensibilité, etc.
- En cas de saignement, il n'est pas nécessaire de retirer le capteur. il suffit d'appliquer une pression pour arrêter le saignement en utilisant un morceau de gaze de pansement.



Figure 21 : Insertion du capteur (108)

3. Calibration (selon les systèmes)

La calibration est réalisée par la mesure de glycémie capillaire selon le schéma suivant :

- **J0** : 3 mesures de glycémie :
 - 1h après la connexion CGM - capteur
 - h après la 1^{ère} mesure de glycémie
 - Avant minuit
- **Pendant l'enregistrement** : 4 mesures de glycémie / jour, avant :
 - le petit-déjeuner
 - le déjeuner
 - le dîner
 - au coucher
- **Avant le retrait du capteur** : 3 mesures de glycémie.

4. Durée d'enregistrement

La CGM reçoit et mémorise les données émergeant du capteur de glucose en permanence pendant la période d'activités du quotidien. La durée d'enregistrement varie selon les systèmes.

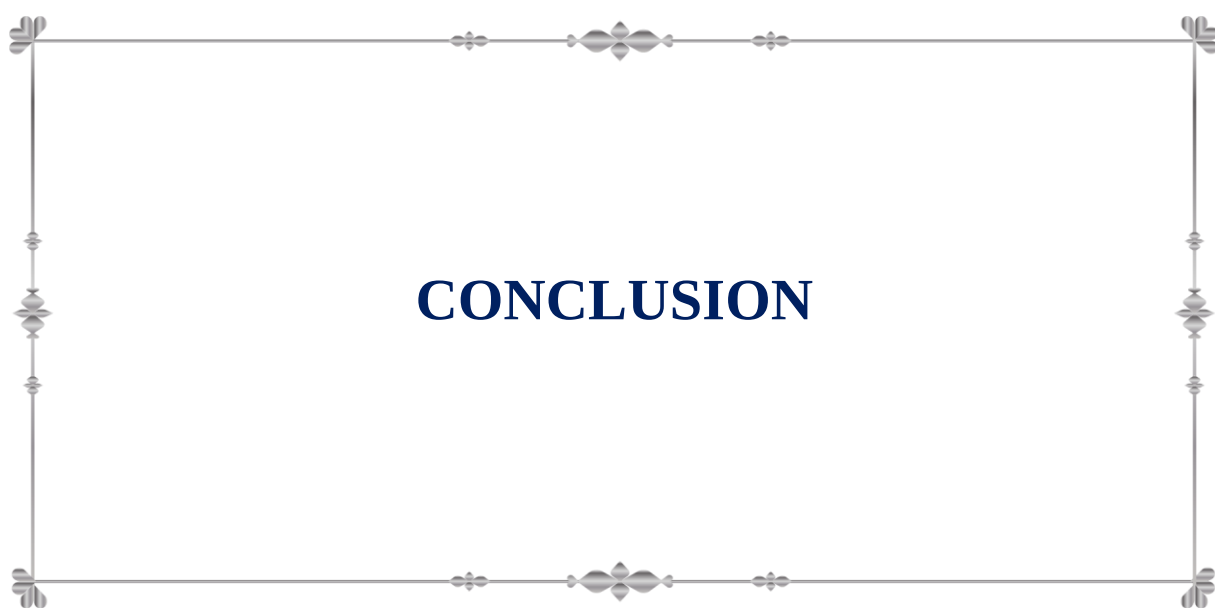
5. Transmission de base de données

En fin d'enregistrement, le capteur télétransmet les données vers un logiciel afin de générer des calculs graphique et rapports statistiques.

4. Evaluation des résultats

Pour une utilisation efficace du rapport du profil glycémique ambulatoire (AGP), les recommandations suivantes sont importantes (61) :

- 1) Évaluez s'il y a suffisamment de données à examiner, y compris le pourcentage de temps où le patient utilise le capteur
- 2) Examinez les statistiques : glucose moyen, TIR, pourcentage de lectures de glucose élevées et basses, écart-type ou %CV.
- 3) Recherchez des modèles de lectures de glucose basses (une fois que les événements de glucose bas ont été identifiés, examinez les graphiques quotidiens pour vérifier les modèles de glucose bas et voir s'ils sont regroupés certains jours).
- 4) Recherchez des modèles de lectures de glucose élevées (examinez les graphiques quotidiens pour voir si les événements d'hyperglycémie sont regroupés certains jours ou sont causés par des doses d'insuline manquées).
- 5) Examinez la zone ombragée en bleu (entre les courbes de 25ème et 75ème percentile). Plus la zone est large, plus la variabilité de la glycémie est élevée.
- 6) Comparez les métriques AGP et CGM actuelles avec celles de la dernière visite.
- 7) Faites des recommandations concernant les changements dans le régime de diabète : traitez toujours l'hypoglycémie en premier, puis abordez l'hyperglycémie.
- 8) Imprimez une copie de l'AGP pour le patient et enregistrez l'AGP dans le dossier médical du patient.



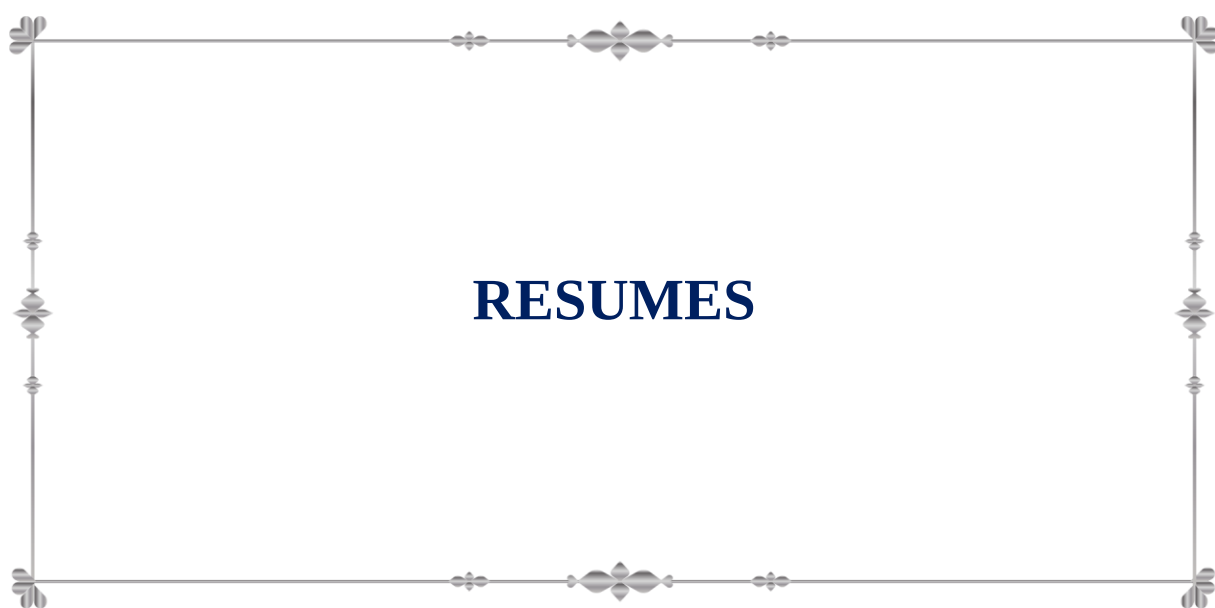
CONCLUSION

Ces dernières années, la surveillance de la glycémie a connu une évolution croissante grâce aux progrès et innovations technologiques. L'autosurveillance est devenue ainsi un élément incontournable de la prise en charge du diabète de type 1 permettant d'optimiser l'insulinothérapie et de prévenir les hypoglycémies.

La diversité des outils d'évaluation de l'équilibre glycémique et de l'exposition à l'hyperglycémie offre de nombreux avantages pour les patients, mais les données qui en résultent doivent être interprétées avec précaution. L'HbA1c est un marqueur historique qui reflète rétrospectivement l'exposition à l'hyperglycémie sur deux à trois mois, donnant ainsi un aperçu global du contrôle du diabète du patient. Cependant, ce marqueur a des limites liées à sa nature rétrospective et aux difficultés de son interprétation lors des situations physiologiques réduisant la durée de vie des GR (hémolyse, hémoglobinopathies,...)

En revanche, l'HbA1c estimée ou GMI obtenue par CGM ainsi que le TIR, TAR et le TBR sont des marqueurs qui offrent un aperçu à court terme du contrôle glycémique et de ses variations, avec l'avantage d'être impacté plus rapidement que l'HbA1c par les déséquilibres glycémiques permettant une meilleure intervention thérapeutique. De plus, il peut être présenté directement au patient sans délai d'attente et sous un format compréhensible, ce qui en fait un outil pédagogique utile pour l'adaptation des thérapies antidiabétiques.

L'HbA1c estimée est un exemple de la complémentarité de la biologie délocalisée et des examens biologiques réalisés au laboratoire d'analyses biomédicales dans le parcours de soins du patient DT1 englobant ainsi l'ambulatoire et l'hospitalier.



RESUMES

RESUME

Titre: PLACE DE L'HEMOGLOBINE A1C ESTIMEE DANS LE SUIVI DU DIABETE DE TYPE 1

Auteur : BENDARKAWI Yasmine

Directeur de thèse : Pr BOUHSAIN Sanae

Mots-clés : HémoglobineA1C estimée– Diabète type 1 – Continuous glucose monitoring– Suivi biochimique.

Le diabète sucré de type 1 est un problème de santé publique courant qui affecte notre population de manière omniprésente. Il entraîne des complications aiguës et chroniques, ce qui souligne l'importance d'une bonne prise en charge.

Dans le suivi biologique des patients diabétiques, l'hémoglobine glyquée est le marqueur historique de suivi du contrôle du diabète. Cependant à l'aube des nouvelles technologies, le dosage de l'HbA1c est de plus en plus concurrencé par de nouveaux marqueurs. Si certains apportent des informations différentes telles que le coefficient de variation des glycémies, le temps dans l'intervalle (TIR)..., d'autres en revanche, cherchent à approcher la valeur de l'hémoglobine glyquée : c'est le cas de l'HbA1c estimée obtenue par des lecteurs de glycémie interstitielle en continue (Continuous Glucose Monitoring [CGM]).

L'avènement de ce lecteur a totalement modifié le parcours de soins du patient.

L'objectif de ce travail se centrera essentiellement sur l'hémoglobine glyquée estimée et sa place dans le suivi du diabète type 1.

SUMMARY

Title: The role of estimated A1C hemoglobin levels in the management of type 1 diabetes.

Author: BENDARKAWI Yasmine

Thesis director: Pr. BOUHSAIN Sanae

Key words: estimated A1C hemoglobin – type 1 diabetes –Continuous glucose monitoring– management of diabetes.

Type 1 diabetes is a common public health problem that affects our population, leading to acute and chronic complications. In the biological monitoring of diabetic patients, glycated hemoglobin has been the historical marker for monitoring diabetes control. However, with the advent of new technologies, the measurement of HbA1c is increasingly being challenged by new markers. While some provide different information, such as the coefficient of variation of blood glucose or time in range. Others seek to approximate the value of glycated hemoglobin, such as estimated HbA1c obtained from Continuous Glucose Monitoring (CGM). The introduction of this device has completely transformed the patient care pathway. The objective of this study will focus primarily on estimated glycated hemoglobin and its role in the management of type 1 diabetes.

ملخص

العنوان : دور الهيموجلوبين غليكلي المقدر في تدبير داء السكري من النوع 1

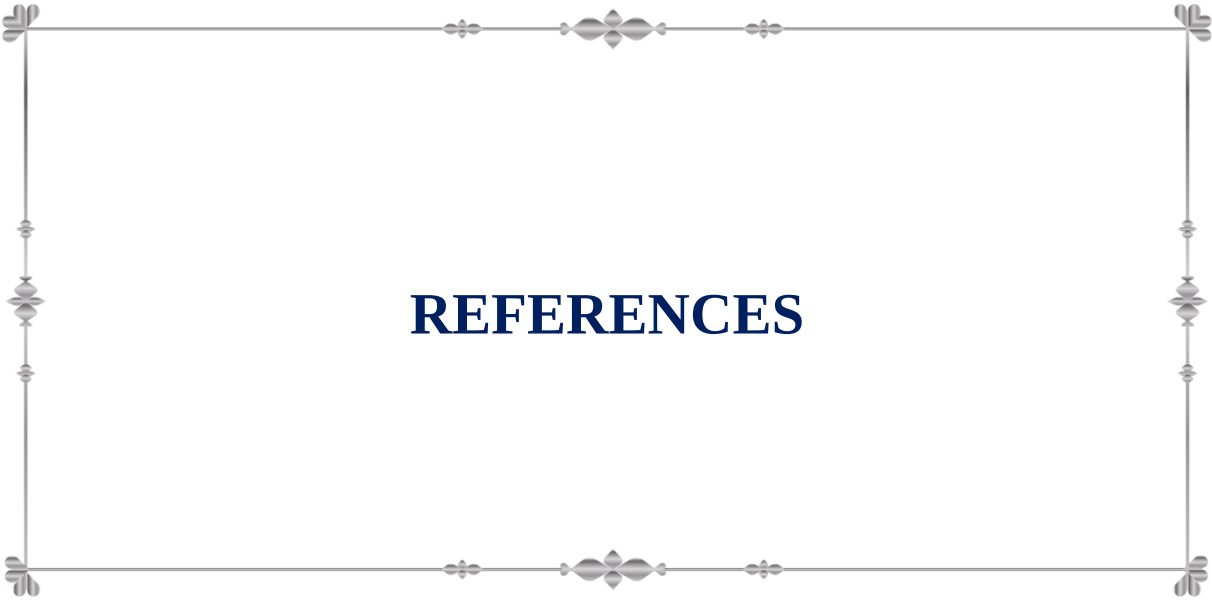
المؤلف : ياسمين بن الدرقاوي

الأستاذة المشرفة : الأستاذة سناء بوحساين

الكلمات المفتاحية : الهيموجلوبين غليكلي المقدر، داء السكري من النوع 1، المراقبة المستمرة للجلوكوز، تدبير داء السكري

السكري من النوع 1 مشكلة صحية عامة تؤثر على سكاننا و تؤدي إلى مضاعفات حادة ومزمنة ، مما يؤكد أهمية التدبير الجيد للمرض. المتابعة البيولوجية للمرضى المصابين بالسكري تعتمد على اختبار خضاب الدم السكري كمؤشر تاريخي للمتابعة الذي يتنافس حالياً بقياسه مع مؤشرات جديدة، مثل معامل التباين في نسبة السكر في الدم (CV)... كما تسعى علامات أخرى إلى الاقتراب من قيمة الهيموجلوبين غليكلي التي يتم الحصول عليها بواسطة قراء للمراقبة المستمرة للسكر ، ظهور هذا القارئ قد غير مسار رعاية المرضى.

وتركز هذه الأ طروحة بشكل أساسي على الهيموجلوبين غليكلي المقدر ودوره في متابعة السكري من النوع 1 .



REFERENCES

- (1) Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1 [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
- (2) IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
- (3) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):977-86.
- (4) Subramanian S, Baidal D. The Management of Type 1 Diabetes [Internet]. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2021 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>
- (5) 5. NGSP: Factors that Interfere with HbA1c Test Results [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ngsp.org/factors.asp>
- (6) Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):181-7.
- (7) Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. nov 2018;41(11):2275-80.
- (8) John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - Marqueurs biologiques du diabète : apports et discordances des nouvelles technologies. À propos d'un cas clinique [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/marqueurs_biologiques_du_diabete_apports_et_discordances_des_nouvelles_technologies._a_propos_dun_cas_clinique_321328/article.phtml

- (9) Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. déc 2017;40(12):1631-40.
- (10) Les 90 ans de la découverte de l'insuline | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>
- (11) Falcetta P, Aragona M, Bertolotto A, Bianchi C, Campi F, Garofolo M, et al. Insulin discovery: A pivotal point in medical history. *Metabolism*. févr 2022;127:154941.
- (12) The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine - PubMed [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30405529/>
- (13) Dextrometer for Self-testing of Blood Glucose. *West J Med*. mars 1982;136(3):275.
- (14) Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. *J Diabetes Sci Technol*. juill 2009;3(4):971-80.
- (15) Perello A. Histoire des méthodes de mesure et de suivi du diabète, de l'Antiquité aux stratégies innovantes de nos jours.
- (16) La fabuleuse découverte de l'insuline | Pour la Science [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/histoire-sciences/la-fabuleuse-decouverte-de-l-insuline-22008.php>
- (17) Dave HD, Preuss CV. Human Insulin [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545190/>
- (18) Mastrototaro J, Lee S. The integrated MiniMed Paradigm REAL-Time insulin pump and glucose monitoring system: implications for improved patient outcomes. *Diabetes Technol Ther*. juin 2009;11 Suppl 1:S37-43.

- (19) How CGM tech has advanced in the 21st century - Page 2 of 6 - Drug Delivery Business [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.drugdeliverybusiness.com/how-cgm-tech-has-advanced-in-the-21st-century/2/>
- (20) Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1 - EM consulte [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/66133/etiologie-et-physiopathologie-du-diabete-de-type-1>
- (21) Rapport de l'enquête Stepwise.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Documents/2019/05/Rapport%20de%20l%20enqu%C3%AAte%20Stepwise.pdf>
- (22) Is Latent Autoimmune Diabetes in Adults Distinct From Type 1 Diabetes or Just Type 1 Diabetes at an Older Age? | Request PDF [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/7463165_Is_Latent_Autoimmune_Diabetes_in_Adults_Distinct_From_Type_1_Diabetes_or_Just_Type_1_Diabetes_at_an_Older_Age
- (23) Biochimie clinique, 2e édition by Pierre Valdiguié - PDF Drive [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pdfdrive.com/biochimie-clinique-2e-%C3%A9dition-e158771572.html>
- (24) Burr JF, Shephard RJ, Riddell MC. L'activité physique dans les cas de diabète de type 1. *Can Fam Physician*. mai 2012;58(5):e254-7.
- (25) Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1 - EM consulte [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/66133/etiologie-et-physiopathologie-du-diabete-de-type-1>
- (26) Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature*. 12 mai 2005;435(7039):220-3.

- (27) Thébault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P, Briand JP, Halbout P, Vallon-Geoffroy K, et al. Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2–deficient NOD mice. *J Clin Invest*. 15 mars 2003;111(6):851-7.
- (28) Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, Purcell AW, Brooks AG, Gellert S, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. *J Clin Invest*. déc 2006;116(12):3258-65.
- (29) Bouzouagh L. Impact des facteurs génétiques et environnementaux sur le déclenchement du diabète de type 1.
- (30) Durazzo M, Ferro A, Gruden G. Gastrointestinal Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The State of Art. *J Clin Med*. 2 nov 2019;8(11):1843.
- (31) Elliman D. Vaccination and type 1 diabetes mellitus. *BMJ*. 1 mai 1999;318(7192):1159-60.
- (32) Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. Nitrate-nitrite-nitrosamines exposure and the risk of type 1 diabetes: A review of current data. *World J Diabetes*. 15 oct 2016;7(18):433-40.
- (33) MITRI J, PITTAS AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2014;43(1):205-32.
- (34) Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 4 juin 2016;387(10035):2340-8.
- (35) Pierre Valdiguié *Biochimie Clinique*, 2e Édition (2000, Editions Médicales Internationales) [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <http://archive.org/details/PierreValdigueBiochimieClinique2edition2000EditionsMdicalesInternationales>
- (36) Drabo PY, Kabore J, Lengani A. [Complications of diabetes mellitus at the Hospital Center of Ouagadougou]. *Bull Soc Pathol Exot*. 1996;89(3):191-5.
- (37) Menon E, Ribeiro C. *Les comas diabétiques*. 2011;

- (38) Masson E. Angiopathies diabétiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/3539>
- (39) \$Neuropathies diabetiques EMC.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: [http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/AFFECTIONS%20NERFS/\\$Neuropathies%20diabetiques%20EMC.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/AFFECTIONS%20NERFS/$Neuropathies%20diabetiques%20EMC.pdf)
- (40) Masson E. Rétinopathie diabétique [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/689867/retinopathie-diabetique>
- (41) Néphropathie diabétique - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladies-glom%C3%A9rulaires/n%C3%A9phropathie-diab%C3%A9tique>
- (42) Masson E. Complications du diabète [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2774/complications-du-diabete>
- (43) Vassault A, Annaix V, Houlbert C, Berkane Z, Vaubourdolle M, Goudable J, et al. Recommandations pour la maîtrise des phases pré-analytique et analytique des examens de biologie médicale délocalisés. Annales de Biologie Clinique. 1 janv 2012;70(1):233-48.
- (44) Jendrike N, Baumstark A, Kamecke U, Haug C, Freckmann G. ISO 15197: 2013 Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System's Measurement Accuracy. J Diabetes Sci Technol. 29 août 2017;11(6):1275-6.
- (45) Sonagra AD, Motiani A. Hexokinase Method [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587446/>
- (46) Dorwart WV. Metronidazole interference in hexokinase glucose determinations. Clin Chem. mai 1983;29(5):995.

- (47) b2a774c234d18570130d05ffe937da7a.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2a774c234d18570130d05ffe937da7a.pdf
- (48) chevalier.n@chu-nice.fr. Item 245 – UE 8 – Diabète de Type 1 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-245-ue-8-diabete-de-type-1/>
- (49) Manager. Cycle glycémique [Internet]. LRAM. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.lram-fgr.ma/examens-tp/cycle-glycemique/>
- (50) Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002631/>
- (51) Association of Sickle Cell Trait With Hemoglobin A1c in African Americans - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170479/>
- (52) Gariani K, Tran C, Philippe J. Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? :4.
- (53) Recommandations Diabète de type 1 [Internet]. VIDAL. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html>
- (54) Yamada M, Okada S, Oda H, Nakajima Y, C Bastie C, Kasai Y, et al. Evaluation of the relationship between glycated hemoglobin A1c and mean glucose levels derived from the professional continuous flash glucose monitoring system. *Endocr J.* 28 mai 2020;67(5):531-6.
- (55) Masson E. L'hémoglobine glyquée : indication, interprétation et limites [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/995908/l-hemoglobine-glyquee -indication-interpretation-e>
- (56) Gillery P. Quelles perspectives pour le dosage des fructosamines en 2014 ? *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 juin 2014;8(3):306-10.

- (57) Mihai DA, Stefan DS, Stegaru D, Bernea GE, Vacaroiu IA, Papacoea T, et al. Continuous glucose monitoring devices: A brief presentation (Review). *Exp Ther Med.* févr 2022;23(2):174.
- (58) Adolfsson P, Parkin CG, Thomas A, Krinelke LG. Selecting the Appropriate Continuous Glucose Monitoring System – a Practical Approach. *Eur Endocrinol.* avr 2018;14(1):24-9.
- (59) Clinical Accuracy of a Continuous Glucose Monitoring System With an Advanced Algorithm - Timothy S. Bailey, Anna Chang, Mark Christiansen, 2015 [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296814559746>
- (60) Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures - Günther Schmelzeisen-Redeker, Michael Schoemaker, Harald Kirchsteiger, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Luigi del Re, 2015 [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296815590154>
- (61) Lee GS, Lupsa BC. Continuous Glucose Monitoring for the Internist. *Med Clin North Am.* nov 2021;105(6):967-82.
- (62) Chen C, Zhao XL, Li ZH, Zhu ZG, Qian SH, Flewitt AJ. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel).* 19 janv 2017;17(1):182.
- (63) Nichols SP, Koh A, Storm WL, Shin JH, Schoenfisch MH. Biocompatible Materials for Continuous Glucose Monitoring Devices. *Chem Rev.* 10 avr 2013;113(4):2528-49.
- (64) Moon BU, de Vries MG, Cordeiro CA, Westerink BHC, Verpoorte E. Microdialysis-coupled enzymatic microreactor for in vivo glucose monitoring in rats. *Anal Chem.* 19 nov 2013;85(22):10949-55.
- (65) Al-Sagur H, Komathi S, Khan MA, Gurek AG, Hassan A. A novel glucose sensor using lutetium phthalocyanine as redox mediator in reduced graphene oxide conducting polymer multifunctional hydrogel. *Biosens Bioelectron.* 15 juin 2017;92:638-45.

- (66) Li Y, Zhou S. A simple method to fabricate fluorescent glucose sensor based on dye-complexed microgels. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 1 févr 2013;177:792-9.
- (67) Zhang M, Wang X, Wang R, Shu J, Zhi X, Gu C, et al. Clinical study of autoantibodies in type 1 diabetes mellitus children with ketoacidosis or microalbuminuria. *J Clin Lab Anal*. 3 déc 2021;36(1):e24164.
- (68) Tanne J, Schäfer D, Khalid W, Parak WJ, Lisdat F. Light-controlled bioelectrochemical sensor based on CdSe/ZnS quantum dots. *Anal Chem*. 15 oct 2011;83(20):7778-85.
- (69) Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Eastman RC, Pitzer K, Ackerman NR, et al. The GlucoWatch biographer: a frequent automatic and noninvasive glucose monitor. *Ann Med*. déc 2000;32(9):632-41.
- (70) Joseph JJ. Review of the Long-Term Implantable Senseonics Continuous Glucose Monitoring System and Other Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 29 avr 2020;15(1):167-73.
- (71) Freestyle Libre 2 : c'est officiel, le dispositif ... | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/freestyle-libre-2-c-est-officiel-le-dispositif-bientot-pris-en-charge>
- (72) Système de Surveillance du Glucose en Continu Dexcom G6: Glucomètre sans piqure [Internet]. Dexcom. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.dexcom.com/fr-ca/systeme-sgc-dexcom-g6>
- (73) Senseonics receives FDA approval for long-lasting Eversense E3 CGM | BioWorld [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.bioworld.com/articles/516010-senseonics-receives-fda-approval-for-long-lasting-eversense-e3-cgm>, .
- (74) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. août 2008;31(8):1473-8.

- (75) Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and Glucose Management Indicator Discordance: A Real-World Analysis. *Diabetes Technol Ther.* avr 2021;23(4):253-8.
- (76) Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 30 déc 2016;40(7):832-8.
- (77) E A, S M, Rd S, Ag P. The Calculation of the Glucose Management Indicator Is Influenced by the Continuous Glucose Monitoring System and Patient Race. *Diabetes technology & therapeutics* [Internet]. sept 2020 [cité 28 nov 2022];22(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821016/>
- (78) HbA1c and Glucose Management Indicator Discordance Associated with Obesity and Type 2 Diabetes in Intermittent Scanning Glucose Monitoring System - PubMed [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35624589/>
- (79) Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/42/8/1593/36184/Clinical-Targets-for-Continuous-Glucose-Monitoring>
- (80) Guo QY, Lu B, Guo ZH, Feng ZQ, Yuan YY, Jin XG, et al. Continuous glucose monitoring defined time-in-range is associated with sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 15 nov 2020;11(11):489-500.
- (81) Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing Glucose Exposure for Individuals with Normal Glucose Tolerance Using Continuous Glucose Monitoring and Ambulatory Glucose Profile Analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics.* juin 2008;10(3):149-59.

- (82) Ambulatory glucose profile (AGP): utility in UK clinical practice | British Journal of Diabetes [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.bjd-abcd.com/bjdvd/index.php/bjd/article/view/232>
- (83) Visser MM, Charleer S, Fieuws S, Block CD, Hilbrands R, Huffel LV, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 12 juin 2021;397(10291):2275-83.
- (84) Performance Evaluation of the MiniMed® Continuous Glucose Monitoring System During Patient Home Use | Diabetes Technology & Therapeutics [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/152091500316737>
- (85) Performance and Usability of Three Systems for Continuous Glucose Monitoring in Direct Comparison - Guido Freckmann, Manuela Link, Ulrike Kamecke, Cornelia Haug, Bernhard Baumgartner, Raimund Weitgasser, 2019 [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296819826965>
- (86) Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24 janv 2017;317(4):379-87.
- (87) Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/10/e158/37690/Effect-of-Acetaminophen-on-CGM-Glucose-in-an>
- (88) Continuous Glucose Monitor Interference With Commonly Prescribed Medications: A Pilot Study - Ananda Basu, Michael Q. Slama, Wayne T. Nicholson, Loralie Langman, Thomas Peyser, Rickey Carter, Rita Basu, 2017 [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296817697329>

- (89) Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes | NEJM [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805017>
- (90) The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes - PubMed [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429875/>
- (91) Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study | Diabetes Technology & Therapeutics [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0171>
- (92) Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 1 déc 2012;55(12):3155-62.
- (93) Frontiers | Application and Utility of Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: A Systematic Review [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00697/full>
- (94) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617324005>
- (95) Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 1 févr 2016;18(Suppl 2):S2-3-S2-13.
- (96) Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations : A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. déc 2017;60(12):2319-28.

- (97) Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group, Cheng AYY, Feig DS, Ho J, Siemens R, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee. Blood Glucose Monitoring in Adults and Children with Diabetes: Update 2021. *Can J Diabetes*. oct 2021;45(7):580-7.
- (98) Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. juin 2021;27(6):505-37.
- (99) Continuous Glucose Monitoring [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/care-resources/continuous-glucose-monitoring.html>
- (100) Diabetes Canada | Clinical Practice Guidelines - Full Guidelines [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://guidelines.diabetes.ca/cpg>
- (101) Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. juin 2009;113(6):1307-12.
- (102) de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 9 nov 1995;333(19):1237-41.
- (103) France - 2022 - ALPHADIAB, A. MENARINI DIAGNOSTICS, LIFESCAN FRANC.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.aclsante.org/wp-content/uploads/2022/06/ACLSant%C3%A9-A9-Prescription-Hospitali%C3%A8re-et-bonne-dispensation-en-Ville-Diab%C3%A9tologie.pdf>
- (104) mmm_referentielmcg_ep11.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcg_ep11.pdf

- (105) Broussolle C, Jeandidier N, Hanaire-Broutin H. French multicentre experience of implantable insulin pumps. The EVADIAC Study Group. Evaluation of Active Implants in Diabetes Society. Lancet. 26 févr 1994;343(8896):514-5.
- (106) McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Cost Eff Resour Alloc. 14 sept 2011;9:13.
- (107) Insertion Site Management [Internet]. Medtronic Diabetes. 2014 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.medtronic-diabetes.com.au/support/frequently-asked-questions/insertion-site-management>
- (108) Fig. 1 Insertion of a continuous glucose sensor and attachment of... [Internet]. ResearchGate. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/insertion-of-a-continuous-glucose-sensor-and-attachment-of-transmitter-in-the-lateral_fig1_320453858



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

• D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

• D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

• D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

• De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 035

دور الهيموجلوبين غليكلي المقدري في تدبير داء السكري من النوع 1 أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023
من طرفه

السيدة ياسمين بن الدرقاوي

المزودة في : 25 شتنبر 1998 بالدار البيضاء

صيدلانية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الهيموجلوبين غليكلي المقدري، داء السكري من النوع 1، المراقبة المستمرة للجلوكوز، تدبير داء السكري

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مديرة الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة سناء بوحسين

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة سميرة المشتاني ادريسي

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيد يونس رحالي

أستاذ في الصيدلة الغالبية