

R. P. Radermecker
J.-L. Sélam
A. Scheen

Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1

L'amélioration de l'équilibre glycémique des patients diabétiques impose une augmentation de l'autosurveillance glycémique. Depuis de nombreuses années est étudiée la possibilité de mesurer la glycémie de manière continue. Parmi les moyens disponibles viennent d'être commercialisés des capteurs de glucose mesurant la concentration de glucose interstitiel en continu. Cet article présente les deux systèmes actuellement disponibles sur le marché, le CGMS® de Minimed et le

Glucoday® de Menarini, avec les particularités de leur mode de fonctionnement, leurs avantages et leurs inconvénients. Les indications les plus courantes sont présentées de même que de nouvelles indications potentielles. Enfin, après une description des limites actuelles de cette méthode, nous évoquerons les perspectives d'avenir dans une éventuelle boucle fermée de rétrocontrôle glycémique.

Mots-clés :

- diabète de type 1
- monitoring continu
- glucose interstitiel
- hypoglycémie
- hyperglycémie

Introduction

Ces dernières années ont été marquées par la publication d'études montrant que l'amélioration du contrôle glycémique par une insulinothérapie intensive retardait la survenue de complications microvasculaires.^{1,2} Il est aussi démontré que cette intensification se fait au prix d'une augmentation de la fréquence et de l'importance des hypoglycémies qui sont considérées comme un facteur limitant important dans la prise en charge du patient diabétique.³ L'autosurveillance glycémique est le moyen, non seulement d'objectiver les hypoglycémies asymptomatiques, mais aussi d'adapter le traitement en conséquence pour les éviter tout en se préservant vis-à-vis d'une hyperglycémie chronique.⁴ Cependant, l'autosurveillance glycémique classique, ponctuelle au bout du doigt, a d'importantes limitations, notamment liées au nombre restreint de mesures pouvant être effectuées dans le déroulement d'une journée.⁵ L'idéal serait d'obtenir une autosurveillance continue qui permettrait non seulement d'observer la cinétique glycémique, et donc de prévenir les hypoglycémies, mais aussi d'ajuster la thérapeutique concernant les excursions glycémiques, notamment post-prandiales, non toujours objectivées par l'autosurveillance glycémique classique. De plus, ce système devrait idéalement être peu invasif et comporter une exactitude et une précision acceptables pour la pratique clinique. De nombreux laboratoires ont été amenés à travailler sur le développement de telles techniques depuis une trentaine d'années. Récemment, certains systèmes ont été commercialisés en Europe. D'autres sont en cours d'évaluation et les nombreuses publications sur le sujet témoignent de l'intérêt sans cesse grandissant dans ce domaine. Après avoir décrit succinctement le principe général de mesure de la concentration du glucose interstitiel et ses rela-

tions avec la glycémie, nous décrirons les deux appareils actuellement disponibles. Ensuite, nous citerons les principales indications déjà validées et quelques-unes potentielles. Pour terminer, nous aborderons les perspectives d'avenir du concept de monitoring glycémique continu intégré dans une boucle de rétrocontrôle fermée de délivrance continue, mais asservie à la glycémie, d'insuline.⁶

Principes de fonctionnement

Il existe actuellement de nombreuses techniques de mesure du glucose en continu. Certaines sont toujours en cours d'évaluation, d'autres sont déjà commercialisées.⁷ La Glucowatch®, la première mise sur le marché aux Etats-Unis, avait suscité une large médiatisation auprès des patients diabétiques.⁸ Son principe de mesure est basé sur l'iontophorèse, ce qui implique de nombreuses limitations. Parmi les autres techniques encore à l'étude, il existe des méthodes optiques transdermiques, des approches basées sur la mesure de la viscosité sanguine ou encore des techniques de spectroscopie d'impédance, approches que nous n'aborderons pas. Nous nous contenterons de décrire les techniques basées sur l'oxydation du glucose par la glucose oxydase (tableau 1). Cette méthode est, en effet, utilisée par les deux systèmes qui nous intéressent et qui sont commercialisés dans la majorité des pays européens : le CGMS® («Continuous Glucose Monitoring System») de Minimed et le Glucoday® de Menarini. Il s'agit d'une méthode, déjà connue pour les appareils d'automesure capillaire, qui est basée sur l'oxydation du glucose par une enzyme, la glucose oxydase. L'oxydation du glucose par cette enzyme entraîne la formation d'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde est ensuite décomposé en flux d'électrons générant un cou-

Interest of continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetic patient

The improvement of the glycaemic status of diabetic patients requires an increase of fingerstick blood glucose measurements. For many years, numerous attempts of a continuous glucose monitoring were developed. Recently, new systems of continuous interstitial glucose monitoring were launched. The present paper is describing the two currently available devices, CGMS® from Minimed and Glucoday® from Menarini, with their particularities, advantages and disadvantages. The most common indications of continuous glucose monitoring are presented as well as new potential indications. Finally, after a description of the limits of the method, we will present the future prospects, i.e. a «closed loop» insulin delivery system according to continuous glucose sensing.

Med Hyg 2003 ; 61 : 1540-5

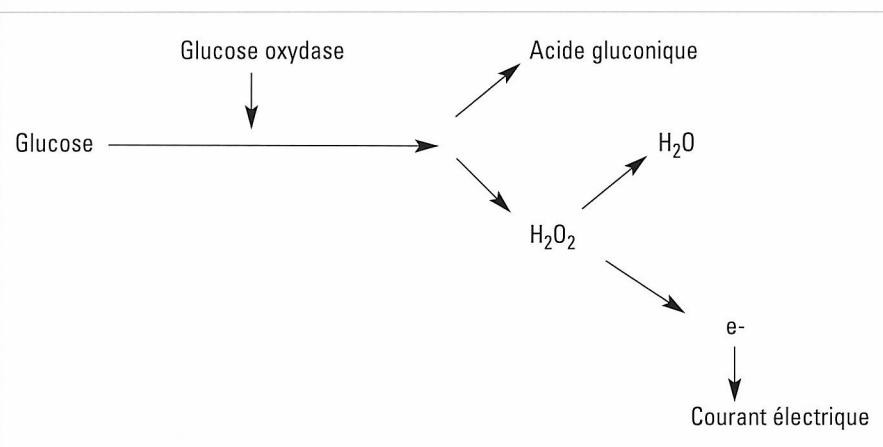


Tableau 1. Mécanismes de l'oxydation du glucose par la glucose oxydase.

D'après la réf. 7.

rant électrique dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration de glucose présente dans le milieu biologique, en l'occurrence le liquide interstitiel du tissu sous-cutané.⁷ La transformation du courant généré en valeur de concentration en glucose ne peut se faire qu'après avoir calibré l'appareil. Le calibrage s'effectue par l'introduction d'au moins une valeur glycémique de référence dans le système. Cette valeur sera corrélée au courant électrique et, par la suite, tout courant correspondra à une valeur de concentration en glucose. Le nombre de calibrages et le moment optimal pour les réaliser dépendent du type d'appareil utilisé. L'étape du calibrage est primordiale puisqu'elle va conditionner l'exactitude des mesures effectuées.

Présentation des systèmes de monitoring

Le CGMS® de Minimed

Il s'agit d'un des premiers systèmes de mesure en continu commercialisé en Europe (fig. 1). Le dispositif est composé d'un capteur de glucose stérile, contenant la glucose oxydase, placé dans le tissu sous-cutané du patient, d'un câble connecteur et d'un moniteur portable. L'appareil mesure, via le capteur enzymatique de glucose, la concentration en glucose du tissu interstitiel toutes les dix secondes. Le moniteur prend en compte une moyenne de ces valeurs toutes les cinq minutes, correspondant à 288 valeurs par jour. Ce dispositif est prévu et recommandé pour une durée d'enregistrement de 72 heures. Il nécessite que le patient introduise dans le moniteur, quatre fois par jour, une valeur de sa glycémie capillaire qui sert à calibrer le dispositif. Après ces trois jours, la synthèse des données se fait via un dispositif, appelé «Com Station», qui transmet les valeurs enregistrées à un logiciel adéquat permettant à l'examineur de les analyser sous différentes formes (tableaux, courbes, etc.). Il s'agit de l'enregistrement continu le plus long qui existe sur le marché (72 heures) avec le désavantage occasionné par le fait qu'il nécessite plus de calibrages que son concurrent et que les résultats s'obtiennent au terme de l'enregistrement et non en direct.

NOMBREUSES SONT LES ÉTUDES VISANT À ÉVALUER L'EXACTITUDE DE CE SYSTÈME PAR COMPARAISON AVEC DES GLYCÉMIES DE RÉFÉRENCE. NOUS AVONS COMPARÉ L'EXACTITUDE DE CE CAPTEUR AVEC DES GLYCÉMIES CAPILLAIRES DE RÉFÉRENCE AUSSI BIEN CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISÉS QU'EN AMBULATOIRE.^{9,10} LES RÉSULTATS MONTRENT QUE, RESPECTIVEMENT, 97,5% ET 94,5% DES POINTS ÉTUĐÉS SE TROUVENT DANS DES ZONES CLINIQUES ACCEPTABLES SELON LA MÉTHODE D'*error-grid analysis* DE CLARKE. IL S'AGIT D'UNE DES MÉTHODES PERMETTANT UN DÉCOUPAGE ARBITRAIRE DU TABLEAU DE CORRÉLATION DONT CERTAINES ZONES SONT CONSIDÉRÉES COMME ACCEPTABLES EN PRATIQUE CLINIQUE.^{9,10} CES RÉSULTATS SONT RASSURANTS ET SUFFISANTS POUR UNE UTILISATION CLINIQUE DU CGMS®, EN TOUTE SÉCURITÉ.

Le Glucoday® de Menarini

Le Glucoday® est un système de mesure du glucose interstitiel en continu qui, lui aussi, est basé sur le principe de la glucose oxydase mais qui a la particularité d'utiliser la technique de microdialyse (fig. 2). En effet, plutôt que de placer le capteur de glucose directement en sous-cutané, on place un microcathéter au travers du tissu sous-cutané. Une mini-pompe fait circuler dans ce cathéter un liquide qui, au cours de son trajet sous la peau, se charge en glucose. Le liquide arrive alors dans un appareil où se trouve le capteur. Ce système est plus récent et comporte quelques caractéristiques différentes par rapport au CGMS® (tableau 2): outre le fait qu'il procure les résultats en direct avec la possibilité de programmer des alertes, il ne nécessite qu'un seul calibrage pour une période de 48 heures. Le Glucoday® fournit un résultat toutes les trois minutes, correspondant à 480 valeurs par jour. Par contre, la durée d'enregistrement est moindre, pour des raisons de durée de vie de la batterie, et le coût sensiblement plus élevé. A l'instar du CGMS®, l'étude de l'exactitude montre des performances cliniques acceptables. Maran et coll.¹¹ ont évalué l'exactitude de ce système en comparant les mesures enregistrées à des glycémies veineuses et ont trouvé que 97% des points étudiés se trouvaient dans des zones cliniquement acceptables, soit des observations comparables aux nôtres avec le CGMS®.^{9,10}

Indications

Dépistage des hypoglycémies non ressenties

UN DES OBJECTIFS DES PRATICIENS DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABÉTIQUES, SURTOUT DE TYPE 1, EST L'IDENTIFICATION DES PÉRIODES D'HYP-

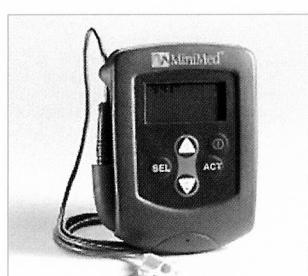


Fig. 1. Le moniteur portable CGMS® de Minimed.

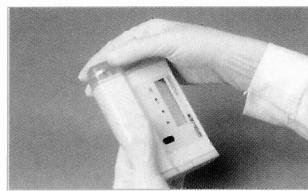


Fig. 2. Le moniteur portable Glucoday® de Menarini.

| Caractéristiques | CGMS® | Glucoday® |
|--|--------------------------------|---|
| Durée d'enregistrement | 72 heures | 48 heures |
| Calibrage | 4 par 24 heures (12 au total) | 1 par 48 heures |
| Limites de mesure | 40-400 mg/dl (2,2-22,2 mmol/l) | 20-600 mg/dl (1,1-33,3 mmol/l) |
| Résultats | A posteriori | En direct ou a posteriori en fonction du moment de la calibration |
| Méthode | Glucose oxydase in situ | Glucose oxydase après microdialyse |
| Nombre de mesures | 288 par jour | 480 par jour |
| Coût (moniteur et matériel disposable) | + | ++ |
| Ambulatoire | Oui | A l'essai |
| Alarmes | Non | Sonore et/ou vibrer |

Tableau 2. Tableau comparatif des caractéristiques du CGMS® et du Glucoday®

(Adapté de la réf. 7).

glycémies de façon à pouvoir mettre en place des stratégies pour les éviter.³ Grâce à l'autosurveillance et aux perceptions du patient, celles-ci posent en général peu de problèmes dans leur détection diurne. Il n'en est pas de même pour les hypoglycémies nocturnes qui sont souvent peu ressenties et plus longues que ce que l'on peut imaginer (fig. 3). La mesure continue du glucose tient une place de choix dans la recherche de telles situations. Elle permet d'établir avec certitude le diagnostic d'hypoglycémie, mais aussi de préciser le moment et la durée de celle-ci. Ainsi, elle devrait faciliter la prise de conscience du patient, aboutir à la proposition de modifications thérapeutiques et permettre une nouvelle évaluation de celles-ci. Elle permet aussi de mettre en évidence un éventuel rebond post-hypoglycémique («effet Somogyi»), lié à la contre-régulation hormonale et/ou à un resucrage excessif. La détection des hypoglycémies est particulièrement utile lorsque celles-ci ne sont pas ressenties: patients ne ressentant plus les signes d'alarme («désensibilisa-

tion» suite à de nombreuses hypoglycémies biologiques récentes), patients dont certains traitements masquent la symptomatologie des hypoglycémies (bêta-bloquants), sujets gériatriques et pédiatriques, etc.

Excursions glycémiques

Le monitoring continu du glucose interstitiel permet d'analyser les variations de l'équilibre glycémique de manière plus précise que les méthodes classiques d'autosurveillance glycémique itérative. Comme pour les hypoglycémies, la possibilité de mettre en évidence la survenue et la durée d'excursions hyperglycémiques fournit des données importantes influençant les conduites thérapeutiques à entreprendre. Cette étude est d'autant plus importante que la maîtrise de l'hyperglycémie postprandiale est devenue un des objectifs prioritaires dans l'obtention d'un bon équilibre glycémique. En effet, le patient passe plus de 50% de son temps en période postprandiale et l'hyperglycémie post-prandiale est grandement responsable de l'élévation de l'hémoglobine glyquée.¹² Elle est également reconnue comme délétère sur le plan cardiovasculaire en raison de la cascade d'anomalies métaboliques qu'elle engendre: dyslipidémie, production de radicaux libres, stress oxydatif, dysfonction endothéiale et, à terme, athérogenèse.

En ce qui concerne l'étude de l'hyperglycémie, le monitoring continu est un outil idéal pour étudier le phénomène de l'aube. Il s'agit de l'élévation nocturne tardive de la glycémie, entre 3 heures et 8 heures du matin, essentiellement liée aux pics de sécrétion d'hormone de croissance en début de nuit et aggravée par un déficit d'insulinisation en fin de nuit. Ce phénomène passe souvent inaperçu lors d'une autosurveillance glycémique capillaire ponctuelle (au coucher et au lever). Il permet de modifier l'insulinothérapie de façon à couvrir la nuit de manière optimale, par exemple en recourant à une insuline dotée d'un profil d'action plus long et plus stable (insuline glargin ou Lantus®) ou encore à une pompe portable à insuline à débit programmable.

Evaluation de l'instabilité glycémique

La variabilité glycémique du patient diabétique de type 1 est directement liée à la perte de l'homéostasie glycémique en rapport avec la carence de la sécrétion endogène insulinique. D'autres facteurs exogènes d'instabilité glycémique sont connus.¹³ Dans le but de mieux quantifier cette variabilité glycémique, certains outils spécifiques de mesure ou de calcul évaluent les variations intra- (indice MAGE) et inter-journalières (indice MODD) de la glycémie, les variations liées à la prise alimentaire (indice MIME) ou le risque d'hypoglycémie (indice LBGI). Ces différents indices peuvent être aisément calculés

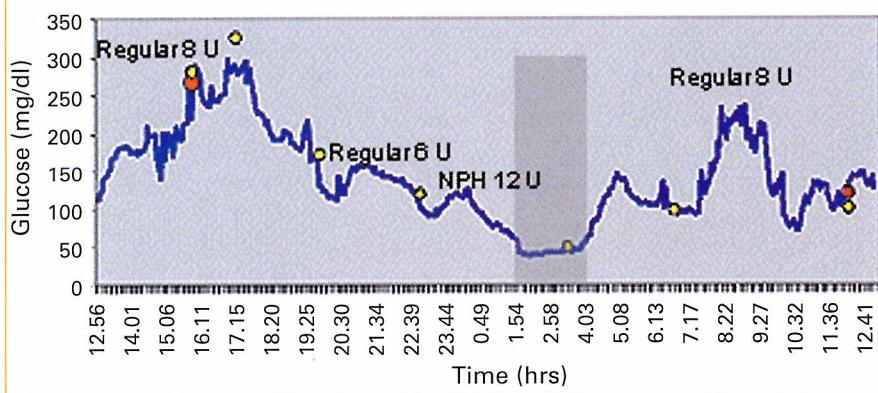


Fig. 3. Exemple d'enregistrement continu objectivant une hypoglycémie nocturne non ressentie durant plus de deux heures (entre 2 et 4 heures du matin).

grâce au monitoring continu de la glycémie.¹⁴ L'utilisation d'enregistrement du glucose en continu permet de mieux quantifier cette variabilité glycémique et devrait permettre d'aider à optimiser l'insulinothérapie et/ou le plan alimentaire.

Monitoring du glucose aux soins intensifs

L'hyperglycémie dite de stress chez les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs est un facteur aggravant la morbi-mortalité. Van den Berghe et coll. ont montré qu'une insulinothérapie intraveineuse continue adaptée à la glycémie et visant la normoglycémie réduit la morbi-mortalité et la durée de séjour de ces patients en soins intensifs chirurgicaux, essentiellement dans les suites d'une intervention cardiaque.¹⁵ Malheureusement une telle approche thérapeutique est encore rarement entreprise. Les raisons sont qu'il existe une crainte de l'hypoglycémie de la part des intensivistes, qu'une adaptation permanente de l'insulinothérapie nécessite un suivi paramédical strict qui n'est pas toujours obtenu par manque d'effectifs et qu'il faut réaliser un nombre important de glycémies jour et nuit. L'utilisation de monitoring continu du glucose avec résultats en direct (Glucoday[®]) permettrait de résoudre ces obstacles. L'adaptation du débit de perfusion intraveineuse d'insuline pourrait se faire alors sur la base de l'enregistrement continu des concentrations interstitielles de glucose.

Education des patients

L'analyse des données recueillies par de tels systèmes est un outil pédagogique majeur. En effet, contrairement à l'autosurveillance classique, le patient ne doit pas adapter son schéma suivant une valeur sporadique, mais prend conscience de l'existence d'une réelle cinétique glycémique qu'il intègre à son propre vécu. Il réalise l'impact de nombreux paramètres tels que le délai et la durée d'action de ses différentes insulines, l'effet de l'activité physique, de l'alimentation, de ses collations et du resucrage ainsi que de nombreux autres paramètres influençant son équilibre glycémique. Il réalise, de manière concrète, les conséquences de tous ces effets sur la glycémie, ce qui devrait lui permettre de mieux tenir compte de ces données dans son mode de vie ultérieur. Le «holter» de glycémie est également un outil intéressant pour la mise en évidence de conduites inadaptées par le patient. Citons, à titre d'exemple, les resucrages excessifs en cas d'hypoglycémies ressenties ou le maintien des doses d'insuline habituelles dans différentes situations particulières qui exigent un ajustement de l'insulinothérapie. C'est le cas lors d'un exercice physique prévisible susceptible d'entraîner secondairement des hypoglycémies ou lors d'épisodes de stress (infectieux ou autres)

responsables de phase d'hyperglycémie, toutes situations qui peuvent être mises en exergue par la technique du monitoring continu de la glycémie. Les tracés d'enregistrement représentent donc un support particulièrement adapté à la discussion entre le soignant et son patient. Cet exercice va faciliter la recherche des causes d'un déséquilibre et des moyens pour le corriger.¹⁶

Amélioration du contrôle glycémique au long cours

Il est évidemment important de connaître quelle peut être l'influence du recours au monitoring continu du glucose interstitiel sur la qualité de l'équilibration de la glycémie dans les mois suivants, appréciée par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Quelques études ont rapporté une diminution significative du taux d'HbA_{1c} après modifications du traitement basées sur des enregistrements continus de la glycémie avec le CGMS[®], que ce soit chez des patients diabétiques de type 1 adultes¹⁷ ou pédiatriques.¹⁸ Il s'agissait cependant d'études pilotes non contrôlées. Une étude récente comparant quarante patients diabétiques de type 1 évalués par le CGMS[®] et trente-cinq patients évalués par un autocontrôle glycémique intensif classique n'a pas rapporté de différences significatives dans la diminution du taux d'HbA_{1c} dans les mois suivant la prise en charge.¹⁹ Malgré tous les avantages cités ci-dessus, notamment quant à la détection des hypoglycémies asymptomatiques, l'impact du recours ponctuel au monitoring glycémique en continu reste donc à démontrer quant à l'amélioration ultérieure de l'équilibration globale du diabète. Cette observation doit inciter les chercheurs à développer des systèmes d'enregistrement qui pourraient être utilisés au long cours, seule approche susceptible d'améliorer radicalement la problématique du patient diabétique de type 1.

Limites des systèmes de monitoring

Le monitoring glycémique est un outil intéressant dans l'approche de la pathologie diabétique, essentiellement traitée par insuline. Les nouvelles indications procurées par ce système sont nombreuses. Malheureusement, cette approche comporte de multiples limites. Tout d'abord, il s'agit d'un examen complémentaire supplémentaire que l'on propose au patient avec toutes les contraintes logistiques que cela impose. Il est donc parfois difficile de le faire accepter au patient qui n'en comprendra pas toujours le bénéfice à moyen terme et d'autant plus qu'il ne le dispensera en rien de son autosurveillance traditionnelle au bout du doigt. Ensuite, il existe une difficulté majeure à tous les systèmes de monitoring du glucose qui est le

Bibliographie

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 2 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 3 Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937-48.
- 4 American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996; 19 (Suppl. 1): S62-6.
- 5 Boland EA, Monsod T, Delucia M, et al. Limitations of conventional methods of self monitoring of blood glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858-62.
- 6 Renard E, Costalat G, Bringer J. De la pompe externe à la pompe implantable, la fermeture de la boucle est-elle possible? *Diabetes Metab* 2002; 28: 2S19-2S25.
- 7 Radermecker RP, Magis D, Sélam JL, et al. Comment j'explique... la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel. *Rev Med Liège* 2003; 58: 164-7.
- 8 Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, et al. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with Gluco-Watch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1708-14.
- 9 Radermecker R, Djakouré C, Reach G, et al. Evaluation de l'exactitude du capteur de glucose MiniMed[®]

- en pratique hospitalière. *Infu Systèmes* 2002; 19: 10-3.
- 10 Djakoure-Platonoff C, Rademeyer R, Réach G, et al. Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 2003; 29: 159-62.
- 11 Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 347-52.
- 12 Avignon A, Monnier L. Rôle spécifique des pics glycémiques post-prandiaux sur l'HbA_{1c} et l'angiopathie. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl. 2): 12-5.
- 13 Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Le diabète instable: définition, causes et conséquences. In: *Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1995; 229-41.
- 14 Guerci B. Asymptomatic glycemic instability: How to measure it and which clinical applications? *Diabetes Metab* 2003; 29: 179-88.
- 15 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- 16 Melki V, Hanaire-Broutin H. Intérêt du CGMS (continuous glucose monitoring system) dans l'exploration du diabète de type 1 de l'adulte. *Diabetes Metab* 2001; 27: 618-23.
- 17 Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrotararo JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 183-90.
- 18 Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, et al. A pilot study of continuous glucose monitoring system: Clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 2030-4.
- 19 Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003; 26: 1153-7.
- 20 Aussedad B, Dupire-Angel M, Gifford R, et al. Interstitial glucose concentration and glycemia: Implications for continuous glucose monitoring. *Am J Physiol* 2000; 278: E716-28.

Adresse des auteurs:

Dr Régis Pierre Radermecker,
Prs Jean-Louis Sélam et
André Scheen
Service de diabétologie,
nutrition et maladies
métaboliques
Département de médecine
CHU Sart Tilman
4000 Liège
Belgique
regisradermecker@tiscali.net.be

calibrage. En effet, le capteur produit un signal (courant électrique) qui doit être transformé en une estimation de la concentration en glucose. Même si le nombre de calibrages est moindre qu'auparavant et varie avec le type d'appareil, cette étape est primordiale pour le bon fonctionnement du système: la sensibilité du capteur peut varier au cours du temps entraînant une moindre exactitude du système. De plus, la qualité du calibrage dépendra de la précision de la mesure de la glycémie; or celle-ci présente 10% d'erreurs pour la plupart des lecteurs de glycémies utilisés en pratique clinique. Enfin les deux systèmes présentés mesurent la concentration du glucose interstitiel et non la glycémie. Or, même si la concentration en glucose interstitiel suit assez fidèlement les variations de la glycémie, les deux valeurs ne sont pas toujours identiques.²⁰ Les différences peuvent parfois être plus importantes, surtout en cas de variations rapides de la glycémie. Par exemple, lorsque la glycémie augmente, la concentration en glucose interstitiel s'élève après un certain délai. Dans cette situation, si le calibrage a été fait avec une valeur de glycémie élevée alors que le courant électrique généré était encore bas, on aura une sous-estimation de la sensibilité du capteur. Inversement, lorsque la glycémie chute, la concentration en glucose interstitiel diminue plus rapidement du fait que l'insuline fait rentrer le glucose du milieu interstitiel vers les cellules avoisinantes. Cette technique de monitoring est donc intéressante pour étudier la cinétique basée sur des tendances et non pour une étude précise des valeurs glycémiques stricto sensu.

L'information retirée du système de monitoring du glucose interstitiel en continu a d'autant plus de poids que les courbes glycémiques sont reproductibles d'un jour à l'autre, ce qui permet de tirer des conclusions solides et de donner au patient des conseils précis pour ajuster son traitement. Par contre, les ajustements thérapeutiques sont beaucoup plus difficiles à définir si les enregistrements de deux ou trois jours successifs aboutissent à des informations discordantes, voire contradictoires. Ce risque est d'autant plus grand que le patient est confronté à une véritable instabilité glycémique, situation où le monitoring continu présente l'avantage de clairement authentifier la problématique sans, hélas, pouvoir apporter nécessairement les remèdes adéquats.

Perspectives

A court terme, de telles approches de moni-

tering continu du glucose interstitiel devraient s'améliorer sur le plan technique tout en réduisant le coût. Certaines indications anecdotiques devraient être considérées: suivi après une greffe d'ilôts de Langerhans, suivi postopératoire après l'exérèse d'un insulinome, authentification d'hypoglycémies réactionnelles chez des sujets symptomatiques, utilisation pédiatrique, etc.

A moyen terme, le but ultime du développement de capteurs de glucose est de les insérer dans une boucle de régulation automatique d'administration d'insuline.⁶ Le système actuellement en cours de validation se compose d'un capteur placé dans la veine cave supérieure et relié à une pompe implantable délivrant l'insuline par voie péritonéale. La pompe asservie délivre de manière continue l'insuline en fonction du taux instantané de la glycémie. Le «glucose sensor» est en cours d'évaluation dans une étude multicentrique franco-américaine. Il sera ensuite relié à ladite pompe lorsque tous les gages de sécurité auront été apportés. Une fois ces garanties obtenues, il restera le problème de définir les meilleurs algorithmes d'adaptation du débit d'insuline en fonction des variations instantanées de la glycémie de façon à prévenir toute augmentation ou diminution intempestive de la concentration plasmatique de glucose liée au temps de réaction inéluctable propre à une boucle de régulation basée sur un rétrocontrôle.

Conclusions

La technique de mesure du glucose en continu est un nouvel outil séduisant dans l'ap- proche du patient diabétique, essentiellement de type 1. Elle constitue un véritable «holter» glycémique pouvant apporter des réponses à de nombreuses situations restées longtemps incomprises par les patients et les médecins avec les moyens traditionnels de suivi. Les indications sont nombreuses et il ne fait plus de doute que cette technique se répandra dans la plupart des services de diabétologie. Il est évident que de nombreux progrès doivent être apportés: miniaturisation, durée de vie augmentée du capteur et de la batterie, etc. L'intérêt de telles méthodes laisse présager leur rôle prépondérant dans la constitution d'une boucle fermée pour restaurer une régulation glycémique en connectant de (futurs) capteurs intravasculaires à une pompe à insuline asservie.⁶

