

Université de Montréal

Évaluation d'un prototype de détecteur de glucose dans le tissu interstitiel sans aiguille,
le PGS (Photonic Glucose Sensor)

Par

Lorena Lourdes Iglesias Rodriguez

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

en vue de l'obtention du grade de M. Sc.

Maitrise en Sciences Biomédicales option Recherche clinique

Juillet 2011

© Lorena Lourdes Iglesias Rodriguez, 2011

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Évaluation d'un prototype de détecteur de glucose dans le tissu interstitiel sans aiguille,
le PGS (Photonic Glucose Sensor)

Présenté par :

Lorena Lourdes Iglesias Rodriguez

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jean-Pierre Hallé

Président-rapporteur

Dr Jean-Louis Chiasson

Directeur de recherche

Dre Sophie Bernard

Membre du jury

Résumé

Objectif : Déterminer la fiabilité et la précision d'un prototype d'appareil non invasif de mesure de glucose dans le tissu interstitiel, le PGS (Photonic Glucose Sensor), en utilisant des clamps glycémiques multi-étagés.

Méthodes : Le PGS a été évalué chez 13 sujets avec diabète de type 1. Deux PGS étaient testés par sujet, un sur chacun des triceps, pour évaluer la sensibilité, la spécificité, la reproductibilité et la précision comparativement à la technique de référence (le Beckman[®]). Chaque sujet était soumis à un clamp de glucose multi-étagé de 8 heures aux concentrations de 3, 5, 8 et 12 mmol/L, de 2 heures chacun.

Résultats : La corrélation entre le PGS et le Beckman[®] était de 0,70. Pour la détection des hypoglycémies, la sensibilité était de 63,4%, la spécificité de 91,6%, la valeur prédictive positive (VPP) 71,8% et la valeur prédictive négative (VPN) 88,2%. Pour la détection de l'hyperglycémie, la sensibilité était de 64,7% et la spécificité de 92%, la VPP 70,8% et la VPN : 89,7%. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) démontrait une précision de 0,86 pour l'hypoglycémie et de 0,87 pour l'hyperglycémie. La reproductibilité selon la « Clark Error Grid » était de 88% (A+B).

Conclusion : La performance du PGS était comparable, sinon meilleure que les autres appareils sur le marché (Freestyle[®] Navigator, Medtronic Guardian[®] RT, Dexcom[®] STS-7) avec l'avantage qu'il n'y a pas d'aiguille. Il s'agit donc d'un appareil avec beaucoup de potentiel comme outil pour faciliter le monitoring au cours du traitement intensif du diabète.

Mot clés : Diabète, diabète de type 1, PGS (Photonic Glucose Sensor), mesure continue de glucose, courbe ROC, « Clark Error Grid ».

Abstract

Objective: To determine the reliability and precision of a prototype of a non-invasive device for continuous measurement of interstitial glucose, the PGS (Photonic Glucose Sensor), using multi-level glycaemic clamp.

Methods: The PGS was evaluated in 13 subjects with type 1 diabetes. Two PGS were tested with each subject, one on each triceps, to evaluate the sensitivity, specificity, reproducibility and accuracy compared to the reference technique, the glucose analyzer Beckman[®]. Each subject was submitted to a multi-level 8 hour glucose clamp at 3, 5, 8 and 12 mmol / L, 2 hours each.

Results: The correlation between the PGS and the Beckman[®] was 0.70. For the detection of hypoglycaemia, the sensitivity was 63.4%, the specificity 91.6%, the positive predictive value (PPV) 71.8% and the negative predictive value (NPV) 88.2%. For the detection of hyperglycaemia, the sensitivity was 64.7% the specificity 92%, the PPV 70.8% and the NPV: 89.7%. The ROC (Receiver Operating Characteristics) curve showed an accuracy of 0.86 and 0.87 for hypoglycaemia and hyperglycaemia respectively. Reproducibility according to the Clark Error Grid was 88% in the A and B zone.

Conclusion: The performance of the PGS was comparable or better than other continuous glucose monitoring devices on the market (Freestyle[®] Navigator, Medtronic Guardian[®] RT, Dexcom[®] STS-7) with the advantage that it has no needle. It is therefore an interesting device and hopefully, which could facilitate the monitoring in the intensive treatment of diabetes.

Key words: Diabetes, type 1 diabetes, PGS (Photonic Glucose Sensor), ROC curve, Clark Error Grid, continuous glucose monitoring, CGMS.

Table des matières

CHAPITRE 1 LE DIABÈTE	1
1.1 DÉFINITION	1
1.2 CLASSIFICATION DU DIABÈTE	1
1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE.....	1
CHAPITRE 2 LE DIABÈTE DE TYPE 1	5
2.1 ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 1.....	5
2.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 1.....	10
2.3 MÉCANISME D’ACTION DE L’INSULINE ET SES ACTIONS BIOLOGIQUES.....	13
2.4 PATHOGÉNÈSE DU DIABÈTE DE TYPE 1.....	16
2.4.1 FACTEURS GÉNÉTIQUES.....	18
2.4.2 FACTEURS AUTO-IMMUNS	19
2.4.3 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	20
CHAPITRE 3 DIAGNOSTIC DU DIABÈTE.....	22
3.1. HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE DE 1.....	23
CHAPITRE 4 COMPLICATIONS	24
4.1 COMPLICATIONS AIGUËS	24
4.1.1 ACIDOCÉTOSE ET L’ÉTAT HYPEROSMOLAIRE	24
4.1.2 HYPOGLYCÉMIE	25
4.2 COMPLICATIONS CHRONIQUES.....	27
4.2.1. RÉTINOPATHIE	31
4.2.2 NEUROPATHIE.....	32
4.2.3. NÉPHROPATHIE	33
4.2.4. CARDIOVASCULAIRE.....	34
CHAPITRE 5 L’INSULINE	36
5.1 DESCRIPTION DES INSULINES	36
5.1.1 DIFFÉRENTS ANALOGUES DE L’ INSULINE [15] (TABLEAU IV).....	36
5.1.2. LES INSULINES À ACTION PROLONGÉE	37
CHAPITRE 6 TRAITEMENT.....	39

6.1. L'INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE	40
CHAPITRE 7 APPAREILS POUR LA MESURE DU GLUCOSE INTERSTITIELLE EN CONTINU.....	41
7.1. LE FREESTYLE NAVIGATOR®	42
7.2 LE DEXCOM STS® -7	43
7.3. LE GUARDIAN RT®	44
7.4 LE PARADIGM RT®	44
7.5. LE PGS.....	45
CHAPITRE 8 RATIONNELLE.....	48
CHAPITRE 9 HYPOTHÈSES.....	50
CHAPITRE 11 MÉTHODOLOGIE	52
11.1. SUJETS	52
11.2. CRITÈRES D'INCLUSION	52
11.3. CRITÈRES D'EXCLUSION	52
11.4. PROTOCOLE.....	53
12.1 LES SUJETS.....	58
12.2. LES APPAREILS.....	60
12.3. LES MESURES DE GLUCOSE	61
12.4. LA CORRÉLATION.....	62
12.5 HYPOGLYCÉMIE [< 3.9 MMOL/L (< 70 MG/DL)].....	66
12.5.1 LA SENSIBILITÉ DU PGS	68
12.5.2 LA SPÉCIFICITÉ DU PGS.....	68
12.5.3 LA SENSIBILITÉ D'ACCU-CHEK®	69
12.5.4 LA SPÉCIFICITÉ DE L'APPAREIL ACCU-CHEK®	70
12.5.5 COURBE ROC	71
12.6 NORMOGLYCÉMIE DU PGS ET BECKMAN®.....	72
12.6.1 LA SENSIBILITÉ DU PGS	74
12.6.2 LA SPÉCIFICITÉ DE L'APPAREIL PGS.....	74
12.6.3 LA SENSIBILITÉ DE L'ACCU-CHEK®	75
12.6.4 LA SPÉCIFICITÉ DE L' ACCU-CHEK®	75

12.7 HYPERGLYCÉMIE (> 10 MMOL/L)	76
12.7.1 LA SENSIBILITÉ DU PGS	78
12.7.2 LA SPÉCIFICITÉ DU PGS.....	78
12.7.3 LA SENSIBILITÉ DE L'ACCU-CHEK®	79
12.7.4 LA SPÉCIFICITÉ DE L'ACCU-CHEK®	80
12.7.5 COURBES ROC.....	81
12.8 CLARK ERROR GRID	83
CHAPITRE 13 DISCUSSION	86
CONCLUSION	93
ÉTUDES FUTURES.....	95
BIBLIOGRAPHIE	96

Liste des tableaux

Tableau I Incidence du diabète de type 1 selon le groupe ethnique.....	7
Tableau II. Incidence et prévalence estimée du diabète de type 1. Amérique du Nord.....	8
Tableau III. Critères de diagnostic du diabète.	22
Tableau IV. Types d'insulines approuvées pour usage au Canada.	38
Tableau V. Caractéristiques générales des sujets.....	59
Tableau VI. Résultats de laboratoire (moyenne \pm ET)	59
Tableau VII. Les appareils PGS.....	60
Tableau VIII. Comparaison des différences de moyennes pour le PGS et autres CGMS ..	65
Tableau IX. Hypoglycémie : PGS versus Beckman [®]	67
Tableau X. Hypoglycémie : Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	68
Tableau XI. Hypoglycémie : performance du PGS versus Beckman [®]	69
Tableau XII. Hypoglycémie : performance d'Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	70
Tableau XIII. Normoglycémie : PGS versus Beckman [®]	73
Tableau XIV. Normoglycémie : Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	74
Tableau XV. Normoglycémie : performance du PGS versus Beckman [®]	75
Tableau XVI. Normoglycémie :performance d'Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	76
Tableau XVII. Hyperglycémie : PGS versus Beckman [®]	77
Tableau XVIII. Hyperglycémie : Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	78
Tableau XIX. Hyperglycémie : performance du PGS versus Beckman [®]	79
Tableau XX. Hyperglycémie : performance de l'Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	81
Tableau XXI. Taux des alertes vraies d'hypoglycémie du PGS comparé avec autres CGMS..	88

Liste des figures

Figure 1. Prévalence estimée du diabète (20-79ans) dans le monde.....	4
Figure 2. Incidence du diabète de type 1.....	6
Figure 3: Incidence du diabète de type de 1 dans le monde.....	9
Figure 4 : Structure de l'insuline.....	10
Figure 5 : Changements des cellules beta dans le temps.	13
Figure 6 : Sécrétion et action de l'insuline.....	14
Figure 7: Physiologie de l'insuline et du glucagon.....	16
Figure 8 : Histoire naturelle du développement du diabète de type 1.....	17
Figure 9 : Pathogénie de l'acidocétose diabétique.....	25
Figure 10 : Complications chroniques du diabète.....	28
Figure 11 : Physiopathologie des complications chroniques.	30
Figure 12: Prévalence des complications chroniques du diabète.....	35
Figure 13: Mécanisme de mesure du glucose dans le tissu interstitiel par le PGS.....	47
Figure 14: Profil 1 du clamp multi-étagé.....	54
Figure 15 : Profil 2 du clamp multi-étagé.....	55
Figure 16: Les PGS placés sur les bras.	56
Figure 17 : Moyennes générales des clamps de glycémie mesurée par le PGS, le Beckman [®] et l'Accu-Chek [®]	61
Figure 18: Corrélation entre le PGS et le Beckman [®]	63
Figure 19 : Corrélation entre l'Accu-Chek [®] et le Beckman [®]	64
Figure 20. Graphique de Bland-Altman.....	66
Figure 21 : Courbe ROC pour l'hypoglycémie : PGS versus Beckman [®]	71
Figure 22 : Courbe ROC pour l'hypoglycémie : l'Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	72
Figure 23: Courbe ROC pour l'hyperglycémie : PGS versus Beckman [®]	82
Figure 24: Courbe ROC pour l'hyperglycémie : Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	83
Figure 25: Analyse du Clark Error Grid pour le PGS versus Beckman [®]	84

Figure 26: Analyse du Clark Error Grid pour l'Accu-Chek [®] versus Beckman [®]	85
Figure 27: Comparaison de la performance dans la détection de l'hypoglycémie du PGS versus le Freestyle Navigator [®]	89

Liste des sigles et abréviations

AGE :	Avanced Glycation Endproduit
Anti-GAD :	Anticorps antiglutamate décarboxylase
BCG :	Vaccin Bacille Calmette-Guerin
CGMS :	Continuous glucose monitoring system
CRCHUM :	Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CT:	Cholestérol total
DAG:	Diacylglycérol
DAISY :	Diabetes Autoimmunity Study in the Young
DAM:	Différence absolue des médianes
DARM:	Différence absolue relative des médianes
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial
EDIC:	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ET:	Écart-type
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FID:	Fédération internationale du diabète
FN:	Faux négatif
FP:	Faux positif
GLUT4 :	Glucose transporter type 4
Hb :	Hémoglobine
HbA1C :	Hémoglobine glycosylée ou glyquée

HDL:	High density lipoprotein
HLA:	Human Leucocyte Antigen
ICA:	Islet cell cytoplasmic autoantibodies
IA-2A:	Insulinoma-associated-2 autoantibodies
IAA:	Insulin autoantibodies
IECA:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMC:	Indice de masse corporelle
IRS1:	Insulin Receptor Substrate-1
JDRF:	Juvenile Diabetes Research Foundation
K:	Potassium
LADA:	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
mmol/L:	Millimoles par litre
mg/dl :	Milligramme par décilitre
Na :	Sodium
NADPH :	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NOD:	Non Obese Diabetic
PGS:	Photonic Glucose Sensor
PKC:	Protéine kinase C
ROC:	Receiver Operating Characteristics
TG:	Triglycérides
UDP:	Uridine diphosphate
UKPDS:	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL:	Very-low-density lipoprotein

VN:	Vrai négatif
VP:	Vrai positif
VPN:	Valeur prédictive négative
VPP:	Valeur prédictive positive

Remerciements

Je tiens à remercier et à témoigner ma gratitude à mon directeur pour m'avoir guidée et pour avoir mis à ma disposition ses connaissances, son encouragement, sa patience à l'aboutissement de ce mémoire, et surtout son encouragement, ses conseils pendant les temps les plus difficile de ma vie.

Je ne pourrais passer sous silence, le support de mes enfants, Josué qui a été mon pilier, Paolo avec sa patience : grâce à eux j'étais capable de continuer.

Ma mère et ma tante Melis, qui malgré la distance m'ont encouragé. Leur soutien inconditionnel a été précieux.

Mon époux qui a mis tous ses efforts pour m'aider à bien finir ce travail.

Mon frère, et la petite amie de mon fils : Raisso, ma cousine Elsy, mes amies Lupita et Carolina ont été un support au long de ce chemin.

L'équipe de recherche de Dr Chiasson, Suzanne, Susanne et Hélène qui ont été toujours là pour m'aider.

Eli Lilly pour la bourse d'étudiant gradué qui m'a permis de faire ma maîtrise.

Cybiocare pour la subvention de recherche qui m'a fourni l'occasion de travailler avec le PGS.

Chapitre 1

Le Diabète

1.1 Définition

Le diabète est caractérisé par une altération métabolique qui se manifeste par l'hyperglycémie. Cette altération est due à une réduction de la sécrétion de l'insuline, à une baisse de l'action de l'insuline ou à ces deux anomalies. Ces altérations métaboliques sont associées à une diminution de l'utilisation du glucose et/ou une augmentation de la production hépatique de glucose ayant comme conséquence une hyperglycémie [1] [2]. Ces altérations métaboliques sont impliquées à différents degrés dans les différents types de diabètes, qui peuvent survenir chez des sujets génétiquement prédisposés et qui sont souvent déclenchés par des facteurs environnementaux et/ou de style de vie.

1.2 Classification du diabète

Le diabète se classifie en :

1. Diabète de type 1.
2. Diabète de type 2.
3. Diabète gestationnel.
4. Autres types spécifiques : représentant des conditions plus rares incluant des maladies monogéniques ou associées à d'autres maladies ou à certaines drogues [1].

Cette étude concerne spécifiquement le diabète de type 1, qui sera développé ultérieurement.

1.3 Épidémiologie du diabète

Le diabète est une maladie chronique fréquente qui s'accroît à une allure épidémique dans le monde entier. En effet, en 1985 on comptait environ 30 millions de personnes

avec un diagnostic de diabète. En 2000, la prévalence était à 150 millions et on estime que pour 2025, ce chiffre augmentera à 300 millions globalement [1] [2]. Le centre de prévention et contrôle des maladies aux États-Unis a estimé que pour l'année 2007, 7,8% (23,6 millions) de la population américaine avait le diabète. La prévalence du diabète augmente de façon proportionnelle avec l'âge : les études épidémiologiques démontrent que 0,2% de la population en dessous de 20 ans est atteinte de diabète, 10,7% des adultes de plus de 20 ans et 32,1% de ceux de plus de 60 ans [3]. Les statistiques au Canada sont tout aussi alarmantes. Selon l'agence de la santé publique du Canada, il y avait 1,9 millions de sujets diabétiques connus en 2005-2006, soit 1 canadien sur 17, ou plus spécifiquement 5,5% de la population[1] [4] [5]. Il est estimé que ce chiffre augmentera à 2,4 millions en 2016 [1]. Au Québec, le nombre de personnes atteintes du diabète se chiffre aux environs de 550 000. De ce nombre, près de 50% ont dépassé la quarantaine et 10% de cette population diabétique présente un diabète de type 1. Le Québec suit donc la même tendance que partout ailleurs dans le monde; cette population diabétique va doubler d'ici à l'année 2025 [6] .

Au Québec la prévalence du diabète diffère d'une région à l'autre. Selon les données de 2006-2007 du programme québécois de surveillance du diabète, la prévalence moyenne ajustée de la province est de 7,1% chez les personnes de 20 ans et plus. Voici la liste des régions selon la prévalence par ordre décroissant [7]:

- Nord du Québec chez les Eeyou Istchée où la prévalence dans la population de 20 ans et plus était de 23,9% en 2006 [7]
- La Côte-Nord (8,7%)
- Gaspésie-Îles de la Madeleine (8,0%)
- Lanaudière (7,6%)
- Île de Montréal (7,5%)
- Laval (7,3%)
- Abitibi-Témiscaminque (7,2%)

- Montérégie (7,2%)
- Laurentides (7,0%)
- Mauricie et Centre du Québec (6,8%)
- Chaudière Appalaches (6,5%)
- Capitale Nationale (6,4%)
- Saguenay Lac Saint-Jean (6,4%)
- Estrie (6,2%)
- Bas Saint-Laurent (5,9%)

Selon les nouvelles données publiées par la Fédération internationale du diabète (FID) [2] [8], les pays de l'Amérique du Nord et des Caraïbes ont la plus forte prévalence de diabète comparativement aux différentes régions du monde dans la population âgée de 20 à 79 ans. On compte un total de 37 millions d'adultes atteints de diabète en Amérique du Nord, dont 26,8 millions aux États-Unis, 6,8 millions au Mexique et 2,9 millions au Canada. Il est postulé que des changements de mode et de style de vie seraient responsables de cette situation. La région ayant la plus faible prévalence est l'Afrique (3,8 %) [8] (**Figure 1**).

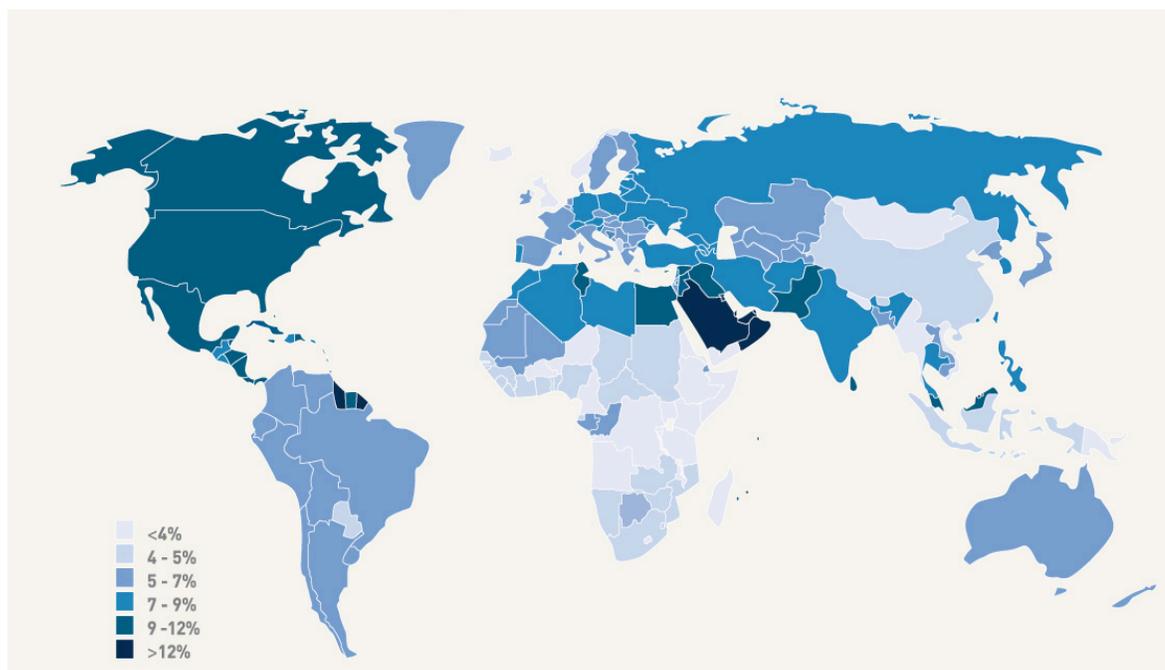


Figure 1. Prévalence estimée du diabète (20-79ans) dans le monde.

Adapté de l'Atlas de la FID. www.idf.org. Accédé le 12 juillet 2010

Chapitre 2

Le diabète de type 1

2.1 Épidémiologie du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie chronique avec une prévalence élevée dans l'enfance et l'adolescence. Il y a environ 1,4 millions de sujets diabétiques type 1 aux États-Unis et de 10 à 20 millions dans le monde entier. En Amérique du nord la prévalence estimée est de 15/100 000 dans la population de moins de 15 ans [9] [10]. Aux États-Unis 30 000 nouveaux cas de diabète de type 1 se déclarent chaque année [11]. L'incidence du diabète de type 1 varie selon le sexe, l'ethnicité, la géographie, l'âge et la période de l'année (**Figure 2**). Elle est en croissance dans le monde entier. Pour l'année 2010, l'incidence a été calculée à 50/100 000 de population par an en Finlande, comparée à 30/100 000 de population par an pour les autres pays [11], l'incidence en Chine est de 0,1/100 000 par année.

Dans les pays à risque élevé comme en Finlande, la maladie prédomine chez le sexe masculin, alors que dans les pays à risque bas, tel que le Japon ou chez les Afro-américains, les femmes sont les plus affectées [11]. En plus, il est estimé que l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 5 ans doublera d'ici 2020, chez les deux sexes. Il est fort probable que des facteurs environnementaux soient en cause.

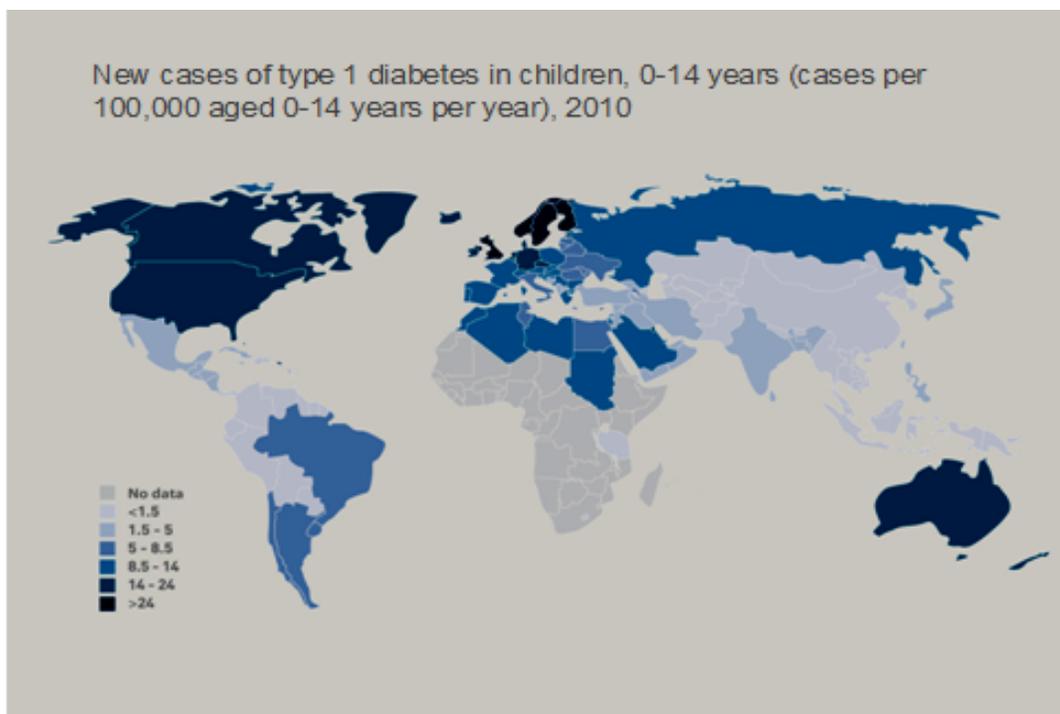


Figure 2. Incidence du diabète de type 1.

Adapté de l'Atlas de FID. www.idf.org. Accédé février 2011

L'incidence du diabète de type 1 varie également selon l'ethnicité. Aux États-Unis les blancs non hispaniques sont 1,5 fois plus susceptibles de développer la maladie que les hispaniques ou les Afro-américains [11]. L'incidence chez les sujets blancs non-hispaniques était de 23,6/100 000 [12]. Le risque de développer le diabète de type 1 chez les enfants de descendance française au Canada (Montréal) (**Tableau I**) est moins élevé que les enfants d'autres origines, principalement britanniques et autres nations européennes [11].

Tableau I Incidence du diabète de type 1 selon le groupe ethnique

Location	Years of study	Incidence 100 000 per year	95% Confidence interval
Colorado	1978–1983		
White		16.4	15.0–17.8
Hispanic		9.7	7.4–12.4
Montreal, Canada	1971–1985		
French		8.2	7.5–8.9
British		15.3	12.8–17.8
Italian		10.7	7.5–13.9
Jewish		17.2	10.4–24.0
Philadelphia, PA, USA	1985–1989		
White		13.3	11.0–16.1
African American		11.0	8.8–13.6
Hispanic		15.2	8.8–24.3
San Diego, CA, USA	1978–1980		
White		13.8	9.8–18.9
African American		3.3	0.4–11.9
Oriental		6.4	1.3–18.7
Hispanic		4.1	1.3–9.6

Adapté de : Defronzo, R.A. et coll. International Textbook of Diabetes Mellitus, 3ème édition, Volume 1, 2004, pages 15-20 [11]

On trouve également une variation de l'incidence du diabète de type 1 selon les pays et même à l'intérieur des pays, pouvant varier de 0,1/100 000 par année en Chine (1990-1994) et au Venezuela (1992) jusqu'à 36,8/100 000 par année en Sardaigne (1990-1994) ou 36,5/100 000 par an en Finlande (1990-1994). Au Canada, l'Île du Prince Édouard (1990-1993) et Edmonton (1990-1995) ont le plus haut taux d'incidence se situant respectivement à 24,4/100 000 et 25,7/100 000 par année. Pour la période de 1971-1985, à Montréal, chez les enfants de 0-14 ans, l'incidence était de 10,1/100 000. De plus, le plus bas taux d'incidence observé au Canada se trouvait à Toronto, pour la période de 1976-1978 (chez les enfants de moins de 19 ans) se situant à 9/100 000 [9] [10].

Tableau II. Incidence et prévalence estimée du diabète de type 1. Amérique du Nord

Country	Study, year(s), reference	Age (years)	Adjusted incidence (per 100 000) ^a			Estimated prevalence (per 10 000)
			Male	Female	Both (95% CI)	
North America						
Canada	Montreal, 1971-83 (15)	≤ 14	9.0	9.1	9.0 (7.7-10.6)	6.4
	Prince Edw. Isl., 1990-93 (13)	≤ 14	28.0	20.8	24.5 (16.38-35.15)	
	Alberta, 1990-94 (13)	≤ 14	23.4	24.7	24.0 (20.6-27.8)	
	Manitoba, 1985-93 (17)	≤ 14			20.4 (16.2-24.5) ^b	
	Manitoba, 1991-93 (13)	≤ 14	21.4	20.7	21.1 (17.1-25.9)	
Mexico	Veracruz, 1990-93 (13)	≤ 14			1.5 (0.7-2.9)	0.3
United States	Allegheny, PA, 1990-94 (13)	≤ 14	19.1	16.4	17.8 (15.5-20.3)	8.3
	Jefferson, AL, 1990-94 (13)	≤ 14	14.6	15.4	15.0 (12.2-18.2)	
	Chicago, IL, 1990-94 (13)	≤ 14	10.2	13.3	11.7 (10.5-13.1)	

Adapté de Barcelo, Alberto, Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas, Pan american journal of public health, vol. 10 No. 5, Washington, Nov. 2001. [10]

Une compilation de données récoltées à partir de 100 études récentes, menées dans 50 pays, démontre que le plus faible taux d'incidence ajustée pour l'âge (chez la population de 0-14 ans) était en Asie, aux Caraïbes et en Amérique latine (0,1 – 3,5 / 100 000 par année). Par contre, le taux d'incidence le plus élevé était dans les pays nordiques (la Finlande, le Canada), de même qu'au Portugal et en Sardaigne (21,2 – 36,8 / 100 000 par année)[13] [14]. L'incidence chez la population blanche non hispanique aux États-Unis varie entre 11,7 -16,4 / 100 000 par année [12] [14] . (**Tableau II et Figure 3**).

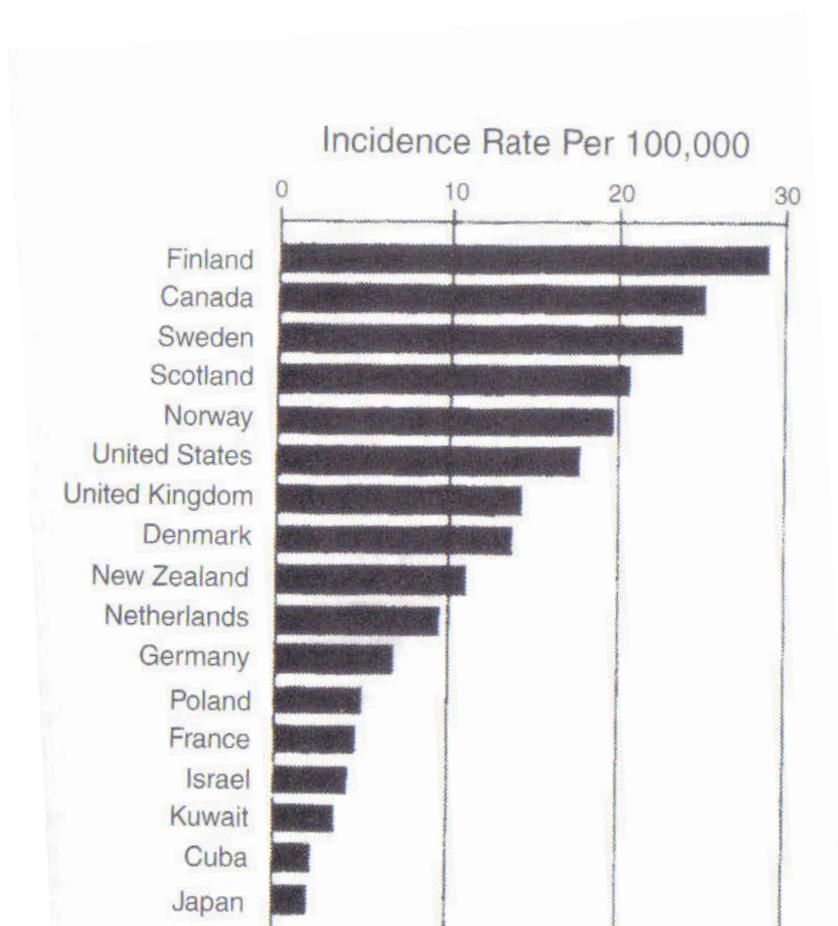


Figure 3: Incidence du diabète de type de 1 dans le monde.

Adapté de Joslin's Diabetes Mellitus, 14^e Édition 2005, pages 341-346.

Une croissance aussi rapide du diabète de type 1 et de type 2 fait de la maladie un problème majeur de santé publique et il devient urgent de développer des stratégies de prévention du diabète, ainsi que de ses complications, par un meilleur contrôle de la glycémie.

2.2 Physiopathologie du diabète de type 1

Le pancréas est une glande à sécrétions mixtes et, par conséquent, possède une double fonction: une fonction endocrine qui se caractérise par une sécrétion interne d'hormones qui sont déversées dans la circulation et une fonction exocrine qui verse son contenu d'enzymes dans le tube digestif, contribuant ainsi à la dégradation de protéines, des graisses, de nucléases et des hydrate de carbones.

Les hormones libérées par la fonction endocrine du pancréas sont l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique; seuls l'insuline et le glucagon jouent un rôle majeur dans le métabolisme glucidique.

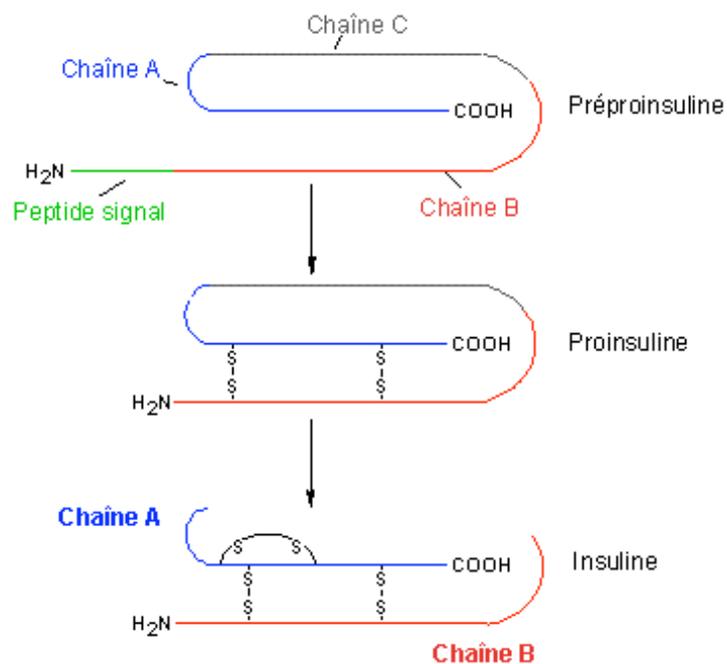


Figure 4 : Structure de l'insuline

Adapté de: Ingrid Franchon et coll. **Biologie et Physiopathologie humaines. 2008, page 1.**

L'insuline est une protéine constituée de deux chaînes d'acides aminées, la chaîne A et la chaîne B unies par 2 ponts disulfuriques (**Figure 4**).

La fonction endocrine est exercée par les îlots de Langerhans. Ces derniers sont composés de différents types de cellules.

La cellule **bêta** représente environ 80% de toutes les cellules faisant partie des îlots de Langerhans. La cellule bêta est responsable de la production d'insuline qui se fait en plusieurs étapes. La première étape est la synthèse de la proinsuline. La proinsuline est une molécule formée d'une longue chaîne de 81 acides aminés et constitue le précurseur de l'insuline. Dans les cellules β , la proinsuline est transformée sous l'action des endopeptidases en une molécule d'insuline constituée de deux chaînes contenant 51 acides aminés, la chaîne A et la chaîne B reliées par 2 ponts sulfuriques, et une molécule appelée le peptide C (peptide connecteur) de 30 acides aminés (**Figure 4**). L'insuline et le peptide C sont libérés dans la circulation de façon équimolaire.

Les **cellules alpha** représentent environ 20% de l'ensemble des cellules à l'intérieur des îlots et se trouvent, de façon prédominante, à la périphérie des îlots de Langerhans et sécrètent le glucagon. Le glucagon est responsable du maintien de la glycémie et de la prévention de l'hypoglycémie. L'exercice, l'ingestion de protéines et l'hypoglycémie stimulent la sécrétion du glucagon, qui stimule parallèlement la production de glucose par le foie à travers le processus de glycogénolyse et de néoglucogenèse. L'ingestion de glucides et l'hyperglycémie inhibent la sécrétion du glucagon.

Les **cellules delta** représentent une faible proportion des cellules des îlots de Langerhans. Elles sécrètent la somatostatine qui peut inhiber la libération d'insuline et de glucagon. Cependant, son rôle physiologique est peu connu [11].

Le polypeptide pancréatique humain est un polypeptide linéaire de 36 acides aminés qui est sécrété par les **cellules F** des îlots. Il est étroitement apparenté à deux autres polypeptides de 36 aminés : le polypeptide YY (PYY) qui est présent dans l'intestin et pourrait être une hormone digestive, et le neuropeptide Y, retrouvé dans le cerveau et

dans le système nerveux autonome. Le polypeptide pancréatique peut être mesuré dans le sang périphérique par radio-immunoétalonnage. Chez l'humain, le polypeptide pancréatique ralentit l'absorption des aliments et il pourrait ainsi atténuer les fluctuations de l'absorption. Son rôle physiologique exact demeure toutefois obscur [15]

Le peptide C n'a pas de fonction connue. Cependant, il circule dans le sang plus longtemps que l'insuline et peut servir de marqueur quantitatif de la sécrétion d'insuline par les cellules β .

L'insuline synthétisée est stockée dans le cytoplasme même des cellules β à l'intérieur de granules dites sécrétoires, qui sont prêtes à libérer l'insuline dans la circulation en réponse aux stimuli provoqués par l'augmentation de la glycémie. Un pancréas normal peut synthétiser et libérer environ 40 à 50 unités d'insuline par jour. Par contre, plusieurs centaines d'unités d'insuline sont stockées et donc disponibles pour être secrétées au moment où l'organisme en a besoin.

Le maintien d'une masse de cellules β appropriée dépend de la néogenèse à partir des cellules souches, de la prolifération des cellules existantes et de l'apoptose ou de la destruction des cellules β . L'équilibre entre ces processus est régulé par des interactions complexes de métabolites, d'hormones et de facteurs de croissance. En conditions normales, il existe un équilibre entre les besoins en insuline et la fonction des cellules β . Celle-ci ne consiste pas seulement à réguler l'utilisation des aliments ingérés, mais en plus, elle doit s'adapter aux changements chroniques des besoins en insuline comme dans la grossesse et l'obésité, qui sont des situations de résistance à l'insuline, où le nombre de cellules β doit s'ajuster [11]. Ces changements hypothétiques de la cellule β en conditions physiologiques et dans le cas de diabète sont illustrés dans la figure 5.

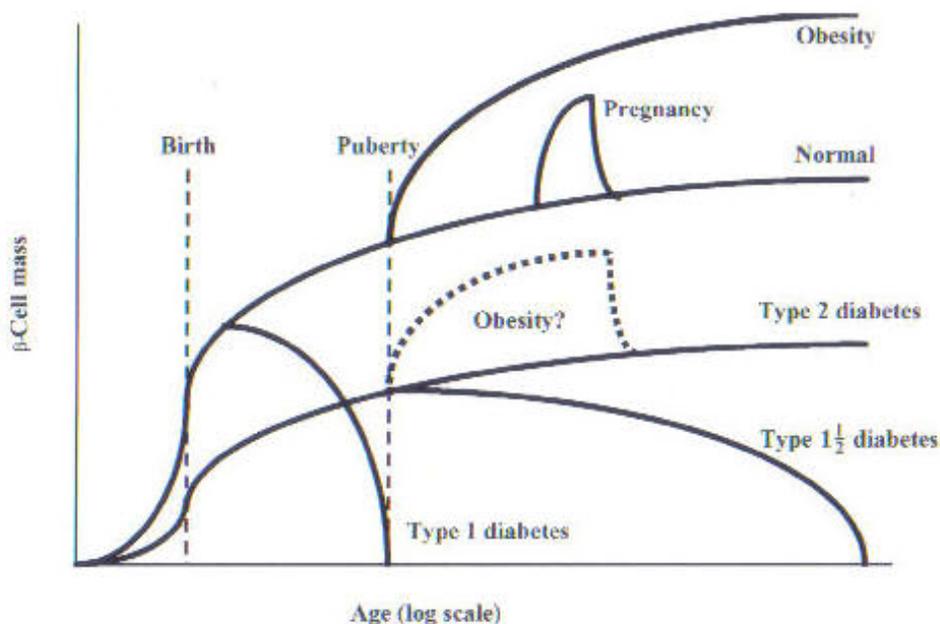


Figure 5 : Changements des cellules beta dans le temps.

Adapté de DeFronzo, *International Textbook of Diabetes mellitus*, third édition, volume 1, 2004, pages 59-73.

2.3 Mécanisme d'action de l'insuline et ses actions biologiques

Près de 50% de l'insuline libérée dans la circulation est dégradée et éliminée par le foie. La partie restante rentre dans la circulation systémique et se lie dans les sites cibles à ses récepteurs. Ces derniers appartiennent à la classe des récepteurs de tyrosine kinase liés à la membrane cellulaire (**Figure 6**). Une fois liée à son récepteur, l'insuline stimule l'activité de la tyrosine kinase intrinsèque. Ceci mène à l'autophosphorylation du récepteur et à un recrutement de molécules de signalisation intracellulaire comme les substrats des récepteurs de l'insuline [tel que l'IRS1 (insulin receptor substrate-1)].

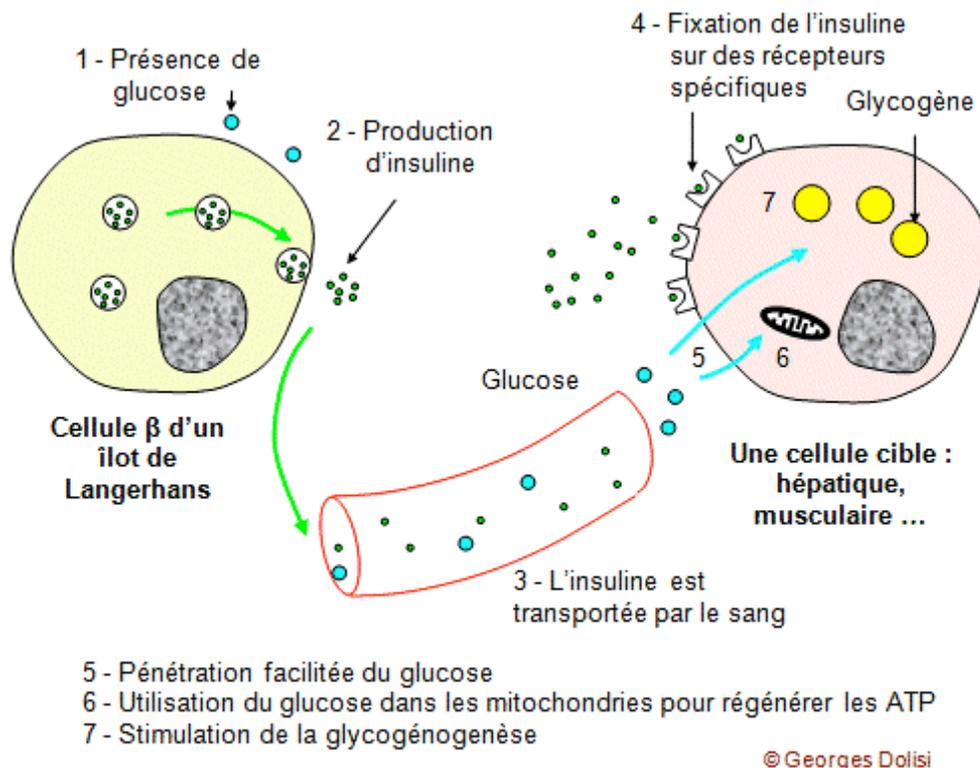


Figure 6 : Sécrétion et action de l'insuline

Ces protéines adaptatrices déclenchent une cascade complexe de réactions de phosphorylation et de déphosphorylation, entraînant des effets métaboliques et mitogéniques généralisés. L'activation du phosphatidylinositol-3-kinase (PI-3 kinase) produira une stimulation de la voie de translocation des transporteurs de glucose du cytoplasme à la membrane cellulaire, action qui est importante pour la captation du glucose par le muscle squelettique et le tissu adipeux. En conséquence, la synthèse de glycogène, la synthèse des protéines, la lipogenèse et la régulation de différents gènes seront induites par l'activation de récepteurs de l'insuline et de ses voies de signalisation. Le complexe récepteur ligand finalise son statut actif à travers la déphosphorylation du récepteur et une internalisation des complexes avec dégradation ultérieure de l'insuline et le recyclage du récepteur [16].

L'homéostasie du glucose reflète un équilibre précis entre la production hépatique du glucose et l'utilisation périphérique. Si l'insuline se révèle être le régulateur le plus important de l'équilibre métabolique, néanmoins, la contribution des autres facteurs, tels que les neurones, les signaux métaboliques et les hormones comme le glucagon, se traduisent par un contrôle intégré de l'approvisionnement et de l'utilisation du glucose dans différentes situations physiologiques. Lors d'un jeûne par exemple, il y a une baisse des taux d'insuline et une augmentation du glucagon et des catécholamines. Ces modifications hormonales vont entraîner d'abord une glycogénolyse hépatique puis une stimulation de la néoglucogenèse hépatique et rénale pour maintenir un approvisionnement de glucose (**Figure 7**). Par ailleurs, une charge de glucose observée lors d'un repas provoque une augmentation de l'insuline et une diminution du glucagon. Ces réponses hormonales vont augmenter l'utilisation du glucose par les tissus périphériques et donc minimiser l'augmentation de la glycémie postprandiale et éviter l'hypoglycémie postprandiale tardive.

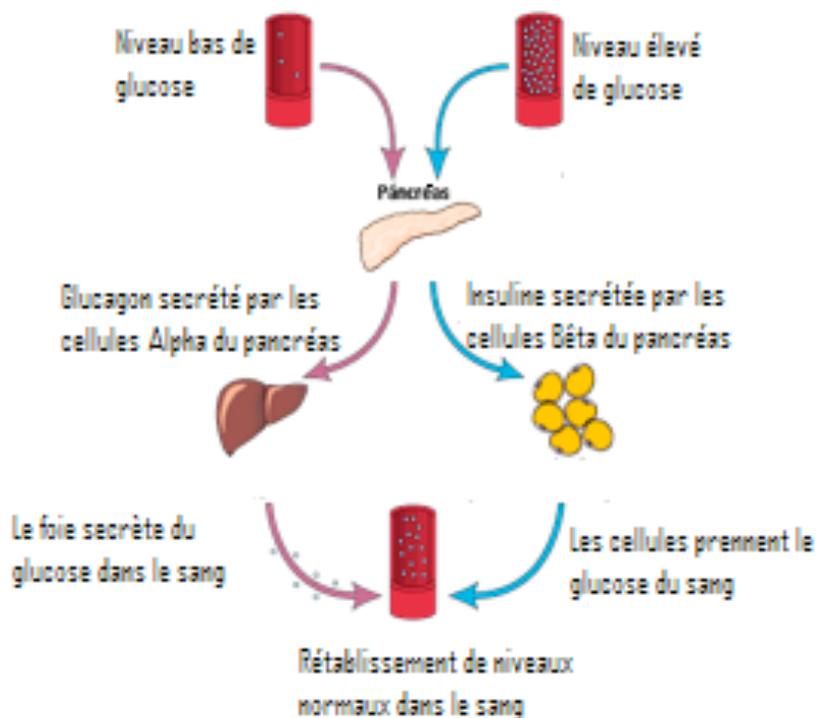


Figure 7: Physiologie de l'insuline et du glucagon.

Adapté de : http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/diabetes/images/fig_7.gif Consulté le 23 juin 2010.

Il est fondamental de souligner que le diabète de type 1 est le résultat de la destruction de cellules β du pancréas. Cette destruction est due à des altérations immunologiques causées par des facteurs environnementaux chez les individus génétiquement prédisposés [1, 17] [18] .

2.4 Pathogénèse du diabète de type 1

Le développement du diabète de type 1 est le résultat de l'interaction synergique de différents facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques, dont

l'aboutissement est la destruction des cellules β pancréatiques. Les sujets génétiquement à risque auront une quantité normale de cellules β au départ. Suite à l'intervention de facteurs environnementaux encore mal connus (infectieux par exemple), il y aura développement d'anticorps contre les cellules β qui seront graduellement détruites. La vitesse de destruction des cellules β varie selon les sujets, et la progression vers le diabète sera plus rapide chez certains et plus lente chez d'autres. En générale, le diabète clinique apparaît lorsque 80% ou plus des cellules β auront été détruites [18](**Figure 8**).

Toute situation qui augmente la résistance à l'insuline, telle une infection ou la puberté, peut être un facteur déclenchant du diabète clinique. L'apparition clinique du diabète de type 1 est souvent suivie d'une période d'accalmie où les besoins d'insuline diminuent et parfois l'insuline peut être cessée temporairement; il s'agit de la période dite « de lune de miel ». Cette période est caractérisée par un regain temporaire de la sécrétion d'insuline à partir des cellules β résiduelles qui vont éventuellement être détruites par le processus auto-immun et aboutir à une déficience complète et la reprise des injections d'insuline.

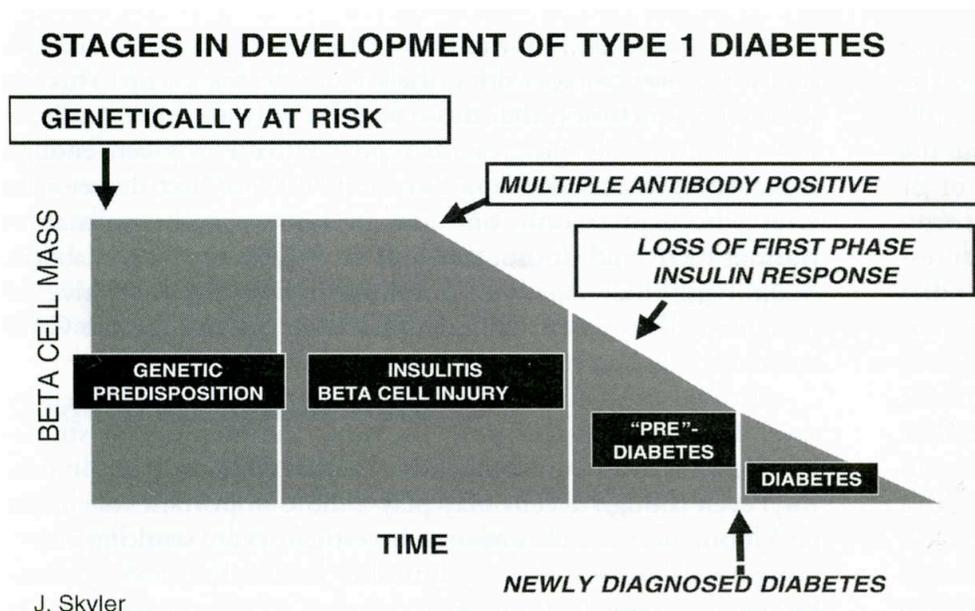


Figure 8 : Histoire naturelle du développement du diabète de type 1.

Adapté de Derek LeRoith, *Diabetes Mellitus:*

A fundamental and Clinical Text, 3th Edition, p. 471 -481. 2004.

2.4.1 Facteurs génétiques

De multiples gènes sont impliqués dans le développement du diabète de type 1. Toutefois, il y a une concordance de seulement 30 à 70% entre jumeaux identiques pour le diabète de type 1; ces données suggèrent que des facteurs additionnels sont nécessaires pour le développement du diabète.

La susceptibilité génétique du diabète de type 1 est principalement située dans la région HLA (antigène des leucocytes humains) sur le chromosome 6. Les polymorphismes dans cette région HLA expliquent de 40 à 50% du risque génétique de développer le diabète de type 1. Plusieurs gènes dans cette région modifient les molécules MHC de classe II, lesquelles ont des antigènes de cellules T auxiliaires, et sont donc impliquées dans l'initiation de la réponse auto-immune. La capacité des molécules MHC de classe II à présenter l'antigène dépend de la composition en acide-aminés de leurs sites de fixation antigénique. La substitution des acides-aminés peut influencer la spécificité de la réponse immune en altérant l'affinité de liaison de différents antigènes des molécules de classe II.

Une grande proportion de sujets atteints de diabète de type 1 possèdent les haplotypes HLA-DR3 et /ou HLA-DR4. Les loci HLA-DQA1, -DQB1, et -DRB1 en particulier apparaissent comme les facteurs génétiques les plus importants dans la susceptibilité du diabète de type 1. Les HLA-DR3, en lien instable avec DQβ1*0602 et le HLA-DR4/DQβ1*0302, sont les allèles qui confèrent le risque le plus élevé, alors que les allèles HLA-DR2/DQβ1*0602 servent de gènes protecteurs [18, 19] [20] [16] .

Environ 80 % des personnes atteintes de diabète de type 1 ont le phénotype HLA spécifique associé aux anticorps détectables contre le cytoplasme des îlots de Langerhans et les anticorps contre la membrane cellulaire[19]. Toutefois, plusieurs sujets qui ont les haplotypes avec une prédisposition ne vont pas développer la maladie, tandis que certains qui n'ont pas cette prédisposition le développent.

2.4.2 Facteurs auto-immuns

L'auto-immunité est un processus par lequel le système immunitaire s'attaque aux tissus normaux au lieu de protéger ces tissus contre les agents pathogènes et les tumeurs. Donc, l'auto-immunité est un échec dans la discrimination de ses propres tissus. Les facteurs qui déclenchent l'auto-immunité sont encore mal connus. La tolérance ou la reconnaissance de ses propres tissus est assurée par plusieurs mécanismes de sécurité à deux niveaux, au niveau du thymus et au niveau de la périphérie. L'auto-immunité se développe lorsqu'il y a un échec à établir cette tolérance ou lorsqu'il y a une perte de cette tolérance. Si cet échec est central, au niveau du thymus, les auto-antigènes séquestrés ou altérés peuvent quitter le thymus et déclencher une réponse auto-immune en périphérie. Si l'échec est en périphérie, les cellules T périphériques ne reconnaissent pas les auto-antigènes déclenchant une réponse auto-immune[20].

Le développement de l'auto-immunité contre les îlots de Langerhans résulte probablement d'un double échec de la tolérance centrale et périphérique. Il est possible qu'un facteur environnemental tel qu'une infection virale par exemple, puisse altérer l'intégrité des cellules β provoquant un nouvel antigène non reconnu par le système immunitaire et déclencher ainsi une réaction auto-immune.

La première évidence que le diabète de type 1 était une maladie auto-immune fut la découverte d'auto-anticorps contre les cellules β . De nos jours, on peut mesurer des auto-anticorps contre les cellules β chez plus de 90% des diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqués. Les ICA (islet cell cytoplasmic autoantibodies) et les anti-GAD (glutamic acid decarboxylase autoantibodies) [19] sont les plus fréquents, pouvant être mesurés chez 70% à 80% des patients nouvellement diagnostiqués. Les IA-2A (insulinoma-associated-2 autoantibodies) et les IAA (insulin autoantibodies) sont moins fréquents avec une prévalence d'environ 60% à 50% respectivement. Ces auto-anticorps peuvent être découverts plusieurs années avant le développement du diabète. Bien que la présence d'un seul auto-anticorps ait une valeur prédictive faible, la présence de deux ou plus dénote un risque élevé de développer le diabète[20].

2.4.3 Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux potentiels pouvant causer le diabète de type 1 ont été rapportés, mais peu ont été confirmés. Parmi les facteurs environnementaux déclenchant les plus populaires, mentionnons les infections (particulièrement les virus), la vaccination et les facteurs nutritionnels.

Parmi les infections virales qui peuvent initier l'auto-immunité et potentiellement précipiter le diabète, les plus étudiées sont la rubéole congénitale, les oreillons, la rougeole, la varicelle, le virus Cocksakie et le virus ECHO-4. Ces infections ont été associées avec le développement d'anticorps contre les îlots de Langerhans. Parmi ces infections, seule la rubéole congénitale a été clairement associée avec le développement du diabète de type 1 ainsi que d'autres maladies auto-immunes, particulièrement les maladies thyroïdiennes auto-immunes. Toutefois, la présence d'anticorps anti-îlots ne prouve pas une relation de cause à effet. Il est donc essentiel que ces observations soient confirmées par d'autres études.

Le rôle de la vaccination est encore moins probant. Il a été bien démontré chez la souris NOD [16], un modèle de diabète auto-immun. Dans ce modèle, il a été observé que l'administration de l'adjuvant de Freund prévenait le diabète de même que le BCG. Toutefois, des essais chez l'homme avec le BCG n'ont pas pu démontrer d'effet protecteur sur la sécrétion du C-peptide après le diagnostic du diabète. Des études ont même suggéré que la vaccination traditionnelle pouvait peut-être augmenter le risque de diabète chez l'enfant. Toutefois, l'étude prospective de Denver, DAISY, n'a pas pu démontrer cette relation entre la vaccination et le développement du diabète de type 1[21]. Dans le même modèle animal NOD, la modification de la diète peut modifier le développement du diabète. Chez l'homme, il a été proposé que l'allaitement maternel pouvait diminuer l'incidence du diabète de type 1[21]. L'hypothèse que le lait de vache pouvait déclencher une réaction auto-immune et le développement du diabète demeure controversée. Il était proposé que l'homologie entre l'albumine sérique bovine et l'auto-antigène pancréatique ICA69 puisse déclencher une stimulation du système immunitaire

[22]. Les études ont donné des résultats variés et contradictoires. L'étude DAISY n'a pas pu confirmer cette association entre le lait de vache et le développement du diabète. Parmi les autres facteurs diététiques potentiels, retenons les composés nitrosourées qui ont été suggérés, mais dont le rôle est encore moins évident [23].

Chapitre 3

Diagnostic du diabète

Bien qu'il existe des critères spécifiques pour le diagnostic du diabète [1], le diagnostic du diabète de type 1, de façon générale, ne pose pas de problème (**Tableau III**).

Tableau III. Critères de diagnostic du diabète.

Diagnostic du diabète

<p>Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L</p> <p>À jeun = aucun apport calorique depuis au moins 8 heures, ou</p>
<p>Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L plus les symptômes de diabète</p> <p>Aléatoire = à tout moment de la journée, sans égard au moment du dernier repas</p> <p>Symptômes de diabète classique + polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée, ou</p>
<p>Glycémies deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L</p> <p>En l'absence d'hyperglycémie non équivoque accompagnée d'une décompensation métabolique aiguë, une autre épreuve de glycémie doit être faite au laboratoire un autre jour. Toutefois, quand il se peut qu'une personne soit atteinte de diabète de type 1, pour prévenir une détérioration rapide, il ne faut pas attendre le résultat du test de confirmation pour amorcer le traitement.</p>

Adapté du Guide Canadiens du diabète 2008 [1]

Il existe différentes circonstances de diagnostic pour le diabète de type 1.

Le plus souvent, le patient présente le **syndrome cardinal**, une forme classique du diabète de type 1 qui est associée à une polyurie et une polydipsie (deux classiques signes d'hyperglycémie), mais aussi à la polyphagie, avec amaigrissement rapide et à

une cétonurie franche, deux signes d'insulinopénie [1] [17] [24]. Dans les cas plus extrême, ils peuvent se présenter en acidocétose, une complication aiguë d'un diabète décompensé. Dans la majorité de cas, le début est rapide, souvent en quelques semaines.

Il existe aussi le diabète de type 1 à début lent ou LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). Souvent diagnostiqué comme diabète de type 2 à cause de son apparition graduelle, il se distingue par un poids souvent normal et par la présence de marqueurs immunogénétiques spécifiques du diabète de type 1 [25]. Selon les données de l'UKPDS, 10% des diabétiques type 2 seraient en fait des diabétiques de type 1 lent, en fonction de l'existence d'anticorps anti-glutamate décarboxylase (anti-GAD). La présentation clinique du LADA est moins sévère que dans les cas classiques de diabètes de type 1, et les agents hypoglycémiant oraux donnent habituellement de bons résultats cliniques dans les premières années d'évolution. Éventuellement, ces patients deviendront insulinodépendants.

3.1. Histoire naturelle du diabète de type de 1

Le diabète de type 1 se développe chez des sujets génétiquement prédisposés. Les cellules bêta du pancréas sont altérées par des facteurs extérieurs pendant la phase pré-diabétique qui peut durer plusieurs années. Progressivement et discrètement, la sécrétion de l'insuline diminue et conduit à une baisse de la tolérance au glucose, et finalement le diabète de type 1 se développe soit subitement déclenché par certains facteurs externes, ou soit progressivement par la réduction graduelle du nombre de cellules bêta en dessous du seuil critique de 20%. Cette réduction amène à l'apparition de l'hyperglycémie qui établit le diagnostic de diabète. Le traitement et le contrôle de l'hyperglycémie demeure un défi majeur pour les patients souffrant d'un diabète de type 1, ainsi que pour leur famille, leur médecin et l'équipe soignante. Un mauvais contrôle peut être associé à des complications aiguës et des complications chroniques, d'où l'importance d'un traitement intensif.

Chapitre 4 Complications

4.1 Complications Aiguës

4.1.1 Acidocétose et l'état hyperosmolaire

L'acidocétose et l'état hyperosmolaire sont des complications aiguës du diabète. L'acidocétose est plus fréquente dans le diabète de type 1 alors que l'état hyperosmolaire est plus fréquent dans le diabète de type 2 [17] [24]. Toutefois, les deux complications sont souvent associées. L'acidocétose et l'état hyperosmolaire sont des complications sérieuses du diabète décompensé et demeurent associés à une mortalité accrue. Les deux complications résultent d'une déficience en insuline. L'acidocétose résulte d'une déficience en insuline associée à un excès des hormones contra-régulatrices comme le glucagon, les catécholamines, le cortisol et l'hormone de croissance. La déficience en insuline et l'excès de glucagon sont nécessaires pour le développement de l'acidocétose (**Figure 9**). Cette baisse du ratio insuline-glucagon favorise la lipolyse et la conversion des acides gras en corps cétonique et leur accumulation peut conduire à l'acidose métabolique. Ce ratio insuline-glucagon favorise également l'augmentation de la production de glucose hépatique (gluconéogenèses et glycogénolyse) et une baisse de l'utilisation de glucose en périphérie avec, comme conséquence, une hyperglycémie [24] [11] [26]. L'hyperglycémie et l'hyper-cétonémie vont induire une diurèse osmotique qui va conduire à la déshydratation. Le diagnostic d'acidocétose est confirmé par un pH et des bicarbonates abaissés, et le diagnostic d'un état hyperosmolaire est confirmé par une osmolalité augmentée [26]. L'incidence de l'acidocétose est entre 4,6 et 8/1000 personnes par année parmi les sujets atteints de diabète de type 1. Au Canada, nous pouvons prévoir qu'entre 5000 et 10 000 personnes seront admises à l'hôpital chaque année pour acidocétose. La mortalité estimée d'acidocétose est entre 4% et 10% [26].

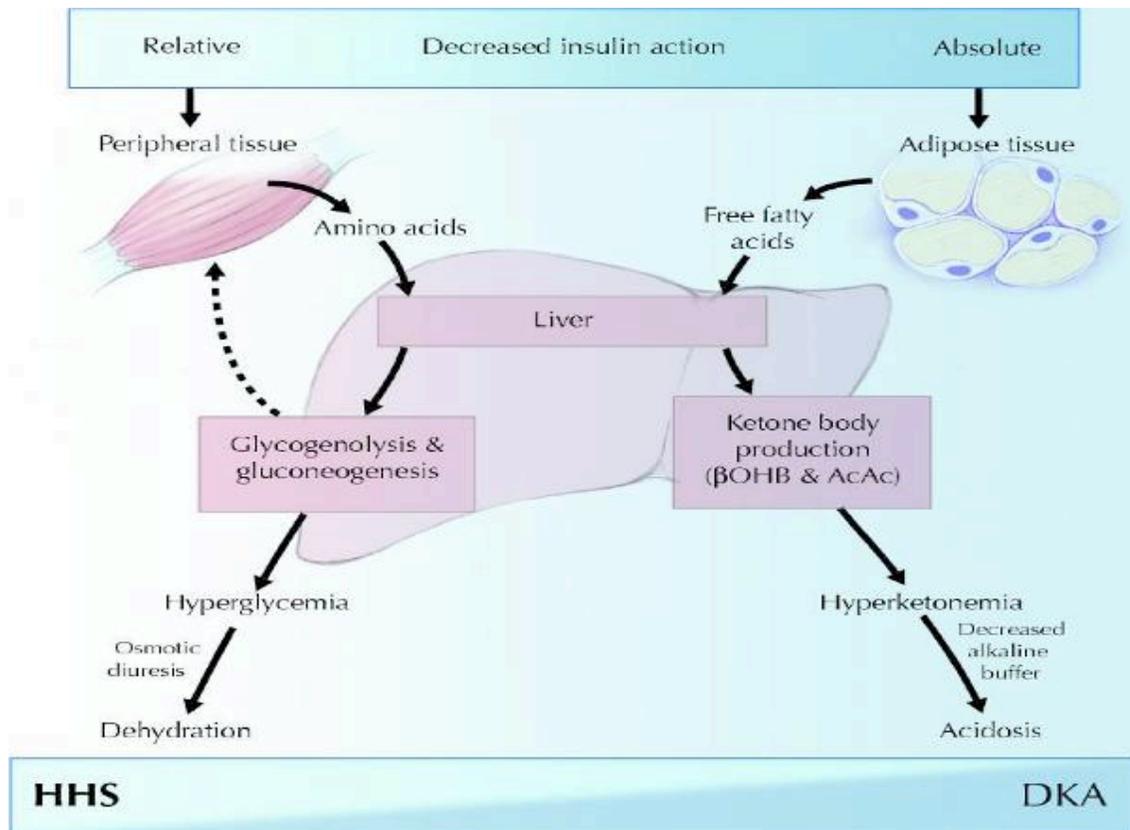


Figure 9 : Pathogénie de l'acidocétose diabétique.

Adapté de Chiasson. JL et al. Diagnostic and treatment of diabetic ketoacidoses and the hyperglycemic hyperosmolar state. [26]

4.1.2 Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication reliée à un excès d'insuline. Le seuil de la glycémie proposé pour définir l'hypoglycémie chez les patients qui reçoivent de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline est une glycémie < 4 mmol/L [1]. L'hypoglycémie se caractérise habituellement par la présence de symptômes du système nerveux autonome tel que des tremblements, des palpitations, de la diaphorèse, de l'anxiété, de la faim, des nausées, des picotements, et/ou des symptômes neuroglycopéniques tel que des troubles de l'attention, de la confusion, de la faiblesse, de la somnolence, des troubles visuels, des troubles de l'élocution, des maux de tête, de

l'étourdissement, pouvant aller jusqu'à la perte de conscience avec ou sans convulsion. L'administration de glucides par voie orale ou par voie intraveineuse soulage les symptômes [1] [11].

Le risque d'hypoglycémie est donc une barrière majeure à l'atteinte des objectifs glycémiques chez les patients avec diabète de type 1. Si le risque d'hypoglycémie est élevé, les cibles glycémiques doivent être ajustées individuellement. D'où l'importance de prévenir, de détecter et de traiter les hypoglycémies reliées à l'insulinothérapie. La classification de la gravité de l'hypoglycémie est en fonction des manifestations cliniques:

- **Légère:** Présence de symptômes adrénergiques, mais la personne est en mesure de se traiter elle-même.
- **Modérée:** Présence de symptômes adrénergiques et neuroglycopéniques. La personne est toutefois en mesure de se traiter elle-même.
- **Grave ou sévère:** La personne a besoin d'aide d'une tierce personne et risque de perdre connaissance. La glycémie est habituellement inférieure à 2,8 mmol/L. Une hypoglycémie sévère peut entraîner une confusion, un coma et/ou des convulsions; du point de vue social et émotionnel, les conséquences d'une hypoglycémie sévère sont désastreuses et peuvent rendre les patients réticents à intensifier leur traitement [1] [18] [11].

Les principaux facteurs de risque d'hypoglycémie grave ou sévère chez les patients atteints de diabète de type 1 sont les suivants:

- Épisodes antérieurs d'hypoglycémie grave
- Taux actuel d'HbA1c faible (< 6,0 %)
- Non perception de l'hypoglycémie
- Diabète de longue durée
- Neuropathie du système nerveux autonome
- Faible niveau économique
- Adolescence

- Âge préscolaire (enfants incapables de percevoir et/ou de traiter seuls l'hypoglycémie légère)

À long terme, des hypoglycémies graves à répétition peuvent entraîner un léger déficit intellectuel et des séquelles neurologiques permanents[17] [27] [28].

En moyenne les personnes diabétiques insulino-traitées, en particulier les diabétiques type 1, ont une hypoglycémie tous les 15 jours, et souffriront d'une hypoglycémie grave une fois par an. En plus, 30% souffre d'hypoglycémie nocturne et le tiers des décès reliés au diabète sont secondaires à des complications aiguës incluant l'hypoglycémie[29] [30].

4.2 Complications chroniques

Les complications chroniques (**Figure 10**) du diabète de type 1 et de type 2 sont la résultante de l'hyperglycémie qui caractérise le diabète mal contrôlé. À long terme, il peut en résulter des complications microvasculaires spécifiques au diabète, soit la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et la neuropathie diabétique, de même que des complications macrovasculaires non-spécifiques au diabète, soit l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires [31] (**Figure 12**).

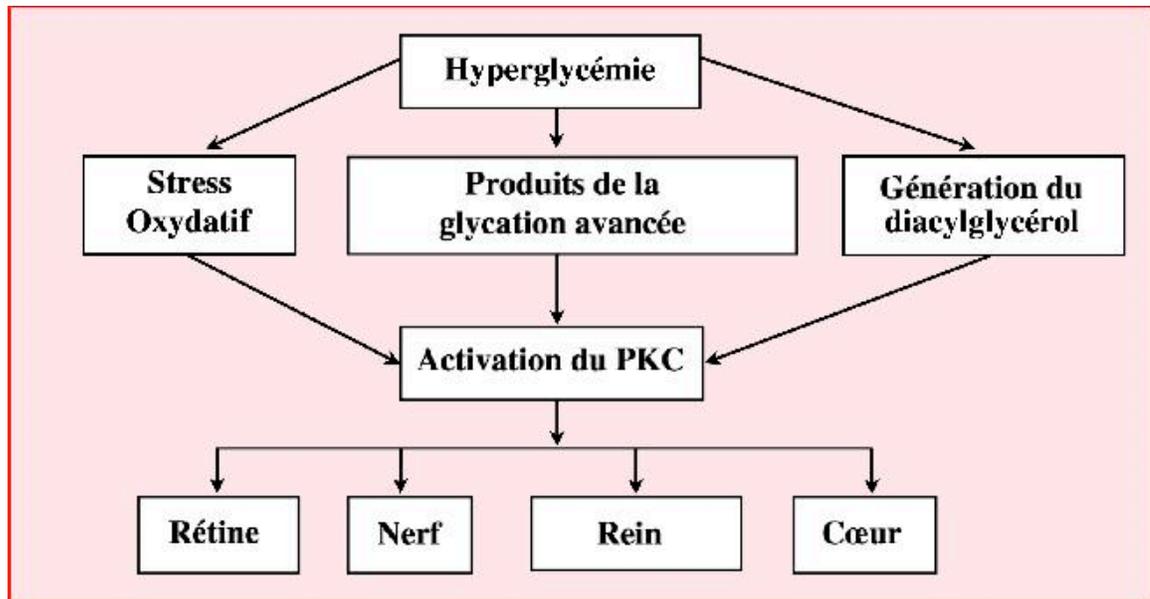


Figure 10 : Complications chroniques du diabète

[32]

Ces complications sont le résultat de l'hyperglycémie chronique sur les différents tissus, particulièrement ceux de la rétine, des reins, et des nerfs dont les tissus sont plus vulnérables. L'augmentation du glucose intracellulaire produit des anomalies dans le flux sanguin et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela va être accompagné d'un stress oxydatif et entraîner une diminution de l'activité de l'oxyde nitrique, une vasodilatation, ainsi que l'accroissement de l'activité vasoconstrictrice de l'angiotensine II et de l'endothéline 1 et la hausse de la production de facteurs de perméabilité tel que le facteur de croissance vasculaire endothélial [31]. Il existe une augmentation de la perméabilité vasculaire due à des anomalies de la matrice extracellulaire. Il s'en suit une perte progressive de cellules vasculaires secondaire à une apoptose accélérée avec une occlusion graduelle des capillaires. Ces changements vont également provoquer un œdème, une ischémie et une hypoxie qui va induire une néovascularisation dans la rétine, une protéinurie, une expansion de la matrice mésangiale et une glomerulosclérose au niveau des reins et une dégénération de la myéline dans les nerves périphériques.

Chez les sujets diabétiques, l'hyperglycémie et les acides gras libres élevés induisent une surproduction de radicaux libres qui déclenchent une série d'événements incluant l'inflammation, la coagulation, une production de molécules d'adhésion entraînant une dysfonction endothéliale, un stade précoce d'athérosclérose.

La physiopathologie de ces complications microvasculaires et macrovasculaires de l'hyperglycémie prolongée sont actuellement expliquées par quatre hypothèses : l'augmentation de la voie des polyols, l'augmentation de la formation de produits de la glycation, [l'AGE (Advanced Glycation Endproduit)], l'activation des isoformes de la protéine kinase C (PKC) et l'augmentation de la voie des hexosamines[17] [18] [31] [33].

1. **L'augmentation de la voie des polyols (Figure 11) :** La première enzyme dans cette voie est l'aldose réductase. Cette enzyme catalyse la réduction de NADPH d'une grande variété de composés carbonés incluant le glucose. L'affinité de l'aldose réductase pour le glucose en concentrations normales est faible de sorte que chez les personnes non diabétiques l'utilisation de cette voie est très faible. Toutefois, en conditions d'hyperglycémie, l'augmentation du glucose intracellulaire augmente la conversion du glucose en sorbitol avec une diminution de NADPH [34].
2. **L'augmentation de la formation de produits de la glycation (AGE) (Figure 11) :** Ces produits sont retrouvés de façon augmentée dans les vaisseaux rétiens et dans les glomérules rénaux chez les patients diabétiques. Il est probable que l'hyperglycémie est l'événement initial dans la formation des AGEs autant intracellulaire qu'extracellulaire. Ces produits seraient le résultat de l'auto-oxidation intracellulaire du glucose en glyoxal. L'importance des AGEs dans la pathogénèse des complications du diabète a été démontrée dans le modèle animal où des inhibiteurs de la glycation diminuaient de manière partielle différentes manifestations structurales et fonctionnelles des complications microvasculaires au niveau de la rétine, des reins et des nerfs. [31] [35] [36].
3. **L'activation de la protéine kinase C (PKC) (Figure 11):** La famille des PKC comprend au moins 11 isoformes, dans lesquels il y en a neuf qui sont activés par le

diacylglycerol (DAG). L'hyperglycémie augmente la production de DAG. Cette augmentation active différents isoformes de PKC qui contribuent, entre autres, à l'augmentation du stress oxydatif [31] [37].

4. **L'augmentation de la voie des hexosamines (Figure 11) :** L'hyperglycémie va augmenter le flux de fructose-6-phosphate vers l'UDP-*N*-acetylglucosamine et augmenter la modification de protéines par des liens O-*N*-acetylglucosamine. Elle va aussi augmenter le flux de glucose vers la voie des polyols et diminuer la disponibilité de NADPH, avec, comme résultante, une surproduction de superoxyde [31] [38].

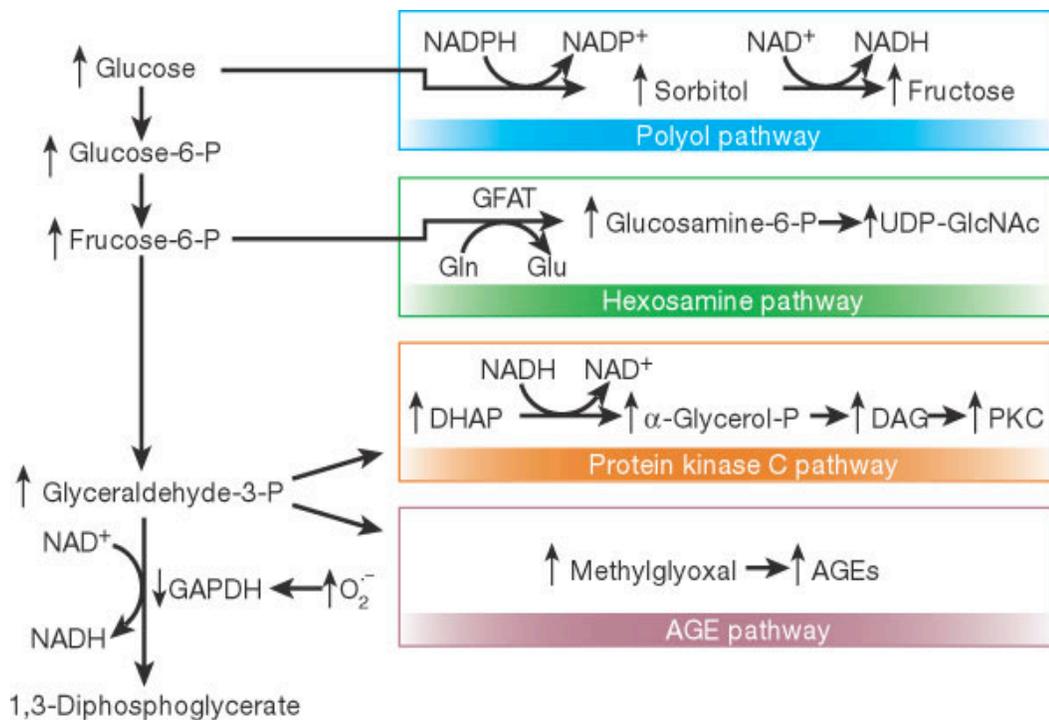


Figure 11 : Physiopathologie des complications chroniques.

Source de Michael Brownlee [31]

En résumé, chacun de ces mécanismes résultant de l'hyperglycémie induit une surproduction de superoxydes. Le stress oxydatif serait à la base des complications micro et macrovasculaires [33].

Il est maintenant bien démontré qu'un traitement intensif de l'hyperglycémie diminue le risque de complications microvasculaires et, probablement macrovasculaires. Cela a été démontré pour les complications microvasculaires, grâce à l'étude du UKPDS et l'étude du DCCT dans le diabète de type 2 et de type 1 respectivement [39] [40]. Cela a été fortement suggéré pour les complications macrovasculaires dans le post-UKPDS et le post-DCCT [39] [40].

4.2.1. Rétinopathie

Le diabète est la première cause de cécité (sauf dans le groupe de personnes de 65 ans et plus) dans les pays industrialisés. La gravité du problème est telle que dans la population atteinte de diabète, le risque de développer une cécité est 25 fois plus élevé que dans la population non diabétique. La classification de la rétinopathie diabétique se divise en deux catégories : non-proliférative et proliférative. La rétinopathie diabétique non-proliférative apparaît usuellement à la fin de la première décennie ou au début de la deuxième décennie de la maladie. Elle se caractérise par des micro-anévrismes vasculaires dans la rétine, des hémorragies rétinienne et des nodules cotonneux. L'hypoxie rétinienne provoque éventuellement une néovascularisation, qui caractérise la rétinopathie diabétique proliférative. Ces nouveaux vaisseaux peuvent se développer au niveau du nerf optique, et/ou de la macula et provoquer des hémorragies du vitré, une fibrose secondaire avec détachement de la rétine. La rétinopathie diabétique non proliférante minime peut évoluer progressivement vers une rétinopathie modérée selon l'indice d'augmentation du nombre de microanévrismes. Ce risque a été signalé dans le rapport de l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) où le risque d'évolution était de 4,5% à 1 an, 14,4% à 3 ans, et de 25% à 5 ans. Le risque d'évolution de rétinopathie diabétique non proliférante sévère vers la néovascularisation était de 51,5% à 1 an, de 71% à 3 ans et de 79,5% à 5 ans [39]. En conséquence, un contrôle intensif de la glycémie est primordial pour diminuer le risque du développement et de la progression de la rétinopathie diabétique [39] [41].

L'étude du DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a démontré qu'un contrôle glycémique au long terme réduisait l'incidence de la rétinopathie diabétique de 27% et sa progression de 54 à 76% chez les diabétiques de type 1 [39] [40].

4.2.2 Neuropathie

Environ 50% des sujets atteints de diabète type 1 et 2 développent une neuropathie reliée à la maladie. Le développement de la neuropathie est aussi relié à la durée du diabète et au mauvais contrôle de la glycémie. Le diagnostic de neuropathie diabétique doit se faire après avoir effectué un diagnostic différentiel avec d'autres étiologies de neuropathie puisque les caractéristiques cliniques sont similaires. La neuropathie diabétique peut se manifester de trois différentes façons : par une polyneuropathie, par une mononeuropathie et/ou par une neuropathie autonome.

La polyneuropathie symétrique distal est la forme la plus fréquente de neuropathie diabétique et se manifeste habituellement par une perte sensorielle; cependant, il peut y avoir une hyperesthésie, une paresthésie et même de la douleur.

Le syndrome de polyradiculopathie diabétique caractérisé par une douleur souvent invalidante, qui suit la distribution d'une racine ou de plusieurs racines nerveuses, est une complication diabétique plus rare qui peut souvent rentrer dans l'ordre spontanément en 6 à 12 mois.

La lésion d'un nerf périphérique ou crânien isolé ou **la mononeuropathie diabétique** est moins fréquente. Les manifestations cliniques dépendent du nerf atteint.

La neuropathie autonome se présente habituellement chez les sujets présentant un diabète de longue durée. Les sujets atteints de neuropathie autonome développent des signes de dysfonction autonomiques qui peuvent être cholinergiques, adrénérgiques et/ou peptidérgiques. La neuropathie autonome diabétique affecte plusieurs systèmes comme le système cardiovasculaire (tachycardie, hypotension orthostatique), le système gastro-intestinal (gastroparésie, la constipation, la diarrhée diabétique), le système

génito-urinaire (la vessie neurogène avec altération de la vidange vésicale), le système sudomoteur et le système métabolique. La dysfonction du système nerveux autonome provoque une hyperhidrose des membres supérieurs et une anhidrose des membres inférieurs. Cette situation d'anhidrose provoque une sécheresse de la peau qui augmente le risque d'apparition d'ulcérations, et par conséquent, une augmentation du risque d'infections [42] [18].

4.2.3. Néphropathie

La microalbuminurie est un marqueur prédictif du risque d'une insuffisance rénale chez les sujets atteints de diabète de type 1. De plus, la néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale dans les pays occidentaux et contribue entre 25% et 30% des patients en insuffisance rénale terminale (étant diabétiques). En France, elle contribue 15% des cas d'insuffisance rénale terminale, mais dans la région du nord (Alsace) cette contribution atteint 35% à 40% [43]. La pathogénèse de la néphropathie diabétique est en relation avec l'hyperglycémie chronique telle que discutée plus haut. Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie chronique amène l'insuffisance rénale terminale ne sont pas bien définis, mais les études cliniques suggèrent les mécanismes suivants [42] [18]:

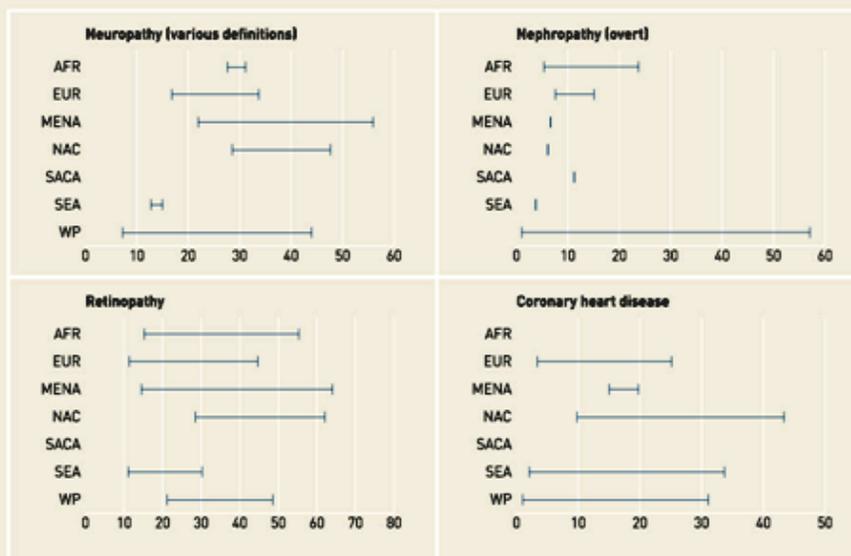
- Une interaction des facteurs de croissance, d'angiotensine II, d'endothéline 1 et des AGE's [44];
- Des altérations hémodynamiques dans la microcirculation rénale, comme l'hyperfiltration glomérulaire et l'augmentation de la pression capillaire glomérulaire;
- Des changements structuraux dans le glomérule, dans les 5 premières années du diagnostic, tels que : l'augmentation de la matrice extracellulaire, l'épaississement de la membrane basale, l'expansion mésangiale, et la fibrose. Une hyperfiltration glomérulaire et une

hypertrophie rénale se développent dans les premières années de la maladie. Après 5 à 10 ans d'évolution, 40% des sujets commencent à présenter une microalbuminurie définie par 30 à 300 mg en 24 heures. Une fois que la protéinurie est présente, la filtration glomérulaire diminue et 50% des sujets peuvent progresser en une période de 7 à 10 ans vers l'insuffisance rénale terminale. Il est important de faire un diagnostic précoce de néphropathie diabétique, car les changements pathologiques rénaux et l'excrétion anormale d'albumine peuvent être réversibles avec la normalisation de la glycémie [24] [11] [17] et l'utilisation de traitements adéquats comme les IECA (inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine) [17] [24] [45] [46].

4.2.4. Cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont augmentées chez les personnes atteintes du diabète de type 1 et de type 2, tel que le démontre l'étude Framingham [47], qui inclut la maladie vasculaire périphérique, l'insuffisance cardiaque congestive, l'infarctus du myocarde et la mort subite (un risque augmenté de 1 à 5 fois). Cette augmentation de la morbidité et mortalité pourrait être causée par la synergie entre l'hyperglycémie et les autres facteurs de risques cardiovasculaires, comme l'hypertension, la dyslipidémie, l'obésité et la sédentarité, le tabagisme, de même que la micro-albuminurie, la macro-albuminurie et la créatinine sérique élevée. Bien qu'un contrôle glycémique diminue les complications microvasculaires chez les personnes avec diabète, l'effet d'un tel contrôle glycémique sur les complications macrovasculaires demeure controversé. Toutefois, l'étude DCCT/EDIC démontrait que le traitement intensif de la glycémie diminuait le risque d'événements cardiovasculaires de 42% ($p = 0,02$) après un suivi moyen de 17 ans.

Summary of prevalence (%) ranges of diabetes complications
(all diabetes) found in different studies



Source: Diabetes Atlas, third edition, 2006

Figure 12: Prévalence des complications chroniques du diabète.

Adapté de la FID. [8]

Chapitre 5

L'insuline

5.1 Description des insulines

Actuellement toutes les insulines utilisées pour le traitement du diabète sont d'origine biosynthétique [48]. Les premières insulines biosynthétiques étaient identiques à l'insuline humaine et se distinguaient par leur pic d'action et leur temps d'action : l'insuline à action rapide (Humulin[®]-R et Novolin[®] Toronto); l'insuline à action intermédiaire (Humulin[®]-N et Novolin[®] NPH); l'insuline à action prolongée (Humulin[®]-U et Novolin[®] Ultra-Lente), et les insulines prémélangées à action rapide et intermédiaire (Humulin[®] 30/70, Novolin[®] ge 30/70, Novolin[®] ge 40/60, Novolin[®] ge 50/50). Le profil biologique de ces insulines est déterminé par la présence plus ou moins grande de zinc ou la présence de protamine-zinc. Aujourd'hui, nous utilisons surtout des analogues de l'insulines qui sont des insulines biosynthétiques différentes de l'insuline humaine par quelques acides aminés qui déterminent leur pic et leur temps d'action [48].

5.1.1 Différents analogues de l'insuline [15] (Tableau IV)

Les insulines à action très rapide et de courte durée:

- a. **L'insuline lispro** (Humalog[®]) : Dans la molécule d'insuline humaine, la proline est en position 28 et la lysine en position 29 de la chaîne B. L'insuline lispro se différencie de l'insuline humaine par l'inversion de ces deux acides aminés, c'est-à-dire, la lysine en position 28 et la proline en position 29, d'où son nom lispro[49].

- b. **L'insuline aspart (NovoRapid[®])** : Elle se différencie de l'insuline humaine par un acide aminé sur la chaîne B, la proline en position 28 qui a été changée pour l'acide aspartique, d'où son nom aspart[49].
- c. **L'insuline glulisine (Apidra[®])** : Elle se distingue de l'insuline humaine par deux acides aminés sur la chaîne B, la lysine en position 29 qui a été changé pour l'acide glutamique et l'acide aspartique en position 3 qui a été changé pour la lysine d'où son nom la glulisine[49].

Ces insulines à action très rapide ont un début d'action de 0 à 15 minutes, un pic d'action entre 1 et 2 heures et une durée d'action de 3 à 4 heures. Il s'agit donc d'insulines prandiales qui doivent être injectées immédiatement ou pas plus de 15 minutes avant le repas. Par rapport à l'insuline humaine à action rapide, leur temps d'action est beaucoup plus rapide et beaucoup plus court et par conséquent a beaucoup moins de risque d'hypoglycémie après le repas.

5.1.2. Les insulines à action prolongée

- a. **L'insuline detemir (Levemir[®])** : Elle se distingue de l'insuline humaine par un acide gras à courte chaîne lié sur la lysine en position B29 après avoir enlevé la thréonine en position B30.
- b. **L'insuline glargine (Lantus[®])** : Elle se distingue de l'insuline humaine par la glycine en position A21 qui remplace la lysine et l'ajout de 2 arginines à la fin de la chaîne B, d'où son nom glargine.

Les modifications apportées aux insulines detemir et glargine en font des insulines à action prolongée. Ces deux insulines ont un début d'action de 1 à 3 heures après l'injection, peu ou pas de pic d'action et une durée d'action entre 20 et 24 heures ou plus. De façon générale, elles sont administrées une fois par jour au coucher mais parfois, si elles ne couvrent pas complètement les 24 heures, elles sont injectées deux fois par jour.

Tableau IV. Types d'insulines approuvées pour usage au Canada.

Type d'insuline/action	Nom commercial et générique	Dosage horaire
Analogue à action très rapide Début : 10-15 minutes Pic : 60-90 minutes Durée : 3-5 heures	Apidra[®] (insuline glulisine). Humalog[®] (insuline Lispro). NovoRapid[®] (insuline Aspart) .	Habituellement avant manger ou pour diminuer l'hyperglycémie.
Action rapide Début : 30 minutes Pic : 2-3 heures Durée : 6-5 heures	Humulin[®] –R. Novolin[®] ge Toronto.	Prise environ 30 minutes avant le repas ou pour diminuer l'hyperglycémie.
Action intermédiaire Début : 1-3 heures Pic : 5-8 heures Durée : 18-24 heures	Humulin[®] – N. Novolin[®] ge NPH.	Souvent prise au coucher ou deux fois par jour (matin et soirée)
Analogues à action prolongée Début : 90 minutes Pic : aucun Durée : (Lantus[®] plus de 24 heures, Levemir[®] 16-24 heures)	Lantus[®] (insuline glargine) Levemir[®] (insuline detemir)	Prise une fois par jour au coucher ou deux fois par jour.
Prémélangées Action rapide et intermédiaire. Action très rapide et intermédiaire	Insuline régulière-NPH Humulin[®] (30/70) Novolin[®] ge (30/70, 40/60, 50/50) Insuline analogues Humalog[®] Mix25 et Mix 50 Novomix[®] 30	Dépend de la combinaison.

Adapté de Clinical Practice Guidelines 2008, for the Prevention and Management of diabetes in Canada. [1]

Chapitre 6

Traitement

Le diabète de type 1 doit obligatoirement être traité avec des injections d'insuline. De façon générale, on utilisera deux types d'insuline, l'une à action rapide ou très rapide pour couvrir les repas et l'une à action intermédiaire ou prolongée pour couvrir les besoins de base. Les régimes d'insuline sont choisis pour imiter la sécrétion normale des îlots de Langerhans, et de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale [50]. Les régimes d'insuline les plus couramment utilisés sont :

- a. **Le régime basal-prandial :** Ce régime consiste à injecter une insuline de base à action intermédiaire ou prolongée et une insuline rapide ou très rapide avant chaque repas.
- b. **Le régime divisé-mélangé :** Ce régime consiste à injecter une insuline à action intermédiaire et une insuline à action rapide ou très rapide avant les repas du matin et du soir.
- c. **Le régime d'insulines prémélangées :** Il s'agit d'un prémélange d'insuline à action intermédiaire et à action rapide ou très rapide que l'on injecte avant les repas du matin et du soir.
- d. **La pompe à insuline :** La pompe à insuline est un appareil qui comporte un réservoir d'insuline, un moteur électrique pour infuser l'insuline et un cathéter attaché au réservoir d'insuline et muni d'une petite aiguille à l'autre extrémité que l'on insère sous la peau de l'abdomen, où l'insuline est infusée. La pompe permet d'administrer l'insuline de façon continue en sous-cutanée 24 heures sur 24; c'est ce que l'on appelle le taux de base qui comble les besoins en insuline indépendamment des repas. Ce taux de base est programmable et peut varier pendant la journée selon les besoins. Avant chaque repas, on injecte une dose supplémentaire pour couvrir les repas, c'est le bolus. L'administration d'un taux de base d'insuline associé aux bolus avant les repas permet d'imiter de près le fonctionnement normal des îlots du pancréas [51].

L'objectif d'obtenir et de maintenir des niveaux de glycémies dans la limite de la normale est difficile pour tous les patients avec le diabète de type 1, et en particulier pour les patients pédiatriques. Les enfants et les adolescents ont souvent de grandes fluctuations dans leurs glycémies lors des activités physiques et des consommations alimentaires souvent imprévisibles et erronées.

6.1. L'insulinothérapie intensive

Seul le régime basal-prandial et la pompe à insuline permettent un traitement intensif de la glycémie [52] [53]. Dans le diabète de type 1 ce sont les approches qui ont été privilégiées comme traitement intensif dans l'étude DCCT [39] [45]. Dans cette étude, 1441 patients souffrant de diabète de type 1 ont été randomisés soit au traitement conventionnel, soit au traitement intensif. Après un traitement moyen de 6,5 années, le traitement intensif était associé à une baisse du risque de rétinopathie de 76%, de néphropathie de 39% et de neuropathie de 60%. Dans le suivi de 10 ans post-traitement intensif, le risque de maladie cardiovasculaire était diminué de 42% dans le groupe initialement randomisé au traitement intensif par rapport au groupe sous traitement conventionnel. On peut conclure que le traitement intensif de la glycémie est associé à une diminution significative du risque des complications microvasculaires et probablement macrovasculaires. Il existe plusieurs études qui ont bien démontré qu'un contrôle intensif de la glycémie, avec une HbA1C < 7%, diminue le risque de complications microvasculaires et probablement les complications macrovasculaires dans les deux types de diabètes [45] [54].

Chapitre 7

Appareils pour la mesure du glucose interstitielle en continu

L'autosurveillance du contrôle glycémique a débuté 20 ans après la découverte de l'insuline (1921)[55]. À ce moment là, l'équilibre glycémique était évalué de façon qualitative par la glycosurie, ce qui était peu fiable. Les premières mesures de glycémie capillaire sont apparues vers la fin des années 70 et se faisaient avec des bandelettes colorimétriques qui étaient lues visuellement selon une échelle graduée et donc, étaient semi-quantitatives. Avec les progrès technologiques, on assiste au développement de la technique photométrique. Les premières bandelettes développées par Boeringer Mannheim étaient basées sur une réaction chimique enzymatique utilisant le glucose oxydase/peroxydase. Les années 90 se caractérisent par la miniaturisation des appareils, la diminution du temps de réaction et de lecture, la simplification du prélèvement et du dépôt du sang capillaire[56]. Ces lecteurs de glycémie capillaires comportaient, du moins au début, un certain nombre de problèmes tels que des solutions de contrôle parfois inadéquates, une sensibilité aux variations de température, problèmes qui se sont améliorés avec le temps. Par contre, le problème qui persiste toujours est l'obligation de se piquer régulièrement sur le bout du doigt. Le début du XXI siècle voit apparaître une nouvelle technologie, la mesure de glucose interstitiel en continu. Il s'agit d'une technologie utilisant une méthode électrochimique à base de glucose oxydase avec un capteur d'oxygène qui fait la lecture du glucose interstitiel. De façon générale, ces appareils appelés CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) qui vont chercher le liquide interstitiel par l'intermédiaire d'une aiguille en sous-cutanée, ont besoin d'être étalonnés 3 à 4 fois par jour avec un lecteur de glycémie capillaire et doivent être changés toutes les 48-72 heures[57]. Cette nouvelle technique de mesure en continu du glucose interstitiel est surtout intéressante pour la détection des hypoglycémies et des hyperglycémies qui passent inaperçues entre les mesures habituelles de la glycémie capillaire. De plus en plus, on l'utilise pour le traitement intensif de la glycémie dans le

diabète de type 1. La technique de mesure de glucose en continu sans aiguille, donc non invasive, est encore en au stade de la recherche.

Dans le traitement du diabète de type 1, l'auto-surveillance de la glycémie capillaire est essentielle pour obtenir un bon contrôle de la maladie et faire les ajustements nécessaires pour maintenir la glycémie le plus près possible de la normale [3] [58] [59] [60] [61] [62] [63]. Dans le DCCT, l'amélioration de l'HbA1c était directement proportionnelle au nombre de glycémies capillaires mesurées quotidiennement. Toutefois, le traitement intensif était associé avec un risque d'hypoglycémie sévère augmenté par un facteur de 2 à 3 fois comparé au groupe conventionnel [54]. Le risque d'hypoglycémie sévère et l'inconvénient de se piquer régulièrement sur le bout du doigt pour mesurer sa glycémie demeurent des obstacles majeurs à l'insulinothérapie intensive.

Depuis quelques années, plusieurs appareils de mesure de glucose interstitiel en continu sont apparus sur le marché. Ces appareils sont capables de détecter des hypoglycémies et des hyperglycémies en temps réel, permettant ainsi de mieux ajuster les insulines pour atteindre et maintenir un meilleur contrôle glycémique et permettre d'éviter les complications aigus et/ou chroniques du diabète[64].

Les différents appareils qui existent déjà sur le marché sont :

- FreeStyle Navigator[®]
- DexCom STS-7[®]
- Guardian RT[®]
- Paradigm RT[®]

7.1. Le FreeStyle Navigator[®]

Il s'agit d'un appareil de mesure de glucose interstitiel en continu dont l'utilisation a été approuvée en mars 2008. Son usage se limite aux personnes âgées de 18 ans et plus. Il possède un système d'alarme qui avertit quand la concentration de glucose est élevée ou basse. Le capteur est muni d'une petite aiguille qui est insérée dans le tissu sous-cutané

soit de l'abdomen ou en arrière du bras. Ce capteur est à usage unique et peut fournir des lectures en continu pour environ 5 jours consécutifs [57].

La lecture générée par la méthode de l'oxydation du glucose du liquide interstitiel prend environ 10 heures à s'équilibrer. En plus, il doit être calibré à quelques reprises au cours de la journée avec un lecteur de glycémie conventionnel (donc utilisant des lancettes pour obtenir une goutte de sang sur le bout du doigt que l'on dépose sur une bandelette réactive). Les effets adverses potentiels sont les infections, l'inflammation, la fibrose et le saignement aux sites d'insertion. Cela peut conduire à des lectures de glucose erronées et augmenter le risque d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie [57]. Un des problèmes de cet appareil, est le temps prolongé requis pour l'équilibration (10 heures). Si on diminue ce temps, la précision en souffre et les mesures qui se situent dans les régions A et B sur le « Clark Error Grid » ne sont que de 68%[65]. Avec 10 heures d'équilibration, la précision est de 81,7% dans la zone A et de 16,7% dans la zone B[65].

7.2 Le DexCom STS[®] -7

Il s'agit d'un autre appareil de mesure de glucose interstitiel en continu qui est sur le marché depuis mai 2007. Il est indiqué pour les adultes diabétiques (18 ans et plus), afin de les aider à dépister les épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie, de faciliter les ajustements des doses d'insuline. Le capteur à usage unique s'insère en sous-cutanée sur l'abdomen. La prise d'acétaminophène pendant l'utilisation de l'appareil peut affecter sa performance. Il est en mesure de faire des lectures entre 40-400 mg/dl (2,2 - 22,2 mmol/L). Une fois installé, il prend 2 heures à s'équilibrer; comme pour le FreeStyle[®], l'appareil doit être calibré avec un glucomètre conventionnel au moins deux fois par jour. Les effets secondaires peuvent inclure l'érythème, l'œdème ou le saignement au site d'insertion ainsi que de la fibrose à long terme [57]. La précision du DexCom[®] pour les décisions cliniques en se basant sur le « Clark Error Grid » est excellente et évaluée à 98%[66]

7.3. Le Guardian RT[®]

Il s'agit également d'un appareil pour la surveillance du glucose interstitiel en continu pour les adultes de 18 ans et plus. Le capteur muni d'une aiguille que l'on insère en sous-cutanée, surtout sur l'abdomen, est également à usage unique. Il est utilisé principalement pour identifier les hypoglycémies et les hyperglycémies. Le système requiert une calibration à toutes les 12 heures avec un glucomètre conventionnel. Il est muni d'un système d'alarme pour avertir des hypoglycémies et des hyperglycémies. Comme pour les autres appareils, il peut se développer de l'érythème, de l'œdème, des saignements et même de la fibrose au site d'insertion. Il a été démontré que son utilisation améliorait le contrôle glycémique chez les sujets adultes avec diabète de type 1 [57] [67] [68]. L'étude de Tamborlane et collaborateurs a démontré que l'utilisation du moniteur Guardian[®] RT chez les sujets avec diabète de type 1 améliorait de façon significative le contrôle glycémique tel que mesurée par l'HbA1c, surtout chez les adultes (25 ans et plus). Mais, même chez les adolescents, on notait une amélioration de l'HbA1c chez ceux qui utilisaient le moniteur à 83% [68]. La précision pour la décision clinique a été évaluée à 93% sur le « Clark Error Grid »[66].

7.4 Le Paradigm RT[®]

Cet appareil est la version pédiatrique de l'original Guardian RT[®]. Il est essentiellement similaire à la version adulte avec quelques adaptations.

Ces différents appareils comportent un certains nombres de problèmes qui limitent leur utilisation. Ils utilisent tous la méthode chimique de l'oxydation du glucose dans le liquide interstitiel [69]; de la fibrose se forme graduellement au niveau du capteur ce qui limite sa durée d'utilisation à quelques jours. Cela induit un changement dans la sensibilité du capteur dans le temps ce qui exige que l'appareil soit calibré régulièrement avec un lecteur de glycémie conventionnel. Donc, ces appareils ne diminuent pas les piqûres qui persistent au nombre de 3 à 4 par jour. Étant donné que l'aiguille du capteur

demeure plusieurs jours en sous-cutanée, il se produit nécessairement de l'irritation au site d'insertion avec érythème, œdème, parfois saignement et à la longue, de la fibrose [57].

7.5. Le PGS

Récemment, Cybiocare a développé un nouveau prototype d'appareil de mesure du glucose en continu dans le liquide interstitiel sans aiguille en utilisant une nouvelle technologie dite photonique. La lumière de semi-conducteurs illumine la peau à partir de fibres optiques d'entrée de 400 à 600 μm de diamètre. Cette lumière est réfléchi de façon diffuse dans la peau et est captée de nouveau par des fibres optiques collectrices placées à côté des fibres optiques d'entrées et dirigées vers des photo-détecteurs (**Figure 13**). Toutes les fibres optiques sont contenues dans un boîtier circulaire en plastique de grade médical lequel est fixé à la peau par un ruban adhésif médical double face. La distance entre les fibres optiques est de 0,6 à deux millimètres. Leurs extrémités distales sont alignées à ras la surface de la peau de sorte que les fibres ne pénètrent pas dans la peau. Les longueurs d'onde de l'illumination se situent entre 600 et 1000 nm. La puissance optique émise sur la peau varie entre 0,2 mW et 0,5mW en mode continu.

Le PGS incorpore également des capteurs de température, d'humidité et de mouvements. Les capteurs de température sont faits de «thermistors» qui sont utilisés pour mesurer la température du corps et la température ambiante par rapport à la température interne de l'appareil. Les capteurs d'humidité sont faits de deux électrodes en acier inoxydable de grade médical qui mesurent la résistance au niveau de la peau. Finalement, les capteurs de mouvement sont faits de trois accéléromètres miniatures incorporés dans le boîtier de l'appareil. Un courant de 125 μA commande les capteurs de température et d'humidité. Les capteurs de mouvements n'ont aucun contact avec la peau.

L'appareil fonctionne à basse tension (< 5 volts) et opère sur batterie externe rechargeable de type Lithium-Ion. Il peut au besoin être stabilisé en température par un contrôleur de température électronique inclus dans le boîtier de l'appareil.

Un désavantage qui est commun à tous les CGMS y compris le PGS, est le temps d'équilibration des appareils à partir du moment où ils sont installés sur le patient; cette période dure en moyenne deux heures pour la majorité des appareils [57]. En plus, pour les CGMS sur le marché, chaque changement de site sous-cutané demande de nouvelles calibrations en utilisant un lecteur de glycémie capillaire[70]. Parmi les facteurs environnementaux qui peuvent interférer avec le bon fonctionnement de ces appareils sont les variations de température et l'humidité [56]. Le tissu sous-cutané comporte 45% de liquide interstitiel et 5% de vaisseaux sanguins. Ainsi, le glucose mesuré en sous-cutané reflète principalement le taux de glucose dans le liquide interstitiel et seulement de façon très partielle la glycémie. Pour cette raison, le changement du taux de glucose dans le tissu sous-cutané est toujours de 5 à 15 minutes en retard sur les changements du taux de glucose dans la circulation. Ce décalage peut compliquer l'interprétation des résultats de mesures, puisque tout retard dans le signalement d'une hypoglycémie par exemple peut être dangereux[71].

L'avantage du PGS sur les autres CGMS (le FreeStyle[®] Navigator, le Dexcom[®] STS-7, le Guardian[®] RT, le Paradigme[®] RT) est de ne pas avoir de dispositif sous-cutané à installer, et donc comporte moins de risque d'infections, d'inflammation, de fibrose et de saignements. Il s'agit d'un appareil qui fonctionne avec des capteurs optiques NON INVASIFS qui peuvent être appliqués sur la peau pendant des périodes prolongées sans risque [72]. Néanmoins, le problème majeur des capteurs optiques non invasifs est de mesurer spécifiquement le glucose avec une précision suffisante pour son utilisation clinique[71].

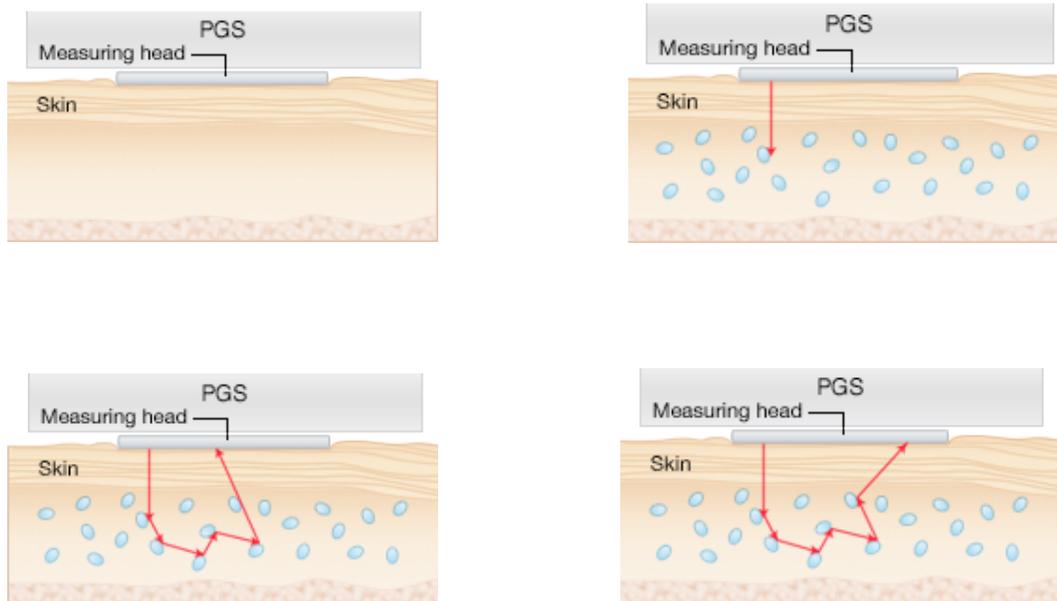


Figure 13: Mécanisme de mesure du glucose dans le tissu interstitiel par le PGS

[72]

Chapitre 8

Rationnelle

Dans le domaine de la santé, la valeur d'un outil de mesure est basée sur la validité de la mesure, sa fiabilité, son pouvoir discriminant, et son utilité pratique. **La validité** nous assure que l'outil mesure bien ce qu'il doit mesurer. **La fiabilité** (Clark error grid) doit nous indiquer que la mesure est exacte et peut être reproduite dans différentes circonstances. **Le pouvoir discriminant** (sensibilité, spécificité, VPP, VPN, courbe ROC) doit nous assurer que l'outil est capable de donner la bonne mesure dans les situations normales comme dans les situations anormales. Il s'agit là des qualités les plus fondamentales d'un test. Et finalement, la mesure doit être d'une **utilité** clinique autant pour le patient que pour le personnel de la santé [73].

L'objectif primordial d'un test de mesure du taux de glucose est de :

- confirmer le taux de glucose,
- permettre une intervention adéquate et rapide
- pouvoir évaluer la réponse au traitement ou à l'intervention.

Ces qualités ou propriétés se traduisent en indices prédictifs (statistiques) du test, comme la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, la précision, l'exactitude, ou l'efficacité qui est la proportion des résultats qui sont vrais (vrais positifs et vrais négatifs). Enfin, le test parfait n'existe probablement pas. Tout outil de mesure a ses limites et est sujet à une certaine variabilité intrinsèque à laquelle vient s'ajouter la variabilité des sujets testés. Ces variabilités établissent les limites à tout outil de mesure [73].

Pour les patients souffrant de diabète de type 1, obtenir et maintenir un bon contrôle de la glycémie demeure un défi majeur. Pour ce faire, les patients doivent adopter un régime intensif d'insulinothérapie. Cela exige que les patients se piquent plusieurs fois par jour pour mesurer leurs glycémies capillaires afin d'ajuster les doses d'insuline pour

bien contrôler leur diabète. Pour beaucoup de patients cela est difficile à accepter et compromet leur contrôle glycémique. Cybiocare a développé un nouvel appareil de mesure de glucose dans le liquide interstitiel basé sur une nouvelle technologie qui n'utilise pas d'aiguille, le PGS.

Chapitre 9

Hypothèses

Nous postulons que l'utilisation de cet appareil muni d'une nouvelle technologie photonique, le PGS :

- s'avérera une technique fiable pour mesurer en continu le glucose dans le liquide interstitiel sans aiguille chez les patients souffrant de diabète de type 1.

Chapitre 10

Objectifs de l'étude

Cette étude avait donc pour objectif de déterminer la fiabilité d'un prototype d'appareil non invasif de mesure de glucose dans le tissu interstitiel, le PGS (Photonic Glucose Sensor), à différents niveaux de glycémies. De façon spécifique nous avons évalué, chez des sujets avec diabète de type 1, la corrélation, la sensibilité, la spécificité, la reproductivité, l'exactitude et la précision du PGS en situation d'hypoglycémie, de normoglycémie et d'hyperglycémie comparativement à une technique de référence, l'analyseur de glucose « Beckman[®] », utilisant la technique du glucose oxydase. À court terme, nous voulions déterminer la fiabilité du PGS pour la détection des événements hypoglycémiques dans le but de l'utiliser pour la prévention des hypoglycémies sévères. Une analyse de la performance des alarmes d'hypoglycémies a été faite comparativement à d'autres systèmes de monitoring de glucose continu (CGMS) qui sont disponibles sur le marché. C'est dans cette optique que les patients avec un diabète de type 1 doivent mesurer régulièrement leur glycémie capillaire. C'est pour cette raison que nous avons également comparé la performance du PGS à différentes concentrations de glucose avec un glucomètre standard, l'Accu-Chek[®].

Chapitre 11

Méthodologie

11.1. Sujets

Nous avons évalué le PGS chez des sujets avec diabète de type 1 sous régime intensif d'insuline.

11.2. Critères d'inclusion

- Homme ou femme de toute race de 18 ans et plus
- Personne diabétique de type 1
- Personne ayant lu, compris et signé le formulaire de consentement.

11.3. Critères d'exclusion

- Femme enceinte
- Personne allergique aux adhésifs appliqués sur la peau ou avec des problèmes de peau susceptibles d'interférer avec les essais
- Personne ayant un stimulateur cardiaque ou tout autre dispositif semblable de maintien de la vie
- Personne avec un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- Personne souffrant de problèmes de santé physique sérieux (exemple : cancer, maladies du foie, VIH, hépatite), ou de maladies mentales susceptibles d'interférer avec les essais et leur interprétation
- Personne avec des problèmes de consommation d'alcool et/ou de drogues

- Hémoglobine < 120 gr/L
- Triglycérides \geq 10 mmol/L
- Créatinine \geq 150 mmol/L
- AST/ALT \geq 3 fois la limite supérieure de la normale
- Infarctus aigu du myocarde dans les six derniers mois ou angine instable
- Insuffisance cardiaque stade III et IV.

11.4. Protocole

Tous les sujets ont été avisés de la nature de l'étude, de l'objectif et des risques possibles liés à leur participation à l'étude, et ont signé un formulaire de consentement. Le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). Tous les sujets ont eu une histoire médicale, un examen physique complet et des tests sanguins de routine avant d'être inclus dans l'étude.

Au total, 16 sujets avec diabète de type 1 sous régime intensif ont participé à l'étude. Les 3 premiers sujets n'ont pas pu être utilisés dans l'analyse en raison du temps trop court des plateaux (< 90 minutes) de glycémie à différentes concentrations pour atteindre un équilibre du glucose dans les différents compartiments : le compartiment interstitiel, le compartiment plasmatique et le compartiment sanguin.

Les treize derniers sujets ont été soumis à un clamp multi-étagé de 4 différents niveaux de glycémie pour faire des plateaux normo-glycémiques, hypoglycémiques et hyperglycémiques de 2 heures chacun sur une période de 8 heures (**Figure 14-15**). Deux appareils PGS étaient installés sur chaque bras (**Figure 16**) et la glycémie était mesurée aux dix minutes avec la technique de référence et avec un glucomètre (Accu-Chek Aviva[®]).

11.5. Technique du clamp

Tous les sujets se présentaient à la clinique de recherche à sept heures du matin à jeun depuis 20 heures la veille. Ils étaient soumis de façon aléatoire à l'un des 2 profils suivants : le profil 1 était constitué de 4 plateaux consécutifs de 8, 12, 5, et 3 mmol/L et le profil 2 des plateaux consécutifs de 5, 3, 8, et 12 mmol/L (**Figure 14-15**).

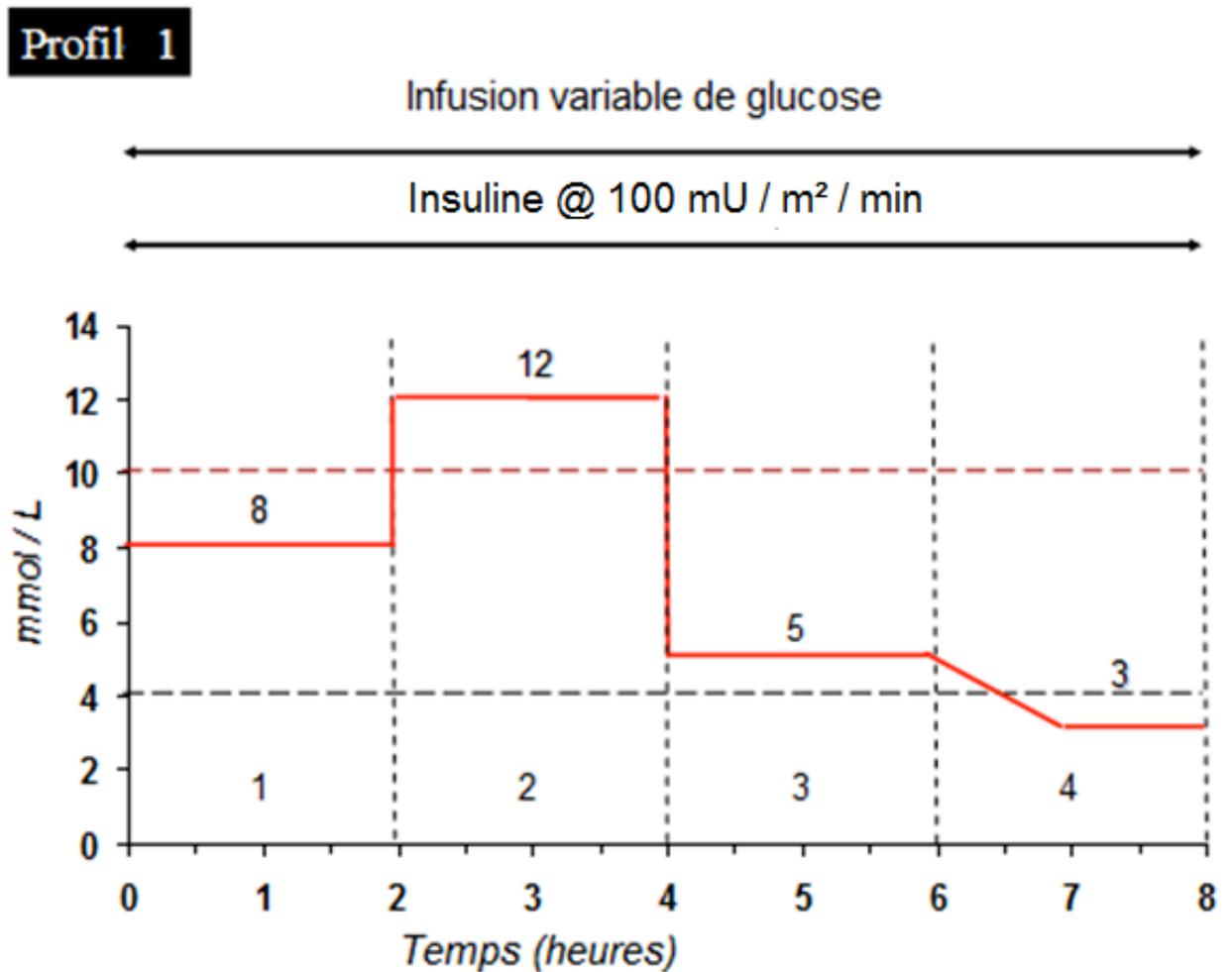


Figure 14: Profil 1 du clamp multi-étagé

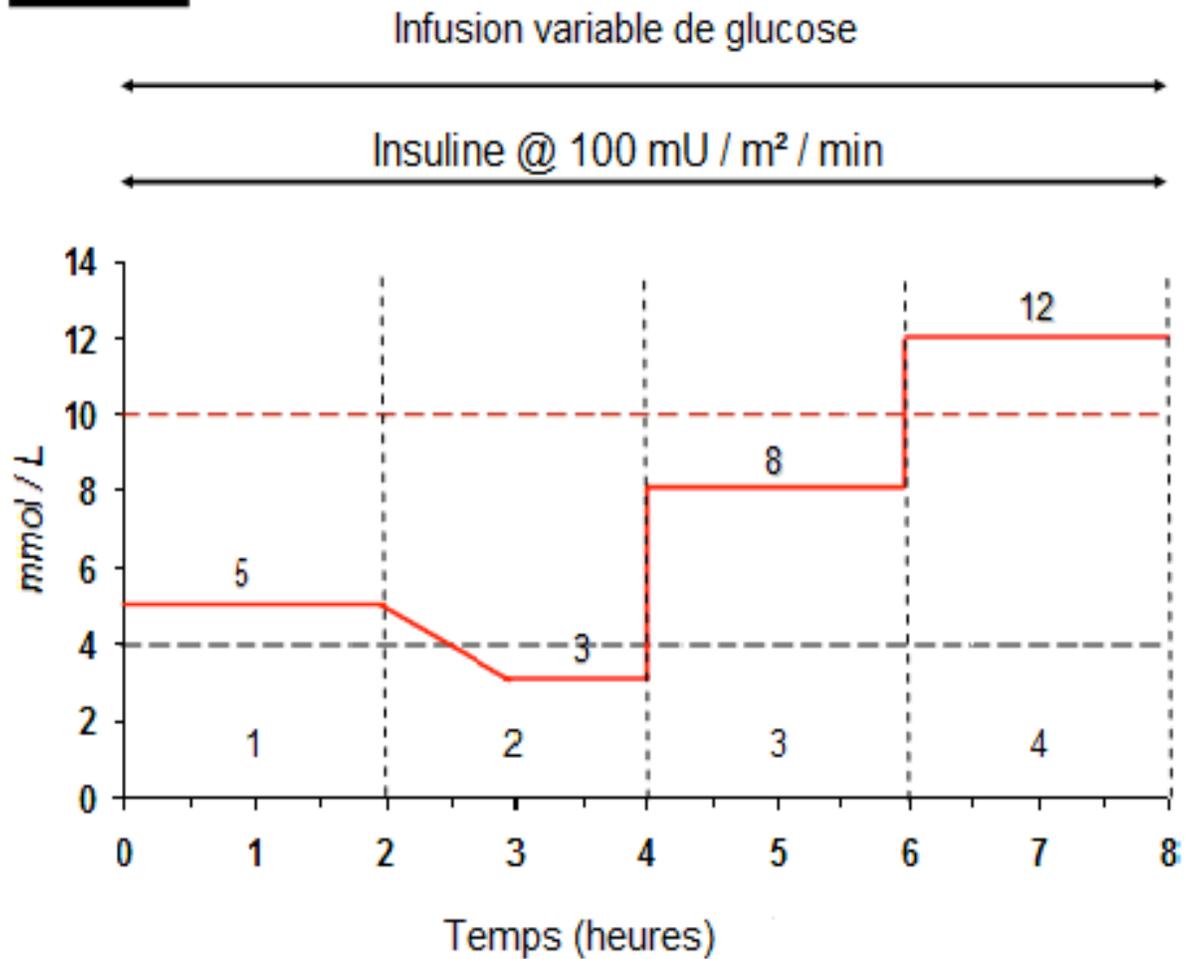
Profil 2

Figure 15 : Profil 2 du clamp multi-étagé

La durée moyenne des clamps était 8 heures et 49 minutes. Deux appareils ont été place sur chaque bras, un en avant sur le biceps et un autre en arrière sur le triceps pour un total de quatre appareils par sujet (**Figure 16**).

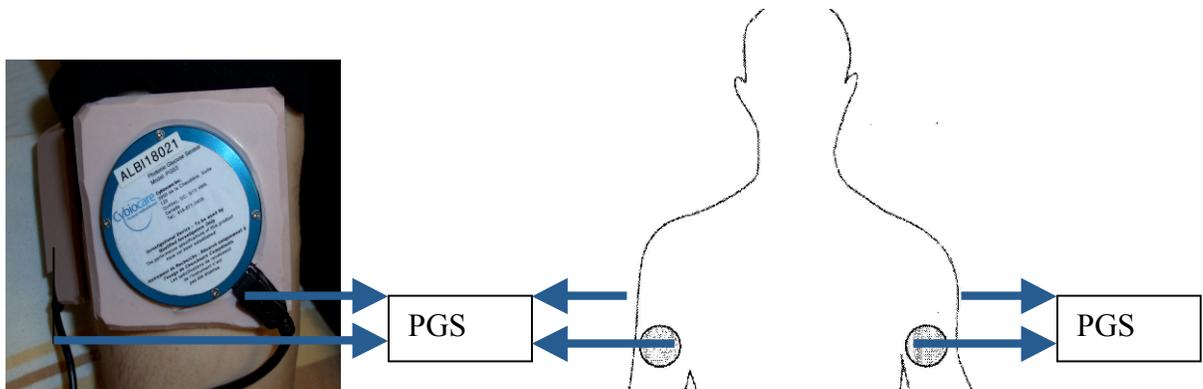


Figure 16: Les PGS placés sur les bras.

On utilisait du glucose 20% en perfusion dans 2 veines de calibre moyenne de l'avant bras (céphalique superficiel) en utilisant des aiguilles de calibre 18. De l'insuline humaine régulière (Humulin R[®]) était infusée dans une veine de l'avant bras controlatéral à une vitesse constante de 100 mU/m²/min. De l'albumine du sujet était ajoutée à l'insuline de façon à limiter l'adhésion de l'hormone aux parois de la seringue et des tubulures. La vitesse d'infusion du glucose variait selon le plateau visé (3, 5, 8 ou 12 mmol/L) et la sensibilité à l'insuline de chaque sujet. Pour le prélèvement sanguin, un autre cathéter de calibre 20 était installé en sens inverse dans une veine dorsale de la main du même côté que l'infusion de l'insuline, et la main était réchauffée de façon continue avec un coussin chauffant pour « artérialiser » le sang veineux. Toutes les infusions étaient assurées par des pompes Harvard[®] en utilisant des seringues de 60cc. Le but des clamps était de comparer les appareils PGS à différentes concentrations de glucose avec la technique de référence, soit l'analyseur de glucose Beckman[®] Coulter, qui emploie un réactif basé sur le glucose oxydase, enzyme qui est spécifique pour la glucose. Les échantillons de sang pour la mesure du glucose étaient prélevés et mesurés par la méthode de référence (Beckman[®]) toutes les dix minutes pour faire les ajustements de la vitesse d'infusion de glucose pour obtenir et maintenir un plateau

stable selon la valeur visée; une moyenne de 120 minutes était prévue pour chaque plateau. Pendant les vingt (20) dernières minutes stables de chacun des plateaux, les échantillons se faisaient aux cinq minutes et ces quatre derniers résultats, de chacun des appareils (Beckman[®], PGS et Accu-Chek[®]) étaient utilisés pour faire des comparaisons entre des mesures faites à partir du PGS et de l'Accu-Chek[®] avec la technique de référence. Tous les échantillons étaient centrifugés rapidement et la glycémie mesurée en duplicat. Nous avons utilisée l'Accu-Chek[®] comme lecteur de glycémie capillaire pour comparer sa fiabilité et sa précision avec celles du PGS parce que c'était l'appareil qui est utilisé dans l'hôpital.

11.6. Analyses statistiques

La performance du PGS a été évaluée par comparaison avec la technique de référence (le Beckman[®]) obtenu au même temps, et également comparée avec une lecteur de glycémie capillaire (l'Accu-Chek[®]).

L'exactitude a été déterminée en calculant la spécificité et la sensibilité, et en calculant la valeur prédictive positive et négative. Les valeurs obtenues de la sensibilité par rapport aux valeurs correspondantes de 1-spécificité ont été tracés pour obtenir la courbe ROC, qui est une indication de l'exactitude des appareils [74]

La précision, la reproductibilité et la concordance ont été mesurées en utilisant la corrélation linéaire et la méthode de Bland et Altman, cette dernière analyse utilise la moyenne de toutes les données appariées, soit la valeur absolue de la différence entre le PGS et la méthode de référence divisée par la valeur de référence du glucose [75]

L'analyse selon le « Clarke Error Grid » nous permet d'évaluer l'impact des décisions thérapeutiques, en mesurant la précision du PGS comparativement à la méthode de référence (Beckman[®]). La zone A et B de 95% et plus est considérée comme cliniquement acceptable [4] [76] [77].

Chapitre 12

Résultats

12.1 Les sujets

Les tableaux V et VI, démontrent les caractéristiques des sujets et certaines données biochimiques de base (**Tableau V**). Dix hommes et trois femmes avec un âge moyen de $49,23 \pm 12,23$ ans et un indice de masse corporelle (IMC) de $25,2 \pm 2,74$ kg/m² ont participé à l'étude. Tous les sujets étaient sous insulinothérapie intensive, douze par injections multiples et un avec pompe à insuline. La durée moyenne du diabète pour l'ensemble des sujets était de 29,8 ans, huit sujets prenaient des médicaments pour la tension artérielle, et six pour le cholestérol. Les complications les plus fréquentes en ordre décroissant étaient l'hypertension artérielle chez huit sujets, la rétinopathie chez six sujets, la neuropathie chez trois sujets et trois sujets n'avaient aucune complication (la durée moyenne du diabète pour eux était de 23 ans); sept patients présentaient plus d'une complication (durée moyenne du diabète 32,14 ans). L'hémoglobine glyquée moyenne était de $0,072 \pm 0,012$ (**Tableau VI**).

Tableau V. Caracteristiques générales des sujets.

Caractéristiques	Hommes	Femmes	Total
Âge (années)	49,5 ± 12,17	48,3 ± 15,14	49,23 ± 12,23
Sexe	10	3	
IMC (kg/m ²)	25,19	25,23	25,2
Durée du diabète (moyenne en ans)	29,3	31,33	29,77
TAS (mmHg)	128,1	111,3	124,3
TAD (mmHg)	75,4	70	74,15
HTA (No. de sujets)	6	2	8
Complications reliées au diabète (No. de sujets)	7	3	10

IMC: indice de masse corporel

TAS: tension artérielle systolique

TAD: tension artérielle diastolique

Tableau VI. Résultats de laboratoire (moyenne ± ET)

Paramètres	Femmes	Hommes	Total
A1C (%)	0,077 ± 0,008	0,07 ± 0,013	0,072 ± 0,012
Cholestérol (mmol/L)	5,3 ± 0,87	4,21 ± 1,31	4,47 ± 1,29
Triglycérides (mmol/L)	0,71 ± 0,67	1,10 ± 0,59	1,06 ± 0,55
Cholestérol HDL (mmol/L)	2,39 ± 0,39	1,49 ± 0,51	1,69 ± 0,61
Cholestérol LDL (mmol/L)	2,84 ± 0,62	2,6 ± 0,75	2,65 ± 0,7
Hémoglobine (gr/L)	135,66 ± 5,77	150 ± 8,74	146,69 ± 10,11
Créatinine (µmol/L)	58,7 ± 5,03	80,6 ± 14,6	75,5 ± 16
Na (mmol/L)	141,7 ± 5,03	141,8 ± 2,25	141,8 ± 2,8
K (mmol/L)	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4
Microalbuminurie (alb/créat en mg/mmol)	0,86 ± 0,50	0,86 ± 0,72	0,86 ± 0,65

12.2. Les appareils

Il avait été prévu d'étudier quatre appareils PGS par sujet, soit deux par bras, un sur le biceps et un sur le triceps. Toutefois, les résultats des appareils sur le biceps étaient erratiques à cause de la contraction du muscle lors de l'étude; ces résultats ont dû être éliminés de l'analyse.

Tableau VII. Les appareils PGS.

Test	Sujet	Sexe	Profil	Appareil	
				triceps gauche	triceps droit
T00100	104	M	1	ALBI118023	ALBI118022
T00104	105	M	2	ALBI118023	ALBI118022
T00106	106	M	2	ALBI118023	ALBI118022
T00107	107	F	1	ALBI118021	ALBI118020
T00108	108	M	2	ALBI118021	ALBI118020
T00115	109	F	2	ALBI118021	ALBI118020
T00119	110	M	1	ALBI118020	ALBI118021
T00121	111	M	1	ALBI118021	ALBI118020
T00125	112	M	2	ALBI118023	ALBI118022
T00129	113	F	2	ALBI118023	ALBI118022
T00131	114	M	2	ALBI118023	ALBI118022
T00135	115	M	1	ALBI118022	ALBI118023
T00139	116	M	1	ALBI118023	ALBI118022

Avec deux appareils par sujet d'étude, cela faisait 26 PGS fixés dans la région du triceps (**Tableau VII**). Les PGS étaient calibrés avec la technique de référence en utilisant une calibration à deux points faites sur 6 combinaisons possibles à partir des quatre plateaux de chaque profil : 3 et 5 mmol/L, 3 et 8 mmol/L, 3 et 12 mmol/L, 5 et 8 mmol/L, 5 et 12 mmol/L, et 8 et 12 mmol/L. Cela nous donne une sorte de courbe standard basée sur la technique de référence à laquelle les résultats du PGS sont comparés. Par conséquent, le nombre de mesures du PGS était six fois le nombre de déterminations de glucose plasmatique faites avec le Beckman[®] et l'Accu-Chek[®], de sorte que les lectures de glycémie faites avec le Beckman[®] et l'Accu-Chek[®] ont été dupliquées six fois. Il y a eu trois exceptions dans le cas des appareils PGS ALBI118023 dans le test T00129, le PGS ALBI118022 et l'ALBI118023 dans le test T00131 où les données étaient incomplètes; pour ces trois appareils et seulement trois calibrations ont été possibles.

Les réponses qui étaient en dehors des normes de calibration ont été exclues (24% du temps). Dans la pratique, ceci signifie que l'appareil serait en mesure de régler la réponse les trois quart du temps à chaque fois qu'un point d'étalonnage est disponible. Par contre, le décalage peut être calibré. Il a également été décidé d'exclure a priori toutes les données en dessous de 0 mmol/L et de plus de 15 mmol/L (9,3%).

12.3. Les mesures de glucose

Les 4 plateaux de glycémie visés dans le protocole de 3, 5, 8 et 12 mmol/L, ont été réalisés avec succès lors des clamps glycémiques multi-étagés avec les moyennes de 2,81, 5,13, 8,53 et 12,51 mmol/L selon la technique de référence Beckman[®] (**Figure 17**). Ces mêmes taux étaient mesurés avec les appareils PGS à des moyennes de 4,24, 5,53, 8,38 et 10,46 mmol/L, comparativement aux moyennes de 2,84, 5,4, 9,05 et 13,2 mmol/L mesurées avec l'Accu-Chek[®].

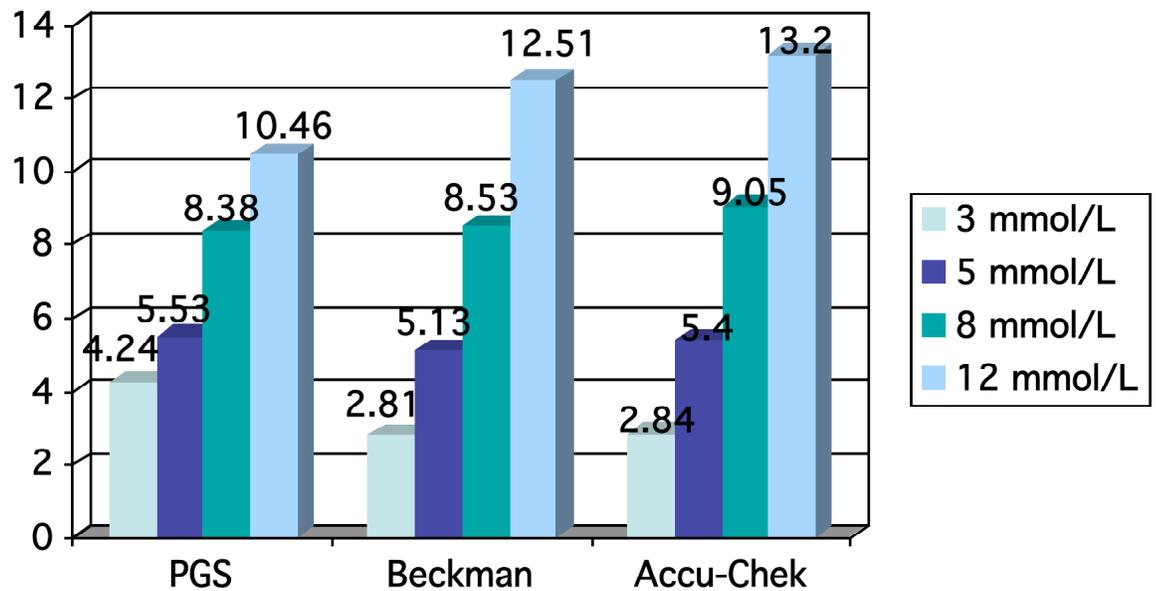


Figure 17 : Moyennes générales des clamps de glycémie mesurée par le PGS, le Beckman[®] et l'Accu-Chek[®].

12.4. La corrélation

La corrélation entre l'appareil PGS et le Beckman[®] était de 0,70 ($p < 0,001$) comparativement à 0,98 ($p < 0,001$) pour l'Accu-Chek[®] (**Figures 18 et 19**). Évidemment la corrélation avec la méthode de référence était meilleure pour l'Accu-Chek[®] que pour l'appareil PGS.

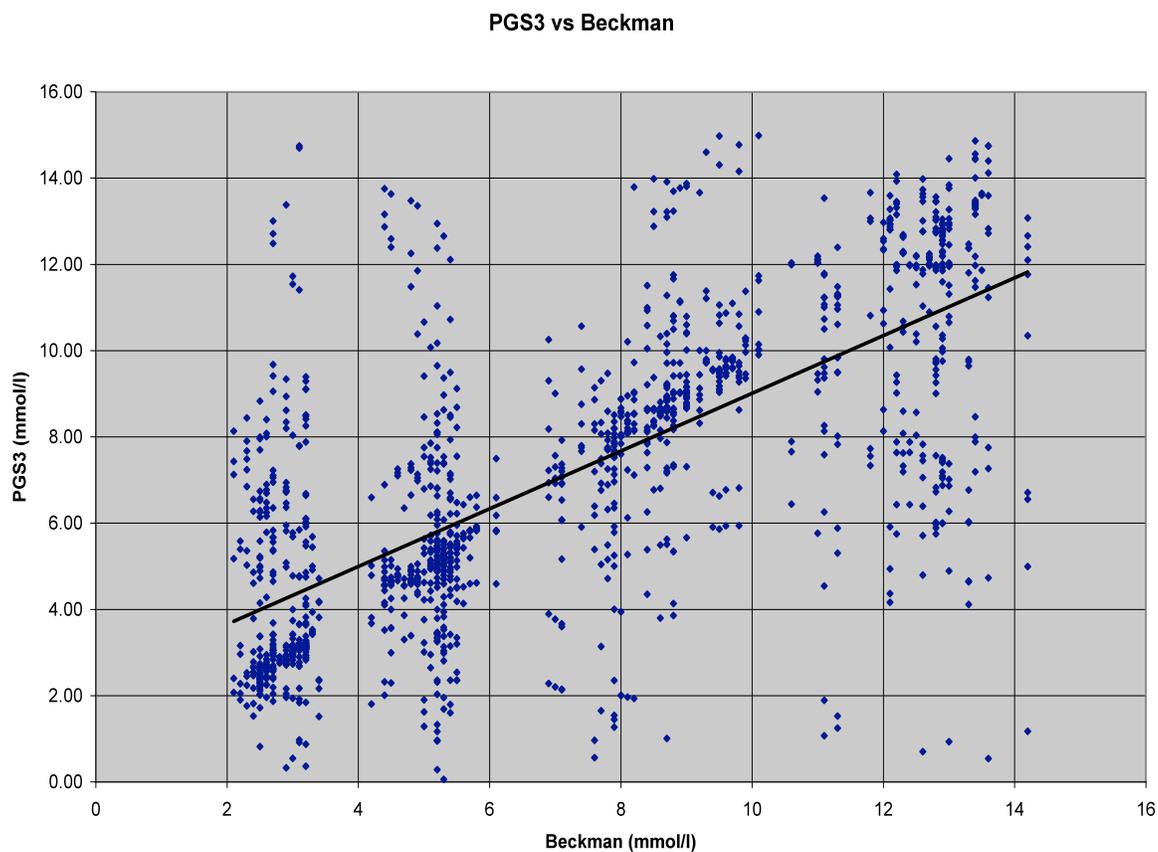


Figure 18: Corrélation entre le PGS et le Beckman[®]

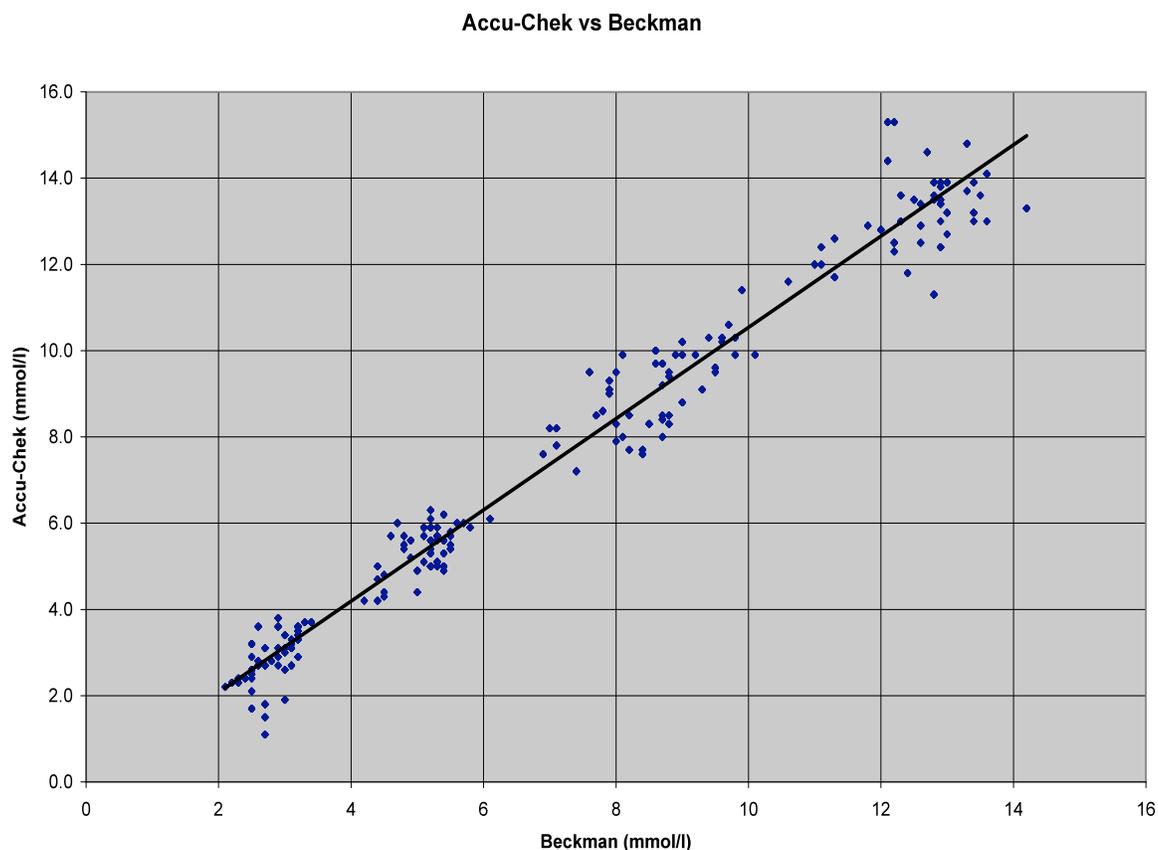


Figure 19 : Corrélation entre l'Accu-Chek[®] et le Beckman[®]

12.5 Graphique de Bland-Altman

Des graphiques de Bland-Altman ont été utilisés pour comparer les mesures de PGS à celles de Beckman[®], tout en tenant compte de la structure des données qui implique que plusieurs mesures sont effectuées sur les mêmes sujets [78]. La figure 20 montre le graphique de Bland-Altman pour toutes les calibrations confondues. On voit tout d'abord que si on considère les mesures Beckman[®] comme mesure-étalon, alors les mesures PGS sont en moyenne non-biaisées (la moyenne des différences est 0,04). Les intervalles de concordance, où la majorité des mesures se situent, sont de -5,36 à 5,45,

indiquant une concordance relativement bonne. Environ un 85% de points sont à l'intérieure de ces limites.

Si nous faisons une comparaison avec les différences de moyennes d'autres CGMS (**Tableau VIII**), cela du PGS est la plus proche de zéro et les limites de concordance sont plus étroites.

Tableau VIII. Comparaison des différences de moyennes pour le PGS et autres CGMS [57].

	PGS	FreeStyle®	Guardian RT®
Différence des moyennes	0,0042	0,8	-1,3
Limite inférieure	5,45	8,35	11,49
Limite supérieure	-5,36	-12,5	-12,16

Pour évaluer quelle calibration offre la meilleure concordance, des graphiques de Bland-Altman ont été généré pour chacune des 6 calibrations. La calibration 5 (**Figure 20**) semble la plus adéquate car son biais est en moyenne -0,001, plus proche de zéro et que les intervalles de concordances sont les plus étroits (-5,21 et 5,21).

Graphique Bland–Altman pour toutes les calibrations

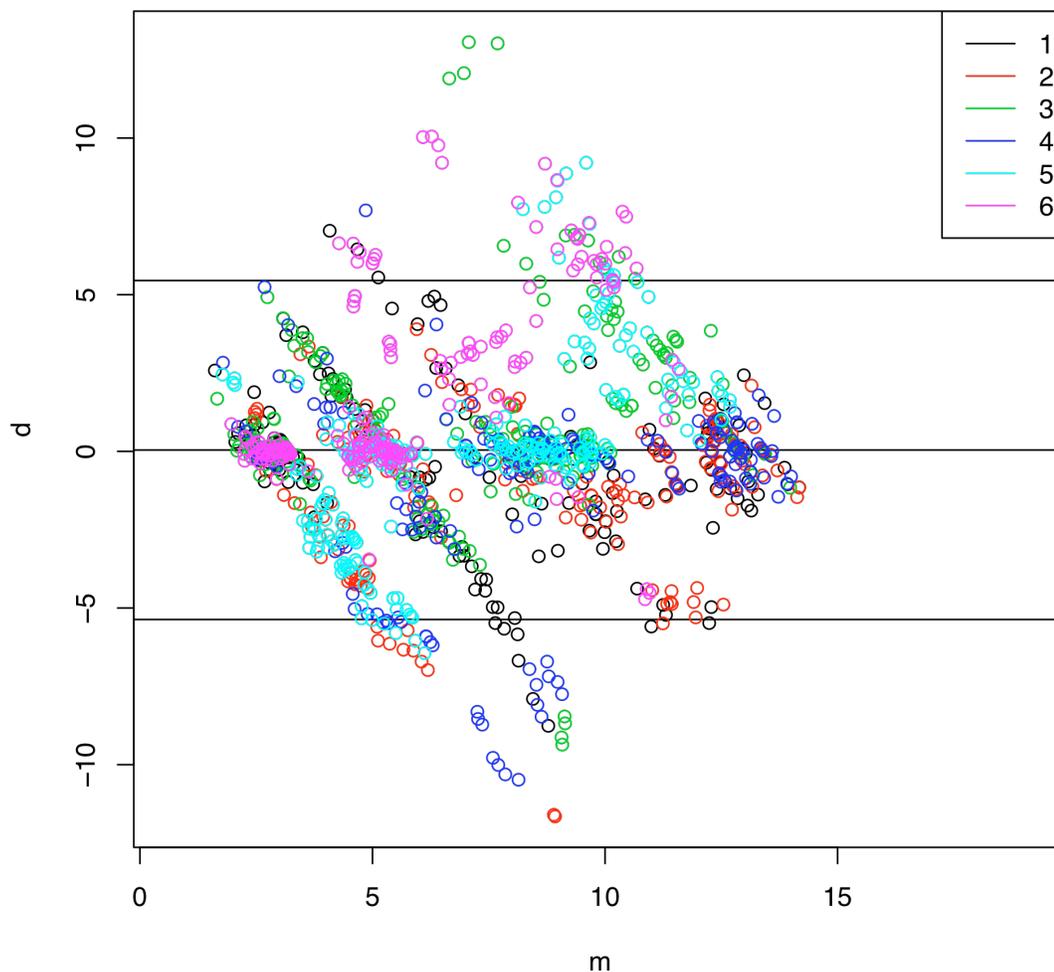


Figure 20. Graphique de Bland-Altman

12.5 Hypoglycémie [< 3.9 mmol/L (< 70 mg/dl)]

On a obtenu 1423 mesures de glucose avec l'appareil PGS comparés à la méthode de référence; 358 (25,2%) des résultats mesurés avec le Beckman[®] étaient dans les niveaux d'hypoglycémie (**Tableaux IX**). De ces 358 lectures, 227 (64,0%) étaient mesurées correctement par le PGS et 131 (36,6%) étaient mesurées au-dessus de 3,9

mmol/L (faux négatif). Mille soixante-cinq lectures (74,8%) avec le Beckman[®] étaient $\geq 3,9$ mmol/L; de ces lectures, 89 (8,4%) étaient mesurées $< 3,9$ mmol/L par le PGS (faux positifs).

Tableau IX. Hypoglycémie : PGS versus Beckman[®]

[$< 3,9$ mmol/L (< 70 mg/dl)]

Beckman [®]			
PGS	$<3,9$	$\geq3,9$	Total
$<3,9$	227	89	316
$\geq3,9$	131	976	1107
Total	358	1065	1423

Des 358 (25,2%) mesures $< 3,9$ mmol/L avec le Beckman[®], 100% de ces lectures étaient mesurées correctement par l'Accu-Chek[®] et aucune ou 0% était mesurée $\geq 3,9$ mmol/L (aucun faux négatif). Également, parmi les 1065 mesures faites avec le Beckman[®] $\geq 3,9$ mmol/L, aucune n'a été mesurée $< 3,9$ mmol/L avec le l'Accu-Chek[®] (aucun faux positif) (**Tableau X**).

Tableau X. Hypoglycémie : Accu-Chek® versus Beckman®

[< 3,9 mmol/L (70 mg/dl)]

Beckman®			
Accu-Chek®	<3,9	≥3,9	Total
<3,9	358	0	358
≥3,9	0	1065	1065
Total	358	1065	1423

Ces données ont été utilisées pour calculer la sensibilité et la spécificité du PGS et de l'Accu-Chek® pour la détection des hypoglycémies.

12.5.1 La sensibilité du PGS

La sensibilité ou le taux d'alerte vraie ou le taux positif vrai de l'appareil PGS (**Tableau XI**) pour la détection de l'hypoglycémie était de 63,4%; donc la proportion de sujets avec hypoglycémie vrai qui ont obtenu un résultat positif au PGS était de 63,4%. Par contre, la probabilité que ces individus soient vraiment en hypoglycémie était de 71,8% soit 227 sur 316 [valeur prédictive positive (VPP)].

12.5.2 La spécificité du PGS

La spécificité de l'appareil PGS pour détecter l'hypoglycémie confirmée par la méthode de référence, c'est-à-dire, la proportion de sujets qui n'avaient pas d'hypoglycémie et avaient un résultat négatif était de 91,6% (**Tableau XI**). Cela correspond à un taux de fausse alerte de 8,4% (1-spécificité). La valeur prédictive négative (VPN) du PGS ou la

chance d'avoir un résultat négatif chez les sujets qui n'avaient pas d'hypoglycémie était de 88,2%.

Tableau XI. Hypoglycémie : performance du PGS versus Beckman®

Hypoglycémie du PGS versus Beckman® (< 3,9 mmol/L ou 70 mg/dl)		
Sensibilité	TP/ (TP+FN)	63,4%
Taux d'alerte vraie		
Taux positif vrai		
Spécificité	TN/ (TN+FP)	91,6%
Taux d'alerte fausse	FP/ (FP+TN)	8,4%
Taux de faux positif		
(1-Spécificité)		
Valeur prédictive positive (VPP)	TP/ (TP+FP)	71,8%
Valeur prédictive négative (VPN)	TN/ (TN+FN)	88,2%

12.5.3 La sensibilité d'Accu-Chek®

Le taux d'alerte vraie ou taux positif vrai de l'appareil Accu-chek® pour la détection de l'hypoglycémie était de 100% (**Tableau XII**); donc la proportion de sujets avec hypoglycémie vrai qui ont obtenu un résultat positif (358 sur 358) avec l'Accu-chek® était de 100%. De même, la probabilité que ces individus étaient vraiment en hypoglycémie était de 100% soit 358 sur 358 [valeur prédictive positive (VPP)].

12.5.4 La spécificité de l'appareil Accu-Chek®

Pour détecter l'hypoglycémie confirmée par la méthode de référence, c'est-à-dire, la proportion de sujets qui n'avaient pas d'hypoglycémie et avaient un résultat négatif était de 100%. (Tableau XII). Cela correspond à un taux d'alerte fausse de 0% (1-spécificité). La valeur prédictive négative (VPN) de l'Accu-chek® ou la chance d'avoir un résultat négatif chez les sujets qui n'avaient pas d'hypoglycémie était également de 100%.

Tableau XII. Hypoglycémie : performance d'Accu-Chek® versus Beckman®

Hypoglycémie du Accu-Chek® versus Beckman® ($< 3,9$ mmol/L ou 70 mg/dl)		
Sensibilité	VP/ (VP+FN)	100 %
Taux d'alerte vraie		
Taux positif vrai		
Spécificité	VN/ (VN+FP)	100 %
Taux d'alerte fausse	FP/ (FP+VN)	0,0 %
Taux de faux positif (1-Spécificité)		
Valeur prédictive positive (VPP)	VP/ (VP+FP)	100 %
Valeur prédictive négative (VPN)	TN/ (TN+FN)	100%

12.5.5 Courbe ROC

La courbe ROC est un tracé des valeurs de sensibilité en fonction de la spécificité (1-spécificité); l'idéal serait d'obtenir un résultat de 1 pour la courbe ROC, mais cela est rarement le cas. Les figures 21 et 22 présentent les courbes ROC pour la détection de l'hypoglycémie pour le PGS et l'Accu-Chek[®]; les résultats étaient 0,86 et 0,89 respectivement (**Figure 21 et 22**)

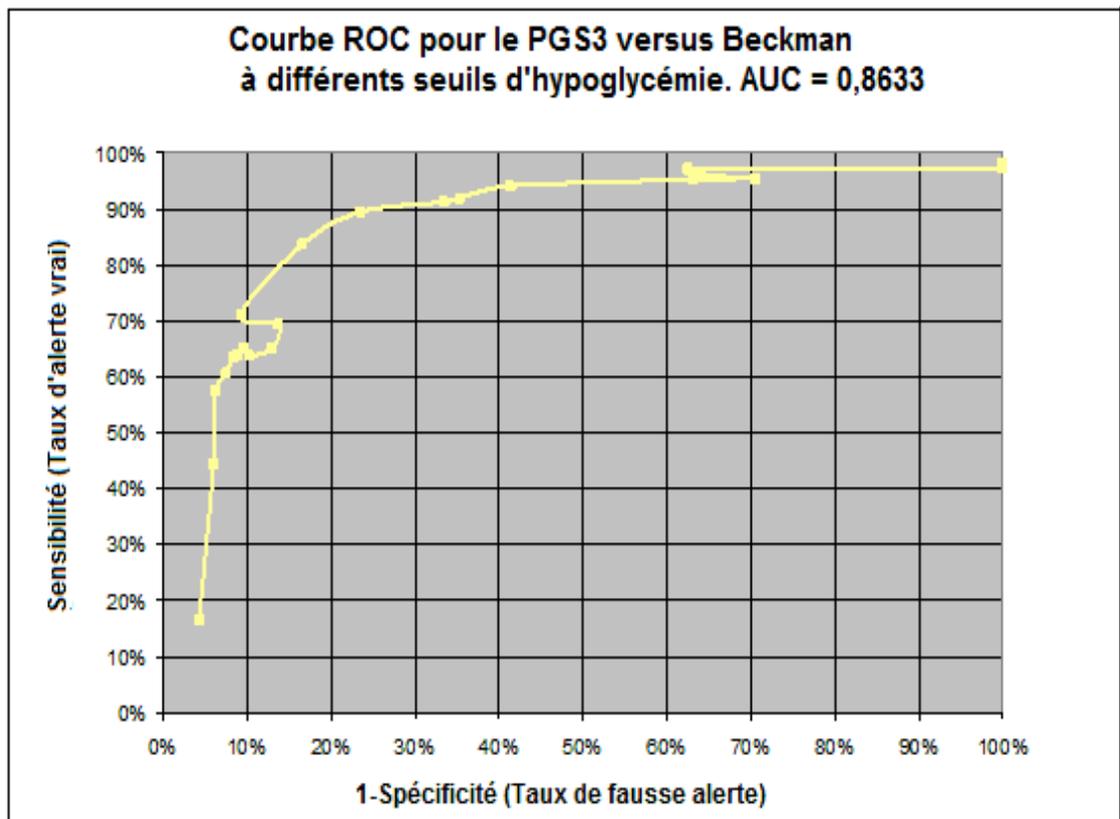


Figure 21 : Courbe ROC pour l'hypoglycémie : PGS versus Beckman[®]

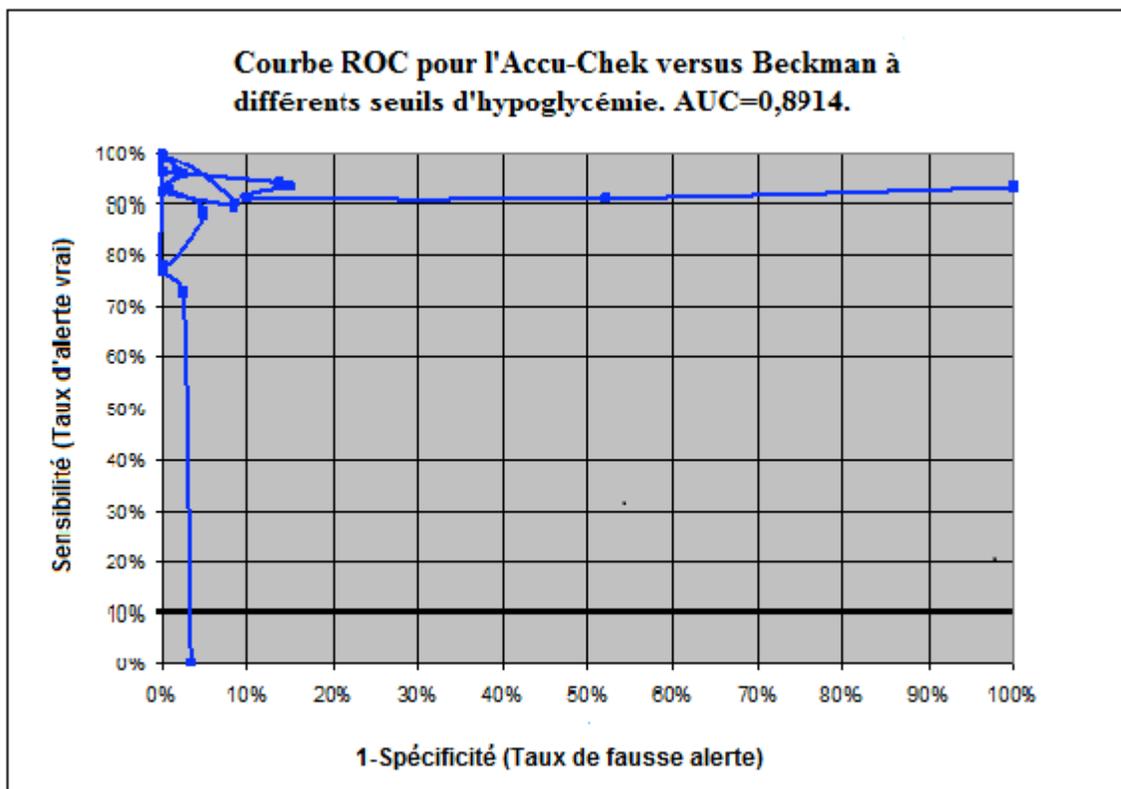


Figure 22 : Courbe ROC pour l'hypoglycémie : l'Accu-Chek[®] versus Beckman[®].

12.6 Normoglycémie du PGS et Beckman[®]

[$\geq 3,9$ mmol/L (≥ 70 mg/dl) à ≤ 10 mmol/L (≤ 180 mg/dl)]

Des 1423 mesures de glucose obtenues avec le Beckman[®], 731 (51,7%) étaient dans les niveaux de normoglycémie; parmi ces dernières, 576 (78,3%) étaient mesurées correctement par le PGS (vrai positif) et 160 (21,7%) étaient mesurées $< 3,9$ ou > 10 mmol/L (faux négatif). Des 687 (48,3%) résultats obtenus avec la technique de référence qui étaient < 4 ou > 10 mmol/L, 230 (28,5%) étaient mesurés entre 4 et 10 mmol/L inclusivement, (faux positif) (**Tableau XIII**).

Tableau XIII. Normoglycémie : PGS versus Beckman[®][$\geq 3,9$ mmol/L (≥ 70 mg/dl) à ≤ 10 mmol/L (≤ 180 mg/dl)]

Beckman [®]			
PGS	$\geq 3,9$ à ≤ 10	$< 3,9$ à > 10	Total
$\geq 3,9$ à ≤ 10	576	230	806
$< 3,9$ à > 10	160	457	617
Total	736	687	1423

Des 736 (51,7%) glycémies mesurées dans la fourchette normoglycémique par le Beckman[®], 657 (89,3%) étaient mesurées correctement avec l'Accu-Chek[®] (vrai positif) et 79 (10,7%) étaient mesurées $< 3,9$ ou > 10 mmol/L (faux négatif). Des 687 mesures par le Beckman[®] $< 3,9$ ou > 10 mmol/L, 116 (10%) étaient mesurées entre $\geq 3,9$ à 10 mmol/L par l'Accu-Chek[®] (faux positif) (**Tableau XIV**).

Tableau XIV. Normoglycémie : Accu-Chek[®] versus Beckman[®][$\geq 3,9$ mmol/L (≥ 70 mg/dl) à ≤ 10 mmol/L (≤ 180 mg/dl)]

Beckman [®]			
Accu-Chek [®]	$\geq 3,9$ à ≤ 10	$< 3,9$ à > 10	Total
$\geq 3,9$ à ≤ 10	657	116	773
$< 3,9$ à > 10	79	571	650
Total	736	687	1423

12.6.1 La sensibilité du PGS

La sensibilité ou le taux d'alerte vrai ou la proportion de sujets avec normoglycémie qui ont eu un résultat positif avec l'appareil était de 78,3 %. La probabilité que ces sujets étaient effectivement en normoglycémie était de 71,5 % (576 sur 806) (valeur prédictive positive) (Tableau XV).

12.6.2 La spécificité de l'appareil PGS

La spécificité ou la proportion de sujets n'était pas en normoglycémie et chez qui le résultat était négatif était de 66,5% (Tableau XV). La probabilité d'avoir un résultat négatif chez un sujet qui n'était pas en normoglycémie était de 74,1% (valeur prédictive négative)

Tableau XV. Normoglycémie : performance du PGS versus Beckman®.

Normoglycémie du PGS versus Beckman®		
($\geq 3,9$ mmol/L ou 70 mg/dl) à ≤ 10 mmol/L ou 180 mg/dl		
Sensibilité Taux d'alerte vraie Taux positif vrai	TP/ (TP+FN)	78,3 %
Spécificité	TN/ (TN+FP)	66,5 %
Taux d'alerte fausse Taux de faux positif (1-Spécificité)	FP/ (FP+TN)	33,5 %
Valeur prédictive positive (VPP)	TP/ (TP+FP)	71,5 %
Valeur prédictive négative (VPN)	TN/ (TN+FN)	74,1 %

12.6.3 La sensibilité de l'Accu-Chek®

La sensibilité ou le taux d'alerte vrai de l'appareil Accu-chek® pour la détection de la normoglycémie était de 89,3%. La probabilité que ces sujets étaient vraiment en normoglycémie était de 89,3% (valeur prédictive positive) (**Tableau XVI**).

12.6.4 La spécificité de l' Accu-Chek®

La spécificité ou la proportion de sujets qui n'étaient pas en normoglycémie et dont le résultat était négatif avec l'appareil Accu-Chek® confirmée par la méthode de référence était de 83,1%. La probabilité d'avoir un résultat négatif chez des sujets n'étant pas en normoglycémie était de 87,7% (valeur prédictive négative) (**Tableau XVI**).

Tableau XVI. Normoglycémie : performance d'Accu-Chek® versus Beckman®

Normoglycémie : Accu-chek® versus Beckman® ($\geq 3,9$ mmol/L ou 70 mg/dl à ≤ 10 mmol/L ou 180 mg/L)		
Sensibilité Taux d'alerte vraie Taux positif vrai	TP / (TP + FN)	89,3%
Spécificité	TN / (TN + FP)	83,1%
Taux d'alerte fausse Taux de faux positif (1-Spécificité)	FP / (FP + TN)	16,9%
Valeur prédictive positive VPP	TP / (TP + FP)	85,0%
Valeur prédictive négative VPN	TN / (TN + FN)	87,8%

12.7 Hyperglycémie (> 10 mmol/L)

Le tableau XVII illustre les 1423 valeurs de glucose mesurées avec l'appareil PGS qui sont comparées avec la technique de référence. Parmi ces valeurs, 329 (23,1%) des mesures faites avec le Beckman® étaient dans la fourchette de l'hyperglycémie; de ces valeurs hyperglycémiques, 64,7% (213 sur 329) étaient mesurés correctement par le PGS et 116 (35,3%) étaient mesurés ≤ 10 mmol/L faux négatif). Parmi les 1094 glycémies mesurées ≤ 10 mmol/L, 88 (8,0%) étaient mesurées > 10 mmol/L par l'appareil PGS (faux positif) (**Tableau XVII**)

Tableau XVII. Hyperglycémie : PGS versus Beckman[®]

[> 10 mmol/L (> 180 mg/dl)]

Beckman[®]			
PGS	> 10	≤ 10	Total
> 10	213	88	301
≤ 10	116	1006	1122
Total	329	1094	1423

Le tableau XVIII présente les mesures de glucose faites avec l'Accu-Chek[®] qui sont comparées avec la technique de référence. Parmi les 329 (23,1%) valeurs qui étaient dans la fourchette de l'hyperglycémie avec le Beckman[®], 97,6% étaient mesurées correctement par l'Accu-Chek[®] alors que 8 (2,4%) valeurs étaient mesurées ≤ 10 mmol/L (faux négatif). Mille quatre vingt quatorze mesures faites avec le Beckman[®] étaient ≤ 10 mmol/L; parmi ces dernières valeurs, 47 (4,2%) étaient mesurées > 10 mmol/L par l'appareil Accu-Chek[®] (faux positif).

Tableau XVIII. Hyperglycémie : Accu-Chek[®] versus Beckman[®]

[> 10 mmol/L (> 180 mg/dl)]

Beckman [®]			
PGS	> 10	≤ 10	Total
> 10	321	47	368
≤ 10	8	1047	1055
Total	329	1094	1423

12.7.1 La sensibilité du PGS

La sensibilité ou le taux d'alerte vraie de l'appareil PGS pour détecter l'hyperglycémie était de 64,7%, et la probabilité que ces sujets étaient vraiment en hyperglycémie était de 70,8% (213 sur 301) (valeur prédictive positive) (**Tableau XIX**).

12.7.2 La spécificité du PGS

La spécificité de l'appareil PGS pour détecter l'hyperglycémie comparativement à la technique de référence était de 92,0%. La probabilité d'obtenir un résultat négatif avec le PGS chez les sujets qui n'étaient pas en hyperglycémie était de 89,7% (valeur prédictive négative) (**Tableau XIX**).

Tableau XIX. Hyperglycémie : performance du PGS versus Beckman®

Hyperglycémie : PGS versus Beckman®		
(> 10 mmol/L ou 180mg/dl)		
Sensibilité Taux d'alerte vraie Taux positif vrai	TP / (TP + FN)	64,7%
Spécificité	VN / (VN + FP)	92,0%
Taux d'alerte fausse Taux de faux positif (1-Spécificité)	FP / (FP + VN)	8,0%
Valeur prédictive positive VPP	VP / (VP + FP)	70,8%
Valeur prédictive négative VPN	VN / (VN + FN)	89,7%

12.7.3 La sensibilité de l'Accu-Chek®

La sensibilité ou le taux d'alerte vraie de l'appareil Accu-chek® pour détecter l'hyperglycémie était de 97,6%, et la probabilité que ces sujets étaient vraiment en hyperglycémie était de 87,2% (321 sur 368) (valeur prédictive positive) (**Tableau XX**)

12.7.4 La spécificité de l'Accu-Chek®

La spécificité de l'Accu-Chek® pour détecter l'hyperglycémie confirmée par la technique de référence était de 95,7%, et la probabilité d'avoir un résultat négatif chez les sujets qui n'étaient pas en hyperglycémie était de 99,2% (valeur prédictive négative) (**Tableau XX**).

Tableau XX. Hyperglycémie : performance de l'Accu-Chek[®] versus Beckman[®]

Hyperglycémie : Accu-chek [®] versus Beckman [®] (> 10 mmol/L ou 180mg/dl)		
Sensibilité Taux d'alerte vraie Taux positif vrai	$VP / (VP + FN)$	97,6%
Spécificité Taux d'alerte fausse Taux de faux positif (1-Spécificité)	$VN / (VN + FP)$	95,7%
Valeur prédictive positive VPP	$VP / (VP + FP)$	87,2%
Valeur prédictive négative VPN	$VN / (VN + FN)$	99,2%

12.7.5 Courbes ROC

Les figures 23 et 24 illustrent les courbes ROC pour la détection de l'hyperglycémie pour les appareils PGS et Accu-Chek[®]. La performance des deux appareils était similaire avec une aire sous la courbe de 0,89 pour l'Accu-chek[®] et de 0,87 pour le PGS.

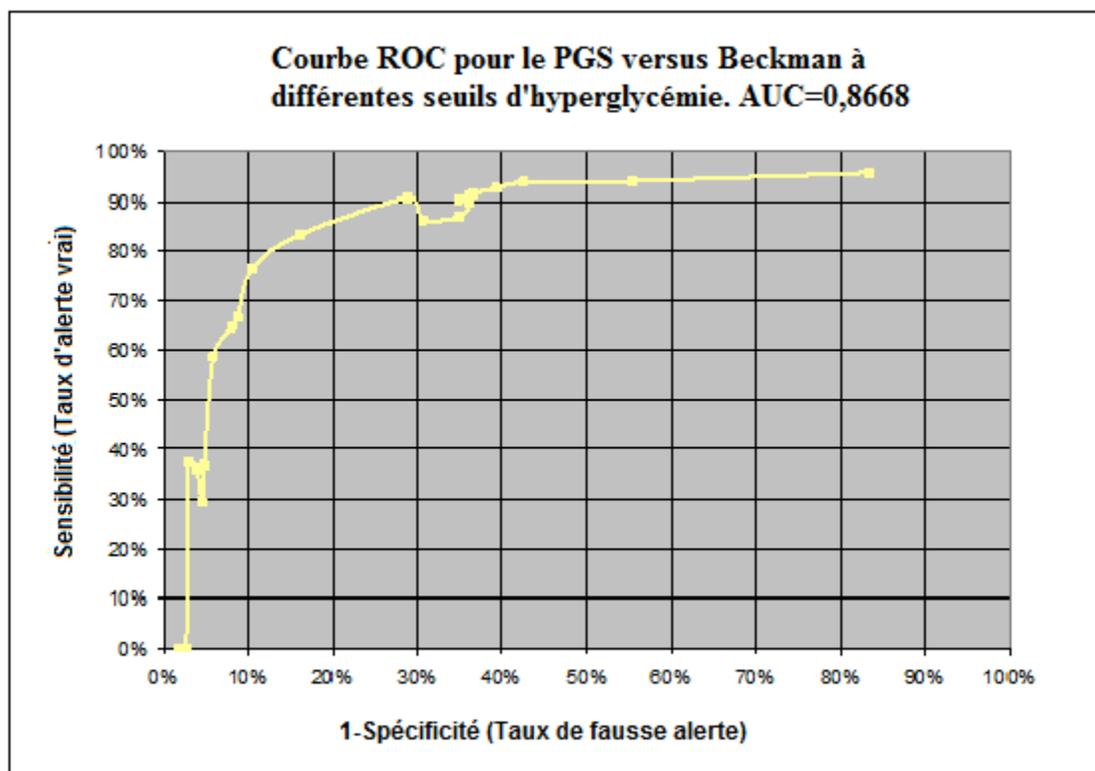


Figure 23: Courbe ROC pour l'hyperglycémie : PGS versus Beckman[®].

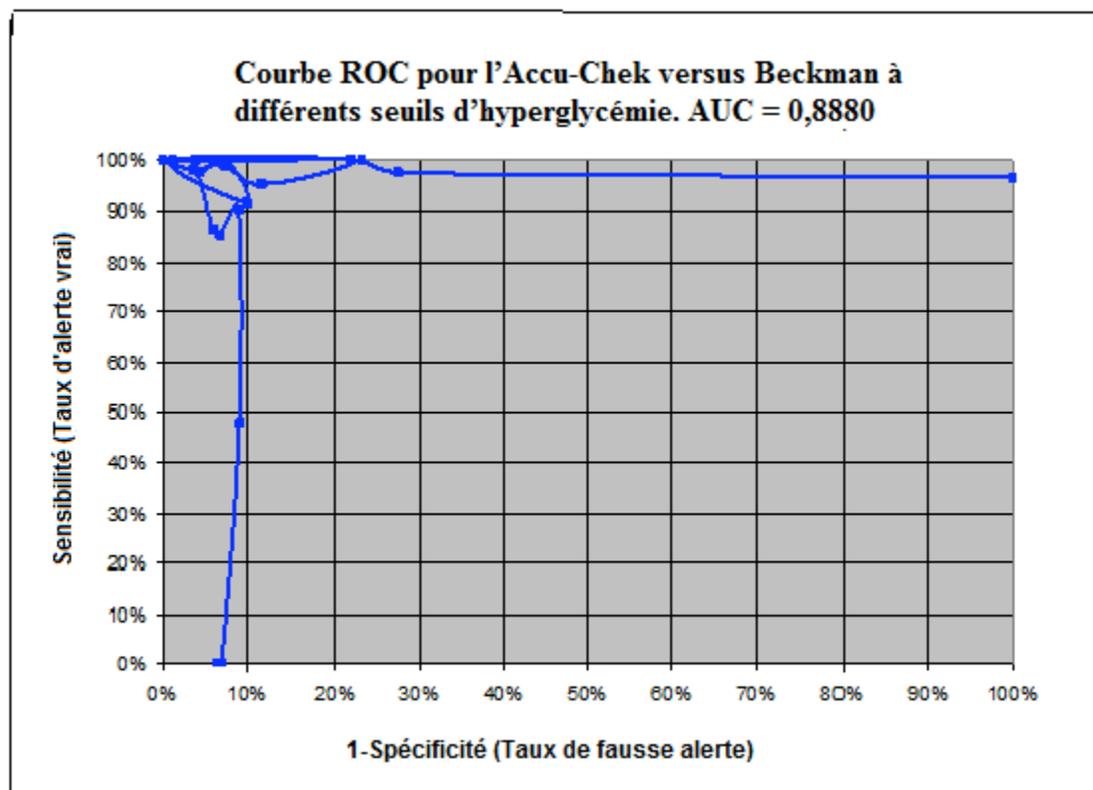


Figure 24: Courbe ROC pour l'hyperglycémie : Accu-Chek[®] versus Beckman[®]

12.8 Clark Error Grid

L'exactitude du PGS et de l'Accu-Chek[®] a été évalué par l'analyse du Clark Error Grid. Les résultats du PGS comparativement au Beckman[®] étaient de 66,4% dans la région A et de 22, 2% dans la région B qui fait un total de 88,5% de mesures dans les régions A et B (**Figure 25**), comparativement à l'Accu-Chek[®] versus le Beckman[®], où le total de mesures étaient dans les régions A et B, donc 100% (**Figure 26**).

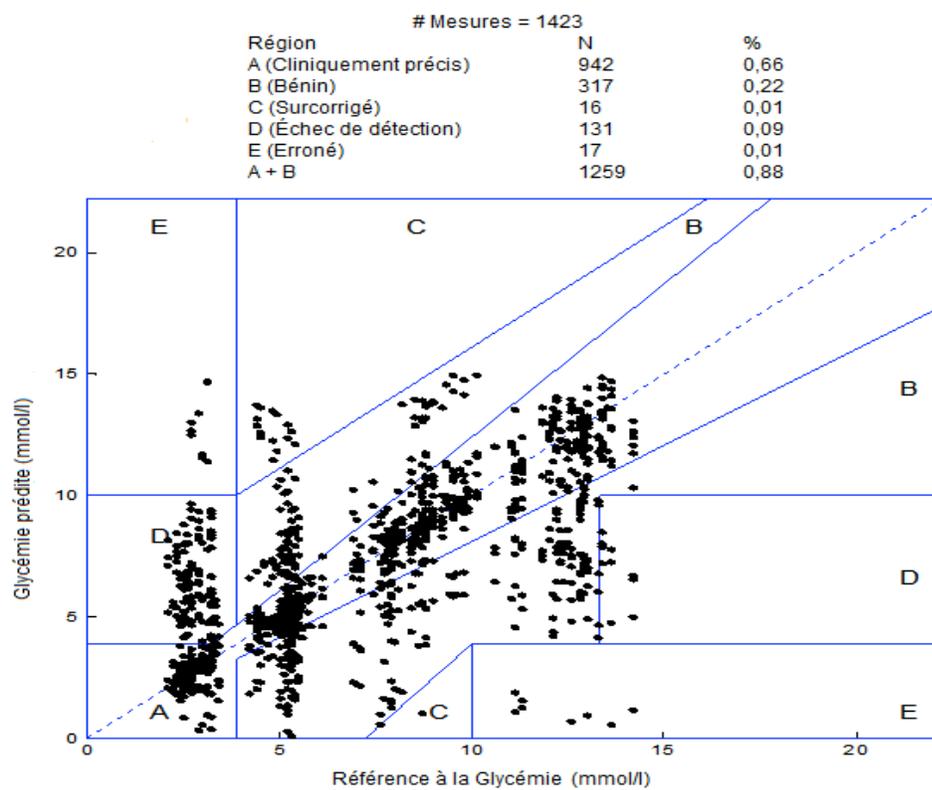


Figure 25: Analyse du Clark Error Grid pour le PGS versus Beckman®

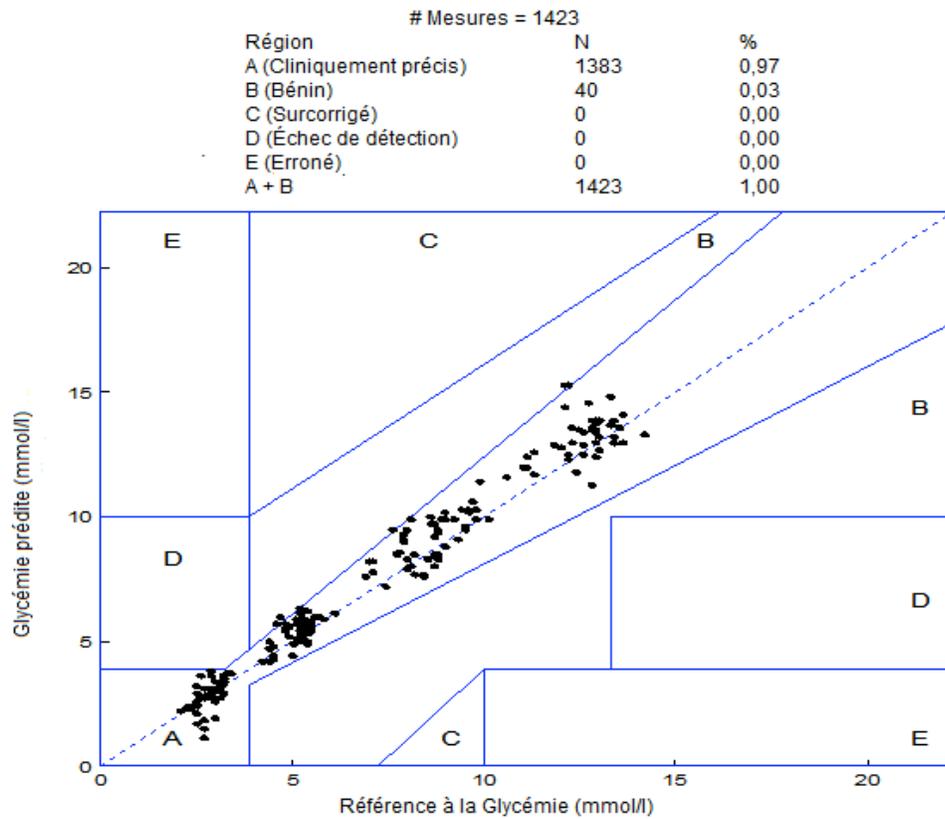


Figure 26: Analyse du Clark Error Grid pour l'Accu-Chek® versus Beckman®

Chapitre 13

Discussion

Nous avons évalué la performance d'un nouveau prototype d'appareil de mesure de glucose en continu dans le tissu interstitiel. Ce prototype, développé récemment par Cybiocare, est basé sur une nouvelle technologie dite photonique, d'où son nom, le PGS (Photonic Glucose Sensor). Cette nouvelle technologie a l'avantage de pouvoir mesurer le glucose interstitiel à même la peau et donc sans aiguille. Nous avons évalué ce prototype à différents niveaux de glycémie chez 13 sujets avec diabète de type 1. Les premiers résultats démontrent que le PGS performe aussi bien que les autres systèmes de mesure de glucose en continu sur le marché [56, 57] . Bien qu'il y ait encore d'autres études à faire, ce nouveau prototype a beaucoup de potentiel.

Au total, quatre appareils ont été utilisés pour l'étude (**Tableau VII**). Il avait été planifié de tester 4 appareils par sujet; deux par bras, un sur le biceps et un sur le triceps. Malheureusement, les moindres mouvements pendant l'expérience amenaient la contraction des biceps et induisaient des bruits dans l'appareil rendant la lecture impossible. Pour cette raison, les appareils sur le biceps ont été éliminés et seuls les appareils sur les triceps ont été utilisés pour l'analyse. Donc, 4 différents appareils ont été testés chez 13 sujets, fournissant ainsi 26 évaluations. Étant donné que les PGS ont uniquement été évalués sur le triceps, nous ne pouvons pas extrapoler que leur performance serait la même sur d'autres sites tels que l'abdomen par exemple.

Seize sujets avec diabète de type 1 sous insulinothérapie intensive ont été recrutés pour participer à l'étude. Initialement, 6 plateaux à différentes concentrations glycémiques avaient été prévus sur une période de 8 heures donnant environ 1 heure 20 minutes par plateau. Nous avons vite réalisé que ce temps était insuffisant pour une équilibration dans les différents compartiments de distribution du glucose, soit le milieu sanguin, le milieu interstitiel et le milieu cellulaire. Pour cette raison, les 3 premiers sujets ont dû

être éliminés laissant ainsi 13 sujets analysables (**Tableau V**). Nous avons utilisé des sujets avec diabète de type 1 pour évaluer le PGS pour les raisons suivantes :

- 1) Étant donné qu'ils doivent se piquer le bout du doigt pour mesurer leur glycémie capillaire plusieurs fois par jour, ils ont un intérêt particulier pour un appareil qui mesure le glucose sans aiguille;
- 2) Au départ, nous voulions surtout évaluer l'efficacité à dépister l'hypoglycémie; il était plus facile de convaincre un diabétique de type 1 qui connaît les symptômes de l'hypoglycémie, de se soumettre à un clamp hypoglycémique;
- 3) Étant donné que les sujets avec diabète de type 1 ont une réponse des hormones de contre-régulation nettement diminuée, particulièrement le glucagon et certainement après 30 ans d'évolution du diabète, il devient plus facile de maintenir un clamp hypoglycémique.

Les sujets étaient tous des caucasiens. L'indice de masse corporel moyen était de 25,2 kg/m² avec une peau relativement mince. Nous ne pouvons donc pas extrapoler les données pour une population obèse ou de couleur.

La Figure 17 illustre les moyennes des plateaux obtenus lors des clamps multi-étagés et démontre que les niveaux de glycémies selon la technique de référence ont été bien réussis : 2,81 versus 3 mmol/L, 5,13 versus 5 mmol/L, 8,53 versus 8 mmol/L et 12,51 versus 12 mmol/L. On note que le PGS est excellent pour les plateaux de 5 mmol/L (5,13 mmol/L) et de 8 mmol/L (8,38 mmol/L), mais qu'il a tendance à surestimer le plateau de 3 mmol/L (4,24 mmol/L) et à sous-estimer le plateau de 12 mmol/L (10,46 mmol/L). Globalement, cela donne une corrélation de 0,70 comparativement à la technique de référence (**Figure 18**). Cette corrélation est inférieure à celles obtenues avec d'autres systèmes de mesure de glucose en continu (CGMS) tels que le Guardian[®] RT et le Freestyle Navigator[®] [57]. Toutefois, la corrélation ne nous permet pas d'apprécier la concordance de la mesure de l'appareil par rapport à la technique de référence. On peut avoir une excellente corrélation, mais si la courbe ne passe pas par zéro, cela peut donner une mauvaise concordance. Pour apprécier la concordance, on

doit analyser les données sur un graphique de Bland-Altman. C'est ce que nous avons fait et illustré à la figure 20 qui démontre une très bonne concordance avec une moyenne des différences à 0,0042 et un écart type 0,313. On peut donc conclure que le PGS présente une bonne concordance avec la technique de référence.

Tableau XXI. Taux des alertes vraies d'hypoglycémie du PGS comparé avec autres CGMS. [57]

Taux des alertes vrais				
Glycemia (mg/dl)	Cybiocare PGS	Abbott Freestyle® Navigator	Medtronic Guardian® RT	Dexcom® STS-7
60	57%			64%
65	61%	46%		
70	63%	56%	49%	68%
75	65%	59%		
80	64%		68%	76%
85	65%	61%		
90	69%		82%	85%
100	71%		90%	

La sensibilité ou le taux d'alerte vrai du PGS à détecter l'hypoglycémie (<3,9 mmol/L) telle que mesurée par l'appareil Beckman® était de 63,4% (**Tableau XI**). Cela se compare avantageusement avec le Guardian® RT (49%), le Guardian® RT pédiatrique (24,2%), le Dexcom® STS-7 (68%) et le Freestyle® Navigator en utilisation de jour (56%) et de nuit (79%) (**Tableau XXI**). En plus, la spécificité du PGS à détecter les glycémies qui étaient supérieures à 3,9 mmol/L était de 91,6%. Cela donne un taux de fausse alerte (1-spécificité) de 8,4% (**Tableau X**). Encore ici, le PGS se compare avantageusement au Guardian® RT (60%), au Guardian® RT pédiatrique (47%), le

Dexcom[®] STS-7 (63%) et le Freestyle[®] Navigator de jour (16%) et de nuit (40%) [57]. Globalement, cela démontre une très bonne performance pour l'appareil PGS avec une valeur prédictive positive pour détecter l'hypoglycémie de 71,8% et une valeur prédictive négative de 88,2%. Cette performance est confirmée par la courbe ROC qui présente une aire sous la courbe de 0,86 pour la détection des hypoglycémies (**Figure 21**). La Figure 27 compare globalement le PGS au Freestyle[®] Navigator pour la détection des hypoglycémies. Le PGS se compare avantageusement au Freestyle[®] Navigator avec une meilleure sensibilité (63,4% versus 56%), une meilleure spécificité (91,6% versus 84%), un meilleur taux d'alerte fausse (8,4% versus 16%) et une meilleure valeur prédictive négative (88,2% versus 59%). Seule la valeur prédictive positive du Freestyle[®] Navigator était légèrement supérieure (82% versus 71,8%).

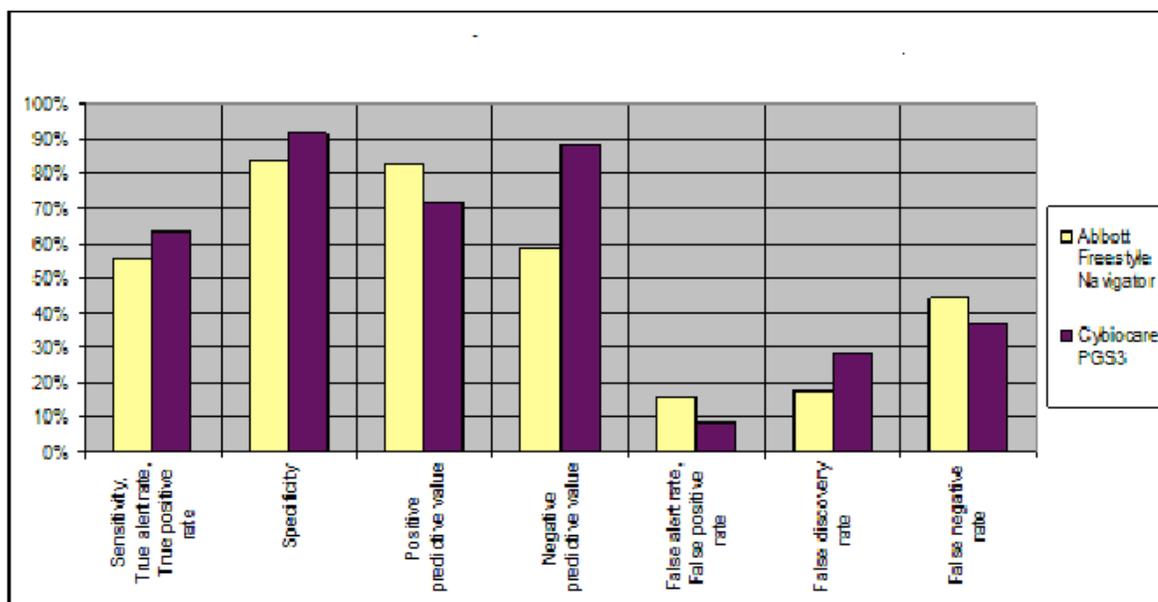


Figure 27: Comparaison de la performance dans la détection de l'hypoglycémie du PGS versus le Freestyle Navigator[®]

Le PGS est tout aussi performant pour la détection des hyperglycémies. La sensibilité ou le taux d'alerte vrai pour la détection des hyperglycémies était de 64,7% (**Tableau**

XIX). Cette sensibilité est toutefois légèrement inférieure aux autres CGMS sur le marché [57]. Par contre, la spécificité du PGS est très bonne à 92%, donnant un taux de fausse alerte à 8% ce qui est similaire au Dexcom[®] STS-7 (8%) et au Navigator[®] Freestyle (11 et 7%), mais supérieur au Guardian[®] RT (64%) et au Guardian[®] RT pédiatrique (43,8%) (**Tableau XIX et XXI**). Il s'agit donc d'une très bonne performance du PGS avec une valeur prédictive positive de 70,8% et une valeur prédictive négative de 89,7%. Encore ici cette performance est appuyée par la courbe ROC présentant une aire sous la courbe de 0,87 pour la détection de l'hyperglycémie[74] (**Figure 23**). Globalement, il s'agit d'une très bonne performance du PGS pour la détection de l'hyperglycémie.

La Figure 25 illustre la reproductivité ou l'exactitude du PGS par rapport à la technique de référence selon l'analyse du « Clarke Error Grid ». Les mesures avec le PGS se localisent à 88% dans les régions A et B correspondant à la zone cliniquement acceptable [4] [76] [77].

Tous les systèmes de mesure de glucose en continu doivent être calibrés avec un appareil de mesure de glycémie capillaire. Il est donc à prévoir que le PGS devra être calibré avec un appareil comme l'Accu-Chek[®], d'où l'intérêt d'évaluer cet appareil. Lors des clamps multi-étagés, l'Accu-Chek[®] obtenait des plateaux de 2,02 versus 3mmol/L, 5,4 versus 5 mmol/L, 9,05 versus 8 mmol/L et, 13,2 versus 12 mmol/L comparativement à la technique de référence (**Figure 17**). Cela donnait une corrélation de 0,98 (**Figure 19**). L'Accu-Chek[®] performait très bien pour la détection des hypoglycémies avec une sensibilité et une spécificité à 100% et donc une VPP et une VPN également à 100% et une courbe ROC présentant une aire sous la courbe de 0,89 (**Tableau XII et Figure 22**).

L'appareil performait tout aussi bien pour la détection des hyperglycémies avec une sensibilité de 97,6% et une spécificité de 95,7% pour une VPP de 87,2% et une VPN de 99, 2% et une courbe ROC présentant une aire sous la courbe de 0,89 (**Figure 24**). En plus, la reproductivité ou l'exactitude selon l'analyse du « Clarke Error Grid »

démontrait que les mesures de glycémies avec l'Accu-Chek[®] étaient localisées à 100% dans la région A. Il va sans dire que la performance était nettement supérieure au PGS.

La performance du PGS ainsi que des CGMS demeure inférieure à celle des appareils de mesures de glycémie capillaire. Les CGMS sont indiqués plutôt comme une technique d'appoint plutôt que de remplacement des lecteurs de glycémie capillaire. Ces lecteurs de glycémie capillaire sont donc très acceptables pour la calibration d'un système de mesure de glucose en continu y compris le PGS [64] [57].

Comme les autres CGMS, les mesures optiques de glucose fait par le PGS va nécessiter une calibration du signal du capteur de glucose avec une mesure de référence de la glycémie tel que l'Accu-Chek[®]. Ce nouvel appareil devra également avertir s'il y a lieu de faire une calibration avec le lecteur de glycémie capillaire pour différent taux de glucose dans le temps donné [71].

À long terme, il y aura lieu de modifier le PGS pour que l'appareil fasse la lecture instantanée du niveau du glucose pour permettre d'ajuster les doses d'insuline et obtenir et maintenir un meilleur contrôle de la glycémie. Pour le moment, la compagnie CYBIOCARE se concentre sur l'amélioration de la précision et de la reproductibilité du PGS.

Il est également important de noter que tous ces appareils mesurent le glucose interstitiel qui est généralement identique à la glycémie lorsque celle-ci est stable et que les différents compartiments sont en équilibres. Toutefois, lorsqu'il y a un changement rapide de la glycémie, lors d'un repas par exemple, le changement du glucose interstitiel sera en retard sur la glycémie d'environ 5 à 20 minutes dépendant de l'importance et de la vitesse de la variation. De même lors d'une baisse rapide de la glycémie, la baisse du glucose interstitiel sera en retard sur la glycémie. Cela peut engendrer des situations critiques telle que l'hypoglycémie sévère avant que le sujet puisse réaliser que la glycémie est en baisse. Pour cette raison, les nouveaux appareils sont développés pour mesurer la vitesse de changement du glucose afin de déclencher une alarme. Cette dernière permet d'avertir le sujet avant que l'hypoglycémie sévère survienne. Le PGS

devra également pouvoir mesurer la vitesse de changement du glucose interstitiel pour avertir le sujet d'hypoglycémie éventuelle.

Conclusion

Il est bien démontré qu'un traitement intensif de la glycémie avec l'obtention d'un meilleur contrôle, tant chez les diabétiques de type 2 que de type 1, est associé à une réduction significative des complications secondaires à la maladie. Un traitement intensif exige que les patients se prennent en charge, mesurent leurs glycémies capillaires plusieurs fois par jour et ajustent leur dosage d'insuline régulièrement. Les bénéfices associés au monitoring du glucose en continu et au traitement intensif de la glycémie sont fortement influencés par l'âge du patient [68]. En effet, Tamborlane et collaborateur ont démontré que les patients de moins de 25 ans ne semblaient pas améliorer leur contrôle glycémique avec l'utilisation d'un CGMS (Guardian[®] RT). Par contre, l'utilisation de l'appareil chez les sujets de 25 ans et plus était associée à une amélioration significative de l'HbA1c. Toutefois, l'utilisation d'un CGMS semble améliorer la qualité de vie des patients avec diabète de type 1 [68] [79]. Un des principaux obstacles au traitement intensif est la piqûre sur le bout du doigt pour la mesure de la glycémie capillaire. D'où l'importance de développer un appareil qui mesure le taux de glucose sans aiguille; le PGS est un tel appareil.

Notre étude consistait à évaluer la performance du PGS, particulièrement à détecter les hypoglycémies. Comparativement aux autres systèmes de mesure de glucose en continu sur le marché, le PGS présentait une sensibilité et une spécificité aussi bonne sinon meilleure avec une courbe ROC à 0,86. En plus, le PGS avait un taux de fausse alerte nettement inférieur aux autres CGMS. De même pour la détection des hyperglycémies, le PGS avait une sensibilité et une spécificité comparable aux autres CGMS avec une courbe ROC de 0,87. Également, le taux de fausse alerte était très bas à 8%. Donc, globalement le PGS démontre une très bonne performance pour la détection des hypoglycémies et des hyperglycémies comparables avantageusement aux autres CGMS sur le marché en plus de ne pas nécessiter de piqûre. Cet appareil présente donc un potentiel acceptable pour le traitement intensif de la glycémie chez les sujets avec un diabète insulinotraité dans le but de diminuer les complications au long terme.

Un appareil comme le PGS pourrait faciliter l'adhésion au traitement intensif de la glycémie et ainsi assurer un meilleur contrôle du diabète, et, par le fait même, pourrait réduire le risque des complications reliées à la maladie.

Études futures

Plusieurs études devront être faites avant d'amener le PGS sur le marché. Pour que l'appareil soit pratique d'utilisation, il sera important d'évaluer d'autres sites d'installation, particulièrement l'abdomen qui permet plus facilement de le camoufler. Il sera également important de vérifier si l'épaisseur de la peau chez l'obèse par exemple peut affecter la mesure du glucose interstitiel. Tout aussi important, est-ce que la couleur de la peau comme chez les noirs peut aussi affecter la mesure du glucose? Il faudra également étudier le décalage dans le temps entre les changements du taux de glucose dans le sang comparativement au changement du taux de glucose dans le milieu interstitiel. L'intérêt des CGMS réside plus dans la pente que dans la valeur absolue de la glycémie. Cela sera très important pour la programmation des alertes tant pour l'hyperglycémie que pour l'hypoglycémie. Il y a également un travail à faire par les ingénieurs afin d'améliorer le signal de l'appareil et diminuer les bruits occasionnés surtout par les mouvements du corps. Ils devront également travailler sur la miniaturisation de l'appareil. Le PGS s'inscrit très bien dans le développement d'un pancréas artificiel miniature portatif. Ce pancréas artificiel sera le prochain grand développement dans le traitement du diabète insulinotraité pour la prévention des complications au long terme.

Bibliographie

1. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du Diabète, *Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada*. Canadian Journal of Diabetes, 2008. **32**(Suppl. 1): p. S1-S225.
2. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
3. Karliner, L.M.D., *Continuous glucose monitoring devices for patients with diabetes mellitus on insulin*, in *California Technology Assessment Forum (CTAF)2010*, Medscape.
4. 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**: p. 582 - 589.
5. Murphy, K., et al., *Descriptions des états de santé au Canada: diabète.*, S. Canada, Editor 2005, Statistique Canada: Ottawa: SStatistique Canada.
6. Québec, D. *Portrait du diabète au Québec*. 2009 Mai 2009 [cited 2010 27 juin]; Available from: http://www.diabete.qc.ca/html/vivre_avec_diabete/portrait.html.
7. Poirier, P., *L'impact du diabète en cardiologie*, in *Le spécialiste*2010. p. 23-25.
8. Federation, I.D. *Diabetes and Impaired glucose tolerance*. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. 2009.
9. Newhook, L.A., et al., *High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada*. Diabetes Care, 2004. **27**(4): p. 885-8.

10. Barceló, A. and S. Rajpathak, *Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas*. Revista Panamericana de Salud Pública, 2001. **10**: p. 300-308.
11. in *International textbook of diabetes mellitus*, R.A. DeFronzo, Editor 2004, Wiley: Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ. p. xxix, 1913, xlviii p.
12. Dabelea, D., et al., *Diabetes in Navajo youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study*. Diabetes care, 2009. **32 Suppl 2**: p. S141-7.
13. Casu, A. and C. Pascutto, *Type 1 Diabetes Among Sardinian Children is increasing*. Diabetes Care, 2004. **27**(7): p. 1623 - 1629.
14. Kahn and C.R.e. al., eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed., ed. J.s.D.M. LWW2005. 343.
15. Hirsch, I.B., *Insuline analogues*. The New England Journal of Medicine, 2005. **352**: p. 174-183.
16. Jiang, Z.Y., *Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats*. J. Clin. Invest., 1999. **104**: p. 447-457.
17. *Endocrinology and metabolism*, in *Harrison's principles of internal medicine*, A.S. Fauci and T.R. Harrison, Editors. 2008, McGraw-Hill Medical: New York ; Toronto.
18. Derek, L.e.a., ed. *Diabetes Mellitus, A fundamental and Clinical Text*. 3th ed., ed. D. LeRoith. Vol. 1. 2004: Philadelphia. 471-479.
19. Abner, L.N.e.a., *Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues*. The journal of clinical investigation, 2001. **108**(9): p. 1247 - 1252.
20. Nikolaid, P., E. William, and A. Desmond, eds. *Type 1 Diabetes: Immunology and Genetics*, in *Clinical Diabetes*., ed. V. Fonseca2006: Philadelphia. 21 - 33.
21. Norris, J. and et al, *Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. JAMA, Aug 28; 1996. **276**(8): p. 609 - 614.

22. Marc, P. and al, *The diabetes autoantigen ICA69 and its caenorhabditis elegans homologue, ric-19, are conserved regulators of neuroendocrine secretion.* Molecular Biology of the Cell, 2000. **11**(10): p. 3277 - 3288.
23. Baydas, G., et al., *Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozocine-induced diabetic rats.* Acta Pharmacologica Sinica, 2005: p. 417 - 422.
24. Fonseca, V., ed. *Clinical Diabetes.* 2006: Philadelphia. 11.
25. Tuomi, T.e.a., *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-depent onset of disease.* Diabetes, 1993. **42**: p. 359 - 362.
26. Chiasson, J.L., et al., *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state.* CMAJ, 2003. **168**(7): p. 859-66.
27. Holstein, A., A. Plaschke, and E. Egberts, *Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study.* Experimental and Clinical Endocrinology Diabetes, 2003. **111**(6): p. 364 - 9.
28. Jacobson, A. and C.e.a. Ryan, *Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes control and Complications Trial (DCCT) cohort.* Diabetologia, 2010.
29. Orchard, T., *International evaluation of caused-specific mortality and IDDM.* Diabetes Care, 1991. **14**(1): p. 55 - 60.
30. Leese, G., J. Wang, and al., *Frequency of severe hypoglycemia requering emergency treatment type 1 and type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2003. **26**(4): p. 1176-80.
31. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.* Nature, 2001. **414**(6865): p. 813-820.
32. Guyot-Argenton and Claudine, *Les complications de la rétinopathie diabétique.* Sang Thrombose Vaisseaux, 2000. **15**(2): p. 86-95.

33. Giacco, F. and M. Brownlee, *Oxidative stress and diabetic complications*. Circulation Research, 2010. **107**(9): p. 1058 - 7-.
34. Engerman, R.L., T.S. Kern, and M.E. Larson, *Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs*. Diabetologia, 1994. **37**: p. 141-144.
35. Yamagishi, S., *Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells*. Diabetologia, 1998. **41**: p. 1435-1441.
36. Lu, M., *Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression*. J. Clin. Invest., 1998. **101**: p. 1219-1224.
37. Koya, D., *Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats*. J. Clin. Invest., 1997. **100**: p. 115-126.
38. Lafontaine-Lacasse, M., G. Doré, and F. Picard, *Hexosamines stimulate apoptosis by altering Sirt1 action and levels in rodent pancreatic (beta)-cell*. The Journal of endocrinology, 2010.
39. Massin, P., et al., eds. *Rétinopathie diabétique*. 2009: Paris.
40. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. N. Engl. J. Med., 2000. **342**: p. 381-389.
41. White, N., w. Sun, and al., *Effects of prior intensive therapy en type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents*. Diabetes, 2010 **59**(5): p. 1244 - 53.
42. Kahn, C.R., and al., eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. 2005. 343.
43. ProBioQual. *Néphropathie diabétique Microalbuminurie*. Available from: www.probioqual.com/Syntheses/nephro.pdf.

44. Mironidou-T, M., M. Tsartsalis, and C. Tomos, *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic nephropathy of type 1 diabetes mellitus*. Current Drug Targets, 2010.
45. Burgess, E., *Reviewing the benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy - are they drug specific or class specific?*. Canadian Journal of Cardiology, 2010. **26**(5): p. 15E - 19E.
46. Chawla, T., D. Sharma, and A. Singh, *Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy*. World Journal of Diabetes., 2010. **15**: p. 141 - 145.
47. Kannel, W.B., *Framingham study Insights on diabetes and cardiovascular disease*. Clinical Chemistry, 2010. **57**(1).
48. Domhorts, A. and al, *Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 patients: 14 week data from the European cohort of the predictive study*. Current medical research and opinion, 2008. **2**: p. 369-376.
49. DeFronzo, a.e.R.A., ed. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3 ed. Effective Insulin Therapy, ed. R. Bergenstal. Vol. 1. 2004. 995.
50. Kaufman, F.D.M.P.i.R., ed. *Diabetes mellitus. Pediatric in Review*. 18 ed. 1997. 383 - 393.
51. Hamann, A., et al., *A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**: p. 1738-1744.
52. Gale, E., *A randomized controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insuline in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy*. The UK Trial Group. Diabetic medicine: a journal of the British diabetic association, 2000. **17**: p. 209-214.
53. Hirsch, I.B., *History of type 1 diabetes treatments*, in *Endotext*2006.

54. Giugliano, D., et al., *Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of < 7% in type 2 diabetes: A systematic review*. Diabetes research and clinical practice., 2010(1872 - 8227).
55. Rosenfeld, L., *Insuline: discovery and controversy*. Clinical Chemistry, 2002. **48**(12): p. 2270-2288.
56. Dufaitre-Patouraux, L., P. Vague, and V. Lassmann-Vague, *Technologie et fiabilité de l'autosurveillance glycémique: historique et état actuel. History, accuracy and precision of SMBG devices*. Diabetes & Metabolism, 2003. **29**(2): p. 2S7-2S14.
57. U.S. Food and Drug Administration. *Guardian® REAL-Time and Paradigm® REAL-Time Systems - P980022/S015 - SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA*. March 26, 2007 Accessed : 14 février 2010]; Available from:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cftopic/pma/pma.cfm?num=p980022s015>.
58. Garg, S., S. Schwartz, and S. Edelman, *Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 734-738.
59. Garg, S., et al., *Improvement in Glycemic Excursions with a Transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor*. Diabetes Care, 2006. **29**(1): p. 44-50.
60. 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.
61. Fiallo, S., *Eight-point glucose testing versus the continuous monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes*. The Journal of Clinical endocrinology and metabolism, 2005. **90**(6): p. 3387-3391.

62. Fisher, K. and M. Halvorson, *Progression from Continuous subcutaneous insulin infusion to a sensor-pump system*. The Diabetes Educator, 2006. **32**(1): p. 47S-52S.
63. Klonoff, D., *Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy*. Diabetes Care, 2005. **28**(5): p. 1231-1239.
64. Tansey, M., et al., *The Accuracy of the Guardian RT Continuous Glucose Monitor in Children with Type 1 Diabetes*. Diabetes Technology and Therapeutics., 2008. **10**(4): p. 266 - 271.
65. Weinstein, R., et al., *Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System*. Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1125-1130.
66. Mazze, R., et al., *Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): Is CGM ready for real time?* Diabetes Technology and Therapeutics, 2009. **11**(1): p. 11-18.
67. Salardi, S. and S. Gualandi, *The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA1c in pediatric type 1 diabetic patients*. Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1840 - 1844.
68. Tamborlane, W.V., et al., *Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes*. The New England Journal of Medicine., 2008. **359**: p. 1464 - 76.
69. U.S. Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health. *Review Criteria Assessment of Portable Blood Glucose Monitoring in vitro Diagnostic Using Glucose Oxidase, Dehydrogenase or Hexokinase Methodology, draft document*. 1997 12 november 2009 Accessed 12 march 2010]; Available from:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm094134.htm>.

70. Cengiz, E. and W.V. Tamborlane, *A Tale of Two Compartments: Interstitial Versus Blood Glucose Monitoring*. Diabetes Technol and Therapeutics, 2002. **11**: p. S11 - S16.
71. Heinemann, L., *Surveillance Continue de la glycémie par des méthodes non invasives*. Journées Annuelles de Diabetologie de l'Hôtel Dieu., 2000: p. 75-86.
72. Cybiocare. *PGS The World's First Photonic Glucose Sensor*. 2010 [cited 2010 August 25]; Available from: <http://www.cybiocare.com/product/how-it-works>.
73. Lacroix, J. and F. Gauvin, *Validation et Interprétation d'un test*, in *Introduction à l'épidémiologie clinique* 2010, Université de Montréal: Montréal.
74. Hanley, J. and B. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiving operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. **143**: p. 29 - 36.
75. Bland JM, A.D., *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1986. **1**(8476): p. 307-10.
76. Maran, A., et al., *Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis*. Diabetes Care, 2002. **25**: p. 347 - 352.
77. Brunner, E., et al., *Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study*. Diabetes Care, 2006. **29**: p. 26 - 31.
78. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Measurement in Medicine - the Analysis of Method Comparison Studies*. The Statistician : journal of the Institute of Statisticians, 1983. **32**(3): p. 307-317.
79. Huang, E.S., et al., *The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes*. Diabetes Care, 2010. **33**(6): p. 1269 - 1274.

