

COMMENT J'EXPLORE...

la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel

R.P. RADERMECKER (1), D. MAGIS (2), J-L. SÉLAM (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : L'amélioration de l'équilibre glycémique des patients diabétiques impose une augmentation de l'auto-surveillance glycémique. Parmi les nombreux moyens disponibles pour étudier l'équilibration du diabète viennent d'être commercialisés des capteurs de glucose mesurant la concentration de glucose interstitiel en continu. Nous vous présentons les systèmes actuellement disponibles sur le marché ainsi que leurs indications. Nous aborderons ensuite leurs limites ainsi que leurs perspectives d'avenir dans une éventuelle boucle fermée de rétrocontrôle glycémique.

INTRODUCTION

Ces dernières années ont été marquées par de nombreuses publications montrant que l'amélioration du contrôle glycémique des patients diabétiques par une insulinothérapie intensive retardait considérablement la survenue des complications micro- et, dans une moindre mesure, macrovasculaires (1, 2). Malheureusement, ce bénéfice se fait au prix d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies ainsi que l'a bien démontré le "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) (1). L'auto-surveillance glycémique est le seul moyen, non seulement d'objectiver ces hypoglycémies, mais aussi d'adapter le traitement en conséquence afin de les réduire et, idéalement, les prévenir. Les patients et les cliniciens connaissent les désagréments que peuvent causer ces nombreux autocontrôles quotidiens. L'idéal serait donc un système de surveillance continue, peu invasif, qui permettrait, non seulement d'observer la cinétique glycémique, et donc de prévenir les hypoglycémies, mais aussi d'ajuster la thérapeutique pour maîtriser des excursions des concentrations plasmatiques de glucose non toujours repérables par l'auto-surveillance classique. C'est entre autres pour ces raisons que ces dernières années ont vu la commercialisation de différents systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel. Ce dernier est un bon reflet de la glycémie, avec cependant certaines limites. Outre ces aspects de pratique clinique quoti-

HOW I EXPLORE...THE GLYCAEMIC KINETICS BY CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

SUMMARY : The improvement of diabetic patients' glycaemic status requires an increase of fingerstick blood glucose measurements. Among the possibilities available to assess diabetes' control, we will consider new systems of continuous interstitial glucose monitoring. After a brief description of the devices presently commercialised, we will discuss their indications and their limitations, as well as their future prospects in a possible "closed loop" insulin delivery according to blood glucose level.

KEYWORDS : *Continuous glucose monitoring - Glycaemic control - Closed loop - Diabetes - Hypoglycaemia*

dienne, on peut espérer dans les années à venir que de tels systèmes auront leur place dans une boucle de rétrocontrôle fermée (moniteur glycémique relié à une pompe à insuline "intelligente") (3).

Dans cet article, nous vous présenterons deux des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel actuellement sur le marché (le CGMS, et le GlucoDay), basés sur la technique de la glucose-oxydase. Ensuite, nous discuterons des indications cliniques de tels systèmes ainsi que leurs limites en vous faisant partager notre propre expérience.

PRINCIPES DE MESURE ET MATÉRIELS DISPONIBLES

La Gluowatch a été récemment commercialisée dans certains pays avec une large médiation auprès des patients diabétiques. Son principe de mesure est basé sur l'iontophorèse, ce qui implique de nombreuses limitations (4). Par ailleurs, cette technique de mesure n'est pas disponible actuellement en Belgique. Aussi, nous ne décrirons pas davantage ce système dans cet article. Les deux autres capteurs de glucose reposent sur le principe de la glucose-oxydase (fig. 1). Il s'agit d'une électrode à glucose qui est soit placée directement dans le tissu sous-cutané, soit mise en contact avec le glucose interstitiel par l'intermédiaire d'un cathéter de microdialyse inséré en sous-cutané. L'oxydation du glucose par cette enzyme entraîne la formation d'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde est alors décomposé par un système en flux d'électrons générant un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans le liquide interstitiel.

(1) Assistant clinique, Médecine interne, CHU Sart Tilman.

(2) Etudiante 3e doctorat.

(3) Professeur des Universités de Paris, Service de Diabétologie, Hôtel-Dieu, Paris, France.

(4) Professeur, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman Liège.

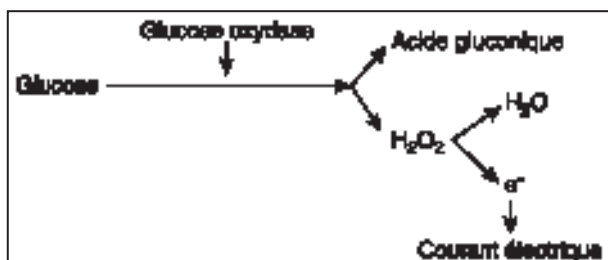


Fig 1. Mécanismes de l'oxydation du glucose



Fig 2. Le CGMS de MiniMed

LE CGMS DE MINIMED (FIG. 2)

Il s'agit du premier système de mesure en continu commercialisé. Le dispositif est composé d'un capteur de glucose stérile placé dans le tissu sous-cutané du patient, d'un câble connecteur et d'un moniteur portable. Le capteur de glucose enzymatique mesure la concentration en glucose du tissu interstitiel toutes les 10 secondes. Le moniteur prend en compte une moyenne de ces valeurs toutes les 5 minutes, correspondant à 288 valeurs par jour. Ce dispositif est prévu et recommandé pour une durée d'enregistrement de 72 heures et nécessite que le patient introduise dans le moniteur, 4 fois par jour, une valeur de sa glycémie capillaire qui sert à calibrer le dispositif. Après ces 3 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 interpréter sous différentes formes (tableaux, courbes, ...).

Nombreuses sont les études visant à évaluer l'exactitude de ce système par comparaison avec des glycémies de référence. Parmi celles-ci, l'un de nous (RPR), lors d'un stage dans le service de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu de Paris, a comparé l'exactitude de ce capteur avec des glycémies capillaires de référence aussi bien chez les patients hospitalisés qu'en ambulatoire. Les résultats montrent que 97,5% des points chez les patients hospitalisés et 94,5% des points chez les patients ambulatoires se trouvaient dans des situations cliniquement acceptables selon la méthode d'"error-grid analysis" de Clarke. Cette



Fig. 3. Le capteur GlucoDay de Menarini

méthode découpe, de manière arbitraire, l'analyse de corrélation entre les mesures effectuées avec les deux techniques en 4 zones dont seules les deux premières sont considérées comme cliniquement acceptables (5)

LE GLUCODAY DE MENARINI (FIG. 3)

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 la microdialyse. En effet, plutôt que de mettre le capteur de glucose directement en sous-cutané, on place un microcathéter dans le tissu sous-cutané. Une 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 externe où se trouve le capteur. Ce système est plus récent et comporte quelques caractéristiques différentes par rapport au CGMS (tableau I) : outre le fait qu'il procure les résultats en direct avec la possibilité de programmer des alarmes, il ne nécessite qu'un seul calibrage pour une période de 48 heures. Le GlucoDay, fournit un résultat toutes les 3 minutes, correspondant à 480 valeurs par jour. Par comparaison au CGMS, la durée d'enregistrement est moindre et le coût plus élevé.

A l'instar du CGMS de MiniMed, l'étude de l'exactitude montre des performances cliniques acceptables. Maran et coll. (6) l'ont évaluée en comparant les mesures enregistrées à des glycé-

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES DEUX SYSTÈMES DE MESURE DU GLUCOSE INTERSTITIEL EN CONTINU

Caractéristiques	CGMS MiniMed	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	20-600 mg/dl
Résultats	A posteriori	En direct
Méthode	Glucose-oxydase <i>in situ</i>	Glucose-oxydase et microdialyse
Nombre de mesures	288 par jour	480 par jour

mies veineuses et ont trouvé que 97 % des points étudiés se trouvaient dans des zones cibles cliniquement acceptables, ce qui correspond sensiblement aux mêmes observations que nous avons faites avec le CGMS.

INDICATIONS

Bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune indication reconnue pour ce type de technique et qu'aucun remboursement ne soit accordé pour l'instant, notre expérience préliminaire nous amène à penser qu'il existe de nombreuses indications cliniques potentielles.

DÉPISTAGE DES HYPOGLYCÉMIES NON RESENTIES

Un des objectifs des praticiens est l'identification des périodes d'hypoglycémie. 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 imagine, avec des effets délétères, parfois très sérieux. 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. Elle permet aussi d'objectiver un éventuel rebond post-hypoglycémique ("effet Somogyi").

EXCURSIONS GLYCÉMIQUES

Cette technique permet d'analyser les variations de l'équilibre glycémique sur le nyctémère de manière plus précise qu'avec les méthodes d'autosurveillance glycémique ponctuelles. Comme pour les hypoglycémies, la possibilité de mettre en évidence la survenue et la durée d'excursions hyperglycémiques fournit des données importantes susceptibles d'influencer les conduites thérapeutiques à entreprendre. L'importance et la durée de l'hyperglycémie postprandiale peuvent être mieux maîtrisées par l'utilisation optimale d'analogues ultra-rapides de l'insuline. Cette démarche est d'autant plus importante que l'hyperglycémie postprandiale joue un rôle non négligeable dans l'élévation du taux d'hémoglobine glyquée et qu'elle est considérée comme délétère sur le plan cardiovasculaire. Enfin, le capteur de glucose en continu semble être l'outil idéal pour étudier le phénomène de l'aube : celui-ci correspond à une élévation nocturne tardive de la glycémie, souvent de 03h00 à 08h00 du matin, liée probablement aux pics de sécrétion d'hormone de croissance en début de nuit.

IDENTIFICATION DES CONDUITES INADAPTÉES

Le Holter de glycémie est également un outil intéressant dans la mise en évidence de conduites inadaptées de la part du patient. En effet, aussi bien les resucrages excessifs en cas d'hypoglycémies ressenties que le maintien des doses d'insuline habituelles en cas d'exercice physique prévisible avec hypoglycémies consécutives sont des situations qui peuvent être mises en exergue. D'autres situations telles que la non-adaptation des doses d'insulines en cas d'excès alimentaires prévisibles ou la non-modification du schéma d'insulinothérapie en cas de décalage horaire sont autant de situations pour lesquelles le Holter de glycémie peut être d'une utilité manifeste.

EDUCATION DES PATIENTS

L'analyse des données recueillies par de tels systèmes est un outil pédagogique très intéressant. 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 sur son équilibre glycémique tels que la durée d'action et le délai d'action de ses différentes insulines, l'effet de l'activité physique, l'influence de l'alimentation (repas, collations, resucrages), etc.

LIMITES DU SYSTÈME

Le monitoring glycémique est donc un outil intéressant dans l'approche de la pathologie diabétique. Les nouvelles indications potentielles procurées par ce système sont nombreuses. Malheureusement, cette approche comporte encore de multiples limites.

Tout d'abord, il s'agit d'un examen 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 sujet diabétique qui n'en comprendra pas toujours le bénéfice à moyen terme, d'autant plus qu'actuellement, 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 calibrage. En effet, le capteur produit un signal (courant électrique) qui doit être transformé en une estimation de la concentration en glucose par l'étape du calibrage. Même si le nombre de calibrages est moindre qu'auparavant, cette étape est primordiale pour le bon fonctionnement du système : la sensibilité du capteur varie,

en effet, 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'erreur pour la plupart des lecteurs de glycémies utilisés en pratique clinique. Notre expérience (5, 7), ainsi que d'autres récentes (8, 9) montre qu'en pratique, surtout ambulatoire, l'exactitude, surtout pour les valeurs hypoglycémiques, se rapproche plus de celles des lecteurs que de celles d'un instrument de laboratoire.

Enfin, les deux systèmes présentés mesurent la concentration du glucose interstitiel et non la glycémie vraie. Même si la concentration en glucose interstitiel suit les variations de la glycémie, les deux valeurs ne sont pas toujours identiques (10). Ces différences peuvent être importantes, surtout dans les conditions 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 fine et précise des fluctuations glycémiques rapides.

PERSPECTIVES

Il est évident que le but ultime du développement des capteurs de glycémie en continu est de les insérer dans une boucle de régulation automatique aboutissant à un véritable mini-pancréas artificiel implantable (3). L'équipe de Montpellier a joué, dans ce domaine, un rôle de pionnier avec l'implantation d'une pompe implantable délivrant l'insuline dans le péritoine, connectée à un glucose sensor placé dans la veine cave supérieure. Actuellement, le système, en particulier, le glucose sensor, est en voie de validation et ne sera mis en fonctionnement automatique que lorsque tous les gages de sécurité auront été apportés. Une étude internationale comprenant actuellement plusieurs centres français et américains est en cours, et les résultats sont attendus avec intérêt avant d'envisager une éventuelle commercialisation de ce système miniaturisé qui libérera véritablement les patients diabétiques de leurs injections d'insuline et de leurs mesures de glycémie au bout du doigt.

CONCLUSIONS

La technique de mesure du glucose en continu est un nouvel outil séduisant dans l'approche du patient diabétique, essentiellement de type 1. Elle constitue un véritable Holter glycémique pouvant apporter des solutions à de nombreuses situations restées longtemps incomprises de la part des patients et des médecins avec les moyens traditionnels de suivi. De plus, de telles méthodes sont appelées à jouer un rôle déterminant dans la constitution d'une boucle fermée de régulation glycémique en connectant de (futurs) capteurs intravasculaires à une pompe à insuline asservie. Malheureusement, de tels progrès sont onéreux et ne profiteront qu'à une partie des patients diabétiques alors qu'il existe encore des millions de personnes diabétiques dans le monde ne pouvant pas se procurer l'insuline nécessaire à leur survie.

RÉFÉRENCES

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**, 977-986.
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**, 837-853.
3. 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.
4. 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**, 1708-1714.
5. Radermecker R, Djakoure C, Reach G, et al.— Evaluation de l'exactitude du capteur de glucose MiniMed, en pratique hospitalière. *Infu Systèmes*, 2002, **19**, 10-13.
6. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al.— Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 347-352.
7. Metzger M, Leibovitz G, Wainstein J, et al.— Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1185-1191.
8. Mc Gowan K, Thomas W, Moran A.— Superior reporting of nocturnal hypoglycaemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1459-1503.
9. Djakouré-Platonoff C, Radermecker R, Réach G et al.— Accuracy of the Continuous Glucose Monitoring System in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab*, 2003, **29**, sous presse.
10. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, et al.— Interstitial glucose concentration and glycemia : implications for continuous glucose monitoring. *Am J Physiol*, 2000, **278**, E716-E728.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques (Pr. A.J. Scheen), CHU Sart-Tilman, Liège.