

Université de Montréal

Efficacité de l'utilisation du système de la glycémie en continu pour l'amélioration du contrôle du diabète

par
Édith St-Jean

Département de médecine sociale et préventive
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences
en sciences biomédicales
option recherche clinique biomédicale

Juillet 2006

© Édith St-Jean, 2006



W

4

U58

2006

V.123

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Efficacité de l'utilisation du système de mesure de la glycémie en continu pour
l'amélioration du contrôle du diabète**

présenté par
Édith St-Jean

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Marie-Dominique Beaulieu

.....
président-rapporteur

Dr Raynald Pineault

.....
directeur de recherche

Dr Omar Serri

.....
membre du jury

Résumé

Le diabète est une maladie sévère par ses complications et son contrôle nécessite une collaboration active du patient. Le continuous glucose monitoring system (CGMS) est un appareil qui permet d'obtenir des valeurs de glycémies toutes les cinq minutes pour un maximum de trois jours. L'objectif était de vérifier si l'utilisation de cet appareil améliore le contrôle glycémique et modifie la perception de la personne diabétique (type 1 ou 2) face aux glycémies capillaires. Cette étude comporte deux volets. Dans le premier, nous avons réparti 16 sujets en deux groupes de façon aléatoire. Un groupe ayant utilisé le CGMS pendant trois jours et l'autre ayant eu la surveillance glycémique habituelle. Les participants, y compris ceux qui n'ont pas utilisé le CGMS, ont rempli un journal de leur alimentation et activité physique pendant ces trois jours. Une visite médicale a eu lieu moins de deux semaines après le début de l'étude pour l'ajustement du traitement du diabète en fonction des résultats du journal, ainsi que des données du CGMS selon le groupe. Les visites médicales se sont répétées à la suite selon la fréquence usuelle soit à trois et six mois. Les hémoglobines glyquées (HbA1c) ont été faites à zéro, trois et six mois. Un questionnaire élaboré pour évaluer la fréquence et l'importance des glycémies capillaires a été auto-administré au moment de la randomisation, puis deux semaines et trois mois plus tard. Dans le deuxième volet de notre étude, nous avons révisé les dossiers de 37 sujets qui ont utilisé le CGMS et pour lesquels des HbA1c à trois ou six mois subséquentement étaient disponibles. L'objectif était de vérifier s'il y avait convergence de ces résultats avec ceux du volet randomisé. Dans les deux volets, les recommandations faites lors de la visite médicale de deux semaines ont été répertoriées. Leur suivi a été vérifié lors de la visite de trois mois. Dans les deux volets, le suivi des recommandations suite à l'utilisation du CGMS était entre 50 et 66%. Dans les deux volets il n'y a pas eu de différence statistiquement significative des HbA1C soit : 7,68% vs 7,4% pour le volet randomisé et 7,55% vs 7,68% pour le deuxième volet. Cependant, la puissance de l'étude était faible. Le questionnaire n'a pu mettre en évidence de changement de perception des patients à l'égard des glycémies capillaires. En conclusion, nos résultats ne nous ont pas permis de conclure à une efficacité du CGMS pour améliorer le contrôle du diabète.

Mots clé : CGMS, glycémie capillaire, éducation, autosurveillance glycémique

Résumé anglais

Diabetes is a disease with a severe burden. The continuous glucose monitoring system (CGMS) makes available glycemia every 5 minutes for 3 days. The objective was to see if the use of CGMS could improve the control of diabetes and if it could change the perception of the diabetic person about the self-monitoring of blood glucose. Our study consists of two parts. In the first one, we randomized 16 subjects into two groups, one that used the CGMS and the other which didn't. The subjects from both groups completed a diary of their nutrition and physical activities. They saw the doctor within two weeks after the beginning of the study to adjust their diabetic treatment in reference to their diary or to the data of CGMS, if they had it. Other medical visits were three and six months later as is usually done. The HbA1c tests were done at zero, three and six months. At the randomisation, and later at the two week and the three month monitoring sessions, the subjects filled out a questionnaire about the frequency of self-monitoring blood glucose and the perception of the importance to do so. In the second part of the study, we revised 37 charts where the CGMS was used and where there was at least an HbA1c at three or six months after its utilisation. The objective was to see if there was a convergence of those results with those of the randomized part. In both parts we evaluated the recommendations done after the CGMS at the two week visit, and the extent to which they were followed by the participants at the three month visit. In both parts of the study there were no statistically change in the HbA1c : 7,68% vs 7,4% in the first part and 7,55% vs 7,68% in the second part. We have to say that the power of the study was low. In both parts the compliance to the recommendations was between 50 and 66%. In the randomized part, the questionnaire didn't indicate any change in perception. Our results didn't find that using CGMS improved diabetes control.

Keywords: CGMS, self-monitoring blood glucose (smbg), education, self-care behaviors

Table des matières

RÉSUMÉ	III
RÉSUMÉ ANGLAIS	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES STYLES ET ABRÉVIATIONS	IX
REMERCIEMENTS	X
1. INTRODUCTION	1
2. REVUE DE LA LITTÉRATURE ET OBJECTIFS DU MÉMOIRE	4
2.1. RELATIONS ENTRE LE CONTRÔLE DU DIABÈTE ET COMPLICATIONS	5
2.2. OPTIMALISATION DU TRAITEMENT DU DIABÈTE	8
2.3. GLYCÉMIES CAPILLAIRES : OBSERVANCE ET IMPACT SUR LE CONTRÔLE DU DIABÈTE	13
2.4. CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM	17
2.4.1. <i>Les articles traitant de la précision du CGMS</i>	17
2.4.2. <i>Corrélations entre HbA1c et données du CGMS</i>	24
2.4.3. <i>Utilisation pour améliorer le contrôle du diabète</i>	25
2.4.4. <i>Les données en temps réel</i>	29
2.5. CONCLUSION DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE	30
2.6. OBJECTIFS DU MÉMOIRE	31
3. MÉTHODES ET MATÉRIELS	33
3.1. DEVIS DE L'ÉTUDE RANDOMISÉE	34
3.2. DEVIS DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE	36
3.3. MATÉRIEL	38
3.3.1. <i>CGMS</i>	38
3.3.2. <i>Le journal alimentaire</i>	39
3.3.3. <i>HbA1c</i>	39
3.3.4. <i>Triglycérides</i>	40
3.3.5. <i>Cholestérol total</i>	40
3.3.6. <i>HDL-cholestérol</i>	40
3.3.7. <i>LDL-cholestérol</i>	41
3.3.8. <i>Créatinine</i>	41
3.3.9. <i>Questionnaire</i>	41
3.4. MÉTHODES D'ANALYSE DES RÉSULTATS	42
3.4.1. <i>Méthodes d'analyse pour l'étude randomisée</i>	42
3.4.1.1. <i>Méthodes d'analyse pour la description des individus</i>	42
3.4.1.2. <i>Méthodes d'analyse des courbes de CGMS</i>	44
3.4.1.3. <i>Méthodes d'analyse de l'évolution du contrôle</i>	44
3.4.1.4. <i>Méthodes d'analyses des recommandations et leur suivi</i>	45
3.4.1.5. <i>Méthodes d'analyse du questionnaire</i>	45
3.4.1.5.1. <i>Descriptions des scores</i>	45
3.4.1.5.1.1. <i>Score de fréquence des glycémies</i>	45
3.4.1.5.1.2. <i>Score pour changement des glycémies capillaires</i>	46
3.4.1.5.1.3. <i>Score de nuit</i>	46
3.4.1.5.1.4. <i>Score de perception</i>	46
3.4.1.5.1.5. <i>Score de changements de perception</i>	46
3.4.1.5.1.6. <i>Score global de changement</i>	47

3.4.1.5.2. Méthodes d'analyse statistiques du questionnaire	47
3.4.2. Méthodes d'analyse pour l'étude rétrospective.....	48
4. RÉSULTATS.....	49
4.1. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RANDOMISÉE.....	50
4.1.1. Description des individus	50
4.1.2. Courbes de CGMS.....	54
4.1.3. Évolution du contrôle.....	54
4.1.4. Recommandations et leur suivi.....	55
4.1.5. Résultats du questionnaire	56
4.1.5.1. Fréquence des glycémies capillaires	56
4.1.5.2. Perception de l'importance des glycémies capillaires	59
4.1.5.3. Situations particulières	59
4.2. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE.....	61
4.2.1. Description des individus	61
4.2.2. Courbes de CGMS.....	64
4.2.3. Évolution du contrôle.....	65
4.2.4. Recommandations et suivi.....	66
5. DISCUSSION.....	68
5.1. AMÉLIORATION DU CONTRÔLE.....	69
5.2. MODIFICATION DU COMPORTEMENT	72
5.3. RECOMMANDATIONS.....	74
5.3.1. Types de recommandations	74
5.3.2. Suivi des recommandations	75
5.4. GÉNÉRALITÉS.....	76
5.5. POINTS FORTS ET POINTS FAIBLES	78
5.6. IMPLICATIONS CLINIQUES.....	80
6. CONCLUSION	82
7. BIBLIOGRAPHIE.....	84
ANNEXE 1	XI
ANNEXE 2	XII
ANNEXE 3	XIII

Liste des tableaux

	Pages
TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES TRAITANT DE L'AMÉLIORATION DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE APRÈS L'UTILISATION DU CGMS	28
TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS DE L'ÉTUDE RANDOMISÉE*	52
TABLEAU 3 : TABLEAU COMPARATIF DES CARACTÉRISTIQUES DES INDIVIDUS INCLUS DANS L'ÉTUDE PROSPECTIVE ET DE CEUX EXCLUS DE CETTE ÉTUDE*	53
TABLEAU 4 : TYPES DE RECOMMANDATIONS ET POURCENTAGE D'OBSERVANCE SELON L'UTILISATION DU CGMS OU NON	56
TABLEAU 5 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DU QUESTIONNAIRE SELON L'UTILISATION DU CGMS AUX TEMPS 0.2 SEMAINES ET 3 MOIS	58
TABLEAU 6 : FRÉQUENCE DES GLYCÉMIES CAPILLAIRES EN FONCTION DU TEMPS DE LA JOURNÉE, DU GROUPE DE RANDOMISATION ET DU MOMENT DE L'ÉTUDE.....	58
TABLEAU 7 : COMPARAISON ENTRE LE NOMBRE D'INDIVIDUS QUI ONT EU UNE MODIFICATION DE LEUR COMPORTEMENT FACE AUX GLYCÉMIES CAPILLAIRES EN RELATION AVEC UNE MODIFICATION DE LA PERCEPTION	60
TABLEAU 8 : COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS INCLUS ET EXCLUS DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE	63
TABLEAU 9 : COMPARAISON DES DONNÉES DU CGMS ENTRE LES INDIVIDUS INCLUS ET EXCLUS*	65
TABLEAU 10 : RECOMMANDATIONS SUITE AU PORT DU CGMS ET OBSERVANCE.....	66

Liste des figures

Pages

FIGURE 1 : MODÈLE CONCEPTUEL	32
FIGURE 2 : SCHÉMA DE L'ÉTUDE RANDOMISÉE	36
FIGURE 3 : SCHÉMA DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE	37

Liste des styles et abréviations

AC :	Préprandial
ARA :	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
CGMS :	Continuous glucose monitoring system Système de glucose en continu
DCCT :	Diabetes Control and Complications Trial
EDIC :	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
IECA :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
NHANES:	National Health And Nutrition Examination Survey
PC :	Postprandial
UKPDS :	United Kingdom Prospective Diabetes Study

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais remercier les personnes diabétiques qui ont accepté de participer à cette étude. Malgré les attentions particulières que le diabète requière, celles-ci ont tout de même accepté d'accorder de leur temps pour participer à cette recherche.

J'aimerais aussi remercier Mme Levreault, infirmière directrice au CLSC des Maskoutains, pour avoir accepté que l'on puisse utiliser le CGMS dans son établissement et y permettre la tenue de cette étude. On ne peut passer sous silence l'excellente implication de Mme Lemieux et de Mme Payant, toutes deux infirmières, dans l'instauration de ce nouveau service et dans cette étude. Elles ont dû suivre une formation afin que cet appareil soit utilisé adéquatement et ont su relever les défis qu'entraîne l'utilisation de nouvelles technologies. Merci aussi à Mme Leduc, diététiste, qui a accepté de vérifier tous les journaux alimentaires de chaque personne qui a utilisé cet appareil. Merci aussi à l'Association Contact-Diabète de St-Hyacinthe, en particulier à Mme Bazinet qui en était la présidente à cette époque, pour leur appui financier dans l'acquisition de l'appareil et l'achat des capteurs.

Je remercie aussi le Dr Rasio pour ses suggestions lors de l'ébauche du mémoire. Un merci sincère à Mme St-Pierre qui a perfectionné la mise en page du document de main de maître.

Ma famille a été très compréhensive pendant cette aventure et mon conjoint d'une aide précieuse pour certains problèmes informatiques et je les en remercie.

Finalement un merci particulier au Dr Pineault qui a su écouter mes opinions et y joindre judicieusement les siennes ainsi que de m'encourager pour pouvoir mener à bien ce projet.

1. Introduction

La prévalence du diabète est en croissance dans la population. Son contrôle est essentiel pour prévenir les complications qu'il entraîne. Malgré ces faits reconnus dans la communauté médicale, à peine la moitié des diabétiques traités ou suivis par un médecin ont un contrôle jugé optimal selon les lignes directrices canadiennes du traitement du diabète.

Les difficultés rencontrées pour réaliser un tel contrôle sont principalement l'observance au traitement, la fréquence des hypoglycémies qui augmente avec l'amélioration du contrôle et l'insulinothérapie qui n'est pas aussi performante que l'insuline endogène. Plusieurs stratégies ont été élaborées dans les dernières années pour améliorer le contrôle du diabète sans augmenter le risque d'hypoglycémie.

Pour l'observance, une amélioration de l'information générale par la mise en place de centres d'enseignement pour personnes diabétiques a été réalisée. Les données décrivant les étapes nécessaires dans le cheminement de l'individu avant qu'il n'effectue un changement de comportement ont été appliquées dans un programme d'enseignement pour diabétiques. Des techniques de psychothérapie ont aussi été utilisées.

Au niveau de la médication on a observé une amélioration du contrôle du diabète avec le metformin même pour des personnes atteintes du diabète de type 1. Des mesures encore plus efficaces ont vu le jour avec la mise en marché d'insulines analogues de l'insuline humaine. Les premières sont des insulines ultrarapides, la lispro et l'aspart, qui imitent mieux l'effet de l'insuline endogène que les insulines régulières. Elles améliorent les glycémies postprandiales tout en diminuant les risques d'hypoglycémies avant le repas suivant.

Plus récemment, des analogues de l'insuline humaine mais à action lente, la glargine et la detemir, ont été disponibles. Comparativement aux insulines intermédiaires, ces insulines ont un profil d'action plus compatible avec une insuline basale soit une action prolongée sans pic d'action. Elles permettent une diminution des hypoglycémies nocturnes avec une meilleure stabilité de la glycémie du matin tout en conservant un

contrôle comparable à l'utilisation d'une insuline intermédiaire, ou légèrement supérieur.

Également, l'expertise au niveau des pompes à insuline sous-cutanée en continu s'est améliorée. Ces appareils, dont la technologie est plus fiable, sont plus faciles à utiliser que dans les années 1970. L'utilisation des insulines ultrarapides dans la pompe à insuline sous-cutanée en continu améliore le contrôle obtenu comparativement aux insulines régulières particulièrement au niveau de la diminution des hypoglycémies, tout en atteignant un contrôle comparable ou légèrement amélioré.

La venue des glucomètres a aussi permis de mieux assurer le suivi des personnes diabétiques. Récemment, des appareils qui mesurent la glycémie en continu ont fait leur apparition. Cette technologie permet d'enregistrer 288 glycémies pendant 3 jours et de les analyser à la suite. Certains auteurs ont rapporté des améliorations du contrôle du diabète après l'utilisation de ces appareils. D'autres pensent qu'en mettant à jour des profils glycémiques accessibles aux patients, ceux-ci peuvent améliorer leur observance au traitement.

La question posée dans ce travail est si effectivement l'utilisation de cet appareil, dans un contexte clinique, permet une amélioration du contrôle du diabète et si elle entraîne des changements de comportement relativement à l'auto-contrôle par le patient.

2. Revue de la littérature et objectifs du mémoire

Cette revue de la littérature traitera des différents aspects reliés au diabète concernant ce travail. Il y sera discuté de la relation entre le contrôle du diabète et les complications, des moyens pharmacologiques pour optimiser le traitement du diabète insulino-traité, des glycémies capillaires. Une revue de la littérature plus approfondie a été faite au sujet du continuous glucose monitoring system (CGMS).

2.1. Relations entre le contrôle du diabète et complications

Le diabète est une maladie dont la prévalence et l'incidence augmentent d'année en année. Grâce entre autres aux études du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) et du United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), on sait maintenant qu'améliorer le contrôle du diabète permet une diminution des complications principalement microvasculaires soit la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. L'étude DCCT impliquait 1441 personnes atteintes de diabète de type 1 randomisées en traitement intensif ou en traitement conventionnel. Le traitement intensif consistait en insuline administrée via une pompe à insuline sous-cutanée en continu ou 3 injections sous-cutanées d'insuline par jour ou plus. Les doses étaient déterminées en fonction des glycémies capillaires faites au minimum 4 fois par jour dont une fois par semaine la nuit. Les doses variaient aussi en fonction de l'exercice physique et de l'apport alimentaire. Le traitement conventionnel consistait en 1 ou 2 injections d'insuline par jour avec un dosage de glucose urinaire ou capillaire une fois par jour. Après un suivi moyen de 6,5 ans, le groupe bénéficiant du traitement intensif a vu sa moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) diminuer de 9% à 7% comparativement à celle du groupe soumis au traitement conventionnel qui est demeurée stable à 9% tout au long de l'étude. Dans le groupe avec traitement intensif, il y a eu une diminution de 76% d'apparition de rétinopathie dans un sous-groupe sans rétinopathie à l'entrée de l'étude et de 47% d'apparition de rétinopathie sévère ou de rétinopathie proliférative dans le sous-groupe avec rétinopathie de base à l'entrée de l'étude. Également, il y a eu une diminution de 39% d'apparition de microalbuminurie et une diminution d'apparition de protéinurie de 54% ainsi qu'une diminution de 60% d'apparition de neuropathie dans le groupe avec traitement intensif comparativement au groupe avec traitement

conventionnel [1]. Il s'agissait de la première étude d'envergure qui démontrait l'importance de maintenir la glycémie dans des valeurs près de la normale chez des diabétiques de type 1. Cependant cette étude s'adressait à des personnes très motivées et aptes à bien comprendre les notions de base (glucides, actions de l'insuline, effet de l'exercice) pour ajuster judicieusement leurs insulines. De plus, elle a nécessité des ressources importantes pour l'enseignement et le suivi de ces sujets. À cette époque on se questionnait sur la reproductibilité de cette étude. Aujourd'hui, la majorité des diabétiques de type 1 sont traités comme dans le DCCT quoique les ressources pour un suivi aussi efficace que dans cette étude restent insuffisantes.

L'étude de UKPDS consistait en 3867 nouveaux diabétiques de type 2 randomisés en traitement intensif ou conventionnel. Le traitement intensif consistait en un contrôle maintenant la glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l en utilisant une sulfonylurée ou de l'insuline. Le traitement conventionnel consistait en un plan alimentaire et si la glycémie s'élevait au-dessus de 15mmol/l il y avait randomisation entre une insulinothérapie ou l'utilisation d'une sulfonylurée. Après 10 ans de suivi, l'HbA1c du groupe avec traitement conventionnel était à 7,9% versus 7% pour le groupe au traitement intensif. Cette diminution a entraîné une diminution de 25% du risque de complications microvasculaires [2]. Cette étude venait confirmer que l'on pouvait extrapoler les données du DCCT sur les bénéfices d'un meilleur contrôle glycémique aux diabétiques de type 2.

L'impact sur les maladies macrovasculaires de l'amélioration isolée de la glycémie est moins spectaculaire car dans les 2 études précitées il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les complications macrovasculaires. Il est vrai que dans l'étude Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) qui est la suite du DCCT où 93% des sujets du DCCT ont été traités par un traitement avec multiples injections d'insuline ou pompe à insuline sous-cutanée en continu, on a remarqué une diminution de 50% du risque de maladie cardiaque, mais pour un risque absolu de 0,4/100 patients-années dans le groupe intensif contre 0,8/100 patients-années dans le groupe conventionnel [3]. Dans le DCCT/EDIC la population étant jeune, le

nombre d'événements est restreint ce qui rend difficile la démonstration d'un impact majeur car le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement cardiovasculaire est plutôt élevé. Le suivi doit peut-être être poursuivi pour voir si, à plus long terme, la différence entre les 2 groupes s'amplifie.

Dans le UKPDS, le suivi moyen de 10 ans était peut-être aussi trop court pour pouvoir démontrer une différence statistiquement significative entre le groupe au traitement intensif et celui au traitement conventionnel. De plus, le contrôle s'est détérioré progressivement dans les 2 groupes si bien que pour la période 5-10 ans, la médiane de l'HbA1c dans le groupe intensif était de 7,5% et pour la période de 10-15 ans, elle était de 8,1% tout en maintenant une différence d'environ 1,1% de l'HbA1c entre les 2 groupes. Si on avait réussi à maintenir le contrôle souhaité dans le groupe intensif, la différence entre les groupes aurait possiblement été plus importante.

Dans les études épidémiologiques, la relation entre la glycémie et les complications microvasculaires et macrovasculaires est différente. En effet, le risque des complications microvasculaires augmente de façon plus importante à partir d'une glycémie à jeun supérieure à 7,0 mmol/l ou une HbA1c supérieure à 6% environ comparativement au risque des maladies cardiovasculaires qui augmente à partir d'une HbA1c de 5% soit à des glycémies considérées normales [4, 5]. Ceci peut être le reflet de processus pathophysiologiques différents expliquant une plus grande difficulté à obtenir une amélioration au niveau des maladies cardiovasculaires en améliorant la glycémie qu'avec les complications microvasculaires. Par contre, une étude portant sur des diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie moyenne de 80 mg/24 heures a comparé un traitement intensif qui combinait plus souvent de l'aspirine, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA), des statines, en plus d'un traitement plus agressif du diabète par rapport à un groupe bénéficiant d'un traitement conventionnel. Cette étude a démontré une diminution de 50% d'apparition d'événements cardiovasculaires. Le nombre d'individus traités pour éviter un événement cardiovasculaire n'était que de 5 individus. Ces résultats sont très concluants : bien que le nombre de sujets était petit, la population était

bien décrite et correspondait à un profil rencontré fréquemment chez les diabétiques. De plus les mesures entreprises (aspirine, statines, IECA/ARA) sont relativement simples pour en arriver à ne devoir traiter que 5 individus pour éviter un événement cardiovasculaire [6].

Donc une amélioration isolée de la glycémie améliore le pronostic au niveau des complications microvasculaires et peut améliorer le pronostic au niveau des complications macrovasculaires, particulièrement si elle est associée à d'autres mesures agressives de contrôle des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire.

2.2. Optimisation du traitement du diabète

Obtenir un contrôle adéquat du diabète n'est pas chose facile. Dans l'étude du DCCT, on a démontré que même dans un contexte de recherche, seulement 44% des participants avaient atteint les cibles souhaitées soit une HbA1c inférieure à 6% à au moins une reprise et moins de 5% ont maintenu une telle moyenne en dépit de visites mensuelles et d'appels téléphoniques pour aider à améliorer le contrôle du diabète [1]. Ce suivi privilégié est difficilement réalisable dans un contexte clinique comme le démontre l'étude EDIC qui a poursuivi l'étude DCCT. Dans le EDIC, les HbA1c du groupe intensif se sont détériorées d'une moyenne de 7,4% à la fin du DCCT jusqu'à 7,9% à la fin du EDIC [3]. Le UKPDS a démontré que malgré l'augmentation du nombre et de la dose des médicaments par patient, le contrôle du diabète se détériorait progressivement avec les années. Cependant pour permettre de différencier les différents agents étudiés dans cette étude, on tardait à intensifier le traitement ce qui a pu contribuer en partie à une diminution du contrôle. Aux Etats-Unis, une étude observationnelle utilisant le National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) (1988-1994) et le Behavioral Risk Factor Surveillance System (1995-2000), rapporte que dans les 10 dernières années la proportion des personnes se disant diabétiques avec une HbA1c supérieure à 9% est demeurée la même et que la moyenne de l'HbA1c est toujours identique quoique plus de personnes (32% contre 47%) ont une HbA1c entre 6 et 8% [7]. Au Canada, une étude nationale transversale étudiant 2430 patients suivis par 243

omnipraticiens a permis de démontrer que la moyenne de l'HbA1c était de 7,3% avec 49% des personnes avec une HbA1c supérieure à 7% [8]. Cette moyenne dans la population en général est probablement moindre puisque ces données proviennent de médecins qui ont accepté de participer à l'étude et il peut y avoir eu un biais de sélection à savoir que les médecins plus intéressés au traitement du diabète sont plus enclins à accepter de participer à cette étude. Également, s'ils sont plus intéressés peut-être suivent-ils mieux les recommandations que d'autres omnipraticiens et qu'en conséquence leurs patients sont mieux contrôlés.

Quels sont les obstacles à obtenir un contrôle adéquat? La nécessité d'éviter les hypoglycémies est probablement un obstacle majeur. Les personnes dans le groupe intensif de l'étude du DCCT ont eu 3 fois plus d'hypoglycémies sévères (nécessitant assistance) soit 62/100 patients-années que dans le groupe conventionnel avec 19 hypoglycémies sévères/100 patients-années [1]. Dans le UKPDS, on a aussi noté plus d'hypoglycémies dans les groupes intensifs. Au total en 10 ans, 2,3% des personnes sous insuline ont eu au moins une hypoglycémie sévère par année [2]. L'observance au traitement soit au niveau du plan alimentaire, de l'exercice physique, de la prise de la médication ainsi que de la vérification des glycémies et l'efficacité du traitement sont aussi des éléments importants.

Comme le montre ces recherches, on tente donc de trouver des méthodes qui vont permettre une amélioration du contrôle du diabète tout en minimisant le risque d'hypoglycémie. Déjà avec le DCCT on a démontré que 4 injections d'insuline par jour avec le calcul des glucides et l'ajustement de l'insuline en fonction des glucides ingérés amélioraient le contrôle du diabète, comparativement à 2 injections par jour d'insuline avec des doses fixes d'insuline.

L'utilisation du metformin en association avec l'insuline a permis de diminuer les doses d'insuline et d'améliorer le contrôle du diabète. Le metformin agit en diminuant la gluconéogenèse hépatique, ce qui peut expliquer son avantage à être utilisé chez les sujets sous insuline et à pouvoir diminuer les doses d'insuline tout en améliorant le

contrôle. L'utilisation du metformin présente aussi un avantage pour le contrôle du poids. L'effet au niveau du poids est moins bien compris, possiblement en raison de certains effets secondaires comme la nausée, diarrhée ou goût métallique. Dans l'étude de Wulffelé, 390 personnes avec un diabète de type 2 prenant de l'insuline ont été randomisées en un groupe recevant du metformin et un autre groupe recevant un placebo avec un suivi de 4 mois. À la fin, le groupe sous metformin avait abaissé son HbA1c de 7,86% à 6,94% et celui avec placebo de 7,88% à 7,61%. Le groupe sous metformin a diminué sa dose d'insuline de 7,2 +/- 10 unités comparativement à une augmentation de 1,4 +/- 9 unités dans l'autre groupe. Par ailleurs, le groupe sous metformin a perdu 0,4 +/- 2,5 kg comparativement à un gain de 1,2 +/- 5,3 kg dans l'autre groupe [9]. Le metformin a aussi été utilisé pour les diabétiques de type 1 avec des résultats similaires, bien que ces études avaient un petit nombre de sujets [10]. Cependant, le risque d'hypoglycémie ne semble pas modifié par l'ajout du metformin dans ces études.

Plus récemment, de nouvelles insulines, les analogues de l'insuline humaine à action rapide, ont été synthétisées et mises sur le marché. Par rapport aux insulines régulières, ces insulines, la lispro et l'aspart, administrées principalement avant les repas améliorent les glycémies après les repas, diminuent les hypoglycémies et améliorent légèrement les niveaux de l'HbA1c. L'insuline lispro a été comparée à l'insuline régulière chez 135 diabétiques de type 1 pour une période de 4 mois. L'HbA1c était la même pour les 2 groupes soit 6,2 +/- 0,8% pour le groupe avec l'insuline régulière et 6,0 +/- 0,8% avec l'insuline lispro. Une diminution des hypoglycémies, soit 1156 épisodes dans le groupe avec l'insuline régulière contre 775 épisodes dans le groupe avec l'insuline lispro, a été observée. L'avantage était principalement au niveau des hypoglycémies nocturnes [11]. Une méta-analyse regroupant 2576 diabétiques de type 1 répartis dans 8 études ayant utilisé soit l'insuline lispro ou l'insuline régulière a démontré que dans le groupe avec l'insuline lispro il y a eu 102 hypoglycémies sévères contre 131 hypoglycémies sévères dans le groupe utilisant l'insuline régulière ($p=0,024$). Par ailleurs, les HbA1c étaient identiques, 8,15 +/- 1,5% pour le groupe avec l'insuline lispro et 8,14 +/- 1,52% pour l'autre groupe [12]. Pour l'insuline aspart, 1070 diabétiques de type 1 ont été randomisés en 2 groupes avec un ratio 2:1, dont un utilisant l'insuline aspart et le deuxième utilisant

l'insuline régulière pour un suivi de 6 mois. Dans cette étude, il y a eu une différence significative de l'HbA1c de 0,12% pour le groupe avec l'insuline aspart comparativement à celui qui utilisait l'insuline régulière. Les glycémies après les repas étaient moins élevées dans le groupe avec l'insuline aspart mais plus élevées avant les repas du matin et du soir comparativement au groupe utilisant l'insuline régulière. Le risque relatif de faire une hypoglycémie sévère dans le groupe avec l'insuline aspart comparé au groupe utilisant l'insuline régulière était de 0,83 [13]. Une étude de type chassé-croisé a étudié l'efficacité de l'insuline lispro pour des diabétiques de type 2 et a conclu qu'avec l'insuline lispro il y avait une diminution de la glycémie postprandiale de 30% à une heure et de 53% à 2 heures. Le nombre d'hypoglycémies était le même peu importe le traitement, soit environ 3 épisodes par 30 jours. L'HbA1c au départ était à 8,9 +/- 0,1% et à la fin des 2 traitements de 8,2 +/- 0,1% [14].

En somme, compte tenu de leurs cinétiques différentes, les insulines analogues rapides qui ont un pic d'action plus précoce et une durée d'action plus courte permettent d'améliorer la glycémie après les repas, mais n'améliorent pas toujours le contrôle probablement en raison d'une tendance observée à produire des glycémies plus élevées le matin et avant le souper. Il est possible qu'en majorant mieux les doses de l'insuline intermédiaire du coucher, (pour améliorer la glycémie du matin) ou en rapprochant l'heure du souper ou encore en omettant la collation de l'après-midi (pour améliorer la glycémie avant le souper), on aurait obtenu une meilleure HbA1c sans trop d'augmentation des hypoglycémies.

Depuis quelques années, 2 analogues de l'insuline humaine à action lente, la glargine et la detemir, sont utilisées. Ces insulines se différencient des insulines intermédiaires par leur durée d'action qui est plus longue et par l'absence de pic d'action. Les études comparatives entre les insulines analogues et les insulines intermédiaires démontrent principalement une diminution des hypoglycémies particulièrement nocturnes pour un même contrôle. Ce résultat est principalement vrai si l'insuline régulière est utilisée. Compte tenu que les insulines analogues rapides sont prouvées supérieures en particulier au niveau du risque d'hypoglycémie nocturne comparativement aux insulines régulières,

il est probablement plus judicieux de comparer l'insuline glargine et /ou detemir avec l'insuline intermédiaire en utilisant des insulines préprandiales telles que la lispro ou l'aspart. Dans une étude impliquant des diabétiques de type 1 où on utilisait comme insuline préprandiale de l'insuline ultrarapide, il n'y a pas eu de différence dans le risque d'hypoglycémie entre l'insuline NPH et la glargine mais on observe une diminution des glycémies à jeun et une diminution de la variabilité des glycémies du matin avec l'insuline glargine pour une même HbA1c dans les 2 groupes [15]. Une autre étude a trouvé une diminution des hypoglycémies nocturnes avec l'utilisation de l'insuline glargine comparativement à l'utilisation de l'insuline intermédiaire [16]. Dans une étude où on compare la combinaison detemir et aspart avec NPH et aspart chez 408 diabétiques de type 1, il y a eu une différence dans la fréquence des hypoglycémies entre les groupes soit 25% de moins pour ceux qui prenaient l'insuline detemir aux 12 heures et 37% pour ceux qui la prenaient AM et HS [17]. La detemir et la glargine ont une variabilité intra-individuelle inférieure à l'insuline humaine intermédiaire et la detemir aurait une variabilité inférieure à la glargine [18, 19]. Ceci peut expliquer les avantages des insulines glargine et detemir par rapport aux insulines intermédiaires en ce qui concerne la stabilité de la glycémie matinale. Ces 2 insulines ont aussi été étudiées pour les diabétiques de type 2 et les résultats sont similaires [20-22]. Ces études semblent donc démontrer que les analogues de l'insuline humaine à action lente permettent un contrôle à tout le moins égal à celui obtenu par l'utilisation de l'insuline intermédiaire avec en général moins d'hypoglycémies et une glycémie matinale plus stable.

L'utilisation des pompes à insuline sous-cutanée en continu est devenue une pratique de plus en plus répandue. Cette technologie qui permet de modifier à chaque heure les doses d'insuline administrées diminue les hypoglycémies et améliore légèrement les niveaux de l'HbA1c. Cet appareil que l'on porte sur soi constamment consiste en un ordinateur avec lequel on programme des doses d'insuline et un réservoir à insuline connecté à un cathéter inséré le plus souvent au niveau de l'abdomen. On modifie les doses d'insuline en fonction des glycémies capillaires, de l'apport alimentaire et de l'exercice physique. Deux méta-analyses ont répertorié les différentes études qui comparent un traitement à injections multiples d'insuline à l'utilisation d'une pompe à

insuline sous-cutanée en continu. La première regroupe 12 études randomisées contrôlées regroupant 301 diabétiques de type 1 utilisant pour la plupart de l'insuline ultrarapide dans la pompe et de l'insuline régulière pour les injections. Les résultats révèlent une différence de l'HbA1c de 0,51% en faveur de la pompe à insuline sous-cutanée en continu [23]. L'autre méta-analyse regroupant 52 études comprenant 1547 diabétiques de type 1 démontre une diminution de l'HbA1c significative par rapport au traitement avec l'insuline en injections ainsi qu'une diminution des hypoglycémies [24]. De plus, il semble qu'il y ait avantage à utiliser de l'insuline ultrarapide plutôt que de l'insuline régulière avec la pompe pour avoir une amélioration des hyperglycémies après les repas et une très légère amélioration du contrôle [25]. En somme, les pompes à insuline sous-cutanée en continu permettent principalement une diminution des hypoglycémies tout en maintenant un contrôle identique ou légèrement amélioré par rapport au traitement par injections multiples d'insuline sous-cutanée.

Bref, les nouveaux traitements permettent jusqu'à maintenant un contrôle similaire ou légèrement meilleur que les traitements conventionnels au profit d'un risque d'hypoglycémie nettement moindre. Peut-on améliorer le contrôle glycémique en renforçant l'observance au traitement principalement au niveau des glycémies capillaires?

2.3. Glycémies capillaires : observance et impact sur le contrôle du diabète

Les recommandations canadiennes stipulent que toute personne diabétique devrait utiliser un glucomètre et ce au moins 3 fois par jour dans le cas d'un diabétique de type 1. La fréquence des glycémies capillaires doit être individualisée en fonction du type de traitement et de la capacité de la personne à interpréter les résultats afin de modifier correctement son traitement [26]. Les recommandations de l'Association Américaine du Diabète sont essentiellement les mêmes [27, 28].

Le nombre optimal de glycémies capillaires nécessaire pour maximiser le traitement de la personne diabétique n'est pas connu. Pour les diabétiques de type 1 ceux qui font plus

de 3 tests par jour auraient une HbA1c inférieure de 1% par rapport à ceux qui en font moins de 3 par jour [28]. Pour les diabétiques de type 2, toutes les études ne confirment pas qu'une augmentation du nombre de glycémies capillaires améliore le contrôle. Dans l'étude de Harris, les données du NHANES III ont été analysées regroupant 1480 diabétiques de type 2. Parmi ceux-ci, 39% des diabétiques avec insuline faisaient des tests au moins une fois par jour, et 25% n'en faisaient jamais. Il faut dire qu'à cette époque, les recommandations de l'Association Américaine de Diabète était d'utiliser des glucomètres si l'HbA1c était supérieure à 8% et que les bandelettes n'étaient pas remboursées. À ces taux, 50% des diabétiques faisaient des tests. Aucune différence de l'HbA1c n'a été observée selon la fréquence des glycémies capillaires. Compte tenu que cette étude était transversale, des études randomisées sont nécessaires pour conclure à une non efficacité des glycémies capillaires pour améliorer le traitement du diabète [29]. Dans une étude à grande échelle comprenant plus de 24 000 diabétiques mais de type transversal, la différence entre l'HbA1c des diabétiques de type 2 avec une glycémie capillaire au moins tous les jours étaient de 0,6% comparativement à ceux qui en faisaient moins [28]. La différence serait possiblement plus grande avec une fréquence plus importante des glycémies capillaires. Une autre étude randomisée a démontré une amélioration de 0,3% de l'HbA1c avec une utilisation du glucomètre. Cependant seulement 66% des patients ont pu être analysés à la fin de l'étude ce qui en diminue la puissance [30]. Une méta-analyse comprenant 1307 diabétiques de type 2 provenant de 8 études différentes a montré que lorsqu'on ajoutait l'utilisation d'un glucomètre au traitement de base du diabète on améliorerait de 0,39% l'HbA1c [31]. Une étude randomisée a débuté son recrutement pour démontrer de façon plus précise l'efficacité de l'utilisation du glucomètre dans le diabète de type 2 [32].

En général, on recommande 4 glycémies capillaires par jour, avant les repas et au coucher. Pour ceux qui possèdent une pompe à insuline sous-cutanée en continu ou sont sous insulinothérapie intensive, on suggère à tout le moins au début de faire des tests avant les repas et 2 heures après les repas ainsi que la nuit pour permettre un ajustement plus adéquat. Les glycémies nocturnes peuvent mettre en évidence un phénomène de Somogyi (hypoglycémie nocturne asymptomatique entraînant une hyperglycémie

matinale en raison des mécanismes de contre-régulation). Les glycémies faites 2 heures après les repas donnent une idée plus précise de l'exactitude de la dose avant les repas. Un sondage fait en 1993 aux Etats-Unis auprès de 2405 personnes diabétiques a démontré que seulement 40% des sujets avec un diabète de type 1 faisaient des tests au moins une fois par jour. Pour les diabétiques de type 2 traités à l'insuline, seulement 26 % faisaient des tests au moins une fois par jour, ce pourcentage n'était que de 5% pour les patients sans insuline. Dans une étude publiée en 2001, 17% (471 sujets) faisaient des tests une fois par jour ou plus, 31% (899 sujets) en faisaient plus de 1 fois par semaine, 14% (414 sujets) en faisaient moins de 1 fois par semaine et 38% (1071 sujets) n'en faisaient jamais. Les glycémies capillaires n'ont contribué à l'amélioration du contrôle du diabète que pour les diabétiques insulino-traités qui pouvaient modifier leurs doses en fonction de la glycémie [33]. Donc, il semble que les glycémies capillaires sont efficaces pour améliorer le contrôle à tout le moins pour les diabétiques de type 1 et probablement pour les diabétiques de type 2. Mais il semble aussi que l'observance à l'auto-contrôle soit plutôt faible. Comment peut-on y remédier?

Différentes techniques ont été testées. Une étude chez des adolescents avec un mauvais contrôle de leur diabète de type 1 a utilisé une technique de psychothérapie, soit la thérapie multisystémique. Cette technique avait été élaborée pour des jeunes avec des problèmes d'abus de substances liés à la délinquance. La fréquence des glycémies capillaires a augmenté après 6 mois et la valeur de l'HbA1c s'est améliorée de 0,8%. Par contre, il n'y a pas eu de changement dans l'adhérence au traitement de l'insuline ni au plan alimentaire. Compte tenu que cette étude s'attaquait à une clientèle fort difficile, ces résultats sont encourageants. Une autre étude a aussi démontré qu'une psychothérapie avait permis de diminuer l'HbA1c de 1,6% [34]. Cette étude comportait un petit nombre de sujets (46) mais le devis randomisé contrôlé et l'ampleur du résultat en font une étude fort intéressante. La qualité de la relation patient-médecin semble aussi importante. Une étude transversale a montré que moins la relation patient-médecin était bonne, moins le contrôle était adéquat ainsi que l'observance à la prise de médication et à l'utilisation du glucomètre. Cette étude ne permet pas de faire un lien de

causalité stricte entre ces phénomènes mais le fait que tous les paramètres étudiés vont dans le même sens suggère l'hypothèse de causalité [35].

L'éducation auprès des personnes diabétiques au sujet de leur maladie semble importante. Certaines études démontrent que des programmes d'enseignement ponctuels ou avec suivi jusqu'à 6 mois, améliorent le contrôle du diabète mais sans nécessairement vérifier s'il y a eu des changements de comportement [36, 37]. Une étude comparant un suivi aux 3 mois après un cours de 3,5 jours portant sur le diabète comparativement à des envois postaux de brochures générales sur le diabète aux 3 mois après avoir suivi le même cours a démontré un changement supérieur dans le premier groupe dans l'HbA1c mais aussi dans la fréquence des glycémies capillaires et des changements de diète [38]. Cependant parmi 310 personnes contactées, 86 n'étaient pas éligibles, 28 ont refusé et 79 n'ont pas terminé l'étude.

Un modèle souvent utilisé en clinique qui décrit le processus nécessaire à un changement de comportement chez un individu, le modèle transthéorique de changement, est celui qui comprend 5 phases : pré-contemplation, contemplation, préparation, action et le maintien. Chaque phase nécessite une intervention différente du professionnel pour aider la personne à cheminer. Dans la phase de pré-contemplation, la personne n'envisage pas un changement. Pour la phase de contemplation, la personne n'envisage pas de changement pour le moment mais prévoit procéder à ce changement dans les 6 prochains mois. Dans la phase de préparation, la personne songe sérieusement à changer son comportement pour finalement passer à l'action. Enfin, elle atteint la phase de maintien où elle doit persévérer dans ses changements de comportement [39]

Une étude a utilisé ce modèle pour tenter de modifier 3 principaux comportements relatifs au diabète soit l'utilisation du glucomètre, la modification de diète et l'arrêt du tabagisme. Il y a eu randomisation de 1029 participants en 2 groupes. Le premier groupe a suivi un programme d'enseignement habituel au centre de diabète. Le deuxième groupe, qui a été suivi selon le modèle transthéorique de changement, a reçu de la documentation par la poste et des appels mensuels dont le contenu tenait compte du

stade où était rendu le participant. La durée de l'étude était de 1 an. À la fin de l'étude bien qu'il n'y ait pas eu de différence statistique entre les HbA1c des 2 groupes, plus de personnes dans le groupe avec enseignement selon le modèle transthéorique de changement avaient modifié leur comportement : 30% vs 18% pour le glucomètre, 32,5% vs 25,8% pour le régime alimentaire et 24% vs 13% pour l'arrêt de tabac. De plus le groupe avec enseignement selon le modèle transthéorique de changement avait plus progressé au niveau de l'évolution dans ces phases que l'autre groupe. Il y a eu une amélioration significative de l'HbA1c pour ceux qui ont augmenté la fréquence de leurs glycémies capillaires ainsi que pour ceux qui ont appliqué le régime alimentaire. Cette étude a une très bonne méthodologie autant par son devis que par sa puissance et ces résultats font réfléchir quant à la possibilité d'instaurer un tel système. L'implantation en semble complexe mais une fois établi, il peut répondre à un besoin de plus de personnes de façon efficace en utilisant moins de ressources [39].

2.4. Continuous glucose monitoring system

Le premier appareil disponible sur le marché canadien est le CGMS. Cet appareil fonctionne avec une glucose-oxydase et la réaction entre le glucose du liquide interstitiel et cette enzyme crée un courant électrique qui, grâce à une calibration avec des glycémies capillaires simultanées, est converti en une valeur de glycémie en mmol// [40]. Cette technologie servira éventuellement pour créer un circuit fermé entre la pompe à insuline sous-cutanée en continu et le glucomètre, soit le pancréas artificiel.

2.4.1. Les articles traitant de la précision du CGMS

Nous avons repéré 26 articles discutant de la précision du CGMS. Il y avait aussi d'autres appareils dont la précision avait été rapportée dans la littérature soit 2 articles discutant de la précision du modèle Freestyle Navigator, 2 articles qui évaluaient la précision du modèle de SCGM1, 3 articles qui évaluaient la précision du modèle GlucoWatch, 5 qui évaluaient la précision du modèle GlucoDay et 13 autres articles qui traitaient de la précision de 13 autres modèles. Il y a donc beaucoup de recherche

actuellement en cours pour développer ce genre de système. Dans un article relatant les événements qui ont contribué au retrait du marché d'un type de ces appareils, on avait répertorié 25 compagnies qui travaillaient à mettre au point des capteurs de glucose. Il est donc important de développer des outils cliniques pour permettre de bien évaluer leur précision et fiabilité [41].

La grille la plus souvent utilisée pour évaluer la précision des appareils qui mesurent la glycémie est la grille d'erreur de Clarke [42]. Cette grille est divisée en 5 zones. La zone A représente des résultats qui ont une différence inférieure à 20% de la valeur étalon. La zone B représente une différence de plus de 20% mais sans conséquence dans la décision thérapeutique. La zone C représente des résultats associés à une correction exagérée de glycémies qui auraient dû être considérées comme acceptables. La zone D représente une zone où des valeurs ont été corrigées à tort et la zone E représente des résultats correspondant à un traitement contraire à ce que nécessiterait la situation. Cette grille avait été élaborée pour évaluer la fiabilité des glucomètres. On préfère des appareils dont les résultats se situent majoritairement en A avec peu de B et aucun E. Le même groupe qui a développé cette grille a publié en 2004 une grille similaire mais qui ajoute la capacité de déceler correctement si la glycémie est à la baisse ou à la hausse [43].

Les excursions glycémiques ou fluctuations glycémiques représentent les variations de la glycémie suite à un repas ou une activité susceptible de modifier la glycémie initiale. Les façons de la mesurer sont diverses : moyenne de la glycémie, déviation standard à cette moyenne, paramètres MAGE, MODD, LBGI. Possiblement que la mesure de ces excursions est plus précise que l'HbA1c pour déterminer des changements dans le contrôle glycémique mais sa relation avec l'apparition des complications est moins bien définie comparativement à la relation entre la valeur de l'HbA1c et la survenue des complications [44-46].

Il existe un délai dans l'apparition des excursions glycémiques entre le sang veineux et le liquide interstitiel. Une étude portant sur 14 diabétiques de type 1 a mesuré la

différence entre les glycémies veineuses faites aux 5 minutes pendant 8 heures et les glycémies mesurées par 2 capteurs calibrés avec la glycémie veineuse, ces valeurs mesurées après un repas. Il y a un délai dans l'apparition de l'augmentation, la diminution et le retour à un état d'équilibre de la glycémie d'environ 10 minutes pour la glycémie mesurée par les capteurs, soit interstitielle, comparativement à la glycémie veineuse. La variabilité entre les capteurs d'un même individu avait aussi un délai d'environ 6 minutes [47]. Un autre groupe a évalué ce délai chez 5 personnes non diabétiques et il a été évalué à 5 minutes [48]. Une autre équipe a démontré que la différence entre la glycémie sanguine et la glycémie du liquide interstitiel s'accroît pendant une hypoglycémie. La récupération après une hypoglycémie est plus lente au niveau interstitiel. Comme la calibration du glucomètre est faite selon la glycémie veineuse souvent en état stable, il s'ensuit une diminution artificielle de la précision. En effet, si on compare le CGMS à une autre technique reconnue pour mesurer directement la glycémie en milieu interstitiel, la corrélation en hypoglycémie est nettement supérieure [49].

En ce qui concerne la précision du CGMS, une étude regroupant 62 patients a récolté 7500 données pairées entre le glucomètre et le CGMS pendant 1100 jours d'enregistrement. La corrélation entre les deux était de 0,92 avec une tendance pour le CGMS à mesurer de 0,3 mmol/l de moins la glycémie qu'un glucomètre [40]. Dans une analyse plus approfondie de cette étude, on remarque que sur 1511 lectures du CGMS 87% sont dans les mêmes catégories que le glucomètre soit glycémie basse, normale ou élevée. Cependant, 2 valeurs ont été interprétées comme basses au CGMS alors qu'elles étaient en fait élevées. De plus, sur 75 hypoglycémies notées par le glucomètre, seulement les 2/3 ont été décelées par le CGMS et sur les 169 valeurs évaluées comme basses par le CGMS, 30% l'étaient réellement avec le glucomètre. Malgré cela, compte tenu du 87% de concordance, les auteurs concluent à sa précision [50]. Dans une étude faite après la mise en marché de l'appareil et regroupant 135 sujets ayant généré 2477 paires de données, la précision a été évaluée : 96% des valeurs étaient dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke et 3 en zone C, 90 (3%) en zone D et 3 en zone E. La différence moyenne entre les valeurs était de 18% [51].

Par la suite, d'autres groupes ont expérimenté le CGMS. Une équipe a utilisé 2 capteurs simultanément chez 11 personnes dont 6 avec un diabète de type 1, 3 avec un diabète de type 2 et 2 personnes avec une tolérance au glucose normale. On ne connaît pas les HbA1c des personnes diabétiques. La corrélation entre les glycémies capillaires et les capteurs était de 0,84 mais quand on comparait chaque paire individuellement, 7% des paires avaient des différences supérieures à 50%. Par ailleurs, la concordance pour les 2 capteurs du même individu n'était que de 65%. Cette étude a été faite dans un milieu qui avait une bonne expérience avec l'appareil, cependant le nombre de sujets était petit [52]. Il aurait été intéressant de connaître la qualité du contrôle des personnes diabétiques puisque l'appareil se calibre en fonction des glycémies capillaires. La calibration est peut-être plus précise si elle est faite avec des glycémies qui ont une plus grande variation. Un autre groupe a expérimenté l'appareil chez 15 enfants non diabétiques pendant 24 heures chacun. La différence en absolue des glycémies étaient de 0,94 mmol/l. Chez 60% des gens le CGMS a indiqué des hypoglycémies alors qu'il n'y en avait pas et 58% des valeurs était à 1,1 mmol/l près de la valeur de référence. Il est à noter que pour les capteurs de deuxième génération étudiés, 72% étaient à 1,1 mmol/l près de la valeur de référence. La variation de la glycémie était très petite pour ces sujets, la différence maximale entre les moyennes d'une heure étant de 1 mmol/l [53]. Bien que cet appareil n'ait pas été conçu pour des personnes sans diabète, il semble que sa précision soit moindre avec des glycémies stables et normales et que la deuxième génération de capteurs soit plus performante.

Le même groupe a publié des données pour les nouveaux capteurs disponibles depuis novembre 2002. Dans cette étude, 91 sujets avec une HbA1c moyenne de 7,8 +/- 1,2% ont porté 1 ou 2 capteurs pendant 3 jours, dont une journée à l'hôpital, où on a induit une hyperglycémie et une hypoglycémie. De plus, 37 sujets ont utilisé 2 capteurs en même temps et 13 sujets ont utilisé des capteurs de deuxième génération dont onze 2 capteurs de façon simultanée. Les résultats de cette étude montrent que 93% des valeurs des capteurs originaux sont dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke comparativement à 98% pour les nouveaux capteurs. La corrélation entre les paires de capteurs était de 0,77 pour les capteurs originaux contre 0,92 pour les capteurs de

nouvelle génération. La précision en hypoglycémie était moindre que pour les autres valeurs de la glycémie avec 41% (pour les capteurs originaux), et 48% (pour les capteurs de nouvelle génération) des valeurs à 0,8 mmol/l près de la valeur de référence [54]. Le même groupe a republié des données pour les capteurs modifiés pour 191 sujets et les valeurs de CGMS étaient en moyenne 0,17 mmol/l inférieures aux valeurs de glucomètre. La différence moyenne était de 10% en général mais de 20% en hypoglycémie [55]. Comme autre amélioration, le logiciel a été modifié pour la calibration si bien qu'une étude a comparé la différence pour la précision en hypoglycémie entre les 2 logiciels et celle-ci s'est améliorée dans une population d'enfants non diabétiques [56].

Pour ce qui est de la précision possiblement supérieure pour une population avec un diabète moins bien contrôlé une étude faite auprès de 18 diabétiques de type 1 avec une HbA1c supérieure à 7,5% a obtenu 98% des valeurs dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke [57]. Une autre étude de 18 personnes ayant un diabète de type 1 avec une HbA1c supérieure à 10% a démontré des valeurs à 96% dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke [58]. Pour prouver vraiment que la précision est supérieure quand le contrôle glycémique est moindre, il faudrait comparer la précision de l'appareil entre deux groupes dont le contrôle est différent ou faire une analyse univariée dans une population pour voir s'il y a un lien entre le contrôle et la précision de l'appareil. Actuellement, la précision semble supérieure dans les études avec des diabétiques moins bien contrôlés.

Quatre études ont étudié principalement la précision du CGMS pendant les hypoglycémies. La première a été mentionnée ci-haut, discutant de la dynamique entre les changements de glycémies capillaires versus interstitielles [49]. Une autre utilisait 2 capteurs modifiés simultanément pour 25 personnes dont l'HbA1c moyenne était de 8 +/- 0,8%. Les sujets portaient pendant 6 jours le CGMS (donc 2 capteurs simultanément à 2 reprises) et faisaient un journal des hypoglycémies perçues. Une hypoglycémie était définie comme une valeur égale à 2,2 mmol/l à 2 reprises mesurée par le CGMS. Les hypoglycémies ont été concordantes pour les 2 capteurs de CGMS utilisés

simultanément à 99%. La plupart de ces hypoglycémies n'étaient pas perçues par les individus et donc peu de tests ont été faits pendant les 105 épisodes soit 18. Il y avait concordance pour 84% de ces épisodes. À l'inverse, 17 glycémies capillaires étaient inférieures à 2,2 mmol/l et le CGMS le confirmait à 94%. La sensibilité pour détecter une hypoglycémie au minimum de 3,5 mmol/l était de 67,5% et la spécificité était de 95,1% pour 643 valeurs observées [59]. Le fait que la concordance entre les deux capteurs soit excellente nous indique que l'appareil est fiable mais pas nécessairement précis. Plusieurs hypoglycémies perçues par le CGMS ne l'ont pas été par l'individu et donc il y a un biais dans la sélection du type d'hypoglycémies évaluées pour concordance avec un glucomètre, car les hypoglycémies qui avaient le plus de chance d'être vraies ont eu plus de chance d'être analysées et donc la spécificité a pu être surestimée. Une étude pour 9 individus normaux chez qui on a induit une hypoglycémie a permis de déterminer que le début de l'hypoglycémie était bien évalué par l'appareil mais qu'il pouvait y avoir un délai dans la phase de récupération jusqu'à 55 minutes. Donc la durée de l'hypoglycémie peut être surestimée par l'appareil [60]. Ces résultats ne sont possiblement pas applicables en clinique compte tenu de l'étude faite dans un contexte expérimental et avec peu de sujets, mais ces résultats imposent la prudence pour, à tout le moins, l'évaluation de la durée de l'hypoglycémie par l'appareil. L'article ayant été publié en 2002, les capteurs originaux ont probablement été utilisés. Ces résultats peuvent également s'expliquer par le fait qu'effectivement il y a une diminution prolongée de la glycémie dans le milieu interstitiel par rapport au sang. Finalement, 7 adolescents avec un diabète de type 1 bien contrôlé soit une HbA1c à 6,6 +/- 0,6% ont expérimenté l'appareil en milieu hospitalier avec des contrôles de glycémies veineuses toutes les heures. La corrélation entre les valeurs était de 0,74. Il y avait une tendance à une moins bonne corrélation chez les sujets avec une plus petite étendue des glycémies. Le CGMS a détecté des hypoglycémies nocturnes pour 5 individus ; de celles-ci seulement une a été corroborée par une glycémie veineuse. Il n'est pas mention du type de capteur utilisé mais il est probable que c'était les originaux puisque l'étude a été publiée en septembre 2002 [61].

Une autre étude a exclu les données des glycémies capillaires qui ont servi à calibrer l'appareil pour en vérifier la précision. Ils ont évalué la précision dans des conditions différentes, soit en milieu hospitalier ou en ambulatoire, et la partie ambulatoire divisée en 3 jours et 6 jours. Le nombre de sujets était entre 12 et 21 diabétiques de type 1 pour chaque partie de l'étude et les corrélations obtenues étaient de 0,92 en milieu hospitalier, 0,81 en ambulatoire pour 6 jours et 0,73 en ambulatoire pour 3 jours. Les valeurs se sont situées entre 93 et 98% dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke [62].

L'appareil a été comparé au GlucoWath et semble plus précis y compris en hypoglycémie. Il a aussi été comparé au GlucoDay et semble légèrement moins précis, particulièrement en hypoglycémie [63, 64].

Finalement, la précision de l'appareil a été vérifiée pour des situations cliniques différentes. Aux soins intensifs 2 études sur 3 ont obtenu de bons résultats[65-67]. Pour la période péri-opératoire, une étude a produit des résultats mitigés soit 74% des valeurs dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke [68]. La précision a été évaluée pour des individus atteints de fibrose kystique mais non diabétiques et la corrélation était de 0,77 [69]. Une étude de précision avec des diabétiques de type 2 a révélé qu'après 48 heures, 100% des données étaient en zone A ou B de la grille d'erreur de Clarke, alors qu'après 72 heures seulement 60% des valeurs étaient dans ces zones [70]. La précision a aussi été évaluée chez la femme enceinte avec un diabète de type 1 avec une corrélation de 0,94. Il y avait 93,8% des valeurs dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke [71]. Toutes ces études étaient des études impliquant un petit nombre de sujets.

En résumé, la précision de l'appareil semble adéquate particulièrement pour des situations où la glycémie est normale ou élevée. Par contre, les hypoglycémies et leurs durées sont possiblement surestimées par l'appareil. La plupart des auteurs s'entendent pour dire que cet appareil ne remplace pas le glucomètre mais qu'il peut être utile pour mettre en évidence les excursions glycémiques.

2.4.2. Corrélations entre HbA1c et données du CGMS

Certains auteurs se sont demandés si un profil glycémique de 3 jours était représentatif du contrôle à tout le moins à moyen terme. Afin de répondre à cette question on a corrélié des données obtenues par le CGMS à l'HbA1c. L'HbA1c étant reconnue comme représentative du contrôle des trois derniers mois, si des données du CGMS corrélaient avec l'HbA1c ceci indique que des données de 3 jours sont effectivement représentatives de 3 mois et que, en théorie, 3 jours d'utilisation de l'appareil sont suffisants pour améliorer le contrôle pour une période de 3 mois. Dans une étude, 10 enfants diabétiques de type 1 de moins de 6 ans ont porté le CGMS 2 fois à un mois d'intervalle avec une mesure de l'HbA1c faite à chaque fois. La corrélation entre l'HbA1c et la moyenne des glycémies par le CGMS était de 0,9 [72]. Un autre groupe a étudié 25 personnes diabétiques de type 1 qui ont utilisé l'appareil à une reprise. La corrélation entre l'HbA1c et la moyenne des hypoglycémies était de 0,53 [73]. Une autre étude a vérifié les corrélations entre l'aire sous la courbe obtenue par la lecture des CGMS et l'HbA1c et a trouvé des corrélations variant selon les niveaux de glycémies étudiés de 0,47 à 0,53 ce qui était significatif statistiquement. Seule la moyenne de l'aire sous la courbe des glycémies inférieures à 5 mmol/l n'avait pas de corrélation statistiquement significative [74]. Une autre étude a corrélié chez 161 diabétiques de type 1 les valeurs de moyennes des glycémies obtenues par le CGMS ou par la prise de 8 tests par jour, dont un 1 la nuit, et l'HbA1c. Ils ont inclus dans l'analyse tous les sujets qui avaient au moins fait 6 tests par jour. La corrélation était significative entre la moyenne par le CGMS et l'HbA1c (0,39), entre la moyenne du CGMS et les 8 glycémies capillaires par jour (0,79) et entre la moyenne des 8 glycémies capillaires par jour et l'HbA1c (0,40). L'observance était fort différente avec seulement 10% des individus qui ont fait 8 tests par jour pour les 3 jours comparativement à 97% des individus qui ont fait 3 tests par jour avec un enregistrement de 40 heures minimum. Les auteurs ont conclu que les deux profils étaient à peu près identiques, le glucomètre offrant une meilleure précision pour les hypoglycémies nocturnes et le CGMS offrant une mesure plus précise des hyperglycémies postprandiales et une meilleure acceptation du patient [75].

2.4.3. Utilisation pour améliorer le contrôle du diabète

La recherche de la littérature sur ce sujet a rapporté 14 articles. Parmi eux, 5 étaient des études de petites cohortes rapportant des différences entre les profils obtenus par des glycémies capillaires comparativement aux courbes du CGMS. En général, on retrouve plus d'hypoglycémies nocturnes et des hyperglycémies postprandiales plus prononcées avec le CGMS qu'avec l'utilisation du glucomètre. Ces études ont remarqué que l'utilisation du CGMS entraînait plus d'ajustements de doses d'insuline que l'utilisation du glucomètre, mais elles ne vérifiaient pas l'HbA1c à la suite [76-80]. Il y avait 5 études qui n'avaient pas de groupe contrôle et 4 avec un groupe contrôle qui vérifiaient l'HbA1c ultérieurement. Ces études sont décrites ci-dessous.

Dans une série de cas, 28 diabétiques de type 1 avec une HbA1c supérieure à 8% depuis plus de 1 an, âgés de 5 à 24 ans, ont porté le CGMS pendant 3 jours et ont amélioré leurs HbA1c. Leur moyenne de HbA1c au départ était de 8,7% et s'est abaissée de 0,4% à 3 mois et de 0,43% à 6 mois. On ignore le type de changements d'insuline effectué suite au port de l'appareil. Dans la discussion l'auteur parle de changements de comportement et d'ajustements des doses d'insuline qui seraient en relation avec cette amélioration de l'HbA1c mais aucune mesure n'a été faite pour les changements de comportement et il n'y avait pas de groupe contrôle [74]. Une autre étude impliquant 47 diabétiques de type 1 avec une moyenne de l'HbA1c au départ de 8,6% a évalué l'impact de l'utilisation de l'appareil sur le contrôle du diabète. Parmi les sujets de l'étude, 24 personnes prenaient 3 ou 4 injections d'insuline par jour et 23 utilisaient la pompe à insuline sous-cutanée en continu. La diminution de l'HbA1c a été de 0,2% à 3 mois et de 0,3% à 6 mois. Il y a eu 3,3 recommandations par patient pour l'ajustement des doses d'insuline mais on ne sait pas combien ont augmenté leur nombre d'injections par jour ni jusqu'à quel point ces recommandations ont été suivies [81]. Une autre étude de 12 diabétiques de type 1 âgés de 16 ans en moyenne ayant une HbA1c moyenne de 10,3 +/- 2,1% ont porté l'appareil pendant 3 jours. Par la suite, des modifications du régime d'insuline ont été faites : type d'insuline pour 7 personnes, augmentation du nombre d'injections pour 5 personnes et

un début de pompe à insuline sous-cutanée en continu pour une personne. Après 2 mois, l'HbA1c avait diminué à 8,75 +/- 1,06%. Cette étude ne comportait pas de groupe contrôle et le traitement d'insuline avait été remanié de façon importante augmentant ainsi les chances d'améliorer le contrôle du diabète indépendamment du CGMS. Dans cette étude, il n'y avait pas de mesure de changement de comportement pour évaluer ce facteur [82].

Une étude regroupant 105 diabétiques dont 75 de type 1 et 30 de type 2 a mesuré l'effet de l'appareil pour le contrôle du diabète et la reconnaissance des hypoglycémies. Dans cette étude, 40 personnes de type 1 ont été randomisées pour utiliser l'appareil et 35 pour faire 8 glycémies capillaires par jour. Les changements de traitement étaient des modifications du type d'insuline ou de la dose. Une pompe à insuline sous-cutanée en continu a été débutée pour 9 diabétiques de type 1 dans le groupe utilisant le CGMS et 10 diabétiques de type 1 dans le groupe n'utilisant pas l'appareil. À la fin de l'étude les 2 groupes se sont améliorés de façon identique : l'HbA1c est passée de 8,3% à 7,5% dans le groupe avec CGMS et de 8% à 7,5% dans le groupe sans CGMS. L'étude visait aussi à déterminer la présence d'hypoglycémie asymptomatique : elle en a décelé chez 62% des diabétiques de type 1 et chez 46% des diabétiques de type 2 [83]. Donc cette étude avec un groupe contrôle n'a pu démontrer d'amélioration du contrôle du diabète entre les 2 groupes même en modifiant le type d'insuline utilisée.

D'autres études ont vérifié si une utilisation plus prolongée du CGMS permettait d'améliorer le contrôle. L'une d'elle avait pour but de diminuer les épisodes d'hypoglycémie pour 27 personnes diabétiques âgées entre 6 et 13 ans : on a obtenu une diminution significative de la fructosamine de 349 à 330 umol/l pour les 18 personnes qui ont terminé l'étude. Après 6 semaines, la moyenne de l'HbA1c était identique à 7,5%. Les sujets ont porté le CGMS pendant 6 jours au début de l'étude puis après 6 semaines pendant 3 jours. Ils ont aussi rencontré la nutritionniste. La dose totale d'insuline n'avait pas vraiment changée, seulement les doses étaient réparties différemment. Cette étude est à court terme ce qui rend difficile un changement de l'HbA1c. De plus la signification clinique de cette diminution de fructosamine est

difficile à interpréter. Par ailleurs, une diminution de la fréquence des hypoglycémies a été observée. Enfin, il n'y avait pas de groupe contrôle [84]. Une autre étude, auprès de 10 diabétiques de type 1 traités avec une pompe à insuline sous-cutanée en continu ou avec des injections multiples, a utilisé l'appareil à 2 reprises consécutives pendant 3 jours chacune avec un ajustement des doses d'insuline en fonction des résultats à la suite de chaque utilisation de l'appareil. L'âge moyen était de 42 ans et leur moyenne de l'HbA1c au départ était de 9,9%. À 5 semaines de suivi, cette moyenne avait diminué à 8,8%. On a répertorié les changements effectués suite au port de l'appareil : changements des ratios d'insuline basale, changements de correction des hypoglycémies et changements de l'échelle d'insuline. Deux ont cessé l'insuline régulière pour la lispro [85]. Il est difficile de faire des conclusions précises, sans groupe contrôle et avec peu de sujets, mais cette étude se voulait une étude pilote. Il est à noter que le type de traitement n'a pas changé mais seulement les doses d'insuline avec une diminution importante de l'HbA1c. Une étude de type chassé-croisé pour 27 diabétiques de type 1 âgés entre 5 et 19 ans (moyenne de 12,5 ans) et traités de façon intensive a démontré une diminution significative de l'HbA1c de 7,7% à 7,3% dans la partie de l'étude où on utilisait les données du CGMS par rapport à une diminution non significative de l'HbA1c de 7,5% à 7,65% pour la partie de l'étude où on ne les utilisait pas. Les sujets portaient l'appareil pendant 3 jours aux 2 semaines et étaient évalués aux 6 semaines. Après 3 mois les sujets qui utilisaient les données du CGMS ne les utilisaient plus et ceux qui étaient dans la partie où ils ne les utilisaient pas changeaient de traitement et utilisaient les données du CGMS. Cette étude comportait un groupe contrôle et ne faisait pas de modification de type d'insuline sauf pour certains qui ont changé de type d'insuline lente [86]. Une étude a recruté 128 diabétiques utilisant de l'insuline ayant un âge moyen de 44 ans et une moyenne de l'HbA1c au départ de 9,1%. Le groupe randomisé avec CGMS l'a utilisé pendant 3 jours pendant la première semaine et après ajustement du traitement l'a réutilisé pour 3 autres jours et un autre ajustement a été fait à la suite de cette utilisation. Tous les participants ont porté le CGMS à la fin de l'étude pour fin de comparaison entre les 2 groupes. L'analyse des données a été faite pour les 105 participants qui ont terminé l'étude. Dans le groupe avec CGMS on a obtenu une diminution de 0,75% de l'HbA1c qui s'est maintenue à ce niveau à 12 semaines. Pour le groupe sans l'appareil,

la diminution de l'HbA1c a été identique. Cependant le groupe ayant utilisé le CGMS présentait moins d'hypoglycémies que l'autre groupe [87]. Dans cette étude, on ne mentionne pas le type de changements de traitement faits mais les sujets étaient au départ soit à l'insulinothérapie intensive ou sous pompe à insuline sous-cutanée en continu. Une autre étude portant sur 11 diabétiques de type 1 âgés entre 10 et 17 ans a tenté de montrer si l'utilisation du capteur pendant 18 jours à l'intérieur d'un mois, comparativement à une évaluation des glycémies capillaires aux 5 jours pendant un mois, améliorerait le contrôle. Il y a eu plus de changements de doses d'insuline faits dans le groupe avec CGMS que pour le groupe contrôle. Cependant il n'y a pas eu de différence de l'HbA1c après 3 mois d'observation entre les 2 groupes. Le groupe avec CGMS a vu sa moyenne diminuer de 0,2% à 3 mois mais de façon non significative par rapport à la valeur initiale et par rapport à l'autre groupe. Il est à noter que le groupe avec CGMS a vu une diminution significative de son HbA1c à 1 mois [88]. Voici un tableau récapitulatif de ces études.

Tableau 1 : Résumé des études traitant de l'amélioration du contrôle glycémique après l'utilisation du CGMS

Auteur/no ref	N	devis	Durée étude	Jours CGMS	Δ HbA1c
Salardi/70	28	Série de cas	6 mois	3	- 0,4
Kaufman/77	47	Série de cas	6 mois	3	- 0,3
Schaep./78	12	Série de cas	2 mois	3	- 1,6
Chico/79	75	RCT	3 mois	3	0
Schiaffini/80	27	Série de cas	6 semaines	6	0*
Bode/81	10	Série de cas	5 semaines	12 (6 x2)	- 1,1
Ludvigsson/82	27	Chassé-croisé	6 mois	18 (6x3)	- 0,3
Tanenberg/83	128	RCT	3 mois	6	0
Chase/84	11	RCT	3 mois	18	0

* diminution de la fructosamine de 19 umol//

En résumé, seulement 4 études avec un groupe contrôle dont une avec un devis chassé-croisé ont été retrouvées dont l'objectif était de vérifier si le contrôle du diabète s'améliorait après usage du CGMS. De celles-ci, une a aussi modifié le type de traitement et malgré cela n'a pas réussi à améliorer le contrôle du diabète mais l'appareil n'a été utilisé qu'une fois. Parmi les 3 autres, l'étude avec plus de 100 patients n'a pas démontré d'amélioration du contrôle même si les sujets avaient utilisé l'appareil à 2 reprises. Il en est de même pour l'étude de 11 patients ayant utilisé l'appareil 18 jours en 30 jours. Seule l'étude de 27 patients ayant un devis chassé-croisé qui a utilisé l'appareil aux 2 semaines pendant 3 mois a réussi à améliorer le contrôle du diabète dans le groupe qui a utilisé les données du CGMS comparativement au groupe contrôle.

2.4.4. Les données en temps réel

Les dernières nouveautés du CGMS permettent que les glycémies soient disponibles directement et immédiatement, en temps réel, et non pas seulement par téléchargement après trois jours d'enregistrement. D'autres compagnies ont aussi des modèles qui rendent disponibles les glycémies en temps réel.

Trois études ont évalué l'effet d'avoir en temps réel les résultats des mesures en continu plutôt que d'avoir à les télécharger aux 3 jours. Trois modèles différents ont été étudiés. Le premier modèle se nomme le Guardian Continuous Monitoring System, qui est en fait le CGMS mais qui indique les glycémies en temps réel. 71 diabétiques adultes de type 1 ont été recrutés. Le niveau d'alarme optimal pour détecter les hypoglycémies a été fixé à 4,5 mmol/l avec un taux de sensibilité de 84%, un taux de spécificité de 84% et un taux de fausses alertes de 52%. Pour l'hyperglycémie, le niveau d'alarme optimal était de 10,7 mmol/l avec un taux de sensibilité de 87%, un taux de spécificité de 87% et un taux de fausses alertes de 43%. L'utilisation des alarmes a diminué la durée des hypoglycémies. L'HbA1c n'a pas été mesurée [89]. L'autre étude publiée qui donne la mesure de la glycémie en temps réel utilisait des capteurs DexCom STS. Le capteur a été utilisé pendant 3 jours à 3 reprises. Les 91 sujets utilisant de l'insuline ont été randomisés en un groupe qui avait les résultats en temps réel et l'autre groupe qui ne les

avait pas. Sur les 91 sujets, 55 étaient traités avec une pompe à insuline sous-cutanée en continu et les autres étaient sous insulinothérapie intensive. La moyenne de l'HbA1c au départ était de 8% pour le groupe qui n'avait pas les données et de 7,6% pour le groupe qui les avait. La durée de l'étude a été de 10 jours. Pour la précision, 95% des données étaient dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke, pour une corrélation de 0,88. Pendant les périodes d'accès aux données, les sujets ont passé 9% moins de temps en hypoglycémie, 15% moins de temps en hyperglycémie et 16% plus de temps à l'intérieur des valeurs normales. Comparativement au groupe contrôle, le groupe expérimental a eu 21% moins de temps en hypoglycémie, 23% moins de temps en hyperglycémie et 26% plus de temps avec des glycémies normales [90]. Dans une dernière étude, un capteur implantable DexCom a été étudié chez 15 diabétiques de type 1. Après 50 jours d'insertion du cathéter, une étude en milieu hospitalier d'une durée de 12 heures a été faite pour corréler les résultats de l'appareil avec des glycémies veineuses : 96% des valeurs étaient dans les zones A ou B de la grille d'erreur de Clarke pour une corrélation de 0,88 avec les glycémies capillaires et 0,82 avec les glycémies veineuses. Dans la période où les glycémies étaient disponibles en temps réel comparativement à la période dite aveugle, le temps passé en hypoglycémie a diminué de 47% et de 25% en hyperglycémie et le temps passé à l'intérieur des glycémies normales a augmenté de 88% [91].

2.5. Conclusion de la revue de la littérature

Le contrôle du diabète demeure difficile en dépit des nouvelles technologies dont on dispose actuellement. Les nouvelles insulines, la pompe à insuline sous-cutanée en continu et l'utilisation des glycémies capillaires semblent aider à optimiser le traitement mais le facteur humain demeure important afin d'améliorer l'observance au traitement. Cet aspect peut être amélioré par l'éducation. Le CGMS est potentiellement un appareil qui pourrait avoir un rôle à jouer dans ces deux aspects du traitement du diabète.

Cet appareil est précis pour indiquer les changements de la glycémie. Il semble moins fiable pour reconnaître les hypoglycémies, car il a tendance à en surestimer le nombre.

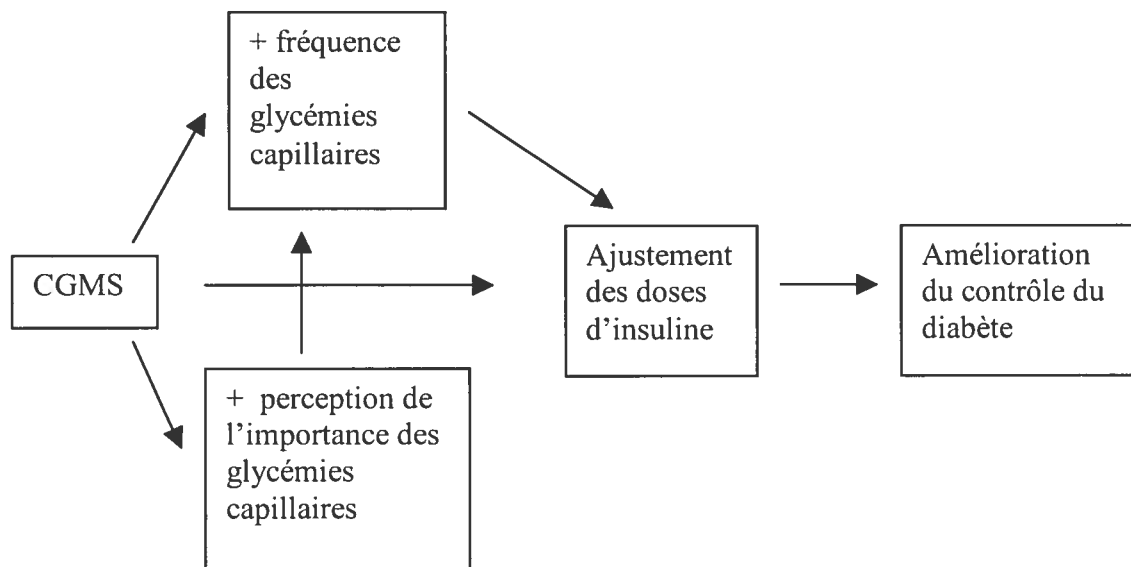
Son utilisation a permis dans certaines études, la plupart sans groupe contrôle, de diminuer l'HbA1c. Plusieurs de ces études ne se sont pas limitées à de simples ajustements de doses mais ont introduit des changements plus majeurs dans la thérapie tels que modifications de type d'insuline ou l'introduction d'une pompe à insuline sous-cutanée en continu. Cet état de fait rend plus difficile l'interprétation du rôle du CGMS dans l'amélioration du contrôle glycémique démontrée. Plusieurs ont utilisé plus d'un capteur permettant possiblement d'obtenir un meilleur contrôle glycémique en augmentant le nombre de données et d'ajustements du traitement. Par contre cette pratique augmente considérablement les coûts d'utilisation de l'appareil.

2.6. Objectifs du mémoire

Il y a donc lieu de se demander si les avantages observés dans certaines études avec le CGMS étaient réellement dus au seul fait de révéler un très grand nombre de glycémies ou l'amélioration du contrôle du diabète était plutôt due au fait d'accorder plus de temps pour la maladie ou aux changements de type d'insuline plutôt qu'uniquement aux ajustements des doses d'insuline. La question que suscite le CGMS est de savoir si l'utilisation pendant 3 jours est suffisante pour améliorer le contrôle du diabète afin de pouvoir l'utiliser de façon optimale pour un coût minimal. Certains auteurs prétendent que le fait de voir ses courbes de glycémie peut changer le comportement du patient envers sa maladie d'une façon positive et donc en améliorer le contrôle [92]. À notre connaissance aucune étude n'a tenté de mesurer ces changements de comportement.

L'observance aux recommandations de fréquence de glycémies capillaires n'est pas toujours facile et des appareils qui peuvent mesurer la glycémie d'une façon peu invasive et en continu tel que le CGMS sont disponibles actuellement et pourraient améliorer l'observance au traitement. Le modèle conceptuel présenté à la figure 1 se fonde sur la prémisse théorique qu'une meilleure connaissance de son profil glycémique entraînera chez le sujet une meilleure adhésion au traitement recommandé par son médecin et pourra assurer un meilleur contrôle du diabète.

FIGURE 1 : MODÈLE CONCEPTUEL



C'est précisément l'objet de notre étude. Il s'agit donc d'une étude dont l'objectif primaire était de vérifier l'efficacité de l'ajustement des doses d'insuline suite à l'analyse des courbes de glycémies, enregistrées pendant environ 3 jours par le CGMS, pour améliorer le contrôle du diabète. Le tout dans un contexte clinique habituel et sans changer le type d'insulinothérapie ni utiliser à maintes reprises cet appareil. Le contrôle du diabète a été évalué par l'HbA1c mesurée 3 et 6 mois plus tard.

L'objectif secondaire de notre étude était d'évaluer un changement dans la fréquence des glycémies capillaires et un changement dans la perception de l'importance de faire des glycémies capillaires à partir d'un questionnaire auto-administré.

3. Méthodes et matériels

Ce chapitre présente les devis et les méthodes de l'étude. L'étude comporte 2 volets : le premier volet principal correspond à une étude randomisée sur 16 sujets. Le deuxième volet complémentaire consiste en une étude rétrospective sur 37 dossiers. À la suite, le matériel sera décrit ainsi que les méthodes d'analyse.

3.1. Devis de l'étude randomisée

Dans ce volet de l'étude 16 personnes avec un diabète de type 1 ou 2 répondant à un des critères suivants ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire.

Les critères d'inclusion consistaient en :

- 2 injections d'insuline ou plus par jour
- HbA1c supérieure à 7,5 %
- Glycémies du matin avec un écart supérieur de 10 mmol/l (différence entre deux glycémies le matin en une semaine de plus de 10 mmol/l)
- Hypoglycémie nocturne
- Non reconnaissance des hypoglycémies
- Contrôle labile
- Utilisation d'une pompe à insuline sous-cutanée en continu
- Age de plus de 12 ans

Ont été exclus les patients qui répondaient aux critères suivants :

- avoir utilisé l'appareil dans la dernière année
- incapacité à utiliser l'appareil (Ex : cécité, surdité, trouble d'apprentissage...)
- changement de contrôle du diabète prévisible dans les prochains 6 mois (Ex : début de pompe à insuline sous-cutané en continu ou grossesse)

Pour s'assurer d'une bonne répartition aléatoire des utilisateurs et des non utilisateurs de l'appareil tant pour les variables connues qu'inconnues, des enveloppes scellées étaient

envoyées à l'infirmière qui mentionnaient si on devait utiliser ou non l'appareil. Ces enveloppes étaient envoyées en petit nombre à la fois, déjà réparties de façon égale pour les deux groupes, afin de s'assurer d'une répartition égale du nombre de sujets par traitement, peu importe le nombre de sujets recrutés. La période de recrutement a été de 1 an environ ce qui permettait de rencontrer la majorité des sujets qui étaient suivis dans la clinique susceptibles de correspondre aux critères d'inclusion en souhaitant en recruter un nombre maximal pour avoir une puissance intéressante.

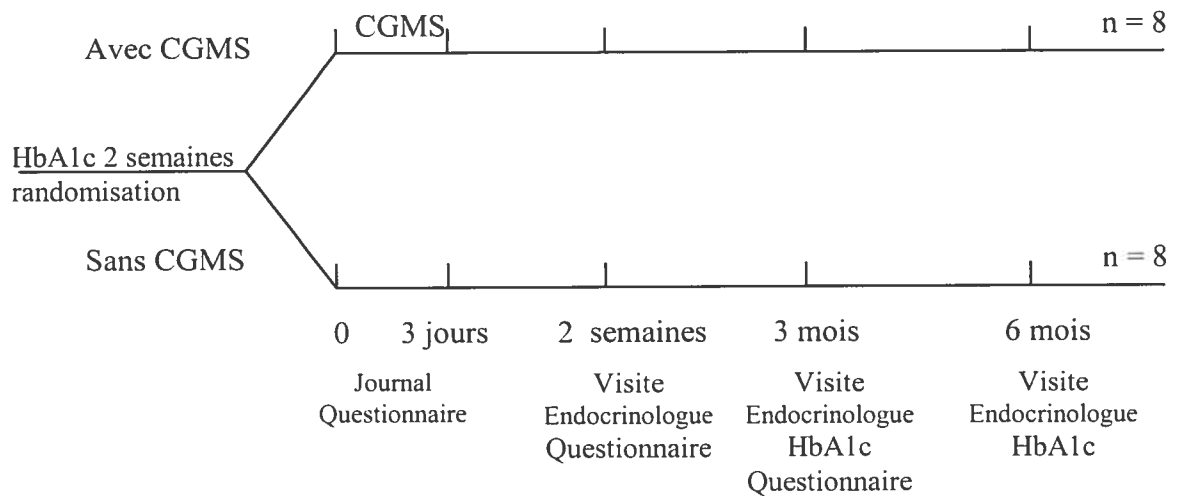
Les participants du volet principal, soit l'étude randomisée, utilisaient l'appareil ou non. Ceux qui utilisaient le CGMS le portaient pendant trois jours. Au jour 1, ils rencontraient l'infirmière qui leur expliquait comment fonctionne l'appareil et vérifiait leur glucomètre. Après 3 jours, ils retournaient l'appareil à l'infirmière qui transférait les données sur graphiques. Le participant pouvait voir ses courbes à cette occasion. Il remettait son journal, qu'il avait complété pendant les mêmes 3 jours, à l'infirmière qui l'envoyait à la diététiste pour vérifier l'exactitude du calcul des glucides. Par la suite, il devait rencontrer l'endocrinologue à l'intérieur de 2 semaines pour l'ajustement des doses d'insuline et obtenir des explications du profil glycémique obtenu ainsi que du résultat de la vérification de la diététiste de leurs calculs des glucides. Ils étaient revus 3 et 6 mois après. Ces intervalles représentent les intervalles habituels de visite au bureau pour cette clientèle.

Ceux qui n'utilisaient pas le CGMS ont eu le même type de suivi comprenant la visite de l'infirmière pour vérification du glucomètre ainsi que la vérification par la diététiste du journal qu'ils avaient tenu pendant 3 jours. Ils ont rencontré l'endocrinologue dans les mêmes délais que le groupe avec CGMS.

Tel que précisé plus haut, l'objectif primaire de l'étude était de vérifier les changements des HbA1c à 3 et à 6 mois et l'objectif secondaire était de vérifier s'il y avait un changement dans la perception de l'importance de l'utilisation des glycémies capillaires ou un changement dans la fréquence des glycémies capillaires. Pour ce faire, les HbA1c ont été mesurées au départ, puis à 3 et à 6 mois. Tous ont eu un questionnaire à

compléter sur leurs habitudes face à l'utilisation des glycémies capillaires au début, à 2 semaines et à 3 mois de l'étude. Le bilan lipidique a été mesuré au départ.

FIGURE 2 : SCHÉMA DE L'ÉTUDE RANDOMISÉE



3.2. Devis de l'étude rétrospective

Le deuxième volet de notre étude correspond à une étude rétrospective et consistait à évaluer tous les dossiers où on a fait un CGMS. Dans cette étude, ont été inclus les dossiers des 16 sujets qui avaient accepté de faire partie de l'étude randomisée ainsi que tous les dossiers de sujets chez qui le CGMS avait été utilisé.

Les indications pour utiliser le CGMS étaient les suivantes :

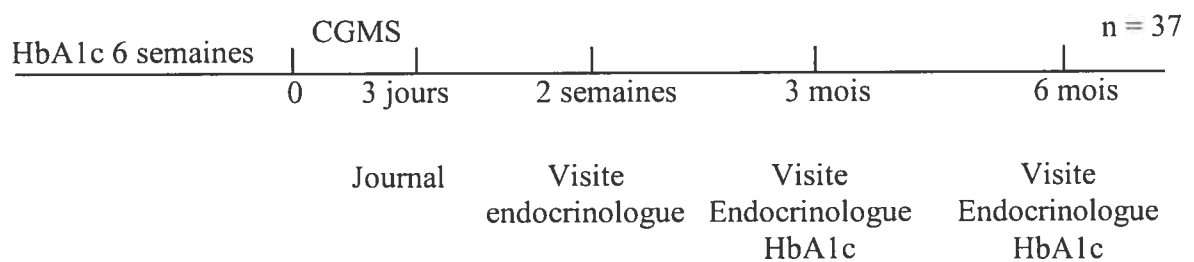
- HbA1c supérieure à 7,5 %
- hypoglycémie nocturne
- Glycémies variables le matin
- Contrôle variable
- Utilisation de pompe à insuline sous-cutanée en continu

Les dossiers qui répondaient à un des critères suivants ont été exclus:

- Aucune HbA1c à 3 mois ou à 6 mois après avoir porté le CGMS
- Pas de HbA1c au moins 6 semaines avant de porter l'appareil

L'objectif primaire de ce volet rétrospectif était de vérifier, comme pour le volet principal, si le fait de porter le CGMS dans un contexte clinique a permis de diminuer l'HbA1c à 3 mois ou à 6 mois, comparativement à celle au début de l'étude.

FIGURE 3 : SCHÉMA DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE



3.3. Matériel

3.3.1. CGMS

Le CGMS est distribué par la compagnie Minimed. Il s'agit du premier appareil de ce genre disponible au Canada. Il permet de mesurer la glycémie capillaire toutes les cinq minutes pendant 3 jours. Le système comprend trois composantes : un capteur, un moniteur et la Com-Station. Le moniteur est de la taille d'un téléavertisseur et se porte à la taille. Il enregistre les données reçues du capteur. Le capteur est relié au moniteur par un câble (annexe 1).

Le capteur est une électrode petite et souple insérée sous la peau au niveau de l'abdomen. Il contient l'enzyme glucose-oxydase. La réaction chimique entre cette enzyme et le glucose convertit en signaux électroniques le glucose relevé à la surface du capteur. Ces signaux sont envoyés via le câble au moniteur. Le moniteur enregistre les signaux toutes les dix secondes et fait une moyenne toutes les cinq minutes. Une corrélation établie entre ces signaux et les glycémies capillaires faites par le sujet permet de calibrer l'appareil. En résumé, les études ont démontré une corrélation de 0,92 par rapport aux glycémies capillaires ou veineuses.

La Com-Station fait le lien entre le moniteur et l'ordinateur. Elle n'est pas utilisée par le participant. Le CGMS est donc un capteur de type Holter servant à mesurer la glycémie en continu au niveau du liquide interstitiel sous-cutané entre 2,2 et 22 mmol/l.

Les rapports utilisés comportent la feuille d'exactitude des tests, le graphique qui met en évidence les courbes après les repas et le graphique des 3 jours d'enregistrement superposés (annexe 2).

3.3.2. Le journal alimentaire

Le journal alimentaire est un outil utile pour pouvoir évaluer l'alimentation des sujets participant à des études. Il a été validé et il semblerait qu'il soit un des moyens les plus précis pour évaluer l'apport alimentaire. Par contre les adolescents et les personnes obèses semblent être des groupes moins fiables pour l'exactitude au niveau de l'apport calorique. L'utilisation du journal alimentaire a aussi fait l'objet d'études auprès de personnes diabétiques de type 1 et de type 2 et les résultats au sujet de la précision et de la reproductibilité sont excellents [93-97].

Chaque participant devait remplir un journal pendant les 3 premiers jours de l'étude, qu'il porte ou non le CGMS. On lui indiquait d'inscrire l'heure de tous les repas, collations et périodes d'activité physique plus ou moins intenses que normalement ainsi que la durée de celles-ci. Il devait préciser en quoi consistait tous les repas et collations en mentionnant la quantité de glucides pour chaque item. Il devait aussi inscrire la dose, le type et l'heure d'injection d'insuline. Tous les journaux étaient vérifiés par la diététiste bien qu'aucun participant ne l'ait rencontrée. Dans le volet rétrospectif, les journaux étaient tenus et vérifiés de la même manière. Le calcul était considéré inadéquat si une différence de plus de 10 g de glucides pour un repas survenait à 2 reprises. Les repas étaient considérés stables en glucides s'il y avait une différence inférieure à 20 g entre 2 repas du même moment de la journée.

3.3.3. HbA1c

Le dosage de l'HbA1c a été fait à l'aide de la trousse de Tina-Quant avec l'appareil Roche /Hitachi et le conditionnement 917. Il s'agit d'un dosage immunoturbidimétrique. On met en contact le sang total hémolysé et des anticorps anti-HbA1c formant ainsi des complexes solubles. À l'ajout des polyhaptènes, il se forme des complexes insolubles avec les anticorps en excès, que l'on mesure par turbidimétrie. La mesure de l'hémoglobine est effectuée dans un deuxième canal par spectrométrie.

Le pourcentage de l'HbA1c est déterminé par l'équation suivante :

$$\% \text{ HbA1c} = \text{HbA1c/Hb} \times 100$$

La méthode permet une mesure standardisée comparable à la méthode de mesure de l'HbA1c du DCCT.

3.3.4. Triglycérides

La trousse de Roche GPO-PAP a été utilisée. C'est un test colorimétrique enzymatique qui utilise une lipoprotéine lipase pour hydrolyser les triglycérides en acides gras et en glycérol. A partir du glycérol on produit de l'eau oxygénée qui va réagir avec du peroxydase et du amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol selon une réaction de Trinder pour former un dérivé coloré rouge.

3.3.5. Cholestérol total

La trousse de Roche a été utilisée. Il s'agit d'un test colorimétrique. On ajoute du peroxyde d'hydrogène au cholestérol après qu'il ait été mis en contact avec une estérase puis une oxydase. Le produit de cette réaction donne une solution rouge dont l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration du cholestérol.

3.3.6. HDL-cholestérol

La trousse de Roche a encore été utilisée. C'est aussi un test colorimétrique enzymatique. Cette méthode utilise des enzymes PEG-modifiés et du sulfate de dextran. Après une série de réactions catalytiques, le peroxyde d'hydrogène réagit avec le 4-amino-antipyrine et HSDA pour former une coloration pourpre.

3.3.7. LDL-cholestérol

Le LDL a été calculé et non mesuré directement selon la formule souvent utilisée soit :

$$\text{Cholestérol total} - (\text{HDL-cholestérol} + \text{triglycérides}/2.2)$$

Ce calcul ne peut être fait que si la concentration des triglycérides est inférieure à 4,5 mmol/l et qu'il n'y a pas de dysbétalipoprotéinémie.

3.3.8. Créatinine

Le dosage de la créatinine a été effectué à l'aide de la méthode de Jaffé avec témoin-essai en cinétique compensée de Roche. Il s'agit d'un test colorimétrique où de la soude est ajoutée à l'échantillon. Avec l'addition de l'acide picrique il y a un déclenchement d'une réaction chimique où un complexe de créatinine-acide picrique est formé. Ce complexe dans un milieu alcalin donne une couleur orangée et la concentration de la créatinine est déterminée par photométrie.

3.3.9. Questionnaire

Pour mesurer les changements de comportement, peu d'outils existent spécifiquement pour le diabète. Après l'élaboration de ce projet, 3 questionnaires ont été trouvés. Le premier était pour évaluer l'affect face aux glycémies capillaires [98]. Ce questionnaire n'était pas approprié pour cette étude. Le deuxième questionnaire retrouvé se nomme le Diabetes Knowledge Assessment scale et comportait des questions visant à évaluer les connaissances des sujets. Ce questionnaire consistait en 15 questions et semblait plus approprié pour bien déterminer le degré de connaissance plutôt que de déterminer l'observance au traitement [99]. Le troisième questionnaire se nomme le Diabetes Self-Care Activities. Celui-ci évaluait vraiment des comportements face au suivi du diabète. Ce questionnaire a 12 questions dont 5 au sujet de l'alimentation, 3 pour l'exercice, 2

pour l'utilisation du glucomètre et 2 pour la prise de médication. Il a été validé et semble pouvoir déceler des changements [100]. Ce questionnaire n'a pas été utilisé parce que notre étude s'adressait à l'observance des glycémies capillaires et que ce questionnaire ne contenait que 2 questions à ce sujet. De plus il n'y avait aucune question traitant de la perception de l'importance de faire des glycémies capillaires.

Un questionnaire a donc été élaboré pour les fins de cette étude. Il visait à mesurer les changements dans la fréquence des glycémies capillaires et les changements de perception des patients à l'égard des glycémies capillaires. Ce questionnaire consistait en 17 questions concernant ces sujets (annexe 3). C'était un questionnaire auto-administré qui a été complété seulement par les participants de l'étude randomisée.

3.4. Méthodes d'analyse des résultats

3.4.1. Méthodes d'analyse pour l'étude randomisée

Les analyses statistiques ont été faites avec les logiciels EXCEL et SPSS pour Windows version 13.0. La distribution des variables continues a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov à un échantillon pour les caractéristiques des sujets et les données du CGMS.

3.4.1.1. Méthodes d'analyse pour la description des individus

La différence entre les 2 groupes pour les variables continues telles que : le poids, l'IMC, la durée du diabète, l'âge, la scolarité, la durée d'utilisation de l'insuline, la dose d'insuline et la proportion d'insuline intermédiaire/lente de la dose totale (si pompe basal/bolus), les HbA1c aux temps 0, 3 mois et 6 mois, la créatinine et le bilan lipidique a été vérifié par le test de Student avec échantillons indépendants. La différence entre les 2 groupes pour les variables dichotomiques telles que : les complications, le type de diabète, le calcul des glucides, la stabilité des repas en glucides, les critères d'inclusion, l'utilisation de ratios pour évaluer la dose d'insuline avant un repas, l'utilisation du

metformin, de l'aspirine, d'un diurétique, des IECA/ARA et des statines a été vérifiée avec le test de khi-deux (le test exact de Fisher lorsque le nombre l'exigeait) , ainsi que la présence de tabagisme et la présence d'hypoglycémie sévère. L'hypoglycémie sévère a été définie comme une hypoglycémie nécessitant l'aide d'autrui pour pouvoir la corriger.

Le journal a été analysé selon ces critères : calcul des glucides inadéquat si erreur de plus de 10 g pour 2 repas. La valeur de 10 g a été retenue puisque souvent les ratios d'insuline sont de 1 unité/10 g de glucides et donc une erreur inférieure à 10 g modifie peu la dose d'insuline mais la dose change de plus en plus à mesure que l'erreur du calcul de glucide s'aggrave au-delà de 10 g. Pour ceux qui utilisaient la technique des équivalents en glucides, une différence de plus de 20 g de glucides pour 2 repas à la même heure était considérée comme inadéquate. Le seuil de 20 g a été décidé car comme un équivalent équivaut à 15 g de glucides, une différence de plus de 15 g équivaut à une différence de plus de 1 équivalent. En général, les recommandations de glucides oscillent d'environ 15 g de glucides pour être considérés stables en glucides. Les gens qui utilisent les équivalents en glucides ont habituellement des doses d'insuline fixes en fonction du plan alimentaire d'où l'importance de consommer le même nombre d'équivalents en glucides pour un repas de la même heure.

Pour le calcul de l'insuline (utilisation du ratio par glucides), celui-ci était considéré inadéquat s'il y avait plus d'une unité de différence à 2 repas sauf s'il y avait une mention d'exercice physique ou autres circonstances rendant une modification de la dose d'insuline pertinente.

Les différences entre ceux qui ont refusé ou avaient des critères d'exclusion et le groupe randomisé ont été étudiées. Les analyses univariées ont été faites entre le fait d'avoir été retenu pour l'étude ou non et l'âge, la durée du diabète, la durée d'utilisation de l'insuline, le poids, l'IMC, la dose d'insuline, la créatinine, le bilan lipidique, le % d'insuline lente et l'HbA1c au départ par un test de Student pour échantillons indépendants. Les analyses univariées ont été faites entre le fait de participer ou non à

l'étude et le type de diabète, la présence de tabagisme et d'hypoglycémie sévère, la médication et la présence de complication.

3.4.1.2. Méthodes d'analyse des courbes de CGMS

L'analyse des courbes du CGMS a été faite en déterminant la présence d'hypoglycémie nocturne à l'aide du graphique obtenu par l'appareil et en évaluant la durée avec ce même graphique. La présence de symptômes pendant ces hypoglycémies nocturnes a été évaluée pendant la visite suivant l'utilisation de l'appareil. La reproductibilité des courbes pour chaque jour d'enregistrement a été évaluée. Deux journées identiques doivent avoir le même patron d'hyperglycémie et d'hypoglycémie. Si on a une reproductibilité de 33% ceci signifie qu'aucune journée n'était identique à l'autre. Soixante-six pour cent signifie que 2 journées sur 3 étaient identiques et 100% que les 3 journées avaient le même profil de courbes glycémiques. L'effet des collations a aussi été évalué à savoir si le type de collation au coucher permettait d'éviter une hypoglycémie nocturne ou entraînait une hyperglycémie au matin. Le nombre d'hypoglycémies, le nombre d'hyperglycémies, la durée de celles-ci et la durée avec des glycémies normales ont été mesurés par l'appareil. Les moyennes de nombres de données mesurées, les moyennes de glycémies enregistrées, l'écart type à cette moyenne et les mesures de corrélations entre les valeurs de glycémies de l'appareil et les glycémies capillaires faites simultanément ont été mesurés par l'appareil de même que l'étendue des glycémies pendant le port de l'appareil.

3.4.1.3. Méthodes d'analyse de l'évolution du contrôle

Des analyses univariées ont été faites entre l'HbA1c aux temps 0, 3 et 6 mois et la durée du diabète ainsi que la durée d'insulinothérapie par corrélation de Pearson. Des analyses univariées entre l'HbA1c aux temps 0, 3 et 6 mois et les critères d'inclusion, l'utilisation du calcul des glucides, l'utilisation des ratios pour déterminer la dose d'insuline avant les repas, la stabilité des glucides dans les repas ont été faites avec la méthode d'ANOVA. Des analyses univariées entre l'HbA1c aux temps 0, 3 mois et 6 mois et le

type de diabète, la présence de complication et la présence d'hypoglycémie sévère ont été faites avec un test de Student pour échantillons indépendants. Les analyses ont été faites à l'intérieur de chaque groupe avec un test de Student pour échantillons appariés entre l'HbA1c au temps 0 et l'HbA1c aux temps 3 et 6 mois respectivement.

3.4.1.4. Méthodes d'analyses des recommandations et leur suivi

Les recommandations suite aux CGMS ont été répertoriées à la visite suivant l'utilisation de l'appareil et le suivi de ces recommandations a été vérifié pendant la visite subséquente à 3 mois. Le nombre moyen de recommandations et le % de suivi de ces recommandations ont été comparés entre les deux groupes par un test de Student pour échantillons indépendants. Les corrélations de Pearson entre le % de suivi et l'HbA1c aux temps 0, 2 semaines et 3 mois ont été calculées. Les corrélations ont aussi été faites entre l'HbA1c au temps 0 et le nombre de recommandations.

3.4.1.5. Méthodes d'analyse du questionnaire

3.4.1.5.1. Descriptions des scores

3.4.1.5.1.1. Score de fréquence des glycémies

Pour évaluer l'évolution de la fréquence des glycémies capillaires en fonction du temps de la journée à l'intérieur des groupes, les réponses ont été regroupées en 3 éléments plutôt que 5, soit la réponse tous les jours demeurant indépendante (donnant un point), les réponses 3-6/semaines et 1-2 par semaine étant regroupées (donnant 2 points) et les réponses 1-2/mois et jamais constituant le troisième élément (donnant 3 points).

3.4.1.5.1.2. Score pour changement des glycémies capillaires

Pour vérifier s'il y avait une différence dans le comportement face aux glycémies capillaires entre les groupes un score a été créé. Chaque fois qu'un répondant changeait sa réponse il avait +/- 1 point pour chaque écart de réponse. Par exemple passer de C à A donnait 2 points, l'inverse donnait -2 points. S'il s'agissait de la même réponse aucun point n'était attribué. Les questions 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 étaient incluses dans le score. Pour la question 4, la question étant par semaine, les changements étaient divisés par 7 et le résultat arrondi par exemple à 0,5 si inférieur à 1 ou à 1,5 si le résultat était supérieur à 1 mais inférieur à 2. Le score a été calculé pour la période de 2 semaines et 3 mois. Le score a toujours été calculé en comparant au temps 0.

3.4.1.5.1.3. Score de nuit

Pour vérifier s'il y avait une différence entre les deux groupes pour la nuit, un score a été créé. Ce score représente l'addition des questions 2 et 3 du questionnaire. Pour la question 2, de 1 à 4 points étaient accordés selon la réponse et pour la question 3, de 0 à 4 points étaient accordés selon la réponse pour un score allant de 1 à 8.

3.4.1.5.1.4. Score de perception

Pour mesurer l'importance de la perception on a attribué aux questions 12, 13 et 14 de 1 à 4 points selon la réponse pour un score pouvant atteindre des valeurs entre 3 et 12.

3.4.1.5.1.5. Score de changements de perception

Pour déterminer un changement de perception on a créé un score dont le principe est semblable au score des changements de glycémies capillaires. Chaque changement de réponse aux questions 12, 13 et 14 valait +/- un point pour chaque écart de réponse.

3.4.1.5.1.6. Score global de changement

Ce score correspond à l'addition des scores de changements de glycémies capillaires et de perception.

3.4.1.5.2. Méthodes d'analyse statistiques du questionnaire

L'analyse du questionnaire a été faite en calculant une moyenne et un écart-type pour le nombre de glycémies capillaires par jour et le nombre de glycémies capillaires 2 heures postprandiales (PC) par semaine. Ces moyennes ont été comparées entre les 2 groupes par des tests de Student pour échantillons indépendants pour tous les questionnaires et pour vérifier l'évolution de chacun des groupes entre le début de l'étude et à 2 semaines ou à 3 mois à l'aide d'un test de Student pour échantillons appariés. Une corrélation de Pearson a été faite entre le nombre de glycémies capillaires et l'HbA1c. Des tests du khi-deux (tests exacts de Fisher lorsque le nombre l'exigeait) ont été faits pour comparer l'évolution du groupe en fonction du score de fréquence des glycémies et ce pour les deux questionnaires de suivi (faits à 2 semaines et à 3 mois).

Le pourcentage de personnes ayant eu un enseignement pour le diabète a été calculé. La présence d'association entre le type d'enseignement reçu et l'HbA1c au temps 0, le nombre de recommandations reçues, le pourcentage de suivi de ces recommandations et le nombre de glycémies capillaires faites au temps 0 a été recherchée avec la méthode d'ANOVA. Le pourcentage des personnes qui connaissaient l'existence des hyperglycémies postprandiales et du phénomène de Somogyi a été calculé.

Un test de Student pour échantillons indépendants a été utilisé pour comparer les 2 groupes à 2 semaines et à 3 mois pour le score de changements des glycémies capillaires. Pour le score de nuit, des tests de Student ont été faits pour comparer les groupes aux 3 temps et pour vérifier l'évolution de chacun des groupes. Pour mesurer les différences de perception à l'aide du score de perception, des tests de Student pour échantillons appariés ont été effectués afin de suivre l'évolution de chacun des groupes

dans le temps. Une association entre l'HbA1c au temps 0 et le score de perception a été vérifiée à l'aide d'une corrélation de Pearson. Pour le score de changement de perceptions, on a comparé les 2 groupes à l'aide d'un test de Student pour échantillons indépendants. On a fait de même avec le score global.

Le nombre de personnes qui ont eu un changement dans la fréquence de leurs glycémies capillaires ou dans la perception de l'importance de faire des glycémies capillaires a été calculé de même que le nombre de personnes qui ont eu des changements concordants soit une augmentation de la fréquence et une augmentation de la perception de l'importance de faire des glycémies capillaires pour des glycémies au même moment de la journée. Une analyse sommaire de la validité interne a été faite en s'assurant que le nombre de glycémies capillaires inscrit en question 1 correspondait à la somme +/- 1 glycémie capillaire des fréquences des glycémies indiquées aux questions 2 à 8 inclusivement.

3.4.2. Méthodes d'analyse pour l'étude rétrospective

Les dossiers ont été analysés de la même façon que les sujets de l'étude randomisée sauf que les tests statistiques ont été des tests de Student pour échantillons appariés pour déterminer un changement de l'hémoglobine glyquée aux temps 3 et 6 mois comparativement au début de l'étude. Il n'y avait pas de questionnaire dans cette étude donc pas d'analyse à cet effet. La scolarité et l'IMC n'étaient pas disponibles pour analyses dans cette étude. Les données des courbes du CGMS ont été comparées entre ceux qui ont été retenus pour analyse et ceux qui ont été exclus à l'aide de tests de Student pour échantillons indépendants.

4. Résultats

Les résultats des 2 volets seront présentés dans ce chapitre. Le volet principal qui consiste en la partie randomisée, sera présenté en premier. Il y aura d'abord la description des individus puis des courbes de CGMS. À la suite l'évolution du contrôle du diabète sera décrite. Pour terminer par les types de recommandations faites et leur suivi et finalement le résultat du questionnaire. Pour le volet complémentaire, à savoir la partie rétrospective, l'ordre de présentation des résultats sera le même sauf qu'il n'y a pas de questionnaire dans cette partie.

4.1. Résultats de l'étude randomisée

4.1.1. Description des individus

De février 2003 à mars 2004 16 personnes ont été retenues et réparties en deux groupes de façon aléatoire.

Les deux groupes étaient comparables pour tous les paramètres étudiés. Il y avait 75% des sujets ayant un diabète de type 1 dans le groupe contrôle comparativement à 62,5% des sujets dans celui avec CGMS. La moyenne d'âge était de 44,88 ans pour le groupe contrôle contre 43,75 ans pour le groupe avec CGMS. La durée de diabète était de 11,25 ans pour le groupe contrôle comparativement à 21,75 ans pour le groupe avec CGMS. La durée de l'insulinothérapie était de 10 années pour le groupe contrôle et de 20,85 ans pour l'autre groupe. La moyenne de l'HbA1c au départ était de 7,5% pour les 2 groupes. Personne ne prenait d'alcool de façon régulière. Personne n'utilisait un fibrate ni un bêta-bloqueur.

Dans le groupe avec CGMS il y avait une tendance à avoir plus de complications ainsi qu'une durée de diabète et d'utilisation d'insuline plus longue mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour chacune de ces variables.

Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence des critères d'inclusion entre les deux groupes. Les critères d'inclusion étaient : 3/8 sujets pour HbA1c supérieure à 7,5%, 2/8 sujets pour hypoglycémie nocturne et 3/8 sujets pour glycémies variables le matin pour le groupe contrôle et 3/8 sujets pour HbA1c supérieure à 7,5%, 2/8 sujets pour hypoglycémie nocturne, 1/8 sujet pour glycémies variables le matin et 2/8 sujets pour non reconnaissance des hypoglycémies pour le groupe avec CGMS. Les caractéristiques des sujets de la partie randomisée sont décrites dans le tableau 2 à la page 52.

Pour ce qui est du calcul des glucides, 3/8 sujets (25%) dans le groupe avec CGMS et 1/8 sujet (12,5%) dans le groupe contrôle calculaient les glucides mais de façon inadéquate. Il y avait 5/8 (62,5%) sujets du groupe contrôle qui calculaient les glucides adéquatement comparativement à 3/8 (37,5%) sujets du groupe avec CGMS. Par ailleurs 25% des individus répartis également dans les deux groupes ne calculaient pas les glucides ($p = 0,472$).

L'utilisation des ratios (soit donner x unités d'insuline par quantité y de glucides) était correcte pour 4 (50%) participants dans le groupe avec CGMS et 3 (37,5%) participants dans le groupe contrôle et était incorrecte pour 25% des participants des 2 groupes. Il y avait 3 (37,5%) participants dans le groupe contrôle et 2 (25%) participants dans le groupe avec CGMS qui n'utilisaient pas de ratio pour ajuster leurs doses d'insuline. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au test du khi-deux ($p = 0,842$). Pour ce qui est d'avoir des apports stables en glucides pour les repas de la même heure, dans le groupe contrôle une personne avait des repas stables en glucides et 6 n'avaient pas de repas stables en glucides et une ne calculait pas les équivalents. Dans le groupe qui a utilisé le CGMS, 2 avaient des repas stables en glucides et 6 n'avaient pas de repas stables en glucides.

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets de l'étude randomisée*

	contrôle n=8	CGMS n=8	P
Poids (kg)	73,5 +/- 15,8	66,9 +/- 11,0	0,346
Âge (ans)	44,88 +/- 9,64	43,75 +/- 7,44	0,798
IMC (kg/m ²)	26,57 +/- 3,50	24,18 +/- 3,52	0,213
Diabète de type 1	6 (75%)	5 (62,5%)	0,100
Durée diabète (ans)	11,25 +/- 4,33	21,75 +/- 16,75	0,125
Durée insuline (ans)	10,00 +/- 5,58	20,85 +/- 17,73	0,135
Dose insuline (ans)	52,72 +/- 15,02	43,88 +/- 5,05	0,151
% lente	52,21 +/- 21,63	44,12 +/- 18,75	0,438
HbA1c (%)	7,53 +/- 0,89	7,58 +/- 0,85	0,909
HDL (mmol/l)	2,00 +/- 0,52	1,59 +/- 0,47	0,130
Triglycérides (mmol/l)	0,85 +/- 0,30	1,32 +/- 0,65	0,096
LDL (mmol/l)	2,55 +/- 0,97	2,27 +/- 0,65	0,517
Cholestérol (mmol/l)	5,02 +/- 1,10	4,48 +/- 0,65	0,271
Créatinine (umol/l)	76,83 +/- 12,67	97,20 +/- 21,37	0,081
metformin	1 (12,5%)	0	1,000
aspirine	7 (87,5%)	6 (75%)	1,000
IECA/ARA	4 (50%)	4 (50%)	1,000
statines	3 (37,5%)	4 (50%)	1,000
vasculaire	0	2 (25%)	0,467
diurétiques	2 (25%)	1 (12,5%)	1,000
Hypoglycémie sévère	2 (25%)	2 (25%)	1,000
Tabac	2 (25%)	3 (37,5%)	1,000
rétinopathie	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,619
photocoagulation	0	4 (50%)	0,077
neuropathie	3 (37,5%)	4 (50%)	1,000
néphropathie	0	3 (37,5%)	0,200
Scolarité (ans)	12,63 +/- 1,60	11,75 +/- 5,37	0,665

* variables continues : moyenne \pm écart-type et variables dichotomiques : n (%)

Il y a eu 13 sujets qui ont refusé de faire partie du projet de recherche mais qui ont accepté d'utiliser l'appareil et 9 sujets qui ont été exclus pour les raisons suivantes :

refus d'utiliser l'appareil (1)

hypoglycémie sévère récente (2)

ajustement pendant la grossesse (1)

début de pompe à insuline sous-cutanée en continu (1)

âge pédiatrique (1)

début d'apprentissage des glucides (1)

utilisation récente de l'appareil (2)

Les différences entre ceux qui ont été randomisés et ceux qui ont été exclus (ou ont refusé) ont été analysées. L'individu d'âge pédiatrique n'a pas été inclus dans les analyses. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence (voir tableau 3 p 53).

Tableau 3 : Tableau comparatif des caractéristiques des individus inclus dans l'étude prospective et de ceux exclus de cette étude*

	Inclus n = 16	Exclus n =21	P
Âge (ans)	44,31+/- 8,3	40,67 +/- 17,53	0,455
Diabète type 1	11 (68%)	17 (81%)	0,458
Durée de diabète (ans)	16,5 +/-13,00	13,45 +/- 7,99	0,393
Durée insuline (ans)	15,44 +/- 13,88	13,37 +/- 8,54	0,593
Poids (kg)	70,25 +/- 13,61	68,09 +/- 9,77	0,596
IMC (kg/m ²)	25,29 +/- 3,62	25,14 +/- 1,94	0,940
Dose insuline (unités)	48,30 +/- 11,75	53,53 +/- 18,41	0,596
% lente	48,17 +/- 19,99	44,78 +/- 14,59	0,963
Créatinine (umol/l)	86,09 +/- 19,39	80,19 +/- 20,32	0,457
% HbA1c temps 0	7,55 +/- 0,83	7,94 +/- 1,46	0,322
LDL (mmol/l)	2,41 +/- 0,8	1,94 +/- 0,37	0,180
Cholestérol (mmol/l)	4,71 +/- 0,88	4,78 +/- 0,79	0,631
Triglycérides (mmol/l)	1,10 +/- 0,55	1,31 +/- 1,06	0,501
HDL (mmol/l)	1,79 +/- 0,52	1,88 +/- 0,56	0,725
metformin	1 (6%)	2 (10%)	1,000
aspirine	13 (81%)	12 (63%)	0,285
IECA /ARA	8 (50%)	5 (26%)	0,179
statines	7 (43%)	7 (36%)	0,739
diurétiques	3 (18%)	2 (10%)	0,642
tabac	5 (31%)	4 (21%)	0,700
rétinopathie	8 (50%)	7 (35%)	0,500
photocoagulation	4 (25%)	5 (20%)	1,000
neuropathie	7 (43%)	11 (55%)	0,738
néphropathie	3 (19%)	4 (20%)	1,000
Maladie vasculaire	2 (12%)	1 (5%)	0,574
Hypoglycémie sévère	4 (25%)	5 (20%)	1,000

* variables continues : moyenne ± écart-type et variables dichotomiques : n (%)

4.1.2. Courbes de CGMS

Les courbes de CGMS pour les 8 participants du groupe avec CGMS ont enregistré en moyenne 859,75 +/- 35,89 valeurs de glycémie soit un enregistrement moyen de 71,64 heures avec un taux moyen de corrélations entre les mesures de l'appareil et des glycémies capillaires de 0,93 +/- 0,06. Le nombre d'hypoglycémies par personne en moyenne était de 3 +/- 1,6 et le nombre de participants ayant eu des hypoglycémies nocturnes était de 4 d'une durée variant de 15 minutes à 5,50 heures avec une moyenne de 1,81 heure mais si on exclut la personne qui a passé 5,5 heures en hypoglycémie pendant la nuit, on obtient une moyenne de 35 minutes par personne. Il est à noter qu'aucun de ces participants n'avait eu des symptômes de son hypoglycémie. Le temps passé avec une glycémie entre 4 mmol/l et 7 mmol/l était en moyenne de 20,25 +/- 6,31 heures soit 28% du temps d'enregistrement. La durée moyenne avec une glycémie inférieure à 4 était de 3,64 +/- 3,89 heures soit 5% du temps d'enregistrement et le temps passé en hyperglycémie soit une glycémie supérieure à 7 mmol/l était de 47,39 +/- 10,41 heures soit 66% du temps. La moyenne des glycémies enregistrées était de 9,91 +/- 1,6 mmol/l avec un écart type en moyenne de 3,88 +/- 0,05 mmol/l. L'étendue des glycémies était en moyenne de 17,21 +/- 1,49 mmol/l. La reproductibilité des courbes étaient de 100% pour 3 participants, de 66% pour 4 personnes. Une personne avait un profil différent pour chaque journée d'enregistrement.

4.1.3. Évolution du contrôle

L'évolution du contrôle dans les 6 mois qui ont suivi n'a pas démontré de différence entre les 2 groupes.

L'HbA1c à 3 mois était de 7,3% pour le groupe contrôle et de 7,4% pour le groupe avec CGMS ($p = 0,782$) et pour l'HbA1c à 6 mois la moyenne était de 7,4% pour le groupe sans CGMS et de 7,68% pour le groupe avec CGMS ($p = 0,509$). Il manquait 2 valeurs d'HbA1c à 3 mois pour le groupe avec CGMS et une valeur d'HbA1c pour le groupe

sans CGMS à 6 mois. Il n'y avait pas de différence pour chaque groupe entre leurs HbA1c au départ et à 3 ou à 6 mois.

Les analyses univariées n'ont pas permis de démontrer des facteurs associés de façon statistiquement significative entre l'HbA1c aux temps 0, 3 ou 6 mois et : type de diabète, durée du diabète, utilisation du calcul des glucides, utilisation des ratios pour le calcul des glucides, la stabilité en glucides des repas, durée de l'insuline, présence de complication, présence d'hypoglycémie sévère et critères d'inclusion.

4.1.4. Recommandations et leur suivi

Le nombre de recommandations, suite au CGMS, a été de 2 à 4 différentes par personne pour une moyenne de 2,37 et un total de 19 recommandations. Le nombre de recommandations, suite au journal dans le groupe contrôle, a été de 0 à 3 différentes par personnes pour une moyenne de 1,75 et un total de 14 recommandations. Il n'y avait pas de différence statistique entre les 2 groupes ($p = 0,222$).

Un des patients dans le groupe avec CGMS prenait 2 injections seulement et a eu comme recommandation d'augmenter à 4 injections. L'autre recommandation dans divers était de modifier à la baisse l'insuline en fonction de l'exercice. On remarque que 89% des recommandations consistaient en des ajustements de doses d'insuline et que celles-ci étaient suivies à 70% et qu'aucune des recommandations visant des changements dans les habitudes de vie ont été suivies pour les personnes avec CGMS. Pour celles sans CGMS, 50% des recommandations étaient pour des ajustements de doses d'insuline qui ont été suivies à 43%. La moitié des recommandations dans ce groupe visaient des changements dans les habitudes de vie qui ont été suivies à 43%. Au total 43% des recommandations ont été suivies dans le groupe contrôle contre 60% dans le groupe avec CGMS, ce qui n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,669$) (voir tableau 4 p 56). Par contre la corrélation de Pearson entre le suivi des recommandations et l'HbA1c au temps 0 était de $-0,641$ avec un p de 0,01. La corrélation entre l'HbA1c

et le nombre de recommandations ($p = 0,849$) ne démontrait pas de lien entre ces facteurs.

Tableau 4 : Types de recommandations et pourcentage d'observance selon l'utilisation du CGMS ou non

recommandations	Avec CGMS		Sans CGMS	
	Nombre de fois recommandée	N de suivi (% suivi)	Nombre de fois recommandée	N de suivi (% suivi)
Faire des tests la nuit	1	0	2	1 (50%)
Faire des tests 2 heures PC	1	0	1	0
Collation au coucher	0	0	2	1 (50%)
Modifier insuline préprandiale	6	3 (50%)	4	2 (50%)
Modifier insuline basale AM	3	2 (66%)	1	0
Modifier insuline basale HS	6	5 (83%)	2	1 (50%)
Améliorer le calcul glucides	0	0	2	1 (50%)
Divers	2	2 (100%)	0	0

4.1.5. Résultats du questionnaire

4.1.5.1. Fréquence des glycémies capillaires

Au début de l'étude, le groupe avec CGMS faisait 3,5 +/- 1,87 tests par jour comparativement à 3,06 +/- 1,47 ($p = 0,061$) dans le groupe contrôle. Il y a eu une tendance à faire plus de glycémies capillaires dans les 2 groupes pendant l'étude mais non significative ($p = 0,631$ pour le groupe avec CGMS et $p = 0,363$ pour le groupe contrôle). Aucune différence entre les groupes au niveau du nombre de glycémies capillaires n'est apparue pendant l'étude. De façon générale, les glycémies capillaires du

matin sont celles faites le plus régulièrement suivies des glycémies du coucher. Il n'y a pas eu de différence dans la fréquence des glycémies en fonction de la journée pendant l'étude pour chacun des groupes ni entre les deux groupes (voir tableaux 5 et 6 p 58). La différence du nombre de glycémies capillaires faites par jour était la même entre les 2 groupes à 2 semaines ($p = 0,414$) et à 3 mois ($p = 0,740$), telle qu'évaluée par le score de changement de glycémies capillaires. Le score pour les questions 2 et 3 soit le score de nuit, n'a pas indiqué de différence entre les 2 groupes au début ni à 2 semaines ou à 3 mois de l'étude et il n'y a pas eu de différence à l'intérieur de chaque groupe entre le début de l'étude et à 3 mois. La fréquence des glycémies PC n'a pas changé pour chacun des groupes entre le début de l'étude ni à 2 semaines ou à 3 mois. La fréquence pour les glycémies PC est demeurée la même entre les 2 groupes au début de l'étude et à 2 semaines ou à 3 mois. Malgré que les participants savaient en grande majorité (seulement 2 personnes dans le groupe contrôle ignoraient ces faits au temps 0), qu'on pouvait ne pas reconnaître une hypoglycémie la nuit ou encore que les glycémies préprandiales (AC) pouvaient être normales alors que les glycémies PC sont trop élevées, peu de personnes faisaient des tests régulièrement à ces heures.

Les participants avaient suivi différents programmes de formation en diabète avant leur recrutement dans cette étude. Certains avaient eu un enseignement individuel, d'autres un enseignement de groupe soit en milieu hospitalier d'une durée de 4 jours ou en CLSC. Dans le groupe contrôle, 62,5% des individus avaient reçu une forme d'enseignement structuré relatif au diabète comparativement à 100% dans le groupe avec CGMS. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes dans les niveaux d'enseignement.

Le type d'enseignement reçu n'a pas influencé l'HbA1c au temps 0 ni le nombre de glycémies capillaires faites ni le nombre de recommandations faites ni l'observance de ces recommandations. Il n'y avait pas de relation non plus entre l'HbA1c au temps 0 et le nombre de glycémies capillaires faites.

Tableau 5 : Résumé des résultats du questionnaire selon l'utilisation du CGMS aux temps 0, 2 semaines et 3 mois

	CGMS			SANS CGMS		
	0 n= 8	2 semaines n=7	3 mois n=7	0 n=8	2 semaines n=6	3 mois n=6
Fréquence des glycémies par jour (tests/personne)	3,5	3,64	3,86	3,06	3,5	3,75
Fréquence glycémies pc/semaine (tests/personne)	3,5	1,43	2,59	0,375	0,875	0,5
Individus avec tests PC	3	3	5	1	4	1
Individus avec tests nuit	6	6	4	5	4	3
Toujours/ régulièrement tests nuit(n)	1	1	1	0	0	0
Très important tests nuit(n)	1	1	2	0	0	0
Très important tests PC (n)	0	2	2	0	1	0
Très important tests (n)	6	5	7	6	6	4

Tableau 6 : Fréquence des glycémies capillaires en fonction du temps de la journée, du groupe de randomisation et du moment de l'étude.

	7/semaine			3-6/semaine			1-2/semaine			1-2/mois			jamais		
	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7
CGMS+	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7	N=8	N=7	N=7
CGMS-	N=8	N=6	N=6	N=8	N=6	N=6	N=8	N=6	N=6	N=8	N=6	N=6	N=8	N=6	N=6
questionnaire*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Matin +	6	4	6	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Matin -	8	6	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Midi +	3	3	4	2	1	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0
Midi -	4	4	4	0	0	1	2	1	1	1	1	0	1	0	0
Souper +	3	3	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Souper -	6	5	5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0
Coucher +	4	3	4	2	3	1	2	1	1	0	0	1	0	0	0
Coucher -	4	4	4	1	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2	0
Nuit +	4	0	0	2	0	0	2	0	1	0	1	1	0	6	5
Nuit -	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	7	5	5

*questionnaire 1 : temps 0
questionnaire 2 : 2 semaines
questionnaire 3 : 3 mois

4.1.5.2. Perception de l'importance des glycémies capillaires

Les perceptions de l'importance des glycémies capillaires n'ont pas changé pendant l'étude telles qu'évaluées par le score des perceptions pour chacun des groupes. Les différences de perceptions mesurées par le score de changement des perceptions, pendant l'étude à 2 semaines et à 3 mois étaient les mêmes entre les 2 groupes. ($p = 0,734$ à 2 semaines et $p = 0,978$ à 3 mois). Les changements globaux en termes de perception et de fréquence des glycémies capillaires n'étaient pas différents entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de relation entre le score de perception et l'HbA1c au temps 0.

4.1.5.3. Situations particulières

Un individu faisait 17,5 tests /semaine PC au questionnaire au temps 0 mais n'en faisait plus que 2,5 à 2 semaines ainsi qu'à 3 mois. Il avait mentionné dans le questionnaire qu'il avait changé ses habitudes depuis quelques semaines. Au niveau de son profil glycémique déterminé par le CGMS il présentait des hyperglycémies après le déjeuner et le souper et il avait doublé ses doses d'insuline ultrarapide pendant qu'il faisait son journal donc avant d'avoir vu ses courbes de glycémies. Son HbA1c est passé de 9,1% à 8,4% à 3 mois et à 6 mois elle était demeurée à 8,4%.

Parmi ceux qui ont fait des hypoglycémies nocturnes (4/8) découvertes par le CGMS, on se souvient qu'aucun n'avait eu des symptômes. De ces individus, un seul a modifié son comportement à l'égard des glycémies capillaires la nuit. Alors qu'il ne faisait jamais de test la nuit, à 3 mois de l'étude il en faisait souvent s'il se réveillait. De plus à 3 mois de l'étude, il avait pris l'habitude de se réveiller 1 à 2 fois par semaine pour vérifier sa glycémie la nuit. Sa perception n'avait pas changé mais dès le début de l'étude il trouvait important de faire des tests la nuit. Un seul individu a changé sa perception à l'égard des glycémies capillaires la nuit, soit de peu important au début de l'étude à très important à 3 mois. Ceci ne s'est pas traduit par une augmentation de la fréquence des glycémies capillaires faites la nuit. Donc malgré le fait de voir ses courbes avec des

hypoglycémies nocturnes sans symptôme, 75% des sujets ont peu modifié leur comportement face à l'auto-contrôle pour la nuit.

Deux individus du groupe contrôle n'ont pas répondu au troisième questionnaire et un individu du groupe avec CGMS n'a pas rempli ce questionnaire. Pour le deuxième questionnaire 2 individus du groupe contrôle ne l'ont pas complété et un individu du groupe avec CGMS ne l'a pas complété. Seulement 3 individus ont eu un changement de perception qui s'est accompagné également d'un changement de comportement à 3 mois (voir tableau 7 ci-dessous).

Tableau 7 : Comparaison entre le nombre d'individus qui ont eu une modification de leur comportement face aux glycémies capillaires en relation avec une modification de la perception

	Cgms 2 semaines	3 mois	Sans cgms 2 semaines	3 mois
Nombre de personnes sans changement	1	1	1	1
Fréquence glycémies capillaires à la baisse	2	3	0	1
Fréquence glycémies capillaires à la hausse	3	3	5	2
Perception à la baisse	0	0	0	1
Perception à la hausse	4	4	3	3
Augmentation perception et fréquence	1	2	3	1

Nous avons estimé la validité interne en vérifiant la concordance des réponses entre certaines questions. Pour la concordance de la fréquence des tests, la question 1 se trouvait à englober les questions 2 à 8 et une comparaison a été faite entre le nombre de tests par jour tel que répondu à la question 1 et la fréquence totale des tests telle que répondu aux autres questions (2 à 8). Pour 42 questionnaires, 38 ont été considérés comme concordants, les fréquences de glycémies capillaires étant les mêmes pour la question 1 et la somme des autres questions (2 à 8). Il y a eu 3/20 questionnaires pour le

groupe contrôle et 1/22 questionnaire pour le groupe avec CGMS qui ont été considérés non concordants. Par ailleurs les dossiers considérés non concordants l'étaient très peu. Par exemple quelqu'un qui mentionne faire 4 tests par jour à la question 1, mais répond qu'il fait des tests 3 à 6 fois par semaine avant les repas ou au coucher et qu'il n'en fait jamais la nuit fait moins de 4 tests par jour et a donc été considéré non concordant. La réponse à la question 11 (pour qui faites-vous vos tests) était la même pour 14/16 individus pendant toute la durée de l'étude. Pour la question 15 soit pourquoi ne pas faire plus de glycémies capillaires, 12/16 individus ont répondu de façon identique pour tous leurs questionnaires.

En conclusion de ce premier volet principal, soit la partie randomisée, on constate qu'il n'y a pas eu d'amélioration du contrôle du diabète avec l'utilisation du CGMS et qu'il n'y a pas eu de changement de perception ni de comportement à l'égard des glycémies capillaires, pas même pour la majorité des individus chez qui on a observé des hypoglycémies nocturnes asymptomatiques.

4.2. Résultats de l'étude rétrospective

4.2.1. Description des individus

De février 2003 à juin 2004 tous les dossiers où on a utilisé le CGMS ont été révisés. Il y avait 46 personnes diabétiques qui avaient utilisé le CGMS mais 9 personnes ont dû être exclues parce qu'on n'avait aucune HbA1c disponible dans les 3 ou 6 mois suivant l'utilisation de l'appareil.

Parmi les 37 participants il y avait 28 (76%) diabétiques de type 1. La moyenne d'âge du groupe était de 44,5 +/- 12 ans. La durée moyenne du diabète était de 15,86 +/- 10,77 ans avec une durée moyenne d'insulinothérapie de 15,44 +/- 11,45 ans. Le bilan lipidique pour 31 de ceux-ci démontrait une moyenne pour le cholestérol total de 4,67 +/- 0,78 mmol/l et pour le LDL-cholestérol de 2,24 +/- 0,59 mmol/l. La moyenne du

HDL-cholestérol était de $1,83 \pm 0,65$ mmol/l et celle des triglycérides était de $1,17 \pm 0,76$ mmol/l. Les autres caractéristiques sont décrites dans le tableau 7 à la page 60.

Les indications pour utiliser le CGMS étaient les suivantes :

HbA1c supérieure à 7,5% pour 8 individus (22%)

Présence d'hypoglycémie nocturne pour 10 individus (27%)

Glycémies variables le matin pour 10 individus (27%)

Contrôle variable pour 8 individus (22%)

Utilisation de pompe à insuline sous-cutanée en continu pour 1 individu (3%)

Le calcul des glucides était bien utilisé pour 27 personnes (73%) et mal utilisé pour 5 personnes (14%) et non utilisé pour 5 personnes (14%). Parmi les 37 patients, 14 (38%) utilisaient les ratios d'insuline rapide correctement, 9 (24%) les utilisaient incorrectement et 14 patients ne les utilisaient pas. Les repas étaient stables en glucides pour le même repas de la même heure pour 12 personnes (32%) et non stables en glucides pour 23 personnes (62%). Deux individus n'utilisaient pas le calcul des glucides ni les équivalents en glucides.

L'analyse des distributions a démontré que toutes les variables continues respectaient une distribution normale sauf pour la valeur de la créatinine ($p = 0,042$). L'analyse de distributions des données du CGMS a aussi été faite et toutes les valeurs suivaient une distribution normale sauf le nombre de données enregistrées.

Les différences entre les personnes qui ont été exclues parce qu'il n'y avait pas de HbA1c disponible dans leur dossier après l'utilisation du CGMS et celles qui ont été incluses dans le volet rétrospectif ont été aussi analysées et décrites dans le tableau 7 à la page 60.

L'utilisation des ratios était similaire dans les 2 groupes ($p = 0,330$). Les repas étaient stables en glucides de façon similaire dans les 2 groupes ($p = 0,892$). Par contre moins

de personnes exclus utilisaient le calcul des glucides ($p = 0,006$). Les critères d'inclusion étaient les mêmes pour les deux groupes ($p = 0,305$). La reproductibilité des courbes de CGMS était similaire ($p = 0,072$). Le pourcentage d'insuline lente de la dose totale frôlait la différence statistique ($p = 0,05$). Donc il n'y avait aucune différence dans les caractéristiques cliniques entre les individus inclus et exclus (voir tableau 8 ci-dessous).

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des participants inclus et exclus de l'étude rétrospective*

	Inclus n=37	Exclus n=9	P
Âge (ans)	44,49 +/- 11,97	38,67 +/- 22,13	0,342
Poids (kg)	69,67 +/- 15,15	69,06 +/- 6,27	0,930
Diabète de type 1	28 (70%)	8 (88%)	0,659
Durée de diabète (ans)	15,86 +/- 11,45	14,63 +/- 8,83	0,763
Durée insuline (ans)	15,44 +/- 11,45	13,25 +/- 7,146	0,607
Dose insuline (unités)	51,92 +/- 24,51	56,5 +/- 19,765	0,624
% lente	43,94 +/- 12,89	55,25 +/- 20,49	0,050
% HbA1c 0 mois	7,55 +/- 0,88	7,50 +/- 0,99	0,018
% HbA1c 3 mois	7,69 +/- 1,04	7,1 +/- 0,28	0,435
% HbA1c 6 mois	7,68 +/- 1,19	8,35 +/- 0,07	0,435
metformin	3 (8%)	1 (12,5%)	0,557
aspirine	29 (78%)	4 (50%)	0,181
IECA/ARA	15 (41%)	3 (37,5%)	1,000
statines	16 (43%)	2 (25%)	0,445
diurétiques	4 (11%)	2 (25%)	0,286
tabac	8 (22%)	4 (50%)	0,181
Hypoglycémie sévère	11 (29%)	2 (25%)	1,000
Maladie vasculaire	5 (14%)	3 (37,8%)	0,137
néphropathie	8 (22%)	1 (12,5%)	1,000
Créatinine (umol/l)	87,1 +/- 34,45	86,5 +/- 31,98	0,957
neuropathie	19 (51%)	5 (62,5%)	0,705
photocoagulation	9 (24%)	2 (25%)	1,000
rétinopathie	14 (38%)	4 (50%)	0,694

* variables continues : moyenne \pm écart-type et variables dichotomiques : n (%)

4.2.2. Courbes de CGMS

Le port du CGMS a permis l'enregistrement de 835,72 +/- 52,60 données en moyenne par personne soit un enregistrement moyen de 69,65 heures. La moyenne des glycémies enregistrées était de 9,05 +/- 1,84 mmol/l. L'étendue moyenne des glycémies était de 16,69 +/- 2,48 mmol/l. La corrélation moyenne entre les glycémies capillaires faites simultanément avec celles de l'appareil était de 0,92 +/- 0,08.

En moyenne ces sujets ont éprouvé 5,18 +/- 3,09 hypoglycémies pour une durée moyenne de 7,28 +/- 6,00 heures soit 10% du temps d'enregistrement. Le nombre d'hyperglycémies a été de 8,70 +/- 2,88 en moyenne par personne et la durée moyenne de 42,88 +/- 11,67 heures soit 61% du temps d'enregistrement. Le temps écoulé avec une glycémie entre 4 mmol/l et 7 mmol/l était en moyenne de 19,74 +/- 8,89 heures soit 28% du temps d'enregistrement.

On comptait 6 individus (16%) qui avaient un profil de glycémies identique pour les 3 jours, 28 individus pour les deux jours (76%) et 3 individus (8%) qui n'avaient aucune journée comparable.

Le nombre de personnes ayant présenté une hypoglycémie nocturne pendant l'enregistrement de l'appareil était de 21 personnes soit 56% de cette population, dont la durée moyenne passée en hypoglycémie pendant la nuit était de 4,69 heures. Seulement 4 (19%) personnes ont ressenti toutes leurs hypoglycémies nocturnes et 2 (10%) en ont ressenti quelques-unes. On a dénombré 15 personnes (71%) qui n'ont décelé aucune hypoglycémie nocturne. La durée moyenne des gens en hypoglycémie nocturne qui les reconnaissaient était de 2,96 heures et de 5,38 heures pour ceux qui n'avaient pas de symptômes.

Les données de l'enregistrement entre le groupe inclus et exclus ont été analysées. Les seules données statistiquement significatives étaient : moyenne des glycémies enregistrées et la durée avec des glycémies normales (voir tableau 9 ci-dessous).

Tableau 9 : Comparaison des données du CGMS entre les individus inclus et exclus*

	inclus	exclus	P
Nombre de données	835,72 +/- 52,60	805,57 +/- 97,42	0,194
Moyenne (mmol/l)	9,05 +/- 1,84	11,44 +/- 2,35	0,004
Écart-type	3,87 +/- 0,94	4,49 +/- 0,98	0,123
corrélation	0,92 +/- 0,08	0,88 +/- 0,11	0,261
Étendue (mmol/l)	16,69 +/- 2,48	17,47 +/- 2,17	0,436
Nombre hypoglycémies	5,18 +/- 3,09	3,71 +/- 3,04	0,252
Durée hypoglycémie (heures)	7,28 +/- 6,00	4,67 +/- 5,31	0,287
Nombre hyperglycémies	8,70 +/- 2,88	6,71 +/- 1,98	0,088
Durée hyperglycémie (heures)	42,88 +/- 11,67	52,09 +/- 12,84	0,067
Durée avec glycémies normales (heures)	19,74 +/- 8,89	10,38 +/- 4,90	0,010

* variables continues : moyenne +/- écart-type et variables dichotomiques : n (%)

4.2.3. Évolution du contrôle

Le contrôle du diabète mesuré par l'HbA1c ne s'est pas amélioré 3 et 6 mois après l'utilisation de l'appareil. En effet la moyenne de l'HbA1c au temps 0 était de 7,55% et de 7,69% 3 mois après l'utilisation de l'appareil (p 0,364) et 6 mois plus tard la moyenne était de 7,68% (p 0,261).

Les analyses univariées entre les valeurs de l'HbA1c aux temps 0, 3 et 6 mois ont été effectuées pour les mêmes variables que dans le volet randomisé. Les seules données statistiquement significatives sont : HbA1c 6 mois et maladie vasculaire, HbA1c 3 mois et critères d'inclusion, HbA1c 0 et critères d'inclusion.

4.2.4. Recommandations et suivi

Il y a eu 86 recommandations en tout pour une moyenne de 2,32 recommandations par participant. Au total 57 recommandations ont été suivies soit 66%. Dans les recommandations diverses on retrouvait 3 recommandations de débiter un analogue de l'insuline lente (2/3 suivies), 2 recommandations de passer de l'insuline régulière à l'insuline ultrarapide (1/2 suivie), 1 recommandation d'augmenter le nombre d'injections à 4 par jour (suivie), 1 d'ajouter une dose le midi (refusée), 1 de modifier la dose à l'exercice (suivie), 1 d'éviter de donner des doses supplémentaires d'insuline ultrarapide entre les repas (suivie), 1 de débiter de la metformin (suivie) (voir tableau 10 ci-dessous).

Tableau 10 : Recommandations suite au port du CGMS et observance

	Nombre de fois recommandée	N (%) de suivi
Tests la nuit	6	2 (33%)
Tests 2 heures après repas	5	1 (20%)
Modifier la collation du coucher	5	3 (60%)
Modifier les doses insulines préprandiales	23	14 (61%)
Modifier l'insuline basale du matin	11	9 (81%)
Modifier l'insuline basale du coucher	22	17 (77%)
Modifier le calcul des glucides	1	1 (100%)
divers	10	7 (70%)
total	83	54 (65%)

Trois participants n'ont eu aucune recommandation après l'enregistrement. Un participant n'est pas venu à la visite de 2 semaines et a été exclu de ce calcul. Pour les 33 autres, 83 recommandations ont été faites pour une moyenne de 2,51 recommandations par personne. Parmi ces 83 recommandations, 56 (66%) consistaient à modifier les doses d'insuline du même plan de traitement et ces recommandations ont été suivies à 71% et 27 (31%) consistaient à modifier des habitudes de vie (plus de glycémies capillaires, plus d'injections d'insuline, calculer les glucides, ajout ou modification de la médication) et ces recommandations ont été suivies à 52% (voir tableau 10 p 66).

En conclusion, avec les résultats du volet complémentaire, soit la partie rétrospective, on constate, tout comme dans le volet principal, qu'il n'y a pas eu de changement dans le contrôle du diabète avec l'utilisation du CGMS.

5. Discussion

5.1. Amélioration du contrôle

Les 2 volets de l'étude n'ont pu démontrer une diminution de l'HbA1c après 3 jours d'utilisation du CGMS. En fait, dans aucun des groupes on a remarqué une amélioration du contrôle. Bien sûr il peut s'agir d'une erreur de type 2 compte tenu de la faible puissance dans le volet randomisé.

Les moyennes de l'HbA1c des 2 volets étaient de 7,5%. Quand on voit la moyenne du EDIC à 7,8% on doit réaliser que ce sont de bons résultats somme toute pour cette clientèle. Il n'est peut-être pas possible d'améliorer le contrôle du diabète sans trop augmenter le risque d'hypoglycémies sévères avec les types de traitement dont on dispose actuellement dans ce groupe de diabétique. Une minorité utilisait une pompe à insuline sous-cutanée en continu et peut-être qu'il aurait fallu opter pour cette thérapie pour améliorer le contrôle mais un des buts de l'étude était de déterminer si on pouvait améliorer le contrôle en modifiant seulement les doses d'insuline pour mieux cerner l'effet thérapeutique du CGMS. De fait dans chacun des 2 volets, seulement un individu a augmenté son nombre d'injections de 2 à 4.

Comparons ces résultats avec les 4 études randomisées retrouvées dans la littérature mesurant l'amélioration du contrôle du diabète suite à l'utilisation du CGMS. Chico a rapporté une étude faite chez des adultes avec un diabète de type 1, 75 personnes ont été randomisées pour utiliser le CGMS ou non. La moyenne de l'HbA1c était de 8% pour le groupe avec CGMS et de 8,3% pour le groupe contrôle. L'appareil a été utilisé pendant 3 jours seulement. Plusieurs individus ont modifié leur type de thérapie pendant l'étude, en particulier pour la pompe à insuline sous-cutanée en continu, contrairement à notre étude. Bien que les 2 groupes se sont améliorés pour atteindre une moyenne de l'HbA1c plus près de notre moyenne de départ, soit 7,5% dans les 2 groupes, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes [83]. Une autre étude randomisée de 128 sujets, dont 105 ont terminé l'étude, n'a pas démontré de différence entre les deux groupes. L'HbA1c de départ était de 9,1% pour atteindre 8,35% à la fin de l'étude, ce qui demeure supérieur à la moyenne de notre étude. Ce groupe a eu 2 périodes d'ajustements de traitement après

2 utilisations de 3 jours de CGMS contrairement à notre étude où l'utilisation n'a été que de 3 jours [87]. Une étude de type chassé-croisé dans une clientèle pédiatrique randomisant en CGMS ou non a démontré une différence significative de 0,4% de l'HbA1c dans le groupe ayant utilisé le CGMS avec une HbA1c au départ de 7,7%. Cependant l'appareil a été utilisé pendant 3 jours aux 2 semaines pour 3 mois. Il y avait peu de changements de type de thérapie dans cette étude mais près de 50% utilisait une pompe à insuline sous-cutanée en continu. Donc les différences avec notre étude sont principalement le plus grand pourcentage de sujets utilisant une pompe à insuline sous-cutanée en continu et le nombre de jours d'utilisation de l'appareil [86]. La dernière étude randomisée rapportée par Chase regroupait 11 enfants avec un diabète de type 1. Il y avait 5 individus qui ont utilisé l'appareil pendant 18 jours en 30 jours et la moyenne est passée de 10% à 8,8% mais le changement n'était pas significatif de même que la différence de l'HbA1c entre les 2 groupes [88]. Cette étude avait aussi un petit effectif et n'a pu démontrer une différence entre les 2 groupes. Cependant les groupes ont diminué leur HbA1c par rapport au début de l'étude mais n'ont pu atteindre une moyenne près de celle de notre volet randomisé. Donc la majorité des études ont permis une amélioration du contrôle de leurs sujets mais avec des HbA1c qui demeuraient supérieures à celle de notre volet randomisé. Par contre elles n'ont pu mettre en évidence un changement par rapport à l'utilisation du CGMS sauf une qui a utilisé l'appareil plusieurs fois.

Pour ce qui est des études de cohorte qui ont mesuré la différence de contrôle après l'utilisation du CGMS, les HbA1c au départ étaient entre 8,6% et 9,9% [74, 81, 82, 84, 85], nettement plus élevées que la moyenne de 7,5% de notre volet rétrospectif. La moitié de ces études ont utilisé l'appareil pendant 3 jours. La majorité ont vu une amélioration du contrôle du diabète de leurs sujets pendant l'étude mais plusieurs devis permettaient des changements de type de traitement et d'autres ne mentionnaient pas quels changements avaient été faits.

Dans notre volet randomisé, le groupe avec CGMS avait une tendance à avoir plus de complications et un diabète de plus longue durée que le groupe contrôle, ce qui aurait pu augmenter les difficultés à améliorer le contrôle. Ces différences entre les deux groupes

n'étaient pas statistiquement significatives et il n'y a pas eu de lien entre les HbA1c et les complications ou la durée du diabète dans cette étude. Pour ces raisons nous ne pensons pas que ce facteur ait eu une influence importante dans les résultats.

Il est possible également qu'une seule utilisation de 3 jours n'ait pas été suffisante pour permettre une amélioration du contrôle du diabète. Des études ont trouvé des corrélations significatives entre les HbA1c et les moyennes de glycémies enregistrées pendant 3 jours par le CGMS, laissant supposer qu'un enregistrement de 3 jours de glycémies est représentatif de ce qui se passe pendant 3 mois. Cependant, ces corrélations variaient entre 0,39 et 0,53 exception faite pour une étude de 10 patients où la corrélation était de 0,93 [72-75] et il est possible que ce ne soit pas cliniquement significatif (même si statistiquement significatif). Dans ce cas, des profils de 3 jours ne seraient pas représentatifs à plus long terme, ce qui pourrait expliquer les difficultés à améliorer le contrôle à 3 mois avec le CGMS utilisé pendant seulement 3 jours. Même avec une utilisation répétée du CGMS, parmi 3 études randomisées qui ont utilisé l'appareil ainsi, seulement une a pu démontrer un changement significatif à la fin de l'étude des HbA1c [86-88]. Les résultats d'études de courtes durées décrivant l'utilisation d'appareils qui permettent aux sujets d'avoir leurs résultats de glycémie en temps réel laissent supposer que ceux-ci pourraient être plus efficaces pour l'amélioration du contrôle du diabète que l'utilisation ultérieure des données enregistrées par le CGMS [89, 91]. En 10 jours, avec l'utilisation d'un de ces appareils, il y a eu une diminution de 21% du temps en hypoglycémie et de 23% du temps en hyperglycémie [90].

Donc seule une étude randomisée avec un devis en chassé-croisé a permis une amélioration du contrôle du diabète et ce en utilisant le CGMS de façon répétée et 50% des sujets utilisaient une pompe à insuline sous-cutanée en continue. Les sujets de la plupart des études de cohorte avaient un contrôle inférieur à notre population et ceci a pu permettre une amélioration du contrôle plus facilement. Les modifications de types de traitement faites dans plusieurs études rendent plus difficile l'interprétation de l'impact de l'utilisation du CGMS pour l'amélioration du contrôle.

5.2. Modification du comportement

Le volet randomisé n'a pas permis d'objectiver des changements de comportement ni d'attitude face aux glycémies capillaires. Peu de questionnaires existent pour répondre précisément à cette question. Un seul, le Diabetes Self-Care Activities questionnaire a été retrouvé après l'élaboration du projet qui aurait eu l'avantage d'être validé mais il ne comportait que 2 questions au niveau des glycémies capillaires et aucune sur l'attitude face aux tâches à accomplir dans le suivi du diabète [100]. Le questionnaire qui a été utilisé n'était pas validé pour s'assurer qu'il était en mesure de bien mesurer la fréquence des glycémies capillaires faites et la perception des participants face à celles-ci mais aussi de pouvoir mesurer les changements dans le temps de ces 2 paramètres. Cependant quand on a évalué la validité interne de la fréquence des glycémies capillaires, les résultats ont été très bien ce qui laisse supposer qu'à tout le moins la fréquence des glycémies capillaires était bien évaluée. Ce questionnaire avait aussi quelques similitudes avec celui du Diabetes Self-Care Activities questionnaire [100].

Il est possible que le suivi était trop court pour pouvoir démontrer un changement de comportement. En effet, si on se réfère au modèle transthéorique de changement qui comprend les phases de pré-contemplation, contemplation, préparation, action et maintien, une seule étude a été répertoriée qui utilisait ce système et était en mesure d'évaluer les changements de phase des sujets. La durée de l'étude était de 1 an. Pendant cette période ils ont objectivé que 18% des sujets étaient passés à une phase de maintien (soit le niveau souhaité) contre 70% qui n'ont pas progressé [39]. Au total la fréquence des glycémies capillaires dans cette étude était de 1,4 par jour et a progressé à 1,6 par jour ce qui demeure nettement moindre que les valeurs objectivées dans notre étude soit 3,5 par jour environ. Il est possible qu'en ayant utilisé le questionnaire de cette étude on aurait pu trouver à tout le moins un changement dans l'attitude envers l'auto-contrôle dans notre volet randomisé. Dans cette même étude, il y avait une augmentation de la fréquence des glycémies capillaires et une diminution de l'HbA1C pour ceux qui atteignaient la phase d'action. Dans notre volet randomisé, bien que 7 individus ont

augmenté leur perception de l'importance de faire des glycémies capillaires, seulement 3 ont rapporté un changement de comportement dans leur questionnaire. Un individu faisait nettement plus de tests en PC que tous les autres mais avait changé son comportement pendant les semaines où il attendait sa randomisation. Il est donc difficile de bien déterminer l'impact de l'appareil sur son comportement à la fin de l'étude. Il se peut qu'il y ait eu une augmentation de la fréquence de ses glycémies capillaires par rapport à quelques mois avant sa participation à ce projet de recherche plutôt que la diminution de la fréquence observée.

Il est surprenant que le fait de découvrir des hypoglycémies nocturnes asymptomatiques n'ait pas favorisé une augmentation de la fréquence des glycémies capillaires la nuit, à tout le moins pour exclure qu'il s'agissait vraiment d'hypoglycémies, sauf pour un individu. En effet certaines études questionnent sérieusement la précision du CGMS dans l'hypoglycémie [59-61]. Cette constatation de non changement de comportement suite à l'observation des hypoglycémies nocturnes pose de sérieux doute sur le potentiel de cet appareil à induire des changements de comportement. Cette donnée ne repose que sur 4 individus mais seulement un parmi ceux-ci a modifié son comportement suite à cette découverte. Les appareils qui donnent les valeurs en temps réel auraient probablement eu plus d'impact avec leurs alarmes d'hypoglycémie qui obligent un peu plus à une action et rendent plus concrète la situation.

Donc nous n'avons pu mettre en évidence de changement de comportement suite à l'utilisation du CGMS. Possiblement que notre questionnaire ne nous le permettait pas ou que la durée de l'étude était trop courte. Encore une fois, le fait qu'il n'y est eu qu'un individu qui modifie son comportement suite à la découverte d'hypoglycémies nocturnes met en doute la capacité du CGMS à modifier d'une façon importante le comportement.

5.3. Recommandations

5.3.1. Types de recommandations

Ajuster des doses d'insuline en fonction de profils glycémiques est une réalité nouvelle pour le médecin et le patient. Bien qu'il ne s'agissait pas des premiers profils utilisés dans notre milieu, il n'est pas exclu que les ajustements n'ont pas été faits de façon optimale. Tous les ajustements des doses d'insuline ont été prescrits par le même médecin. Il n'y a pas d'études qui comparent les ajustements suggérés par des médecins différents pour un même profil et journal alimentaire. Une façon indirecte est de comparer les recommandations faites après l'utilisation du CGMS dans les autres études. On se souviendra que dans notre étude, volet randomisé, il y a eu 2,37 recommandations par personne dans le groupe avec CGMS contre 1,75 recommandation dans le groupe contrôle dont deux pour des changements de la collation au coucher. Dans le volet rétrospectif de notre étude, il y a eu une moyenne de 2,44 recommandations par personne dont 5 pour des changements de la collation au coucher. Une étude qui a très bien rapporté les changements suggérés après l'utilisation du CGMS est celle de Kaufman [81]. Dans cette étude, il y a eu 3,3 recommandations par sujet. Pour 47 personnes dont l'HbA1c au départ était de 8,6%, le CGMS a été utilisé pendant 3 jours et on a noté que 70% ont eu des changements d'insuline rapide, 85% des changements d'insuline basale, 30% des changements de l'échelle de correction, 30% des changements de correction des hypoglycémies, 50% des changements en fonction du phénomène de Dawn (augmentation de la glycémie en fin de nuit secondaire à l'augmentation des hormones de croissance et du cortisol à ces heures) et moins de 15% des changements pour des recommandations diététiques. Comparativement à notre milieu il y a eu plus de suggestions pour les corrections d'hypoglycémies, les ajustements des échelles d'insuline rapide et le phénomène de Dawn. Les autres suggestions semblaient similaires. En effet, dans notre volet rétrospectif, 62% des sujets ont eu des modifications pour la dose d'insuline rapide, 90% des sujets ont eu des modifications pour la dose d'insuline lente. Il y a eu 13% des sujets qui ont eu comme recommandation de faire des modifications de leur collation au coucher ce qui peut, en

partie seulement, faire partie des recommandations pour le phénomène de Dawn. Une autre étude a bien rapporté les changements faits mais comme il y avait beaucoup de changements de type de thérapie elle est moins comparable à notre volet rétrospectif [82]. Une autre étude de 9 patients rapportée par Bode, dont l'HbA1c de départ était de 9,9%, a décrit aussi des changements fréquents pour les insulines basales et rapides mais aussi pour 56% des ajustements d'échelle d'insuline rapide et 67% des corrections d'hypoglycémie [85]. Il y a possiblement eu dans notre étude un manque au niveau de l'ajustement des corrections des hypoglycémies et des échelles d'insuline rapide. Cependant il faut noter que les HbA1c de ces études étaient supérieures à notre population et donc possiblement que nos sujets ne nécessitaient pas ce type d'ajustement. Dans l'étude de Chase, il y avait une augmentation significative des recommandations dans le groupe avec CGMS par rapport au groupe contrôle. Dans notre volet randomisé, il y avait une tendance à avoir plus de recommandations dans le groupe avec CGMS [88].

De façon générale, les recommandations suite à l'analyse des données du CGMS étaient similaires dans notre étude que dans la littérature sauf possiblement pour les corrections des hypoglycémies et les ajustements d'échelle d'insuline rapide.

5.3.2 Suivi des recommandations

Peu d'études ont évalué le suivi des recommandations faites suite à l'utilisation du CGMS. Une étude a documenté une observance de 10% pour faire 8 glycémies capillaires par jour [75]. Dans notre étude, on a de 50% à 66% d'observance. Aucune étude n'a fait mention si les recommandations faites suite au CGMS ont été ou n'ont pas été suivies. Il y avait une association entre le pourcentage de suivi et l'HbA1c au temps 0 dans le volet randomisé ce qui est une erreur de type 1 puisque l'effet de ces recommandations ne pouvait être perceptible que sur les HbA1c à 3 et à 6 mois ce qui n'était pas le cas. Cette association peut aussi refléter un biais car les gens qui étaient plus enclins à suivre les recommandations pouvaient être en général plus compliants et donc obtenir un meilleur contrôle. Si ceci avait été le cas on se serait attendu à ce que la

même association soit présente dans le volet rétrospectif, ce qui n'était pas le cas. Cette étude ne pouvait déterminer quels facteurs font en sorte qu'une recommandation ait plus de chance d'être suivie. De plus le nombre de recommandations en une seule visite était peut-être trop important. Peut-être aurait-il été plus efficace de se limiter à une ou deux recommandations qui semblaient les plus importantes.

5.4. Généralités

Il n'y avait pas de différence entre les individus qui ont été inclus comparativement à ceux qui ont été exclus dans le volet randomisé ce qui aurait pu illustrer un biais de sélection en faveur par exemple d'avoir sélectionné des sujets avec un diabète mieux contrôlé au préalable et donc plus difficile à améliorer. Cependant ceci n'exclut pas ce biais puisqu'il s'agissait de patients qui prenaient 4 injections d'insuline par jour pour la plupart et qui faisaient en moyenne presque 4 glycémies capillaires par jour et qui étaient suivis en spécialité. Plusieurs avaient participé à des programmes de formation en diabète et la consultation de leur profil glycémique n'a peut-être pas ajouté beaucoup de connaissances requises pour pouvoir mieux contrôler leur diabète comparativement à des personnes moins bien informées au sujet de leur maladie. Il n'y avait pas de différence entre les 3 individus qui n'avaient pas eu de forme d'enseignement autre que des visites médicales contrairement à ceux qui avaient suivi des programmes de formation en diabète pour le contrôle, le nombre de glycémies capillaires faites ni l'observance aux recommandations. Malgré tous ces éléments indiquant une participation active à leur traitement du diabète, seulement 50% des recommandations ont été suivies.

Dans le volet rétrospectif, il n'y avait pas de différence non plus entre ceux qui n'ont pas fait des contrôles de l'HbA1c après avoir utilisé l'appareil et ceux qui ont continué à faire des contrôles de l'HbA1c à la suite de l'utilisation du CGMS pour les caractéristiques de base sauf pour l'utilisation du calcul des glucides. Cependant les courbes enregistrées par l'appareil des individus qui n'ont pas fait leurs prises de sang jusqu'à 6 mois plus tard, démontraient une tendance à plus d'excursions glycémiques,

avec une durée à l'intérieur des glycémies normales moindre et une moyenne des glycémies enregistrées supérieures même si les HbA1c étaient comparables. Cette différence pourrait être attribuable au fait que le groupe exclu utilisait moins le calcul des glucides. On pourrait aussi supposer qu'une moins bonne observance puisse entraîner plus d'excursions glycémiques. L'autre explication qui ne peut être vérifiée par cette étude est que le fait de voir des courbes très perturbées puissent avoir un impact négatif de découragement chez certaines personnes et ainsi diminuer leur observance au traitement à la suite de son utilisation.

Comme pour les autres études, le CGMS a été utilisé adéquatement par les participants de notre étude, avec une bonne corrélation entre les glycémies capillaires et les glycémies enregistrées par l'appareil. La durée de l'enregistrement a été adéquate [42, 43, 47, 51]. Comme d'autres études, même si les HbA1c étaient de 7,5%, nous retrouvons aussi de longues périodes d'hyperglycémies et un haut pourcentage d'hypoglycémies nocturnes [57, 84-86]. Cette étude ne peut confirmer si ces hypoglycémies nocturnes étaient réelles ou non. Ces observations s'appliquent aux 2 volets de l'étude.

Dans le volet rétrospectif, il y avait une relation statistiquement significative entre les critères d'inclusion et l'HbA1c aux temps 0 et 3 mois ainsi qu'entre l'HbA1c à 6 mois et la présence de maladie vasculaire. Pour ce qui est des critères d'inclusion, cette relation est probablement réelle puisque par définition ceux qui avaient plus de 7,5% de l'HbA1c étaient recrutés dans ce même critère d'inclusion alors que les autres individus étaient recrutés selon des critères d'inclusion comportant des problèmes d'hypoglycémies. Les individus recrutés en fonction des critères d'inclusion autres que celui qui nécessitait une HbA1c supérieure à 7,5% avaient donc possiblement des HbA1c plus basses que les individus recrutés par le critère de HbA1c supérieure à 7,5%. Le fait que cette association se répète pour deux HbA1c rend ce résultat plus robuste. Cette valeur de 7,5% est arbitraire et discutable. Bien qu'elle ne représente pas le 7% officiel du seuil de contrôle adéquat, ce seuil a été désigné dans cette étude comme étant celui où une intervention énergétique est tentée en clinique pour améliorer le contrôle chez un individu

qui prend déjà 4 injections d'insuline par jour avec pour la plupart un diabète de type 1. Comme ce critère d'inclusion n'était pas obligatoire il influence probablement peu les résultats. Pour l'association avec la maladie vasculaire, il est possible que ce soit une association réelle puisque la maladie vasculaire est associée à un diabète de plus longue durée et que le contrôle se détériore avec le temps [2]. Cependant il est difficile d'expliquer pourquoi cette relation ne se répète pas à d'autres temps ou dans le volet randomisé ni pourquoi on ne retrouve pas d'association avec d'autres critères tels que la durée du diabète, la durée de l'insulinothérapie ou la présence d'autres complications. Ces associations ne sont pas retrouvées probablement par un manque de puissance pour mettre en évidence ces relations.

5.5. Points forts et points faibles

Les forces de l'étude sont qu'il y avait un volet randomisé chez des adultes et qu'il y a peu d'études semblables publiées. Le fait d'évaluer l'observance du suivi des recommandations, donnée importante pour bien déceler l'impact de l'appareil, est un autre point innovateur par rapport aux études retrouvées. Il est possible que si l'observance avait été supérieure il y aurait eu une plus grande différence dans les HbA1c. De plus si les résultats avaient été plus concluants la reproductibilité en pratique aurait été simple puisque cette étude reflétait la pratique courante. Le devis des 2 volets, en évitant des changements de type d'insulinothérapie, permettait de mieux cerner l'impact de l'utilisation du CGMS contrairement à d'autres études qui ont modifié le traitement avec des types d'insulinothérapie déjà prouvés plus efficaces que ceux employés avant l'utilisation du CGMS.

Les limites de l'étude consistent, comme on l'a mentionné, au faible effectif ce qui a pu contribuer au résultat neutre. Il peut s'agir d'une erreur de type 2 compte tenu de la faible puissance dans le volet randomisé. La puissance de l'étude est de environ 0,4 en considérant une différence de 0,5% de valeur de HbA1c significative. Cette valeur a été choisie car c'est la valeur minimale souvent acceptée pour considérer une médication efficace. En fait il aurait fallu 142 sujets dans chaque groupe pour pouvoir démontrer

une différence de HbA1c de 0,5% avec une erreur alpha de 0,05 et une puissance de 0,80. Les calculs ont été effectués avec une valeur de la déviation standard de 1,5. Cette valeur a été extrapolée du DCCT et du UKPDS qui était de 1,7 et 1,5 respectivement. Il n'était pas possible de recruter autant de personnes à l'intérieur de notre seule clinique et une association avec d'autres centres auraient été nécessaire. Pour le volet rétrospectif, la puissance est de 0,60. Le fait que les 2 volets de notre étude en soient arrivés aux mêmes résultats vient renforcer les résultats du volet randomisé qui avait un petit effectif. Il est vrai cependant que 43% des effectifs du volet rétrospectif étaient constitués des sujets du volet randomisé ce qui a pu contribuer à obtenir les mêmes résultats. Il se peut qu'il n'y avait réellement pas de différence.

Seulement 42% des gens approchés pour l'étude ont accepté d'y participer. Le fait que le médecin qui randomisait était le médecin traitant et le seul spécialiste de la région posait un problème d'éthique et a probablement nuit au recrutement. Compte tenu que cette étude se voulait aussi un reflet de la pratique courante, un CGMS n'a pas été répété quelques mois après cette étude. Un deuxième CGMS aurait permis de faire des comparaisons au niveau des excursions glycémiques, car même si l'HbA1c est demeurée la même cela ne signifie pas qu'il n'y ait eu aucune amélioration du contrôle glycémique. Il se peut qu'il y avait moins d'épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie tout en maintenant la même valeur de l'HbA1c. Le fait d'avoir inclus des individus présentant des hypoglycémies avec des valeurs d'HbA1c inférieures à 7% peut avoir neutralisé l'effet de l'amélioration des valeurs d'HbA1c des autres sujets. De plus un encadrement plus serré ou du personnel attiré à cette fonction aurait été nécessaire pour optimiser la disponibilité de toutes les données. Finalement l'analyse des résultats a trop tardé à la fin de l'étude car déjà des études sont publiées avec des appareils qui donnent accès aux glycémies en temps réel.

Bref, les causes possibles des résultats négatifs sont :

- La faible puissance de l'étude due au petit effectif
- L'utilisation pendant 3 jours seulement du CGMS
- Le paramètre utilisé de la valeur de l'HbA1c plutôt que des paramètres d'excursions glycémiques ou de durée en hypoglycémie ou en hyperglycémie
- L'inclusion de sujets avec des valeurs d' HbA1c déjà optimales
- L'ajustement du traitement suite aux résultats du CGMS peut avoir été sous-optimal
- La durée de l'étude possiblement courte pour des changements de comportement
- Le paramètre utilisé pour mesurer ces changements de comportement soit le questionnaire

Possible, nonobstant toute ces causes, que le CGMS utilisé pendant 3 jours n'entraîne pas de changements des paramètres étudiés dans cette étude pour des personnes diabétiques ayant comme traitement 4 injections d'insuline sous-cutanée par jour.

5.6. Implications cliniques

L'implication clinique de notre étude consiste principalement à l'observation de la faible observance des recommandations faites pour des changements de doses d'insuline ou d'habitude de vie ayant un impact sur le contrôle du diabète. Des techniques pour améliorer l'observance s'impose. De plus l'évaluation de la concordance entre des médecins différents pour ajuster les doses d'insuline serait non seulement intéressante mais pourrait mettre en relief différentes stratégies d'ajustement et améliorer l'efficacité des praticiens. Pour ce qui est de l'utilisation du CGMS une seule utilisation est probablement insuffisante pour améliorer le contrôle du diabète en ne modifiant que les doses d'insuline et non la thérapie. Son utilisation pour mettre en lumière des hypoglycémies nocturnes peut être utile, seulement si elle est accompagnée de glycémies capillaires nocturnes pour prouver qu'il y a bel et bien hypoglycémies

nocturnes et pour en faire à la suite pour s'assurer que les changements apportés ont corrigé cette situation qui comporte des risques importants. Dans cette étude cependant il n'y a pas eu d'augmentation des glycémies capillaires faites la nuit suite à la découverte des hypoglycémies nocturnes sauf pour un sujet. Les appareils qui donnent accès aux glycémies en temps réel sont beaucoup plus prometteurs pour modifier le contrôle du diabète.

En résumé les résultats de cette étude concordent avec les résultats d'autres études. En effet d'autres études avec utilisation unique du CGMS n'ont pas trouvé de différence dans les HbA1c suite à des modifications des doses d'insuline à l'aide des glycémies capillaires comparativement à l'aide des données du CGMS. Ce qui la diffère des autres études cependant c'est la non amélioration du contrôle du diabète dans les groupes par rapport au début de l'étude. Comme peu d'études avaient une moyenne de l'HbA1c comparable à notre étude, le contrôle de base est probablement un facteur important.

6. Conclusion

Cette étude n'a pu démontrer un impact clinique suite à l'utilisation du CGMS. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce résultat. La faible taille des effectifs peut avoir produit une erreur de type II et empêcher de discerner une différence entre les 2 groupes. Le contrôle relativement acceptable de ce groupe rendait plus difficile une diminution significative de l'HbA1c. Bien que le contrôle n'ait pas été amélioré, il se peut que les excursions glycémiques suite à l'utilisation du CGMS soient moindres par rapport au début de l'étude. L'observance des recommandations d'environ 50% peut aussi avoir eu un impact pour empêcher une amélioration du contrôle du diabète dans les différents groupes. Les modifications des doses d'insuline n'ont peut-être pas été optimales. L'utilisation pendant seulement trois jours est possiblement non représentative du profil à long terme et donc insuffisante pour assurer une amélioration du contrôle.

Il importe de développer des méthodes pour améliorer l'observance au traitement et il serait intéressant de voir si des médecins différents ont des stratégies différentes d'ajustement du traitement du diabète en fonction du profil glycémique. Enfin, les appareils qui mesurent les glycémies en temps réel seront possiblement plus efficaces pour améliorer le traitement du diabète.

7. Bibliographie

1. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 977-86.
2. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
3. Nathan, D.M., et al., *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2643-53.
4. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 1997. **20**(7): p. 1183-97.
5. Khaw, K.T., et al., *Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk).* Bmj, 2001. **322**(7277): p. 15-8.
6. Gaede, P., et al., *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med, 2003. **348**(5): p. 383-93.
7. Saaddine, J.B., et al., *Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002.* Ann Intern Med, 2006. **144**(7): p. 465-74.
8. Harris, S.B., et al., *Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study).* Diabetes Res Clin Pract, 2005. **70**(1): p. 90-7.
9. Wulffele, M.G., et al., *Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2002. **25**(12): p. 2133-40.
10. Hamilton, J., et al., *Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial.* Diabetes Care, 2003. **26**(1): p. 138-43.
11. Heller, S.R., S.A. Amiel, and P. Mansell, *Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group.* Diabetes Care, 1999. **22**(10): p. 1607-11.
12. Brunelle, B.L., et al., *Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Care, 1998. **21**(10): p. 1726-31.
13. Home, P.D., A. Lindholm, and A. Riis, *Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial.* Diabet Med, 2000. **17**(11): p. 762-70.
14. Anderson, J.H., Jr., et al., *Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group.* Arch Intern Med, 1997. **157**(11): p. 1249-55.
15. Raskin, P., et al., *A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes.* Diabetes Care, 2000. **23**(11): p. 1666-71.
16. Fulcher, G.R., R.E. Gilbert, and D.K. Yue, *Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy.* Intern Med J, 2005. **35**(9): p. 536-42.
17. Home, P., et al., *Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial.* Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1081-7.

18. Scholtz, H.E., et al., *Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique*. *Diabetologia*, 2005. **48**(10): p. 1988-95.
19. Heise, T., et al., *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes*. *Diabetes*, 2004. **53**(6): p. 1614-20.
20. Riddle, M.C., J. Rosenstock, and J. Gerich, *The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(11): p. 3080-6.
21. Rosenstock, J., et al., *Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(4): p. 631-6.
22. Raslova, K., et al., *Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004. **66**(2): p. 193-201.
23. Pickup, J., M. Mattock, and S. Kerry, *Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. *Bmj*, 2002. **324**(7339): p. 705.
24. Weissberg-Benchell, J., J. Antisdel-Lomaglio, and R. Seshadri, *Insulin pump therapy: a meta-analysis*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(4): p. 1079-87.
25. Renner, R., et al., *Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(5): p. 784-8.
26. association, c.d., *canadian diabetes association 2003 practice guidelines for the prevention and management of diabetes in canada*. *canadian journal of diabetes*, 2003. **27**(supplément 2).
27. *Standards of medical care in diabetes--2006*. *Diabetes Care*, 2006. **29 Suppl 1**: p. S4-42.
28. Karter, A.J., et al., *Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry*. *Am J Med*, 2001. **111**(1): p. 1-9.
29. Harris, M.I., *Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(6): p. 979-82.
30. Guerci, B., et al., *Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study*. *Diabetes Metab*, 2003. **29**(6): p. 587-94.
31. Sarol, J.N., Jr., et al., *Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004)*. *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**(2): p. 173-84.
32. Farmer, A., et al., *The DiGEM trial protocol--a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes [ISRCTN#7464659]*. *BMC Fam Pract*, 2005. **6**: p. 25.
33. Franciosi, M., et al., *The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(11): p. 1870-7.
34. Didjurgeit, U., et al., *A time-limited, problem-orientated psychotherapeutic intervention in Type 1 diabetic patients with complications: a randomized controlled trial*. *Diabet Med*, 2002. **19**(10): p. 814-21.
35. Ciechanowski, P.S., et al., *The patient-provider relationship: attachment theory and adherence to treatment in diabetes*. *Am J Psychiatry*, 2001. **158**(1): p. 29-35.

36. Raji, A., et al., *A randomized trial comparing intensive and passive education in patients with diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2002. **162**(11): p. 1301-4.
37. Gilden, J.L., et al., *Diabetes support groups improve health care of older diabetic patients*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(2): p. 147-50.
38. Polonsky, W.H., et al., *Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3048-53.
39. Jones, H., et al., *Changes in diabetes self-care behaviors make a difference in glycemic control: the Diabetes Stages of Change (DiSC) study*. Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 732-7.
40. Mastrototaro, J., *The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)*. J Pediatr Endocrinol Metab, 1999. **12 Suppl 3**: p. 751-8.
41. Wentholt, I.M., et al., *Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe*. Diabetologia, 2005. **48**(6): p. 1055-8.
42. Clarke, W.L., et al., *Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care, 1987. **10**(5): p. 622-8.
43. Kovatchev, B.P., et al., *Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data*. Diabetes Care, 2004. **27**(8): p. 1922-8.
44. Guerci, B., *[Asymptomatic glycemic instability: how to measure it and which clinical applications?]*. Diabetes Metab, 2003. **29**(2 Pt 1): p. 179-88.
45. *The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial*. Diabetes, 1995. **44**(8): p. 968-83.
46. Hirsch, I.B. and M. Brownlee, *Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?* J Diabetes Complications, 2005. **19**(3): p. 178-81.
47. Boyne, M.S., et al., *Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor*. Diabetes, 2003. **52**(11): p. 2790-4.
48. Steil, G.M., et al., *Determination of plasma glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous glucose sensor*. Diabetes Technol Ther, 2003. **5**(1): p. 27-31.
49. Monsod, T.P., et al., *Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia?* Diabetes Care, 2002. **25**(5): p. 889-93.
50. Gross, T.M. and J.J. Mastrototaro, *Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system*. Diabetes Technol Ther, 2000. **2 Suppl 1**: p. S19-26.
51. Gross, T.M., et al., *Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use*. Diabetes Technol Ther, 2000. **2**(1): p. 49-56.
52. Metzger, M., et al., *Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor*. Diabetes Care, 2002. **25**(7): p. 1185-91.
53. Mauras, N., et al., *Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study*. J Pediatr, 2004. **144**(6): p. 770-5.
54. *The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study*. Diabetes Technol Ther, 2003. **5**(5): p. 781-9.

55. Tansey, M.J., et al., *Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study*. *Diabetes Technol Ther*, 2005. **7**(1): p. 109-14.
56. Weinzimer, S.A., et al., *Analysis of continuous glucose monitoring data from non-diabetic and diabetic children: a tale of two algorithms*. *Diabetes Technol Ther*, 2003. **5**(3): p. 375-80.
57. Guerci, B., et al., *Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(3): p. 582-9.
58. Sachedina, N. and J.C. Pickup, *Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects*. *Diabet Med*, 2003. **20**(12): p. 1012-5.
59. Hoi-Hansen, T., U. Pedersen-Bjergaard, and B. Thorsteinsson, *Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life*. *Diabet Med*, 2005. **22**(7): p. 858-62.
60. Cheyne, E.H., D.A. Cavan, and D. Kerr, *Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers*. *Diabetes Technol Ther*, 2002. **4**(5): p. 607-13.
61. McGowan, K., W. Thomas, and A. Moran, *Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1499-503.
62. Djakoure-Platonoff, C., et al., *Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions*. *Diabetes Metab*, 2003. **29**(2 Pt 1): p. 159-62.
63. Wentholt, I.M., et al., *Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(12): p. 2871-6.
64. *Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(3): p. 722-6.
65. Chee, F., T. Fernando, and P.V. van Heerden, *Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time*. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2003. **7**(1): p. 43-53.
66. Javid, P.J., et al., *The first use of live continuous glucose monitoring in patients on extracorporeal life support*. *Diabetes Technol Ther*, 2005. **7**(3): p. 431-9.
67. Goldberg, P.A., et al., *Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit*. *Diabetes Technol Ther*, 2004. **6**(3): p. 339-47.
68. Vriesendorp, T.M., et al., *The use of two continuous glucose sensors during and after surgery*. *Diabetes Technol Ther*, 2005. **7**(2): p. 315-22.
69. Dobson, L., C.D. Sheldon, and A.T. Hattersley, *Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(6): p. 1940-1.
70. Nyback-Nakell, A., et al., *Accuracy of continuous nocturnal glucose screening after 48 and 72 hours in type 2 diabetes patients on combined oral and insulin therapy*. *Diabetes Metab*, 2004. **30**(6): p. 517-21.
71. Kerssen, A., H.W. de Valk, and G.H. Visser, *The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment*. *Diabetes Technol Ther*, 2004. **6**(5): p. 645-51.
72. Jeha, G.S., et al., *Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(12): p. 2881-6.

73. Sharp, P. and S. Rainbow, *Continuous glucose monitoring and haemoglobin A(1c)*. Ann Clin Biochem, 2002. **39**(Pt 5): p. 516-7.
74. Salardi, S., et al., *The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA(1c) in pediatric type 1 diabetic patients*. Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1840-4.
75. Fiallo-Scharer, R., *Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3387-91.
76. Boland, E., 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**(11): p. 1858-62.
77. Chen, R., et al., *Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **14**(4): p. 256-60.
78. Yogeve, Y., et al., *Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies--a pilot study*. Diabet Med, 2003. **20**(7): p. 558-62.
79. Kerssen, A., H.W. de Valk, and G.H. Visser, *Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System*. Bjog, 2004. **111**(9): p. 919-24.
80. Yogeve, Y., et al., *Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus*. Obstet Gynecol, 2003. **101**(4): p. 633-8.
81. Kaufman, F.R., et al., *A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects*. Diabetes Care, 2001. **24**(12): p. 2030-4.
82. Schaepelynck-Belicar, P., et al., *Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS)*. Diabetes Metab, 2003. **29**(6): p. 608-12.
83. Chico, A., et al., *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**(4): p. 1153-7.
84. Schiaffini, R., et al., *The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk*. Diabetes Metab Res Rev, 2002. **18**(4): p. 324-9.
85. Bode, B.W., et al., *Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study*. Diabetes Res Clin Pract, 1999. **46**(3): p. 183-90.
86. Ludvigsson, J. and R. Hanas, *Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. 933-8.
87. Tanenberg, R., et al., *Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(12): p. 1521-6.
88. Chase, H.P., et al., *Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes*. Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 222-6.
89. Bode, B., et al., *Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system*. Diabetes Technol Ther, 2004. **6**(2): p. 105-13.

90. Garg, S., et al., *Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial*. Diabetes Care, 2006. **29**(1): p. 44-50.
91. Garg, S.K., S. Schwartz, and S.V. Edelman, *Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 734-8.
92. Skyler, J.S., *The economic burden of diabetes and the benefits of improved glycemic control: the potential role of a continuous glucose monitoring system*. Diabetes Technol Ther, 2000. **2 Suppl 1**: p. S7-12.
93. Toeller, M., et al., *Repeatability of three-day dietary records in the EURODIAB IDDM Complications Study*. Eur J Clin Nutr, 1997. **51**(2): p. 74-80.
94. De Castro, J.M., *Methodology, correlational analysis, and interpretation of diet diary records of the food and fluid intake of free-living humans*. Appetite, 1994. **23**(2): p. 179-92.
95. Bingham, S.A., *Dietary assessments in the European prospective study of diet and cancer (EPIC)*. Eur J Cancer Prev, 1997. **6**(2): p. 118-24.
96. Martin, G.S., et al., *Relative validity of a diet history interview in an intervention trial manipulating dietary fat in the management of Type II diabetes mellitus*. Prev Med, 2003. **36**(4): p. 420-8.
97. Mela, D.J. and J.I. Aaron, *Honest but invalid: what subjects say about recording their food intake*. J Am Diet Assoc, 1997. **97**(7): p. 791-3.
98. Hood, K.K., et al., *The Blood Glucose Monitoring Communication questionnaire: an instrument to measure affect specific to blood glucose monitoring*. Diabetes Care, 2004. **27**(11): p. 2610-5.
99. Dunn, S.M., et al., *Development of the diabetes knowledge (DKN) scales: forms DKNA, DKNB, and DKNC*. Diabetes Care, 1984. **7**(1): p. 36-41.
100. Toobert, D., *assessing diabetes self-management: the summary of diabetes self-care activities questionnaire*. handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice 1994: p. 351-375.

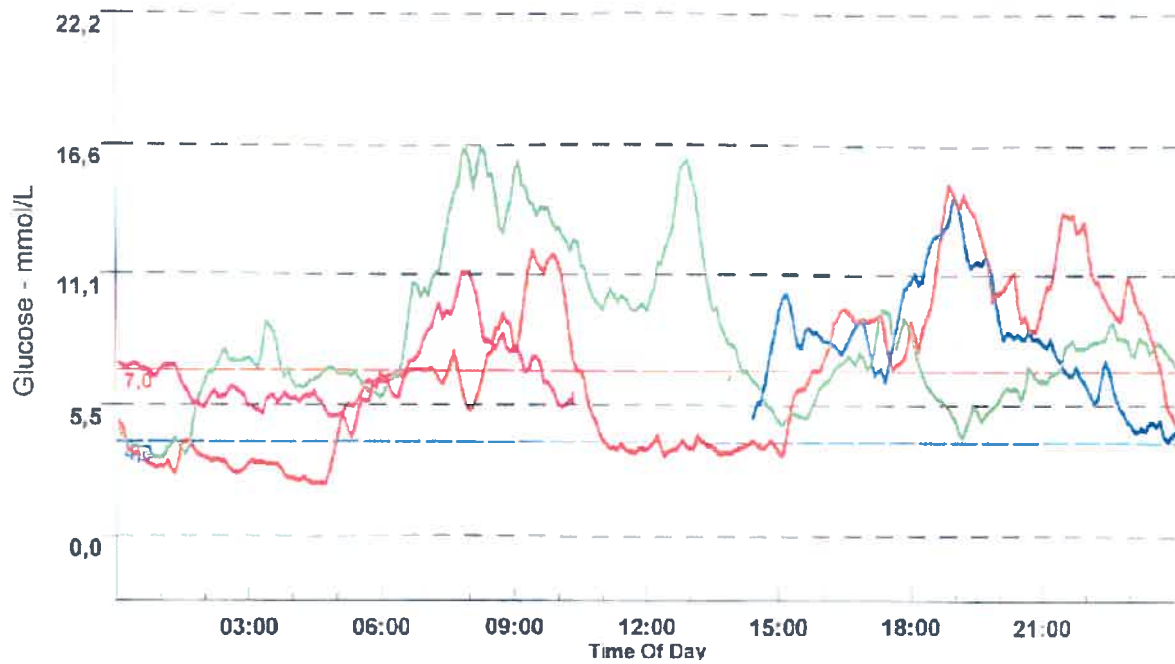
Annexe I



photo du CGMS [40]



photo du CGMS provenance : <http://www.minimed.com/products/cgms/>

Annexe 2

Exemple de profil glycémique obtenu pour une période de 3 jours

Annexe 3

Questionnaire

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce projet et de bien vouloir compléter ce questionnaire.

- 1) Combien faites-vous de glycémies capillaires par jour ou semaine?

- 2) Vous vous réveillez la nuit pour une raison autre que des symptômes possible d'hypoglycémie vous en profitez pour faire une glycémie capillaire :

A) toujours B) régulièrement C) rarement D) jamais

- 3) Vous réglez votre réveille-matin la nuit dans le but de faire une glycémie capillaire

A) 7/semaine B) 3-6/ semaine C) 1-2/ semaine D) 1-2/ mois E) jamais

- 4) Combien faites-vous de glycémies capillaires environ 2 heures après les repas par semaine?

- 5) Vous faites des glycémies capillaires le matin :

A) 7/semaine B) 3-6/ semaine C) 1-2/ semaine D) 1-2/ mois E) jamais

- 6) Vous faites des glycémies capillaires le midi :

A) 7/semaine B) 3-6/ semaine C) 1-2/ semaine D) 1-2/ mois E) jamais

7) Combien faites-vous des glycémies capillaires au dîner :

- A) 7/semaine B) 3-6/ semaine C) 1-2/ semaine D) 1-2/ mois E) jamais

8) Combien faites-vous des glycémies capillaires au coucher :

- A) 7/semaine B) 3-6/ semaine C) 1-2/ semaine D) 1-2/ mois E) jamais

9) Est-ce que votre médecin vous a déjà avisé de la possibilité de faire des hypoglycémies la nuit sans cependant percevoir ni faire de coma hypoglycémique?

- 1) oui _____ 2) non _____

10) Est-ce que votre médecin vous a déjà avisé de la possibilité que vos glycémies soient trop élevées après les repas mal réalisés pour la glycémie capillaire du repas suivant?

- 1) oui _____ 2) non _____

11) Combien faites-vous des glycémies capillaires principalement pour répondre aux attentes de :

- A) vous-même
 B) un membre de votre famille
 C) votre médecin
 D) un professionnel de la santé (diététiste, infirmière...)

12) Combien trouvez-vous important de faire des glycémies capillaires?

- A) très important
 B) important
 C) peu important
 D) pas important

13) Trouvez-vous important de faire des glycémies capillaires après les repas?

- A) Très important
- B) important
- C) Peu important
- D) pas du tout

14) Trouvez-vous important de faire des glycémies capillaires la nuit?

- A) Très important
- B) important
- C) peu important
- D) pas du tout

15) Quelle est la principale raison pour ne pas faire plus de test ?

- A) trop coûteux
- B) pas le temps
- C) trop douloureux
- D) Si je vais bien pas besoin de test
- E) vous êtes capable de savoir si votre glycémie est adéquate sans test
- F) autre : _____

16) Avez –vous déjà participé à un programme d’enseignement sur le diabète?

1) oui _____ 2) non _____

Si oui : S’agissait-il de : A) un programme individuel

B) un programme de groupe durée de 4 jours à hôpital

C) un programme de groupe durée de 4 jours CLSC

D) un programme de groupe durée 1 jour/ semaine sur 4 à 5 semaines

17) votre scolarité : _____ ans