

La prise en charge du diabète de type 2 à l'ère des capteurs glycémiques

Michel P. Hermans

Management of type 2 diabetes in the era of blood glucose sensors

Blood glucose sensors for continuous interstitial glucose monitoring are reimbursed in Belgium for certain categories of type 2 diabetics treated with basal-prandial insulin regimens under the Diabetes Convention. They provide a better assessment of glycemic exposure, allowing finer tuning of insulin doses and adjustment of non-insulin glucose-lowering medications. As with type 1 diabetes, their use requires reevaluation of dietary practices and guided dietary counseling based on ambulatory measurements as a result of improved assessment of glycemic exposure, including postprandial excursions and nocturnal glucose.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, continuous glucose monitoring, HbA1c, time in range

Les capteurs glycémiques permettant la mesure continue du glucose interstitiel sont remboursés en Belgique pour certaines catégories de patients diabétiques de type 2 traités par schéma insulinaire basal-prandial dans le cadre des conventions diabète. Ils fournissent une appréciation plus performante de l'exposition glycémique, permettant d'ajuster au mieux les doses d'insuline, mais également les traitement non-insuliniques de l'hyperglycémie. Leur usage nécessite, comme dans le diabète de type 1, une réévaluation des pratiques et conseils nutritionnels et diététiques sur base des mesures ambulatoires, notamment du fait de la meilleure appréciation des excursions postprandiales et des glucométries nocturnes.

EQUILIBRE GLYCÉMIQUE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2)

L'appréciation de la « santé diabétique » d'un individu est complexe, et inclut : (i) les valeurs contemporaines de glycémie, estimées indirectement par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), soit sous forme de glucométries capillaires ambulatoires (*self monitoring of blood glucose* ou SMBG) ou de mesure continue du glucose interstitiel par CGM (*continuous glucose monitoring*); (ii) la survenue d'hypoglycémies; (iii) la durée passée dans la zone-cible du glucose; (iv) les antécédents éventuels d'acido-cétose, plus rare dans le DT2; (v) les antécédents éventuels d'hypoglycémies sévères; (vi) la présence ou le risque de survenue de complications micro- et/ou macro-vasculaires; (vii) les comorbidités cardiométaboliques associées (obésité; composantes du syndrome métabo-

lique; troubles du comportement alimentaire); (viii) les problèmes psychologiques (anxiété/dépression); et (ix) les problématiques socioprofessionnelles liées à l'affection.

MARQUEURS D'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

Jusqu'aux dernières années, la mesure standardisée de l'HbA1c comme biomarqueur du contrôle glycémique récent dans le DT2 était incontournable dans le suivi des patients diabétiques, représentant le biomarqueur d'hyperglycémie chronique validé, notamment depuis l'étude UKPDS, dans la prédiction de la survenue de complications microvasculaires. Ce biomarqueur de glycation étant une mesure ancillaire directe des processus impliqués dans la genèse des complications microangiopathiques. Les désavantages de l'utilisation d'HbA1c dans l'évaluation de l'exposition au glucose sont : (i) le fait qu'il repré-

sente l'intégration « lissée » de l'exposition au glucose sanguin d'une période relativement longue (semaines à mois); (ii) les interférences possibles (cfr *infra*); (iii) de par sa nature de biomarqueur de l'aire sous la courbe glycémique des derniers mois/semaines, l'HbA1c ne fournit qu'une appréciation indirecte de la présence d'hypoglycémies, et aucune mesure de la variabilité ou de l'instabilité glycémique; et (iv) elle ne fournit aucune traçabilité temporelle des événements hypo- ou hyperglycémiques récents.

Parmi les facteurs modifiant la glycation de l'hémoglobine et/ou le taux d'HbA1c, on retiendra : (i) des différences individuelles (sujets glycateurs « lents »; « normaux » et « rapides »); (ii) une forte hyperglycémie juste avant prélèvement (composante labile d'hyperglycation); (iii) toute modification de la durée de vie (en moyenne 120 jours) et/ou de l'âge moyen (en moyenne 50 jours) des érythrocytes (notamment l'anémie hémolytique; les hémorragies récentes; l'anémie ferriprive; la splénectomie); (iv) des différences ethniques; (v) la grossesse; (vi) les hémoglobinopathies et/ou la présence d'hémoglobines fœtales; (vii) une série de facteurs interférant soit avec la glycation, soit avec certaines méthodes de dosage de l'HbA1c (vitamine C; vitamine E; éthyliisme chronique; certains antirétroviraux; hypertriglycéridémie; hyperbilirubinémie; insuffisance rénale; hépatopathies avancées).

MESURE PAR CGM

L'évaluation clinique de la qualité du contrôle glycémique basée sur l'HbA1c et/ou les valeurs glucométrique capillaires est de plus en plus considérée comme insuffisante, voire obsolète, en particulier chez les patients DT2 traités par schéma insulinaire basal+prandial. Comme dans le DT1, on propose d'ajouter à ces mesures les valeurs de CGM, notamment la durée passée dans la zone-cible (TIR) comme mesure d'exposition glycémique récente supérieure à l'HbA1c (cfr *infra*).

VARIABILITÉ DU GLUCOSE DANS LE DT2

La valeur prédictive négative de la variabilité de la glycémie à jeun a été également observée pour le DT2 dans la *Taichung Diabetes Study*, influençant la mortalité de toutes causes et de cause spécifique. Dans l'étude ADVANCE, la variabilité glycémique était associée au risque incident de complications micro- et macrovasculaires, tandis que la variabilité inter-visites des mesures d'HbA1c était associée aux événements macrovasculaires. Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), un taux abaissé en 1,5-anhydroglucitol était associé à la mortalité et au risque CV dans le DT2, même après ajustement pour la glycémie à jeun et l'HbA1c. En ce qui concerne le risque CV associé

aux excursions post-prandiales, les essais cliniques ciblant cette composante de la variabilité glycémique ont produit des résultats discordants (études STOP-NIDDM; HEART2D; NAVIGATOR).

PROFIL AMBULATOIRE ET MESURE CONTINUE DU GLUCOSE

Comme pour le DT1, l'ambulatory glucose profile (AGP) est établi à partir des données de CGM. Les métriques statistiques générées par l'AGP comportent 12 variables-clés : (i) l'*exposition glycémique*, inférée à partir de la glycémie moyenne et du GMI (*glucose management indicator*), avatar revisité de l'eHbA1c (estimated HbA1c; obtenue par dérivation de l'équation de l'eAG (*estimated average glucose*) fournie par l'étude ADAG); (ii) la *variabilité glycémique*, inférée à partir de l'écart-type (SD; standard deviation) des glucométries et/ou de l'étendue interquartile des glucométries (IQ range); (iii) les proportions respectives de *valeurs hypoglycémiques basses* (<70 mg/dL); *très basses* (<54 mg/dL); (iv) la *proportion de mesures dans la cible* (habituellement de 70-180 mg/dL); (v) la *proportion de valeurs glycémiques hautes* (>180 mg/dL); *très hautes* (>250 mg/dL); et (vi) la *suffisance d'échantillonnage des données* (nombre de mesures/jour).

DURÉE PASSÉE DANS LA ZONE-CIBLE DU GLUCOSE

Un contrôle glycémique idéal vise à la fois à optimiser le taux d'**HbA1c** (en accroissant le *temps passé dans la zone-cible*) tout en minimisant le risque d'**hypoglycémie** (en *réduisant la variabilité glycémique* et le *temps passé en hypoglycémie*). De même que pour l'HbA1c, la zone-cible pour la glycémie et/ou le glucose interstitiel (et l'objectif choisi de durée passée dans celle-ci) doivent être déterminées de manière individuelle.

Les avantages liés à l'utilisation de la **durée passée dans la zone-cible du glucose** comme marqueur du contrôle métabolique sont nombreux : (i) elle intègre à la fois les épisodes hyper- et hypoglycémiques; (ii) elle fournit une appréciation tant des risques métaboliques à court terme (essentiellement du fait des hypoglycémies) et à long terme (hyperglycémie chronique); (iii) elle fournit un objectif à la fois physiologique et pragmatique pour améliorer le contrôle glycémique; (iv) elle représente une excellente manière d'apprécier la « santé glycémique » d'un patient.

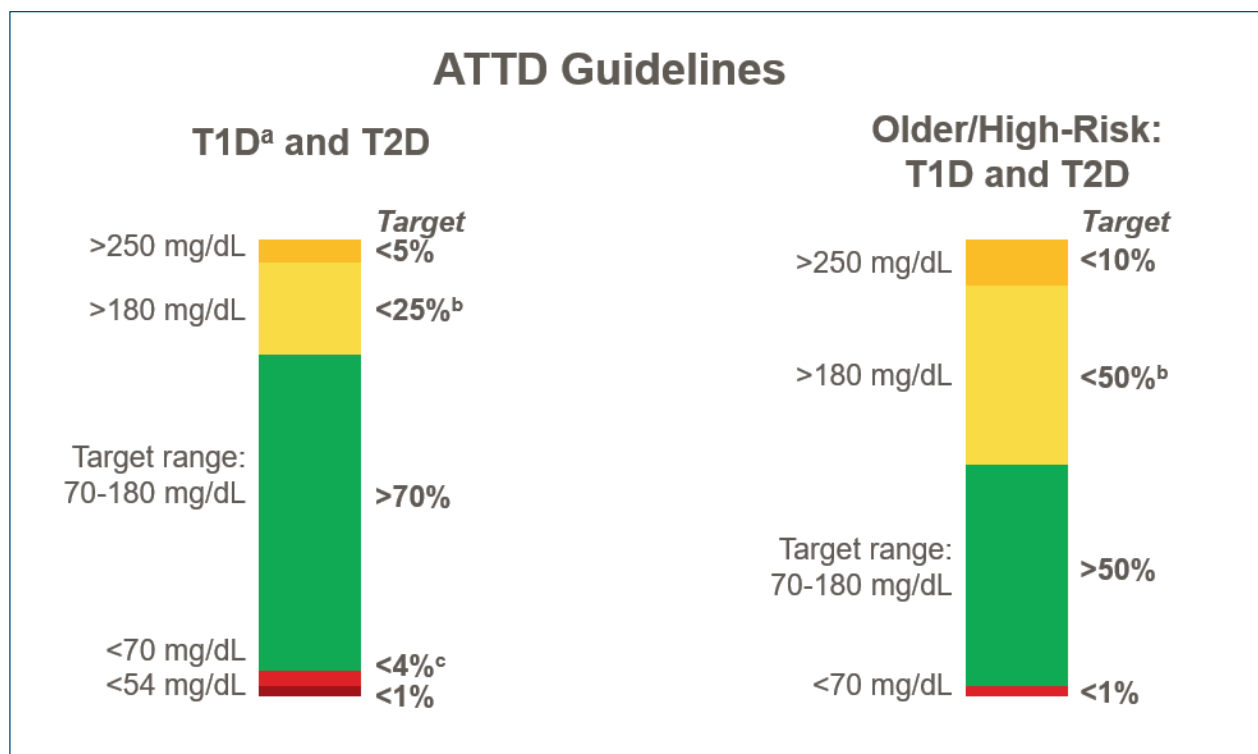
Comme dans le DT1, le recours à un CGM dans le DT2 vise à la fois à améliorer le confort du patient & sa qualité de vie; à diminuer les épisodes d'hypoglycémies; à augmenter le temps passé dans la cible; à diminuer l'HbA1c ou le GMI; à diminuer la variabilité glycémique; à diminuer le nombre d'hypoglycémies et/ou le TBR, et à améliorer la connais-

sance de la maladie, notamment celle liée aux facteurs modifiables que sont les excursions pos-prandiales et à la sélection de nutriments aux index glycémiques appropriés.

INTERPRÉTATION DU CGM ET ASPECTS DIÉTÉTIQUES

Concernant le volet diététique, on portera une attention particulière à l'**AGP** (rythme journalier; adaptation selon le traitement; vision d'ensemble), sur **les tracés journaliers**

et les excursions glycémiques, notamment post-prandiales (qualité et quantité des apports caloriques, appréciation de la charge en hydrates de carbone et doses d'insuline prandiale, délais entre repas et injections d'insuline, activité physique planifiée ou non, l'adéquation entre la prise des repas et administrations d'insuline), et aux **glucométries nocturnes** (notamment adéquation entre les doses prandiales vespérales et la prise alimentaire, y compris collations, les éventuels ajouts correctifs d'insuline, et le type de repas ou de collation vespérale).



^aFor age <25 years, if the HbA1c goal is 7.5%, then set TIR target to approximately 60%; ^bIncludes percentages of values >250 mg/dL; ^cIncludes percentages of values <54 mg/dL.

ATTD = Advanced Technologies and Treatments for Diabetes; T1D = type 1 diabetes.

Battelino T, et al. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.

RÉFÉRENCES

1. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-1603.
2. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7:562-78.
3. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al. ADAG Study Group. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes*. 2010;59:1585-90.
4. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1606-10.
5. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102:86-95.
6. Hermans MP. Analyse et interprétation des glucométries nyctémérales chez le diabétique. *Louvain Med*. 2010;129:S36-S37.
7. Klonoff DC, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gafanay J, et al. Consensus report of the coalition for clinical research-self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1030-53.

8. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-8.
9. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1:62-71.
10. Satish K. Garg, Irl B. Hirsch. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(S1):S-3-S-9.
11. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970;19:644-55.

CORRESPONDANCE

Pr Michel P. Hermans
MD PhD, DipNatSci, DipEarthSci, DipGeogEnv, PGCert (Soc Sci)
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain
Service d'Endocrinologie & Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles