



**HAL**  
open science

# Évaluation des profils glycémiques de patients diabétiques dialysés : étude prospective observationnelle

Manon Guillot

► **To cite this version:**

Manon Guillot. Évaluation des profils glycémiques de patients diabétiques dialysés : étude prospective observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03176222

**HAL Id: dumas-03176222**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03176222>**

Submitted on 22 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Manon GUILLOT**

Le vendredi 27 novembre 2020

**Evaluation des profils glycémiques de patients diabétiques  
dialysés : Etude prospective observationnelle**

Directrice de thèse : Madame la Professeure Ariane SULTAN

**JURY**

Directrice : Mme la Professeure Ariane SULTAN

Président : Mr le Professeur Eric RENARD

Assesseurs : Mme la Professeure Moglie LE QUINTREC DONNETTE  
Mr le Docteur Ilan SZWARC LISNER

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Manon GUILLOT**

Le vendredi 27 novembre 2020

**Evaluation des profils glycémiques de patients diabétiques  
dialysés : Etude prospective observationnelle**

Directrice de thèse : Madame la Professeure Ariane SULTAN

**JURY**

Directrice : Mme la Professeure Ariane SULTAN

Président : Mr le Professeur Eric RENARD

Assesseurs : Mme la Professeure Moglie LE QUINTREC DONNETTE  
Mr le Docteur Ilan SZWARC LISNER



## **PROFESSEURS HONORAIRES**

ALLIEU Yves	CLOT Jacques	LOPEZ François Michel
ALRIC Robert	D'ATHIS Françoise	LORIOT Jean
ARNAUD Bernard	DEMAILLE Jacques	LOUBATIERES Marie Madeleine
ASTRUC Jacques	DESCOMPS Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard
AUSSILLOUX Charles	DIMEGLIO Alain	MARY Henri
AVEROUS Michel	DUBOIS Jean Bernard	MATHIEU-DAUDE Pierre
AYRAL Guy	DUMAS Robert	MEYNADIER Jean
BAILLAT Xavier	DUMAZER Romain	MICHEL François-Bernard
BALDET Pierre	ECHENNE Bernard	MICHEL Henri
BALDY-MOULINIER Michel	FABRE Serge	MION Charles
BALMES Jean-Louis	FREREBEAU Philippe	MION Henri
BALMES Pierre	GALIFER René Benoît	MIRO Luis
BANSARD Nicole	GODLEWSKI Guilhem	NAVARRO Maurice
BAYLET René	GRASSET Daniel	NAVRATIL Henri
BILLIARD Michel	GROLLEAU-RAOUX Robert	OTHONIEL Jacques
BLARD Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	PAGES Michel
BLAYAC Jean Pierre	HERTAULT Jean	PEGURET Claude
BLOTMAN Francis	HUMEAU Claude	PELISSIER Jacques
BONNEL François	JAFFIOL Claude	POUGET Régis
BOUDET Charles	JANBON Charles	PUECH Paul
BOURGEOIS Jean-Marie	JANBON François	PUJOL Henri
BRUEL Jean Michel	JARRY Daniel	PUJOL Rémy
BUREAU Jean-Paul	JOYEUX Henri	RABISCHONG Pierre
BRUNEL Michel CALLIS Albert	LAFFARGUE François	RAMUZ Michel
CANAUD Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	RIEU Daniel
CASTELNAU Didier	LAMARQUE Jean-Louis	RIOUX Jean-Antoine
CHAPTAL Paul-André	LAPEYRIE Henri	ROCHEFORT Henri
CIURANA Albert-Jean	LESBROS Daniel	ROSSI Michel

ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre

SAINT AUBERT Bernard

SANCHO-GARNIER Hélène

SANY Jacques

SEGNARBIEUX François

SENAC Jean-Paul

SERRE Arlette

SIMON Lucien

SOLASSOL Claude

THEVENET André

VIDAL Jacques

VISI  R Jean Pierre

## **PROFESSEURS EMERITES**

ARTUS Jean-Claude

BLANC François

BOULENGER Jean-Philippe

BOURREL Gérard

BRINGER Jacques

CLAUSTRES Mireille

DAURES Jean-Pierre

DAUZAT Michel

DEDET Jean-Pierre

ELEDJAM Jean-Jacques

GUERRIER Bernard

JOURDAN Jacques

MARES Pierre

MAURY Michèle

MILLAT Bertrand

MAUDELONDE Thierry

MONNIER Louis

PREFAUT Christian

PUJOL Rémy

SULTAN Charles

TOUCHON Jacques

VOISIN Michel

ZANCA Michel

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Praticiens Hospitaliers**

### **PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation

COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation

COMBE Bernard - Rhumatologie

COSTA Pierre - Urologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe – Neurochirurgie

COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc - Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie générale

FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence

JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire

LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation

LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

MERCIER Jacques - Physiologie

MESSNER Patrick – Cardiologie

MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie

PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation

RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation

ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie

SCHVED Jean François-Hématologie ; Transfusion

TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale

UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie

VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1ère classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion



AVIGNON Antoine-Nutrition

AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria -Pédopsychiatrie ; addictologie

BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric-Chirurgie digestive

BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie

CAMU William-Neurologie

CANOVAS François-Anatomie

CARTRON Guillaume-Hématologie; transfusion

CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique

CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation

CORBEAU Pierre-Immunologie

COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale

DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation

DAUVILLIERS Yves-Physiologie

DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie

DE VOS John – Cytologie et histologie

DROUPY Stéphane -Urologie

DUCROS Anne-Neurologie

GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie

HAYOT Maurice - Physiologie

KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence

KOENIG Michel-Génétique moléculaire

LABAUGE Pierre- Neurologie

LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation

LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière  
LECLERCQ Florence-Cardiologie  
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales  
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan -Physiologie  
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
MOREL Jacques - Rhumatologie  
MORIN Denis-Pédiatrie  
NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PRUDHOMME Michel - Anatomie  
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle-Génétique  
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud-Pneumologie; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie

CAYLA Guillaume-Cardiologie

COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale

COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation

DAIEN Vincent-Ophtalmologie

DORANDEU Anne-Médecine légale -

DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation

FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie

FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie

GENEVIEVE David-Génétique

GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -

GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence

KALFA Nicolas-Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC Moglie - Néphrologie

LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas - Neurologie

LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric-Rhumatologie

MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier-Néphrologie

NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NOCCA David-Chirurgie digestive

PANARO Fabrizio-Chirurgie générale

PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie

PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie

POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François-Pédiatrie

ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François-Cardiologie

SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation

SIRVENT Nicolas-Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane-Nutrition

THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry-Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### 1ère classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

### 2ème classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

### 1ère classe :

LAMBERT Philippe

### 2ème classe :

AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

## **MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe**

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### **MCU-PH de 1ère classe**

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie

STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie

TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie

DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation

DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie

GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire

GOUZI Farès-Physiologie

HERRERO Astrid – Chirurgie générale

JEZIORSKI Éric-Pédiatrie

KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales

MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie

SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

### **Maîtres de conférences de 1ère classe :**

COSTA David

### **Maîtres de conférences de 2ème classe :**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE-ENGBERINK Agnès

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Éric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques



MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie

PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres du jury**

#### **A Monsieur le Professeur Eric RENARD, président du jury**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. J'ai énormément d'admiration pour votre travail et vos connaissances dans le monde de la diabétologie et notamment votre implication dans la mise au point du pancréas artificiel. Votre enseignement, votre écoute et votre bienveillance en tant que coordinateur de DES ont fait de ses années d'internat de très belles années d'étude. Nous avons beaucoup de chance d'être encadrés dans ses conditions. Soyez assuré de mon profond respect.

#### **A Madame la Professeure Ariane SULTAN, directrice du jury**

Merci de m'avoir accompagnée et encadrée tel que tu l'as fait pour ce travail qui m'a beaucoup plu. Ta disponibilité constante durant tout ce travail était remarquable et ce malgré la période Covid. Ton énergie, ton investissement et ta rigueur sont des qualités qui m'ont été d'une aide précieuse. Merci aussi pour tous tes conseils, tes relectures de thèse (très nombreuses!) et corrections. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés et je suis très honorée d'avoir pu mener ce projet avec toi.

#### **A Monsieur le Docteur Ilan SZWARC LISNER,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Cette thèse était l'occasion de collaborer avec l'équipe de néphrologie et cette expérience était très enrichissante. Votre gentillesse et votre disponibilité ont été très appréciables. Merci pour votre réactivité à chacune de mes sollicitations.

#### **A Madame la Professeure Moglie LE QUINTREC DONNETTE,**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury et pour votre collaboration à ce travail. Trouvez l'assurance de ma plus grande estime.

## A ma famille

Tout d'abord, je voudrais remercier mes parents. Merci du fond du cœur d'avoir toujours cru en moi (bien plus que moi !!). Vous m'avez soutenue et accompagnée à chaque étape de ma vie, sans jamais douter de moi. Vous avez toujours fait l'impossible, vous avez fait des heures de routes pour m'amener aux entraînements de natation (jusqu'à 10 AR/semaine + les compétitions le WE !), vous avez accepté des pauses repas chronométrées le week-end (avec des plats tous prêts à faire chauffer au micro-onde, c'était un régal Maman), et vous m'avez supportée pendant les périodes de stress... Je vous en serai toujours reconnaissante. Si j'en suis arrivée là aujourd'hui c'est grâce à vous. Je vous dois toute cette réussite. Maman et Papa je vous aime !

Merci à mon petit frère, Jules, pour tous ces bons moments passés ensemble qui resteront gravés à jamais. On s'aime autant qu'on a pu se chamailler petit, c'est dire... maintenant je n'oserai plus te chercher car tu es devenu trop grand et trop fort pour moi! A très vite autour d'un bon vin-saucisson de nos régions ou sur les pistes de ski !

Merci à ma petite sœur, Emma (ma touille). Tu es arrivée tardivement dans ma vie et je ne sais comment je ferai sans toi maintenant. Tes appels rythment mes semaines, voir mes journées et j'aime ça. Je serai toujours là pour toi. Je te souhaite tout le bonheur du monde et de réaliser tes rêves.

Merci à mes grands-parents. Mamie, Papy (j'espère que je serai l'endocrino que tu aurai rêvé avoir, tu es parti trop tôt mais je sais que de là-haut tu es fier de moi) et Gramy. Vous m'avez comblée et chérie, les vacances à la montagne ou sur le voilier étaient géniales. Je me souviens aussi de nos dimanches matin au parc. Merci pour tout l'amour que vous me donnez.

Merci à mon parrain (qui joue le double rôle de marraine) pour tout ce que tu as fait pour moi. Je n'oublierai jamais notre découverte des Etats Unis et tous les Noël en famille. Tu incarnes ton rôle à la perfection, ne change pas !!

A mon oncle, ma tante et Antoine, merci pour tout.

A Charlotte, merci pour la belle personne que tu es. Je sais que mon frère est comblé. Je vous souhaite d'être heureux.

A Julie, ma cousine. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et tes accueils à Paris.

A ma belle-famille, Chantal, Xavier, Clotilde et Thomas, merci de m'avoir accueillie comme vous l'avez fait au sein de votre famille. Vous êtes formidables !

A toi Quentin, mon amour. Pas évident de résumer en quelques lignes tout ce que je souhaiterai te dire (tu le sais déjà!). Merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel. Tu auras été avec moi dès les prémices de mes études en médecine, tu es à mes côtés en ce jour si spécial et tu seras la pour nos plus belles années à venir... Ta tendresse et tes attentions sont irremplaçables. J'adore tous ces moments où tu me fais rire, où je ne pense plus à rien, et qui me font me sentir tellement bien. J'admire le recul que tu peux avoir dans toutes situations, le calme (parfois top !!) dont tu t'empares et ta patience. Tu as toujours su me remotiver et me faire sourire quand ça n'allait pas. Tu es mon booste, ma motivation, mon anxiolytique et suis fière de m'épanouir à tes cotés. Je t'aime.

### **A mes amis**

Merci à tout MPG 3 : Hugo, Vince, Do, Gaspard, Flo, Mélanie, Jonh, Quentin F, Valentin, Amandine, Loic, Marc, Pauline, Laurie, Valentin L, Emilie, Thibaut, Paola, Sofian et Roland. Je vous ai rencontré en seconde et depuis on ne se quitte plus, même si vous êtes pour la plupart restés à Lyon (ceci explique les retours fréquents à Lyon !). Nos week ends organisés sont toujours aussi réussis, les nouveaux ans à thèmes sont devenus un rituel et nos vacances estivales sont inoubliables tellement vous me faites rire et me changez les idées. Vous êtes une dream team, ne changez pas !! Un merci tout particulier à Alex ma portugaise, ma référence en matière culinaire, avec qui je partage ma passion « potager »; Margaux ma coloc durant un beau mois d'été avec qui j'étais tiraillée entre un sissy ou un rosé et Noémie pour tous les moments partagés ensemble, vous êtes géniales !!

A mes meilleures amies, rencontrées en fac de médecine. Merci Mathou d'être ma binôme de soirées et de folie ; Caro merci pour ton écoute, ton attention et tes conseils toujours bienveillants; et Estelle. Même si nous n'habitons plus dans la même ville depuis 4 ans, nous avons toujours su garder contact et se soutenir malgré la distance et nos vies assez différentes. Nous savons que l'on peut toujours compter l'une sur l'autre. Je garderai en mémoire nos 6 années à la fac de Lyon sud (nos fous-rires, les soirées D1 et nos stress), notre « stage » à la Réunion (où on a surtout performé en randonnées et scuba-diving) et nos vacances aux Philippines... Pourvu que cette amitié dure encore et encore.

Merci à tous les Nîmois, rencontrés pendant le premier semestre, vous êtes comme une famille d'adoption loin de tous mes repères lyonnais : Bastien toujours partant pour tout, Ludo le meilleur

poto du sud, Thomas et Marion avec vos rires communicatifs et votre joie de vivre (j'espère qu'on se verra en Martinique), Ugo, Péné, Jules et ton euphorie légendaire, Laura, Gaby, Quentin S, Quentin F, Mattéo, Arthur, Merwane, Chirine, Aude et Jérémy.

Merci à Caro et Carole, mes deux pépites de l'internat, vous êtes extras !! J'espère toujours vous voir, dans les Landes, à Montpellier, à Marseille ou ailleurs selon ce que l'avenir nous réserve... Vous me manquerez dans tous les cas.

Merci à la team perpignanaise : Marie Anne, Amélie, Marie et Micka, j'ai passé un très bon semestre grâce à vous.

A toutes les autres personnes rencontrées sur Montpellier : Marwane, Agathe, Elodie, Youssef, Alice, Olivia, Valentin et Anouch (merci pour nos footing « hebdomadaires » quand on s'y tient, et tout le reste), je suis ravie de vous avoir rencontrée.

A mes cointernes d'endocrinologie. Merci à Camille pour tous les moments passés ensemble, ton implication dans la filière mais aussi le cat-sitting régulier de Pépité (nous t'en serons toujours reconnaissantes !), à Justine pour nos apéros, rattrapages de congrès (TBC, à interpréter selon ta guise !) et tous nos stages en commun, à Sarah pour notre association pendant deux ans en tant que référente de filière (sacrée aventure), à Oriane pour tous tes conseils tu auras été ma maman de l'internat d'endoc, à tous les autres cointernes : Anne Claire, Carole Anne, Jeanne, Valentine, Cécile, Lise, Coralie, Marion, Elise, Elena, Lucile, Maelle, Laetitia, Paula JB, Thierry et Alexandra.

Aux nageurs. Merci Anouchka, Florine, Seb et Chouchou pour m'avoir donné cette envie de nager pendant presque 10 ans. On dit souvent que la natation est un sport ingrats mais grâce à vous ce n'était pas le cas. Vous m'avez connue crevette et vous m'avez fait grandir, en me forgeant un beau mental de compétition. Je n'oublierai jamais tous les cris d'encouragement au bord de l'eau, votre soutien, les déplacements, les looongues journées à attendre notre courses de 1'30 et vos mariages récents (à qui le tour ?!).

### **A toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de mon internat**

Que ce soit à Montpellier, à Nîmes ou à Perpignans vous avez été remarquables. Vous m'avez accompagnée à mes tous débuts quand j'étais encore bébé docteur et m'avez permis d'en arriver là aujourd'hui.

A toutes les aides-soignantes et infirmières, merci pour votre travail et vos bons soins.

A tous les cointernes rencontrés lors de mes différents stages : Cécile mon duo en endoc à Perpignan ; Amélie et Edouard merci pour cette ambiance en stage de néphrologie, j'ai adoré ; Ashley et Irma en endoc à Montpellier deux rayons de soleil, Carine Marie et Marine en médecine interne.

Aux CCA : Elodie merci pour tout ce que tu m'auras appris lors de mon premier semestre à Nîmes; Emilie j'ai adoré travailler avec toi, tu es toujours de bonne humeur et tu nous auras bien chouchoutés; Perrine ; Laeticia et Caro vous avez été géniales chez les verts merci ; et Simon tu auras survécu à ce semestre avec tes 5 drôles de dames, merci pour ton calme et ton implication.

A tous les PH et PUPH, merci pour votre enseignement, votre pédagogie et tout le temps passé à nous former : Pr RENARD, Pr SULTAN, Pr AVIGNON, Dr BOEGNER, Dr RAINGEARD, Dr BENICHOU, Dr GUEDJ, Dr GILLY, Dr MORANNE, Pr PARIS, Pr RIBSTEIN, Pr FEISLER et Dr ROUBILLE.

## SOMMAIRE

1. RESUME .....	24
2. INTRODUCTION .....	25
2.1. L'insuffisance rénale chronique terminale : .....	25
2.1.1 Définition .....	25
2.1.2 Epidémiologie .....	26
2.1.3 Etiologies.....	27
2.1.4 Prise en charge thérapeutique de l'IRct .....	28
a) L'hémodialyse .....	28
b) La dialyse péritonéale.....	29
c) La transplantation rénale.....	30
2.1.5 Données médico-économiques .....	30
2.1.6 Comorbidité- Espérance de vie- Mortalité.....	31
2.2. Diabète et insuffisance rénale chronique terminale : .....	31
2.2.1 La néphropathie diabétique – généralité .....	31
2.2.2 Evaluation de l'équilibre glycémique chez les sujets diabétiques dialysés.....	32
a) L'hémoglobine glyquée .....	32
- Généralités .....	32
- Limites à l'utilisation de l'HbA1c .....	33
b) Equilibre glycémique chez le patient diabétique dialysé – Burn out du diabète en dialyse.....	34
c) Intérêts des autres marqueurs de l'équilibre glycémique.....	37
- L'albumine glyquée .....	37
- La fructosamine.....	37
d) La mesure du glucose en continue (CGM) .....	38
- Généralités .....	38
- Intérêts du CGM chez le patient diabétique dialysé .....	39
2.2.3 Objectifs glycémiques des patients diabétiques dialysés.....	42
2.3. Objectifs de l'étude : .....	45
3. METHODES.....	45
3.1. Population étudiée : .....	45
3.2. Les CGM : .....	46
3.3. Mesure de l'HbA1c et de l'Hb : .....	47
3.4. Données recueillies : .....	47
3.5. Analyse statistique : .....	47
4. RESULTATS .....	48
4.1. Caractéristiques de la population : .....	48
4.2. Données des CGM (FSL et FSL Pro) :.....	51
4.3. Corrélation entre HbA1c mesurée et GMI :.....	52
4.4. Variations glycémiques inter journalières et hypoglycémies : .....	53
5. DISCUSSION.....	54
6. CONCLUSION.....	58
7. BIBLIOGRAPHIE.....	58
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	65

## GLOSSAIRE

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**IRC** : Insuffisance rénale chronique

**IRct** : Insuffisance rénale chronique terminale

**HD** : Hémodialyse

**DP** : Dialyse péritonéale

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**CGM** : Mesure Continue du Glucose

**FSL** : Freestyle Libre

**FSL Pro** : Freestyle Libre Pro

**HTA** : Hypertension artérielle

**EPO** : Erythropoïétine

**Hb** : Hémoglobine

**GR** : Globule rouge

**AG** : Albumine glyquée

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**IMC** : indice de masse corporel



## 1. Résumé

**INTRODUCTION** La prévalence du diabète augmente dans le monde entier, tout comme le nombre de patients diabétiques dialysés. Il s'agit d'une population à très haut risque de morbi-mortalité. De nombreuses études montrent que l'HbA1c est sous-estimée dans cette population et donc peu fiable. Le CGM, outil technologique récemment développé, permet une analyse en détail des glycémies interstitielles sur plusieurs jours et en temps réel. De plus, il existe désormais des recommandations internationales sur les objectifs d'équilibre glycémique à atteindre en utilisant le CGM.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques hémodialysés à l'aide du Freestyle Libre et de comparer les résultats à ceux de l'HbA1c mesurée.

**METHODES** Il s'agit d'une analyse intermédiaire, prospective, observationnelle et multicentrique. Les patients inclus sont majeurs, diabétiques et hémodialysés. Les critères d'exclusions sont une anémie sévère <9g/dL, une transfusion dans les 3 mois, une hospitalisation dans les 3 mois et l'incapacité à fournir un consentement éclairé. Nous avons évalué l'équilibre glycémique des sujets diabétiques hémodialysés sur 14 jours grâce au FSL et comparé l'HbA1c mesurée et le GMI. Tous les autres paramètres du FSL ont été collectés pour une analyse plus détaillée de l'équilibre glycémique (temps dans la cible, temps au-dessus de 250mg/dL, temps en dessous de 70mg/dL, nombres d'hypoglycémies, coefficient de variabilité...).

**RESULTATS** Les données recueillies entre février 2020 et juin 2020 sont analysées chez 24 patients (10 F/ 14 H), d'âge moyen à  $74,8 \pm 8,2$  ans, diabétiques (1 DT1 et 23 DT2) et hémodialysés. Il n'y a pas de différence significative entre l'HbA1c mesurée (7,2%) et le GMI (7,3%) sur 14 jours ( $p=0,25$ ), possiblement expliqué par un traitement de l'anémie moindre (83,4% traités par EPO et 62,5% par fer). Ils sont en général bien équilibrés avec 75% des patients ayant des glycémies entre 70 et 180mg/dL mais leur variabilité glycémique est importante puisque le coefficient de variation est de  $35,3 \pm 7,5$  (cible < 36). Ils réalisent en moyenne  $7,5 \pm 8,5$  hypoglycémies en 14 jours, seuls 12,5% des patients ne font aucune hypoglycémie sur cette période. Enfin, les glycémies sont significativement plus basses les jours de dialyse que les jours sans dialyse, respectivement  $154,5 \pm 44,3$ mg/dL vs.  $171 \pm 63,8$ mg/dL ( $p<0,005$ ).

**CONCLUSION** Les patients diabétiques dialysés ont un équilibre glycémique satisfaisant au vu du TIR. Cependant la variabilité glycémique est importante, notamment liée à la dialyse, ce qui n'est pas mis en évidence par la simple mesure de l'Hba1c trimestriellement. Nos données vont dans le sens

d'une préconisation d'utilisation plus répandue de cet outil chez les sujets dialysés car les complications du diabète sont surtout liée à cette variabilité glycémique.

**MOTS CLEFS** Diabète, HbA1c, CGM, dialyse, complications, variabilité glycémique.

## 2. Introduction

### 2.1. L'insuffisance rénale chronique terminale :

#### 2.1.1 Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) désigne la diminution plus ou moins importante des fonctions rénales, en dessous d'un certain seuil de filtration, quelle qu'en soit la cause. Elle est définie par la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative », et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale, depuis plus de 3 mois (1).

Les stades de l'insuffisance rénale chronique reposent sur la mesure du DFG qui permet de définir 5 stades de maladie rénale chronique (1):

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

\*\* Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

Il s'agit d'une maladie fréquente et longtemps silencieuse, dont la prévalence est estimée à 5-10% de la population générale (2). Son évolution est progressive, plus ou moins rapide. Elle peut aller jusqu'à la perte totale des fonctions rénales, stade de l'IRCT, nécessitant un traitement de suppléance par épuration extra-rénale (HD ou DP) et/ou transplantation rénale.

Au stade d'IRCT, les fonctions rénales peuvent être altérées, notamment (3):

- La filtration des ions et toxines du sang, la diurèse et la capacité à retenir les autres molécules nécessaires (ions, eau...)
- L'homéostasie avec la régulation du bilan hydroélectrolytique et de l'équilibre acide-base.
- Les fonctions endocrines : activer la vitamine D en 1-25OH vitamine D3 qui permet l'absorption du calcium par les cellules intestinales, produire l'érythropoïétine nécessaire à la fabrication des globules rouges et la rénine pour la régulation de la pression artérielle.

### 2.1.2 Epidémiologie

Quelques données sur l'IRC terminale, en France, en 2017 (2,4) :

- en terme de prévalence : environ 1 294 patients par million d'habitants, soit 87 275 patients en traitement de suppléance
- en terme d'incidence : environ 172 patients par million d'habitants et par an, soit 11 543 nouveaux patients en IRcT traités. Tendence générale à la hausse entre 2012 et 2017 de +1,23% par an
- 47 985 patients étaient traités par dialyse chronique (55% des patients IRcT) : 93,7% en HD et 6,3% en DP (vs. 39 288 greffés rénaux, 45% des patients IRcT)
- 1,7 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme
- âge médian des nouveaux patients débutant la dialyse : 71 ans



## Rapport annuel REIN 2017 : Synthèse

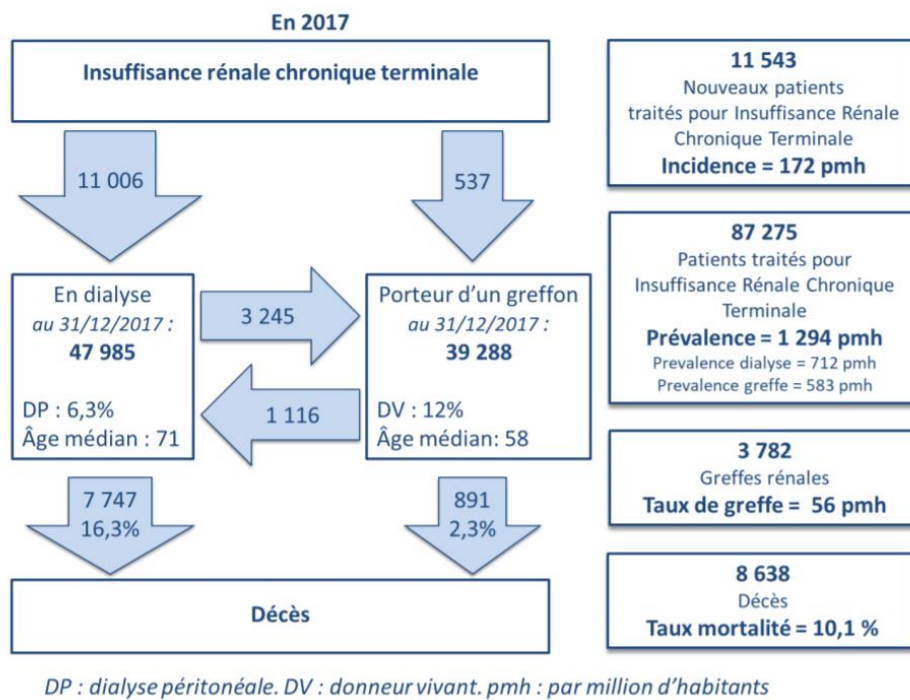


Figure 1: Données épidémiologiques de l'IRct en France en 2017 (4)

### 2.1.3 Etiologies

Les néphropathies hypertensive et vasculaire (24%) et la néphropathie diabétique (23%) sont les deux principales causes de maladie rénale chronique, elles sont responsables de près de la moitié des cas d'IRct. C'est pourquoi, il est important de rechercher, traiter et équilibrer ces pathologies pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique.

Les autres pathologies responsables d'IRct sont les glomérulonéphrites primitives (11%), les néphropathies héréditaires (5 %, avec la polykystose rénale), néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5 % avec les pyélonéphrites), néphropathies diverses (14 %), et néphropathies d'origine inconnues (17 %).

Les autres facteurs prédisposants sont les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, tabac, obésité...), l'insuffisance cardiaque, les virus (VIH, VHC), l'âge > 60 ans, les antécédents familiaux, les médicaments/toxiques, les infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires récidivantes ou un obstacle sur les voies excrétrices (2,4).

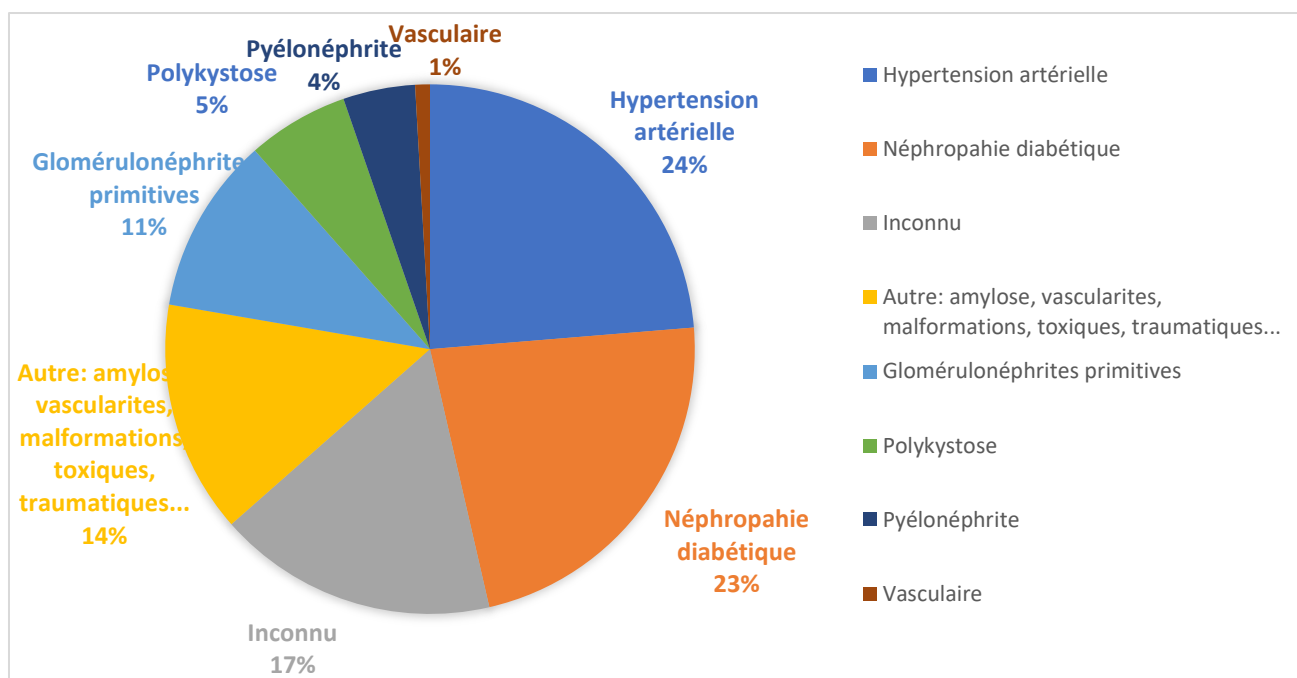


Figure 2: Néphropathies responsables des IRCt en 2017

#### 2.1.4 Prise en charge thérapeutique de l'IRCt

Les techniques de suppléance de la fonction rénale sont de trois types : l'hémodialyse (HD), la dialyse péritonéale (DP) et la transplantation rénale (1).

##### a) L'hémodialyse

L'hémodialyse est la technique de dialyse la plus utilisée en France, estimée à 93,7% (4) et aussi la plus coûteuse. Elle peut être réalisée dans différentes structures : centre d'hémodialyse avec présence médicale permanente, unité de dialyse avec présence médicale intermittente, unité d'autodialyse assistée ou non par un infirmier sans présence médicale, au domicile par des patients autonomes.

Les séances sont réalisées en général pendant 4h, 3 fois par semaine.

Principe : il y a deux types d'échanges qui sont utilisés pour le traitement par l'hémodialyse.

- les transferts diffusifs selon les gradients de concentration entre le sang et le bain de dialyse de composition contrôlée qui permettent la diffusion des molécules dissoutes au travers d'une membrane semi-perméable.
- les transferts convectifs des molécules dissoutes dans le sang qui sont réalisés par ultrafiltration résultant de l'application d'une pression hydrostatique positive au travers de la même membrane semi-perméable.

L'hémodialyse nécessite une circulation extracorporelle avec création d'un abord vasculaire, d'un cathéter et d'un circuit extracorporel, un générateur d'hémodialyse, un dialyseur (membrane avec une surface d'échange importante) permettant la réalisation des échanges selon les principes définis ci-dessus, une installation de traitement de l'eau et un dialysat.

Cette technique permet de contrôler les volumes liquidiens en ramenant le patient à un poids idéal théorique dit « poids sec », de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire comme l'urée, la créatinine ou d'autres toxines, de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRCt (hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, dysnatrémies).

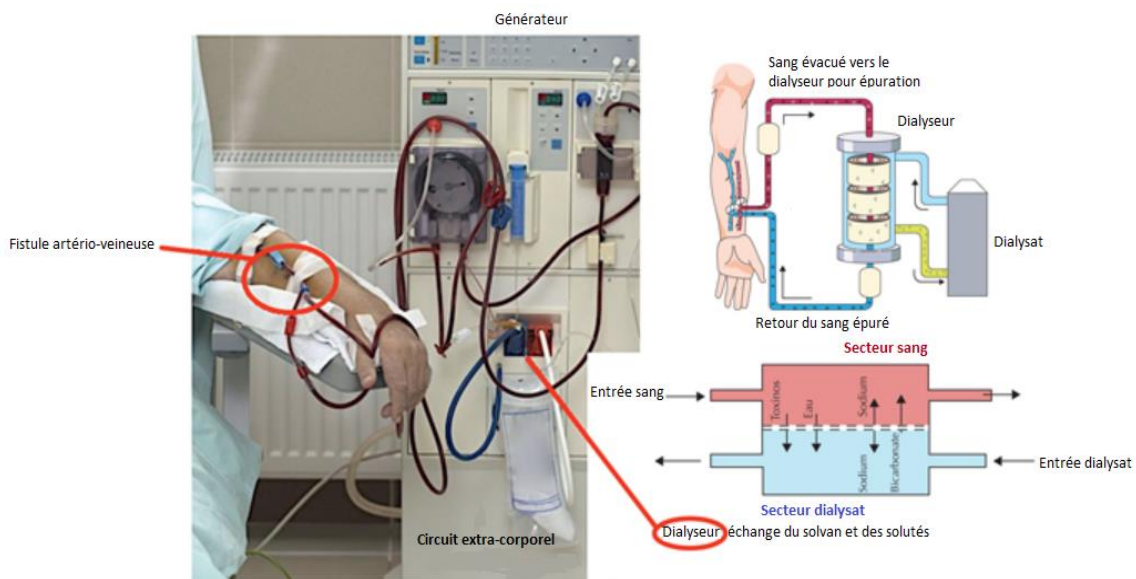


Figure 3: schéma du principe d'hémodialyse (5)

#### b) La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une technique de dialyse moins utilisée en France, estimée à 6,3% des patients (4). Elle permet le traitement à domicile et est mieux tolérée au plan hémodynamique. Comparée à l'HD, ces performances d'épuration sont moindres (difficultés techniques chez les patients obèses) et sa durée d'utilisation est limitée à quelques années du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine. Elle est aussi moins coûteuse.

Principe : utilisation de la membrane péritonéale pour les échanges, par transferts diffusifs selon les gradients de concentration transmembranaires, permettant la diffusion des molécules dissoutes. L'ultrafiltration est réalisée avec des solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité (glucose hypertonique) ou à pression colloïde élevée (polymère de glucose type amidon). Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques.

La dialyse péritonéale nécessite un cathéter de dialyse péritonéale inséré chirurgicalement, l'extrémité étant dans le cul-de-sac de Douglas, l'autre étant tunnalisée dans un trajet sous cutané

latéro-ombilical, un système de connexion permet d'assurer les échanges de façon aseptique, des poches de dialysat stérile d'un volume d'environ 1,5 à 2,5 litres.

Les échanges peuvent être réalisés de deux façons :

- par une technique manuelle : 3 à 5 échanges par jour avec une stase de quelques heures (4h en moyenne) qui permet les échanges diffusifs. Le liquide est ensuite drainé par simple gravité. Le plus souvent 8 à 10 litres d'échanges quotidiens sont nécessaires (technique DPCA ou dialyse péritonéale continue ambulatoire).

- par une technique automatisée : une machine assure les échanges la nuit (technique DPA ou dialyse péritonéale automatisée).

Comme l'HD, la DP permet, grâce aux échanges réalisés quotidiennement de contrôler les volumes liquidiens, de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire, de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRct

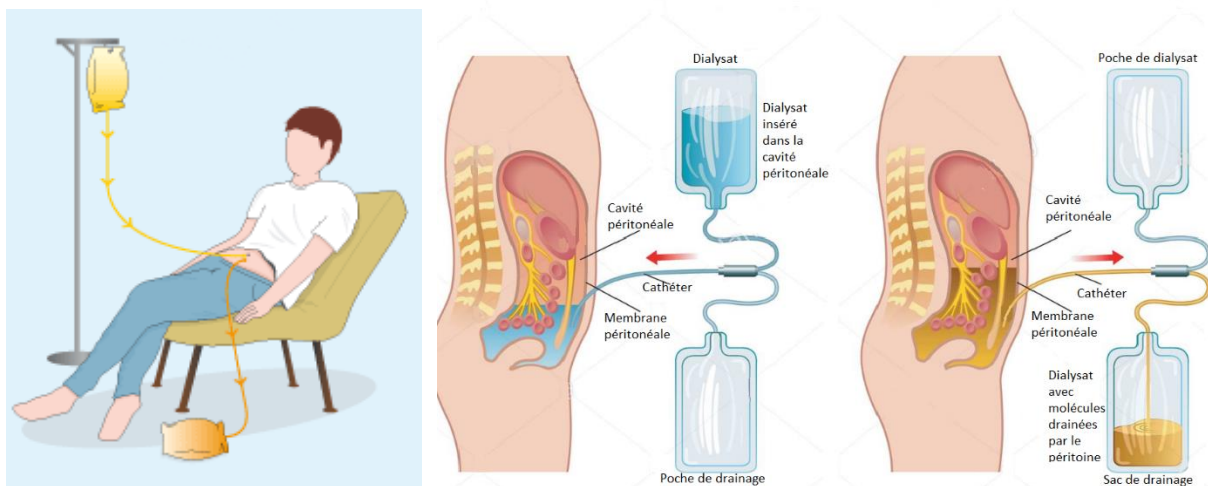


Figure 4: schéma du principe de dialyse péritonéale (6)

### c) La transplantation rénale

Lorsqu'elle est possible, il s'agit de la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale par rapport à la dialyse (7) du fait d'une meilleure qualité de vie (8), d'une morbidité cardio-vasculaire moindre, d'une espérance de vie supérieure (9) et d'un coût de traitement inférieur après la première année (10). Elle nécessite toutefois la prise quotidienne de traitements immunosuppresseurs. Dans la plupart des cas où elle est possible, elle peut être envisagée au stade 5, avant qu'un traitement par dialyse ne soit institué.

#### 2.1.5 Données médico-économiques

Les coûts annuels par patient sont les suivants, selon les différentes modalités de traitement : 89 000 euros pour l'hémodialyse, 64 000 euros pour la dialyse péritonéale, 86 000 euros l'année de la transplantation puis 20 000 euros les années suivantes selon des rapports de 2007 (11).

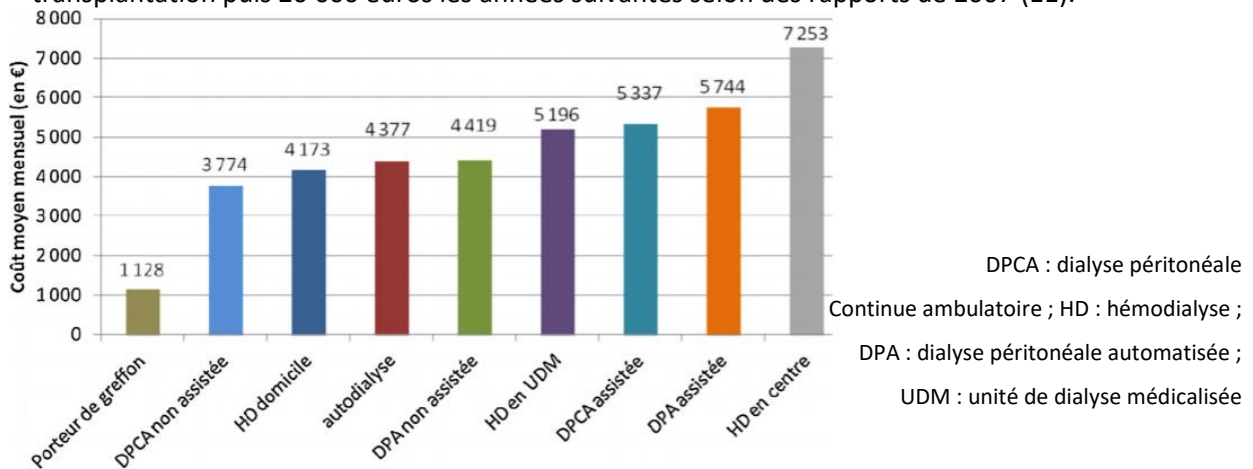


Figure 5: coût moyen mensuel de la suppléance rénale en France en 2007 (11)

### 2.1.6 Comorbidité- Espérance de vie- Mortalité

Les patients IRCT dialysés sont des patients à très haut risque cardiovasculaire, qui présentent des taux de morbidité et de mortalité cardiovasculaires parmi les plus élevés (12,13).

Les comorbidités associées sont fréquentes : diabète 47%, pathologies cardio-vasculaires 56%. La probabilité de survie des nouveaux patients à partir du premier jour du traitement de suppléance était de 84 % à 1 an, 65 % à 3 ans, 51 % à 5 ans et 32 % à 10 ans (médiane : 5 ans) en 2017. L'âge influence fortement la survie en dialyse. Pour les patients démarrants la dialyse à moins de 65 ans, la survie était supérieure à 90 % à 1 an et de 77 % à 5 ans contre 78 % à 1 an et 35 % à 5 ans chez ceux qui la démarrent à plus de 65 ans. Leur taux de mortalité s'élève à 16,3% soit 7 747 patients traités par dialyse décédés en 2017. La perte d'espérance de vie à 65ans est de -7 ans en cas d'IRCT et -9 ans en cas de diabète associé. Les principales causes de décès sont les maladies cardiovasculaires (23 %) devant les maladies infectieuses (13 %) et les cancers (10 %) (4).

## 2.2. **Diabète et insuffisance rénale chronique terminale :**

### 2.2.1 La néphropathie diabétique – généralité

La néphropathie diabétique est la première cause d'IRCT dans les pays occidentaux. Plus de 90 % des diabétiques ont un diabète de type 2. L'incidence de l'insuffisance rénale terminale liée au diabète augmente en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète et de l'allongement de la survie des patients diabétiques dû à l'amélioration de la prise en charge cardiovasculaire.



Dès le début du diabète de type 1, il existe une augmentation du DFG appelée «hyperfiltration glomérulaire» avec augmentation parallèle de la taille des reins. Après une dizaine d'années, 25 % des patients ont une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure ou égale à 30 mg/24 heures soit une microalbuminurie. En l'absence de traitement efficace, l'albuminurie s'aggrave progressivement jusqu'à une protéinurie détectable à la bandelette urinaire (albumine > 300 mg/j) et une hypertension artérielle s'installe. Le délai entre l'apparition de la microalbuminurie et celle de la protéinurie peut être compris entre 2 et 5 ans. C'est l'intensification des traitements antidiabétiques et anti-hypertenseurs par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) qui permet de retarder la dégradation de la fonction rénale. Au stade de la protéinurie et de l'HTA, la filtration glomérulaire diminue rapidement en l'absence de traitement et une insuffisance rénale terminale peut dans ces conditions s'installer en moins de 5 ans. A noter que dans le diabète de type 2, la microalbuminurie est un puissant marqueur de risque cardio-vasculaire et que les lésions vasculaires rénales sont plus marquées, donnant un tableau mixte associant néphropathie vasculaire et néphropathie diabétique (néphropathie mixte) (14).

**Tableau 1 : Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique (ND) (14)**

<b>1</b>	Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertrophie (gros reins)</li> <li>• Hyperfonction (hyperfiltration glomérulaire)</li> </ul>
<b>2</b>	2-5 ans	Silencieux
<b>3</b>	5-10 ans	Néphropathie débutante <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 heures)</li> <li>• Pression artérielle normale-haute</li> </ul>
<b>4</b>	10-20 ans	Néphropathie avérée <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie (albuminurie &gt; 300 mg/24 heures)</li> <li>• HTA chez 75 % des patients</li> <li>• Syndrome néphrotique (SN) dans 10 % des cas</li> <li>• Progression de l'insuffisance rénale</li> </ul>
<b>5</b>	> 20 ans	Insuffisance rénale terminale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (± pancréatique)</li> </ul>

## 2.2.2 Evaluation de l'équilibre glycémique chez les sujets diabétiques dialysés

### a) L'hémoglobine glyquée

#### - Généralités

L'hémoglobine A1 (HbA1) représente environ 97 % des molécules d'hémoglobines chez l'adulte sain. Elle est constituée de deux chaînes  $\alpha$  et de deux chaînes  $\beta$ . Il existe également une hémoglobine A2 (HbA2) de formule  $\alpha_2\delta_2$  présente à 2%. L'hémoglobine F (HbF, fœtale) de formule  $\alpha_2\gamma_2$  constitue

jusqu'à 95 % du sang du nouveau-né sain. Elle est progressivement remplacée par l'hémoglobine adulte HbA à partir du sixième mois suivant la naissance, pour ne représenter plus que 1% chez l'adulte. Concernant les hémoglobinopathies, il existe l'hémoglobine H dans les thalassémies, l'hémoglobine S dans la drépanocytose et d'autres hémoglobines moins connues comme HbC et HbE'.

L'hémoglobine glyquée, glycosylée ou HbA1c, correspond à la fraction d'HbA1 exposée à la glycation non enzymatique de la partie N-terminale d'une des deux chaînes bêta de l'HbA1 en cas d'élévation de la glycémie. Le glucose se fixe de manière irréversible sur l'hémoglobine et s'accumule progressivement dans les globules rouges (GR). Compte tenu de la durée de vie des GR de 120 jours, le taux d'HbA1c est influencé par les glycémies des 3 derniers mois, mais les glycémies des 30 derniers jours sont responsables de 25% de sa valeur (15) . On l'obtient par un dosage sanguin, elle reflète l'équilibre moyen des glycémies sur les 2-3 derniers mois. Les valeurs normales sont comprises entre 4 et 6% (16).

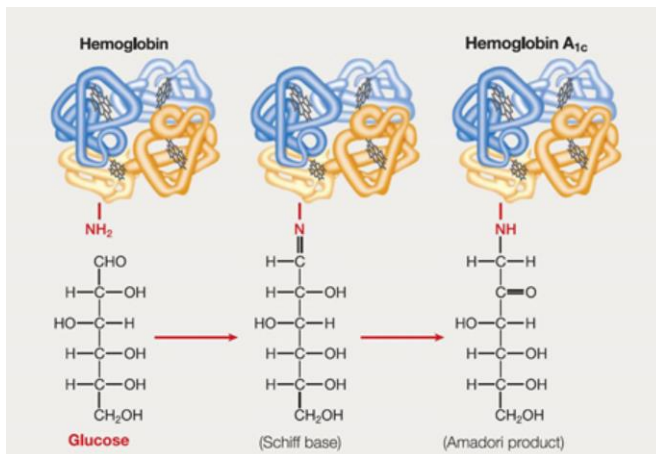


Figure 6: Formation de l'hémoglobine glyquée (17)

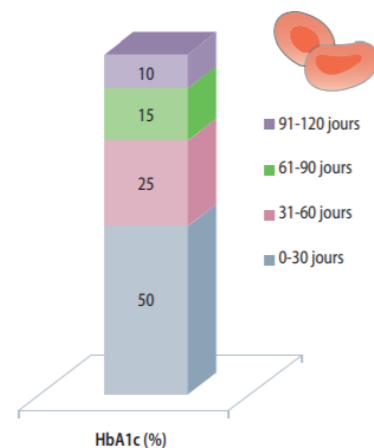


Figure 7 : Participation relative des érythrocytes à la constitution du taux d'HbA1c en fonction de leur durée de vie en jours (15)

### - Limites à l'utilisation de l'HbA1c

Toute modification de l'érythropoïèse et/ou de la durée de vie des hématies et/ou une hémoglobinopathie et/ou une anomalie de la glycation va retentir sur la fiabilité du taux d'HbA1c (15,18,19) :

Il existe une sous-estimation de l'HbA1c liée à la présence de jeunes réticulocytes si hémolyse, anémie aiguë ou une cirrhose avancée (séquestration splénique des globules rouges avec une hémolyse importante) mais aussi l'utilisation d'un traitement par fer, EPO ou vitamine B12, ou une transfusion récente. Cela abaisse l'HbA1c car les GR les plus jeunes auront moins été exposés au glucose et donc moins glycosylés. Concernant les médicaments, toute molécule capable d'induire une hémolyse chronique sera de ce fait responsable d'une diminution artificielle des dosages

d'HbA1c, même en l'absence d'anémie : c'est le cas de la dapsonne, mais aussi de la ribavirine, des sulfonamides et des antirétroviraux (en particulier les analogues nucléosidiques). Une anomalie de la glycation de l'Hb peut aussi être à l'origine d'une mauvaise estimation de l'HbA1c. C'est le cas si utilisation de fortes doses de vitamine C, vitamine E ou consommation chronique d'aspirine. Les hémoglobinopathies comme la présence d'une HbS (drépanocytose) ou d'une HbF (thalassémie) vont sous-estimer sa valeur, mais elles sont facilement dépistées grâce à la généralisation de la chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC).

A l'inverse, il y a un allongement de la durée de vie des hématies en cas d'âge avancé, splénectomie, alcoolisme chronique, carence martiale, folates ou vit. B12 ce qui va augmenter de façon artificielle l'HbA1c. Une proportion anormalement élevée d'HbF (Hb foetale, thalassémie) majore généralement le taux d'HbA1c. Ces hémoglobinopathies sont aujourd'hui plus facilement dépistées grâce à la généralisation du dosage par HPLC.

Facteur impliqué	Augmentation du taux d'HbA1c	Diminution du taux d'HbA1c	Effet variable sur le taux d'HbA1c
Modification de l'érythropoïèse	Carence en fer Carence en vitamine B12	Traitement par fer, vitamine B12, érythropoïétine Hépatopathie chronique	
Anomalies de l'hémoglobine		Traitement par hydroxyurée	Présence d'une hémoglobine foetale Méthémoglobinémie
Anomalies de la glycation	Alcoolisme chronique Insuffisance rénale chronique Diminution du pH intraérythrocytaire	Traitement par aspirine, vitamine C, vitamine E Hémoglobinopathies Élévation du pH intraérythrocytaire	
Modification de la durée de vie des globules rouges	Alcoolisme chronique Splénectomie	Hémolyse Anémie aiguë Transfusion récente Hémoglobinopathies Splénomégalie Polyarthrite rhumatoïde Traitement par ribavirine, anti-rétroviraux, dapsonne, sulfonamides	
Interférence avec la méthode de dosage	Alcoolisme chronique Hyperbilirubinémie Hémoglobine carbamylée Traitement par fortes doses d'aspirine Utilisation chronique d'opiacés	Hypertriglycéridémie	Hémoglobinopathies

Figure 8: Facteurs influençant le taux d'HbA1c (15)

#### b) Equilibre glycémique chez le patient diabétique dialysé – Burn out du diabète en dialyse

L'insuffisance rénale chronique était responsable d'une surestimation de l'HbA1c par accumulation d'Hb carbamylée liée à la présence d'une urémie chronique, pouvant interférer avec des méthodes de dosage de l'HbA1c (19,20). Des études plus récentes infirment ces premiers résultats grâce au progrès technologiques sur la méthode de dosage de l'HbA1c (HPLC à échange d'ions...), et indiquent une faible influence de la carbamylation dans toutes les méthodes de dosage de l'HbA1c (21).

A l'inverse, l'HbA1c chez le patient diabétique dialysé est habituellement sous-estimée car le patient est souvent anémié pour plusieurs raisons (22) : la durée de vie des GR est diminuée de 20 à 50%, soit environ 60 à 100 jours (23,24), l'utilisation d'EPO peut abaisser l'HbA1c de 0,6% à chaque palier de 10 000 UI par semaine (25–27), la supplémentation d'une carence en fer peut abaisser l'HbA1c de 0,6 à 2% selon les études quand le fer revient dans la norme (26,28), et les pertes de sang, l'inflammation et les transfusions sanguines sont majorées. Tous ces éléments entraînent donc une baisse de l'HbA1c indépendamment de la glycémie.

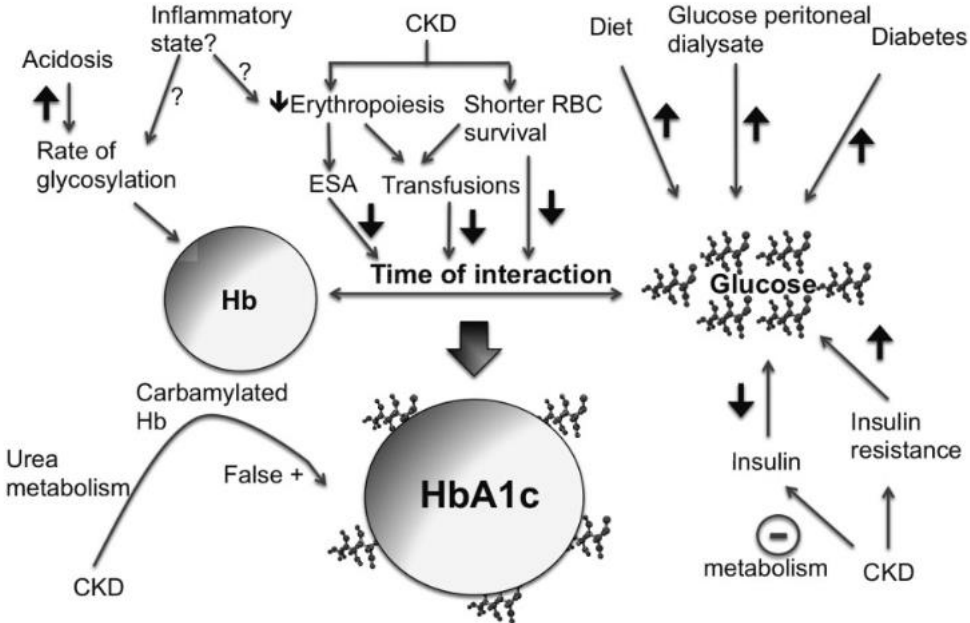


Figure 9: variables qui influencent l'HbA1c (29)



Figure10: variables qui influencent l'HbA1c chez le patient dialysé, "burn out diabete" (30)

Ainsi, il est bien établi que la corrélation entre glycémie moyenne et HbA1c diminue avec l'altération de la fonction rénale. Par exemple dans une étude menée sur 131 patients dialysés, le niveau moyen de glucose est peu corrélé à l'HbA1c mais reste significatif ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,755$ ). En effet, 32,8% des patients ont une HbA1c inférieure à 6,5% et 67,2% des patients ont une HbA1c supérieure à 6,5%. En revanche, il n'y avait que 18,3 % des patients qui avaient des glycémies préprandiales en dessous de 126 mg/dl, et 81,7 % avaient des glycémies au-dessus de 126 mg/dl, ce qui est discordant avec les taux d'HbA1c (31).

Dans l'étude de Freedman et al. ayant inclus 519 sujets diabétiques, les taux de glucose sérique moyens étaient plus élevés chez les patients en HD (169,7mg/dL) et en DP (168,6mg/dL) que chez les témoins non atteints de néphropathie (146,1mg/dL) ( $p = 0,03$  HD contre témoins,  $p = 0,13$  DP contre témoins). Cependant l'HbA1c était paradoxalement plus faible chez les patients dialysés (HD 6,78 % et DP 6,87 %, témoins 7,3 %) ( $p = 0,03$  HD par rapport aux témoins,  $p = 0,12$  PD par rapport aux témoins) (32).

Ainsi, environ 50% des sujets dialysés ont une HbA1c inférieure à 7% (30,33,34), respectivement 46%, 47% et 65% dans trois études, dont la dernière incluant 54 757 patients diabétiques dialysés.

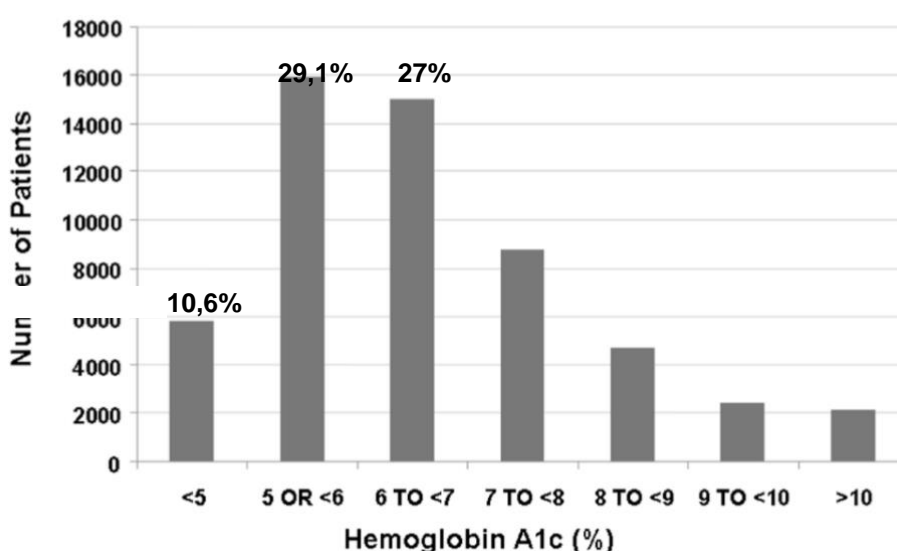


Figure11 : Distribution de l'HbA1c de 54 757 patients HD diabétique (30)

De ce fait, l'imprécision de l'HbA1c dans l'évaluation du contrôle glycémique chez ces patients a conduit à la recherche d'alternatives pour la surveillance du glucose.

### c) Intérêts des autres marqueurs de l'équilibre glycémique

#### - L'albumine glyquée

Il s'agit d'une protéine plasmatique glycosylée qui fournit un indice fiable sur le contrôle glycémique des 2 à 3 dernières semaines, elle représente 90% des protéines totales. Elle apparaît dans plusieurs études comme étant un meilleur marqueur de l'équilibre glycémiques chez les patients diabétiques dialysés, en comparaison à l'HbA1c, car non influencée par l'anémie ni par les doses d'EPO et de fer (32,34–38).

C'est le cas dans l'étude de Freedman et al. incluant 55 sujets en DP, 415 en HD et 49 sujets contrôles sans IRC. Chez les sujets diabétiques dialysés, les concentrations moyennes de glucose et d'albumine glyquée dans le sérum étaient nettement supérieures à celles des sujets contrôles (HD 20.6% ± 8.0%, DP 19.0% ± 5.7%, contrôles 15.7% ± 7.7%;  $p < 0.02$ ), tandis que l'HbA1c avait tendance à être plus faible (HD 6,78 % et DP 6,87 %, témoins 7,3 %) (32). Une autre étude incluant 538 patients diabétiques HD suggère que l'AG offre une bien meilleure estimation du contrôle glycémique que l'HbA1c qui était sous-estimée, en effet 80,8% des patients avaient une HbA1c inférieure à 7% alors que 48% avaient une AG inférieure à 21% (norme considérée entre 18 et 21%, cela correspond à une HbA1c entre 6-7%)(36). Cette affirmation est aussi validée chez les patients diabétiques en DP (37). Enfin, une méta-analyse récente regroupant 24 études portant sur 3928 patients inclus, a montré qu'aux premiers stades de l'IRC (1 à 3), la corrélation entre la glycémie moyenne et l'AG était de 0,61 et de 0,71 pour l'HbA1c ( $P > 0,05$ ) et chez les patients atteints d'IRC à un stade avancé (4-5-dialysés) la corrélation entre la glycémie moyenne et l'AG était de 0,57 et de 0,49 pour l'HbA1c ( $P = 0.0001$ ) (38).

Cependant, il n'y a à l'heure actuelle, aucun consensus clair sur la concentration cible d'AG.

#### - La fructosamine

Elle désigne toutes les protéines plasmatiques glycosylées, y compris l'AG. Sa demi-vie est plus courte que celle de l'HbA1c, elle reflète ainsi le contrôle glycémique des 2 à 3 dernières semaines. Elle dépend non seulement des concentrations de glucose mais aussi de la concentration de chaque protéine plasmatique qui peuvent considérablement varier en cas d'IRC. Elle est assez fiable chez les sujets diabétiques, ce qui n'est pas le cas dans l'insuffisance rénale chronique. En effet, la fructosamine est un mauvais marqueur de l'équilibre glycémique chez le patient diabétique dialysé comme le montre l'étude de Riveline et al.; elle a une bonne corrélation avec la concentration moyenne de glucose chez les patients non-HD DT2 ( $r = 0,67$  ;  $P < 0,0001$ ) mais ce n'est pas le cas chez

les patients HD DT2 ( $r= 0,04$ ;  $P=0,88$ ) (39). Les mêmes résultats sont retrouvés dans deux autres études, celle de Divani et al. (40) et Frederiek et al. (41). Cet outil n'est donc pas utilisé pour évaluer l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques dialysés.

#### d) La mesure du glucose en continue (CGM)

##### - Généralités

Le CGM correspond à la mesure du glucose en continue en milieu interstitiel, en temps réel. Cet outil technologique permet d'obtenir une évaluation plus complète de l'équilibre glycémique tel que des courbes glycémiques quotidiennes, le nombre d'hypoglycémie (dont celles asymptomatiques), le temps passé dans la cible glycémique, l'HbA1c estimée...et permet ainsi d'améliorer la qualité de vie des sujets (42,43), l'équilibre glycémique (après adaptation thérapeutique)(44) et les hospitalisations pour acidocétose diabétique (45). Une étude publiée dans *Diabetes Care*, portant sur des patients diabétiques de type 1 suivis pendant 6 mois, montre que l'utilisation du CGM associé à l'adaptation des doses d'insuline permet une baisse de l'HbA1c de -0,76% chez les DT1 avec une HbA1c >8,5% et de -0,41% si HbA1c <8,5% par rapport au groupe réalisant des glycémies capillaires ( $p<0,01$ ) (46). Une méta-analyse regroupant 228 patients diabétiques de type 2 évalue l'efficacité de l'utilisation du GCM par rapport aux glycémies capillaires. L'utilisation du CGM s'est avérée plus efficace que l'ASG en termes de réduction de l'HbA1c chez les adultes atteints de diabète de type 2, avec une différence d'HbA1c de - 0,31 % ( $p = 0,04$ ) (47). Une autre étude a montré une diminution de l'HbA1c de -0,8 à -0,9% après passage sous FSL chez 363 patients DT2 sous schéma basal-bolus (44). De plus, il a été prouvé dans une récente étude de 216 patients diabétiques sous insulinothérapie intensive, suivis pendant 6 mois, que la formation à l'utilisation du Freestyle Libre permet une amélioration de l'HbA1c, ici de 0.17% ( $p = 0.033$ ) (48).

Cet outil s'est énormément développé ces dernières années, avec notamment la mise sur le marché du Freestyle Libre, qui permet de mesurer la glycémie interstitielle grâce à un capteur posé sur la peau à chaque fois que le patient passe son lecteur de glycémie ou smartphone devant le capteur. Il est remboursé depuis le 1er juin 2017 chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour) (49).

### - Intérêts potentiels du CGM chez le patient diabétique dialysé

Même si cette population conserve une hémoglobine correcte, elle régénère plus souvent ses GR en percevant des traitements comme l'EPO, le fer et les transfusions sanguin ; et les variations rapides de l'exposition chronique au glucose peuvent fausser les résultats d'HbA1c. Ainsi, seul le calcul de la moyenne glycémique sur une durée de quelques jours consécutifs permet d'évaluer l'exposition chronique réelle au glucose

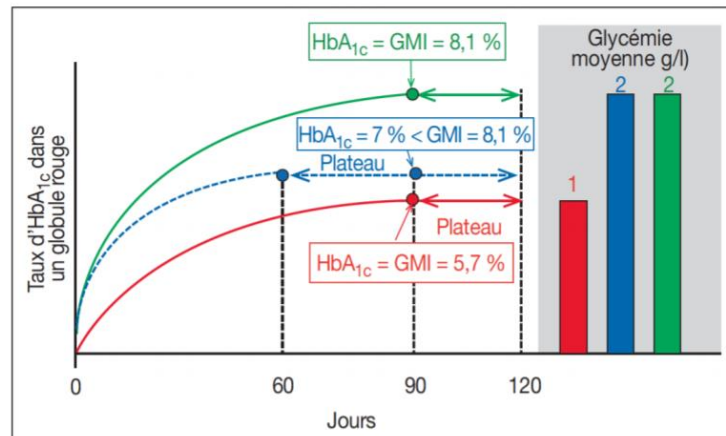


Figure 7: Cinétique de l'HbA1c dans un globule rouge (50)

- Courbe rouge : personne non diabétique exposée à une glycémie moyenne à 1 g/l. La durée de vie du GR est de 120 jours. Le plateau d'HbA1c est atteint au bout de 3 mois avec une HbA1c mesurée = 5,7 %. Dans ce cas, le GMI calculé à partir de la glycémie moyenne est également à 5,7 %.
- Courbe verte : personne diabétique exposée à une glycémie moyenne à 2 g/l. La durée de vie du GR est de 120 jours. Le plateau d'HbA1c est atteint au bout de 3 mois avec une HbA1c mesurée à 8,1 %. Dans ce cas, le GMI calculé à partir de la glycémie moyenne est également à 8,1 %
- Courbe bleue : personne diabétique exposée à une glycémie moyenne égale à 2 g/l mais dont la durée de vie des globules rouges est raccourcie (90 jours). Le plateau d'HbA1c est atteint au bout de 2 mois avec une HbA1c mesurée à 7 %. Dans ce cas, le GMI calculé à partir de la glycémie moyenne est à 8,1 %.

Peu d'études ont testé l'intérêt du CGM, de plus il s'agissait de cohortes de petits effectifs de sujets dialysés. Dans l'étude de Riveline et al. ayant inclus 19 patients DT2 HD, il a été retrouvé une corrélation similaire entre le glucomètre et la concentration moyenne de glucose au CGM sur 4 jours chez les patients atteints de DT2 HD ( $r = 0,90$ ,  $P < 0,0001$ ) et chez les patients DT2 non HD ( $r = 0,81$ ,  $P < 0,0001$ ).

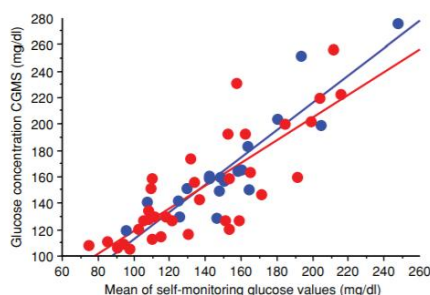


Figure 13: corrélation entre les glycémies moyennes obtenues par CGM et le glucomètre, chez les patient DT2 HD (cercle bleu:  $r=0,90$ ;  $p<0.0001$ ) et les DT2 non HD (cercle rouge:  $r=0,81$ ;  $p<0.0001$ ) (39)



L'étude de Divani et al. corrobore ces résultats, avec 37 patients diabétiques HD qui ont portés un CGM pendant 7 jours et réalisés 1169 glycémies capillaire. La corrélation entre les glycémies obtenues au CGM et au glucomètre était très forte ( $r = 0.970$ ,  $p < 0.001$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les glycémies au CGM et les glycémies capillaires ( $160.6 \pm 62.3$  vs.  $161.3 \pm 66.2$  mg/dL,  $p = 0.800$ ).

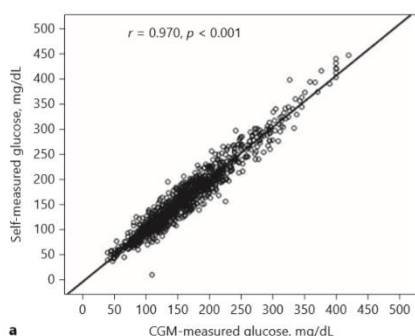
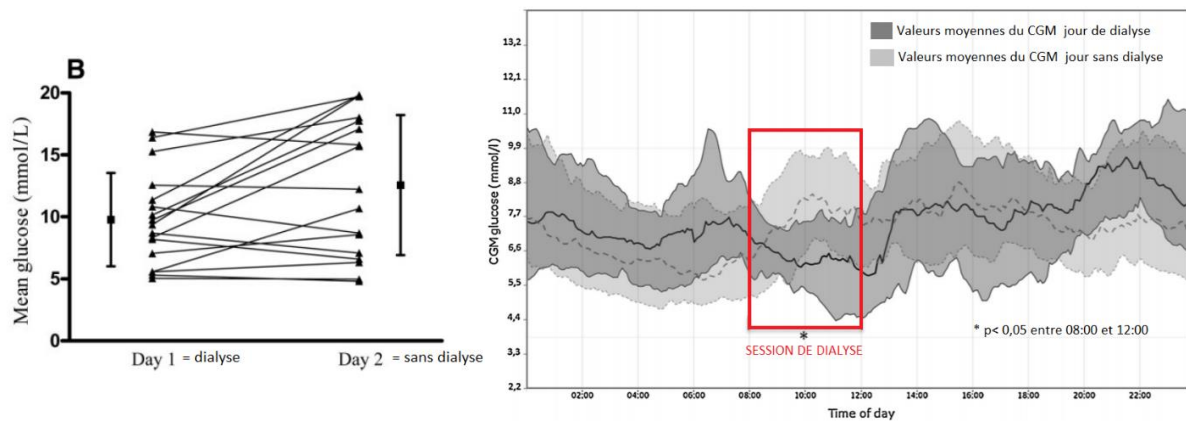


Figure 14: corrélation entre les glycémies moyennes obtenues par CGM et le glucomètre chez les patient DT2 HD (40).

#### - En hémodialyse

→ Le CGM permet d'analyser les profils glycémiques les jours avec et sans dialyse. Il s'avère que les jours avec dialyse la glycémie est autour de  $164 \pm 43$ mg/dL et les jours sans dialyse à  $176 \pm 46$ mg/dL, ( $p=0,113$ ) différence qui n'est pas significative. Elle était cependant significative durant les 4h de dialyse (39). Dans l'étude de Kazempour-Ardebili et al., les taux moyens de glucose interstitiel étaient significativement plus élevés les jours sans dialyse que les jours avec dialyse ( $12,6 \pm 5,6$  contre  $9,8 \pm 3,8$  mmol/L,  $p = 0,013$ ) chez 17 patients diabétiques en HD, évalué avec un CGM de 2 jours (51). Ce résultat se confirme dans une autre étude, avec une moyenne du glucose au CGM plus élevée les jours sans dialyse par rapport aux jours avec dialyse ( $7,8 \pm 0,7$  contre  $7,6 \pm 1$  mmol/l ;  $p < 0,05$ ). Cette différence de taux moyen de glucose s'explique par la seule période de dialyse ( $6,8 \pm 0,3$  contre  $7,5 \pm 0,8$  mmol/l pour la journée avec vs sans dialyse ;  $p < 0,05$ ). En effet, en dehors de cette période de dialyse, il n'y avait pas de différence significative des moyennes de glucose au CGM entre les jours avec et sans dialyse ( $8,0$ mmol/L vs  $8,2$ mmol/L, respectivement) (52). Aussi, c'est le cas d'une étude sur 41 patients HD ayant portés un CGM sur 2 jours, où la valeur moyenne de la glycémie était plus haute le jour sans HD que le jour avec HD ( $148,5 \pm 69,32$  mg/dl contre  $143,33 \pm 63,05$  mg/dl ( $p=0,04$ ) avec un risque d'hypoglycémie plus important pendant la deuxième partie de la dialyse (53).



→ Il permet aussi de repérer les hypoglycémies asymptomatiques (définies par une glycémie <0,60mg/L) chez les sujets diabétiques en général (54). Le sujet diabétique dialysé y est particulièrement exposé étant donné une modification de l'homéostasie glucidique : diminution de la néogluconéogenèse rénale, la carence nutritionnelle, la diminution de la clairance de l'insuline, le dialysat faible en glucose (1g/L), la captation de glucose par les GR augmentée lors de l'hémodialyse et la défaillance des hormones de contre régulation (55). Ce risque est d'autant plus élevé dans les 24h suivant la séance de l'hémodialyse (4/17 patients), avec un nadir de glucose dans les 12 premières heures (10/17 patients) dans l'étude de Kazempour-Ardebili et al. (51).

→ Enfin, son utilisation permet une optimisation du traitement et une amélioration du contrôle glycémique sans pour autant majorer le risque d'hypoglycémie. C'est ce qui a été montré chez 28 patients DT2 en HD traités par un schéma basal bolus. Leur insulinothérapie a été adaptée aux résultats d'un CGM de 54 heures, ce qui a entraîné une réduction significative du taux d'HbA1c de 8,4 % au départ à 7,6 % après trois mois de suivi (56). De même, l'étude de Joubert et al., incluant 15 patients âgés d'environ 60 ans, diabétiques de type 2, traités par modification du mode de vie 20% ou insulinothérapie 80%, en HD ont été suivis sur une période de 6 semaines avec un CGM. Il montre qu'il y a plus d'adaptation thérapeutique en cas de surveillance glycémique par un CGM, moins d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique et un meilleur contrôle de la glycémie (glucose évalué au CGM à  $8,3 \pm 2,5$  mmol/L au départ contre  $7,7 \pm 1,6$  mmol/L à la fin de l'étude,  $p < 0,05$ ) (52).

- En dialyse péritonéale

L'utilisation de solutés riches en D-glucose, comme agent osmotique pour favoriser l'ultrafiltration, peut diffuser de la cavité péritonéale dans la circulation sanguine du patient et être responsable d'excursion glycémique lors de la séance de DP, pouvant parfois révéler un diabète ou le

déséquilibrer (57). En effet, l'absorption de glucose est d'environ 60% à 80%, ce qui représente une absorption d'environ 100 à 300 g de glucose par jour (58). Il existe de ce fait des solutés pauvres en glucose utilisant des acides aminés ou de l'icodextrine (polymère de glucose) pour éviter ces variations glycémiques (57). L'icodextrine serait capable d'améliorer les glycémies et l'ultrafiltration chez les patients diabétiques sous DPCA avec un mauvais contrôle de la glycémie (59).

	Dwell time (h)	Net UF (ml)	CHO absorbed (g)	UF efficiency (ml/g)		Dwell time (h)	Net UF (ml)	CHO absorbed (g)	UF efficiency (ml/g)
2.5% Dextrose	10.1 ± 0.16	271 ± 42	39.3 ± 0.7	7.9 ± 1.3	4.25%	14.2 ± 0.1	220 ± 86	77.7 ± 1.4	3.1 ± 1.1
Icodextrin	10.6 ± 0.16	599 ± 33	34.6 ± 2.0	27.8 ± 3.3	Dextrose				
P-value	0.001	< 0.0001	< 0.05	< 0.0001	Icodextrin	14.1 ± 0.1	540 ± 46	56.2 ± 2.4	10.9 ± 1.1
					P-value	0.64	< 0.001	< 0.001	< 0.001

CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; CHO, carbohydrate; UF, ultrafiltration. Values are mean ± s.e.

APD, automated peritoneal dialysis; CHO, carbohydrate; UF, ultrafiltration. Values are mean ± s.e.

Figure 16: Absorption du glucose selon le soluté de dialyse utilisé (icodextrine: polymère du glucose dérivé de l'amidon; dextrose 2,5% ou 4,5%) (59)

### 2.2.3 Objectifs glycémiques des patients diabétiques dialysés

Selon les recommandations françaises de janvier 2013 publiées par la HAS, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée pour les patients diabétiques avec une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (stades 4 et 5) (60). Ces données ont été réactualisées par la SFD (société française de diabétologie) en février 2019 stipulant que les patients au stade d'IRC sévère ou terminale doivent avoir une HbA1c ≤ 8% sans aller au-dessous de 7% en cas de traitement par glinide ou insuline (sulfamides hypoglycémisants contre-indiqués) (61).

De nouvelles recommandations concernant l'équilibre glycémique, parues en juin 2019 selon le Consensus international de l'ADA (62), proposent un objectif de temps passé dans la cible mesuré au CGM, et non plus un objectif d'HbA1c. Dans notre population de patients diabétique dialysés, patients considérés à haut risque cardio vasculaire, il est important d'éviter au maximum les hypoglycémies (<1% du temps) et d'avoir un temps dans la cible d'au moins 50% (62).

Diabetes group	TIR		TBR		TAR	
	% of readings; time per day	Target range	% of readings; time per day	Below target level	% of readings; time per day	Above target level
Type 1*/type 2	>70%; >16h, 48 min	70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L)	<4%; <1 h <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L) <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	<25%; <6 h <5%; <1 h, 12 min	>180 mg/dL (>10.0 mmol/L) >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)
Older/high-risk# type 1/type 2	>50%; >12 h	70–180 mg/dL (3.9– 10 mmol/L)	<1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L)	<10%; <2 h, 24 min	>250 mg/dL (>13.9 mmol/L)

Each incremental 5% increase in TIR is associated with clinically significant benefits for individuals with type 1 or type 2 diabetes (26,27). \*For age <25 years, if the A1C goal is 7.5%, set TIR target to approximately 60%. See the section CLINICAL APPLICATION OF TIME IN RANGES for additional information regarding target goal setting in pediatric management. #See the section OLDER AND/OR HIGH-RISK INDIVIDUALS WITH DIABETES for additional information regarding target goal setting.

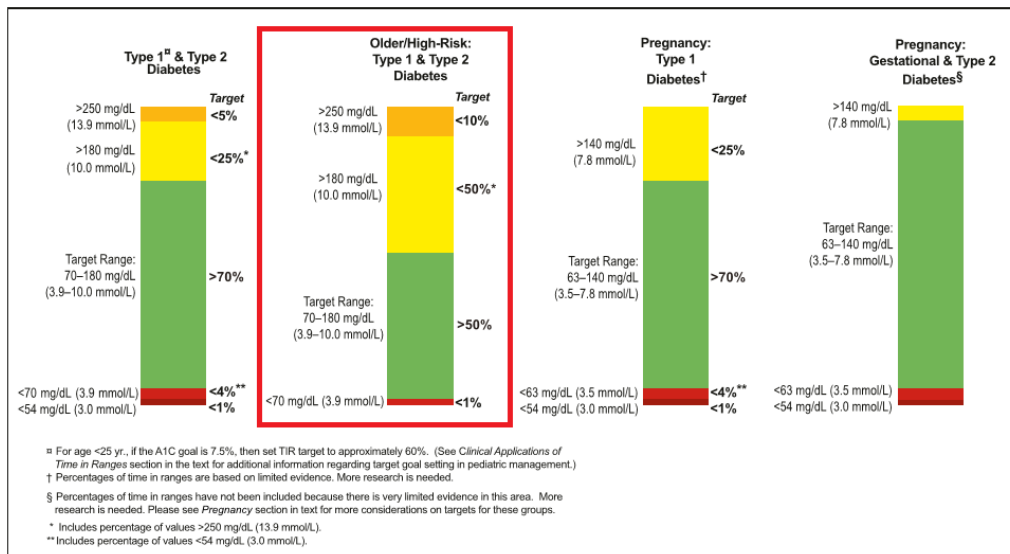


Figure 17 et 18: Objectifs glycémiques basés sur les données du CGM pour les sujets diabétiques en fonction de leur phénotype (62).

En résumé de cette première partie,

La prévalence du diabète augmente dans le monde entier, tout comme le nombre de patients diabétiques dialysés. Etant donné le risque de morbi-mortalité très élevé chez les patients diabétiques et IRC (63), encore plus important chez le patient diabétique dialysé, il est nécessaire de contrôler l'équilibre glycémique pour retarder le développement des complications liées au diabète et la surmortalité (64,65). Cependant, l'équilibre du diabète dans cette population est difficile à évaluer pour diverses raisons : la grande variabilité glycémique (66) qui est associée à un risque de mortalité accru chez ces patients (67), une prédisposition à l'hypoglycémie asymptomatique, l'altération de la pharmacocinétique des médicaments hypoglycémifiants, mais surtout une l'HbA1c sous-estimée (faussée par l'anémie, les hémoglobinopathies, les carences en fer et vitamines). De plus, elle donne la moyenne des glycémies sur les 2-3 derniers mois, ne détecte pas les hypoglycémies ou hyperglycémies, et ne fournit pas de données en temps réel. Les études réalisées grâce à des mesures continues de glucose sur une courte durée suggèrent un bénéfice à l'utilisation du CGM pour dépister les fluctuations glycémiques pendant la dialyse. Il paraît donc nécessaire d'évaluer le contrôle glycémique par un autre outil fiable et précis que représente le CGM pour les raisons développées ci-dessus.

Aucune étude ne s'est à notre connaissance intéressée à l'évaluation de l'équilibre glycémique à plus long terme grâce à cette technologie. De plus, nous avons désormais à notre disposition le Freestyle libre et Freestyle Libre Pro, qui permettent d'enregistrer la mesure en continue du glucose interstitiel sur 14 jours.

Ainsi, nous proposons une étude prospective observationnelle visant à évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques dialysés, mais également visant à analyser la corrélation entre les paramètres mesurés au FSL ou au FSL Pro et l'HbA1c mesurée en routine.

### **2.3. Objectifs de l'étude :**

Il s'agit d'une analyse intermédiaire, les inclusions se poursuivent actuellement dans d'autres centres de dialyse sur Montpellier.

L'objectif principal est de comparer l'HbA1c mesurée dans le sang et l'HbA1c estimée au FSL (GMI) chez les sujets diabétiques dialysés sous schéma insulinique basal-bolus. Pour les objectifs secondaires, nous évaluerons les autres paramètres de surveillance glycémique mesurés par le FSL : Temps dans la cible (TIR : 70-180mg/dL), Temps en dessous de la cible (TBR : <70mg/dL), Temps au-dessus de la cible (TAR : > 180mg/dL), Coefficient de variation (CV), HbA1c estimée (GMI), taux de glucose moyen, événements hypoglycémiques (nombre et durée moyenne des hypoglycémies) et le nombre moyens de scans, ainsi que le Delta entre HbA1c mesurée et GMI.

Pour les patients dialysés non traités pas un schéma basal-bolus, nous avons utilisé le FSL Pro. L'objectif principal reste le même, à savoir comparer l'HbA1c mesurée dans le sang et l'HbA1c estimée au FSL pro. Nous évaluerons tous les autres paramètres de surveillance glycémique possible avec le FSL pro : l'HbA1c estimée (GMI), le TIR, le TBR, le TAR, le taux de glucose moyen et le nombre d'hypoglycémie détectée, seul le nombre de scan ne peut être analysé.

## **3. Méthodes**

### **3.1. Population étudiée :**

Tous les patients de plus de 18 ans diabétiques de type 1 ou 2, dialysés, suivis dans les centres de dialyse du CHU Lapeyronie à Montpellier ou du CH de Sète, étaient invités à participer à l'étude. Les patients inclus dans cette étude devaient être dialysés 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois (concentration de glucose du dialysat à 1g/L). Leur traitement antidiabétique comprenait du Repaglinide et/ou une insulinothérapie avec un nombre d'injections variables (de 1 à 4/jour). En fonction de leur traitement, il leur était proposé de porter un capteur de glycémie interstitiel, soit le Freestyle libre (réservé aux sujets traités par au moins 3 injections d'insuline par jour) soit le Freestyle libre pro, pendant 14 jours.

L'éligibilité du patient se faisait par une évaluation initiale avec interrogatoire, examen clinique et lecture du dossier médical sur le logiciel informatique DXcare.

Critères d'exclusion : Les patients exclus de l'étude étaient ceux qui avaient une anémie sévère (Hb <9 g/dL) ayant nécessité une transfusion sanguine au cours des 3 derniers mois, une hospitalisation pour une acidocétose diabétique ou une affection aigüe (accident vasculaire cérébral, infarctus du

myocarde) au cours des 3 derniers mois ou une incapacité à comprendre le protocole et à fournir un consentement écrit éclairé.

Un bilan pré-dialyse était effectué pour mesure de l'HbA1c et de l'Hb.

Tous les sujets de l'étude ont signé un consentement éclairé. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'IRB (*Institutional Review Board* n°201900288)

### **3.2. Les CGM :**

Le FSL (laboratoire Abbott) permet une mesure automatique du glucose interstitiel en continu toutes les 5 minutes par le biais d'un cathéter inséré par voie sous-cutanée à l'arrière du bras. Chaque fois que le capteur est scanné/flashé par le lecteur ou le smartphone (au minimum un scan toutes les 8h), il enregistre les valeurs dans le lecteur/smartphone (capacité de mémoire : 90 jours). Si les patients avaient déjà le capteur alors les données des 14 derniers jours étaient récupérées. Dans le cas contraire, l'investigateur leur proposait la pose du capteur au cours d'une séance de dialyse (nécessité d'un traitement par insuline > 3 injections par jour ou pompe à insuline sous cutanée pour que le dispositif soit remboursé et donc proposé) .

Le FSL Pro (laboratoire Abbott) permet une mesure du glucose interstitiel en continu et en aveugle, prise automatiquement toutes les 15 minutes, pendant 14 jours, sans calibration. Le patient ne peut pas voir ses glycémies en temps réel. L'investigateur devait poser et activer le capteur à J1 par un scan au cours d'une séance de dialyse. Le capteur était actif 2 minutes après activation. Il récupérait ensuite les données par un scan à J14 au cours d'une séance de dialyse. Ce capteur était proposé aux personnes non prises en charge pour le FSL donc traitées par ADO ou schéma mixte avec moins de 3 injections d'insuline quotidienne.

Pour les deux lecteurs, il n'y a pas besoin de faire de calibration du CGM. Les résultats des CGM sont ensuite téléchargés sur le logiciel informatique dédié, le *Freestyle Libre View*. Des rapports de synthèse comprenant les profils glycémiques quotidiens, le temps passé dans la cible TIR (70-180mg/dL), le temps en dessous de la cible TBR (<70mg/dL), le temps au-dessus de la cible TAR (>180mg/dL), la glycémie moyenne, la variabilité glycémique CV, le nombre de scans réalisés par jour, le nombre d'hypoglycémie et l'HbA1c estimée (*GMI Indicator Management Glucose*) sont alors disponibles.

Les CGM ont enregistré les valeurs glycémiques les jours avec dialyse (6 jours) et les jours sans dialyse (8 jours). Les glucomètres habituels de tous les patients ont été gardés et utilisés par ceux qui faisaient des autocontrôles de glycémie capillaire (patients sous FSL Pro). De même, la gestion du traitement du diabète n'était pas influencée par les résultats du CGM et les médecins

néphrologues et/ou diabétologues devaient gérer le diabète comme ils avaient l'habitude de le faire en routine.

### **3.3. Mesure de l'HbA1c et de l'Hb :**

Des échantillons de sang ont été prélevés au début d'une séance de dialyse, soit à J1 si le patient avait déjà le FSL, soit à J14 si on lui avait posé le FSL ou le FSL Pro.

Les niveaux d'HbA1c ont été déterminés à l'aide d'un test HPLC (G8 Tosoh) (valeurs normales 4,0-6,0%). Cette méthode permet une bonne séparation de l'HbA1c et de l'HbA1 carbamylée.

L'hémoglobine a été déterminée en routine à l'aide d'une méthode colorimétrique utilisée sur un analyseur Pentra DX 120 ou Pentra 60 ES (Variation d'impédance et absorbance).

### **3.4. Données recueillies :**

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle, sans modification de prise en charge pendant la période de l'étude. Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, taille, poids, IMC), le type et la durée du diabète ainsi que ces complications, la cause et la durée de la néphropathie dialysée et les médicaments administrés (antidiabétiques, EPO et fer) ont été recueillis.

Le poids et la taille ont été mesurés et l'indice de masse corporelle a été calculé en divisant le poids par la taille au carré. Les patients éligibles se présentaient à leur séance de dialyse habituelle. S'ils acceptaient de participer à l'étude, une prise de sang pour la détermination de l'Hb et de l'HbA1c était réalisée. Le lecteur de glucose FSL était récupéré au cours d'une séance de dialyse si le patient avait déjà le capteur sur lui depuis au moins 14 jours, sinon il était inséré derrière la partie haute du bras et activé pour 14 jours au cours d'une dialyse. Il était ensuite retiré au bout de 14 jours pendant une autre séance de dialyse. Pendant cette période, les participants ont reçu l'instruction de maintenir leurs activités habituelles et leurs habitudes alimentaires constantes.

### **3.5. Analyse statistique :**

Dans notre étude, toutes ces données ont été enregistrées et anonymisées. Elles ont été converties en fichiers Excel, pour pouvoir être interprétées par le DIM (Pr Molinari, Département de



l'information médicale, CHU Montpellier). L'analyse a été effectuée sans distinguer les patients ayant bénéficié d'un FSL ou d'un FSL Pro.

Une analyse descriptive a été faite. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population étudiée qui correspondent à des variables continues sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type (95% des valeurs sont comprises entre la moyenne  $\pm$  deux fois l'écart type). Les variables catégorielles sont-elles exprimées en fréquence ou pourcentage. Il en est de même pour l'analyse des données du CGM qui sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type ou pourcentage. Les moyennes et écarts types sont données pour les variables quantitatives ; les nombres et pourcentages pour les variables qualitatives à partir d'une population de 24 patients. L'IMC était calculé à partir de la taille et du poids par la formule poids (kg) divisé par la taille au carré ( $m^2$ ). Le taux de glucose moyen était la moyenne de toutes les valeurs de glucose interstitiel enregistrées sur le CGM pendant 14 jours.

Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour estimer les relations entre les valeurs d'HbA1c mesurées dans le sang et les HbA1c estimées au CGM. Le coefficient de corrélation a été calculé en utilisant la formule de Pearson ( $r$ ) afin d'évaluer l'association.

Un modèle de régression linéaire mixte avec l'effet aléatoire patient a été employé pour modéliser la relation entre la glycémie et la réalisation d'une séance de dialyse.

Une valeur  $p < 0,05$  (bilatérale) a été considérée comme une différence statistiquement significative.

Les données ont été stockées et analysées à l'aide du logiciel R version 3.5.0.

## **4. Résultats**

### **4.1. Caractéristiques de la population :**

Au total, 24 patients ont été inclus dont 14 hommes et 10 femmes, d'un âge moyen de  $74,8 \pm 8,2$  ans, entre le 18 février 2020 et le 26 juin 2020, au CHU de Montpellier ou au CH de Sète. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques standards des participants sont décrites dans le tableau 1. Un seul patient présente un diabète de type 1 et 23 patients présentent un diabète de type 2. La durée moyenne du diabète est de  $25,7 \pm 11,7$  ans. L'IMC moyen est de  $28 \pm 4,8$  kg/ $m^2$ . Les causes de néphropathie terminale sont principalement mixtes c'est-à-dire vasculaire et diabétique pour 62,4% des cas, diabétique seule dans 29,2% des cas et d'autres causes dans 8,4% des cas (2 néphropathies à IgA). La durée moyenne de dialyse est de  $32 \pm 24,4$  mois. Concernant les autres complications, 37,5% présentent une neuropathie diabétique (évaluation par le test au monofilament), 45,8% une rétinopathie diabétique (selon les résultats du dernier fond d'œil), 41,6%

une cardiopathie ischémique (sur les échographies cardiaques, épreuves d'effort ou coronarographie), et 54,1% une artériopathie des membres inférieurs (clinique par l'abolition des pouls pédieux/tibiaux postérieurs, une plaie du pied ou sur les résultats des dopplers vasculaires des membres inférieurs). La majorité des patients sont traités par insulinothérapie : 75% ont un analogue de l'insuline basale avec une dose moyenne de  $26,8 \pm 16,1$ UI/jour et 62,5% des patients ont un analogue de l'insuline rapide à dose moyenne de  $35,6 \pm 37,2$ UI/jour (ils ont 3 bolus/jour, et 2 patients ont des rattrapages selon les glycémies pré-prandiales). Les antidiabétiques oraux (Répaglinide) sont utilisés chez 37,5% des patients ( $4,3 \pm 4,2$ mg/jour).

Utilisation du FSL : Parmi les patients qui ont une insulinothérapie intensive et donc un accès théorique au FSL, seuls 66% en ont un, et ce depuis 1,5 ans. L'HbA1c mesurée est à  $7,2 \pm 1,15\%$ . 41,6% des patients ont une HbA1c inférieure à 7%, 29,2% entre 7 et 8% et enfin 29,2% avaient une HbA1c supérieure à 8%. L'Hb est à  $11,2 \pm 2,3$ g/dL, les patients sont dans leurs objectifs entre 10 et 12g/L pour 50% d'entre eux.

Utilisation d'un traitement de suppléance de l'anémie : 83,4% sont traités par EPO (16 patients sous Binocrite à raison de  $7125 \pm 4000$  UI/semaine et 4 patients sous Aranesp à dose de  $47,5 \pm 10,9$ µg/semaine) et 62,5% sont traités par Venofer ( $116,7 \pm 43,5$ mg/semaine).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population

Variables	Patients diabétiques dialysés (n=24)
Age, années	74,8 ± 8,2
Sexe (F/H)	10F/14H
Type de diabète (1 ou 2)	1 DT1/23 DT2
Durée du diabète, années	25,7 ± 11,7
<b>Complications du diabète</b>	
Neuropathie, n(%)	9 (37,5)
Rétinopathie, n(%)	11 (45,8)
Cardiopathie, n(%)	10 (41,6)
AOMI, n(%)	13 (54,1)
<b>Traitement</b>	
Insuline lente, n(%)	18 (75)
Dose, UI/jour	26,8UI ± 16,1
Insuline rapide, n(%)	15 (62,5)
Dose, UI/jour	35,6 ± 37,2
Novonorm, n(%)	9 (37,5)
Dose, mg/jour	4,3 ± 4,2
FSL, n(%) ; durée, année	12 (66) ; 1,5
HbA1C mesurée, %	7,2 ± 1,15
< 7%, n(%)	10 (41,6)
7%-8%, n(%)	7 (29,2)
>8%, n(%)	7 (29,2)
Hb, g/dL	11,2 ± 2,3
< 10g/dL, n(%)	4 (16,7)
10-12g/dL, n(%)	12 (50)
> 12g/dL, n(%)	8 (33,3)
EPO, n(%)	20 (83,4)
Binocrite, UI/sem	7125 ± 4000
Aranesp, µg/sem	47,5 ± 10,9
Venofer, n(%)	15 (62,5)
Dose, mg/sem	116,7 ± 43,5
<b>Cause néphropathie</b>	
Diabétique, n(%)	7 (29,2)
Mixte, n(%)	15 (62,5)
Autre, n(%)	2 (8,5)
Durée de la dialyse, en mois	32 ± 24,4
Poids, kg	76,5 ± 14,2
Taille, cm	160 ± 7,9
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28 ± 4,8

#### 4.2. Données des CGM (FSL et FSL Pro) :

Toutes les données du FSL et FSL Pro sont résumées dans le tableau 2.

Le capteur est scanné en moyenne  $5,5 \pm 2,8$  fois par jour. 81,1% des données du lecteur sont capturées ce qui signifie que dans 18,9% des cas les patients attendent plus de 8h pour rescanner leur capteur.

Le taux de glucose moyen est de  $161,5 \pm 48,8$ mg/dL.

Lorsque l'on s'intéresse aux temps passé dans la cible TIR, plusieurs éléments ressortent :

- Les patients passent  $61,5 \pm 20,2\%$  du temps dans la cible glycémique 70-180mg/dL. Pour un objectif fixé à > 50% du temps dans la cible, 75% des patients ont des glycémies à l'objectif.
- Ils passent en moyenne  $6,25 \pm 9,9\%$  du temps en dessous de 70mg/dL. Seuls 41,7% des patients respectent leur objectif de passer moins de 1% du temps en hypoglycémie, donc 58,3% des patients diabétiques dialysés passent plus de 15 min en hypoglycémie par jour.
- 32,3% du temps, ils sont au-dessus de 180mg/dL. 75% dans patients ont des glycémies dans l'objectif à savoir passer moins de 50% du temps au-dessus de 180mg/dL.
- Enfin, le seuil d'hyperglycémie définie par une glycémie > 250mg/dL est dépassé dans  $11,9 \pm 15,8\%$  du temps. 66,7% des patients passent moins de 10% du temps sous ce seuil.

L'analyse des hypoglycémies montre que 87,5% des patients en font au moins une sur les 14 jours de données. Rapporté au 24 patients, cela correspond en moyenne à  $7,5 \pm 8,5$  épisodes hypoglycémiques en 14 jours et une durée moyenne de l'hypoglycémie de 140,8 min.

Le coefficient de variation est de  $35,3 \pm 7,5$  (pour une cible < 36). La déviation standard est de  $57,4 \pm 26$ , ce qui relate une importante variabilité glycémique dans cette population.

L'HbA1c estimée (GMI) est à  $7,3 \pm 1,8\%$ , ce qui correspond à  $55,8 \pm 17,7$  mmol/Lmol.

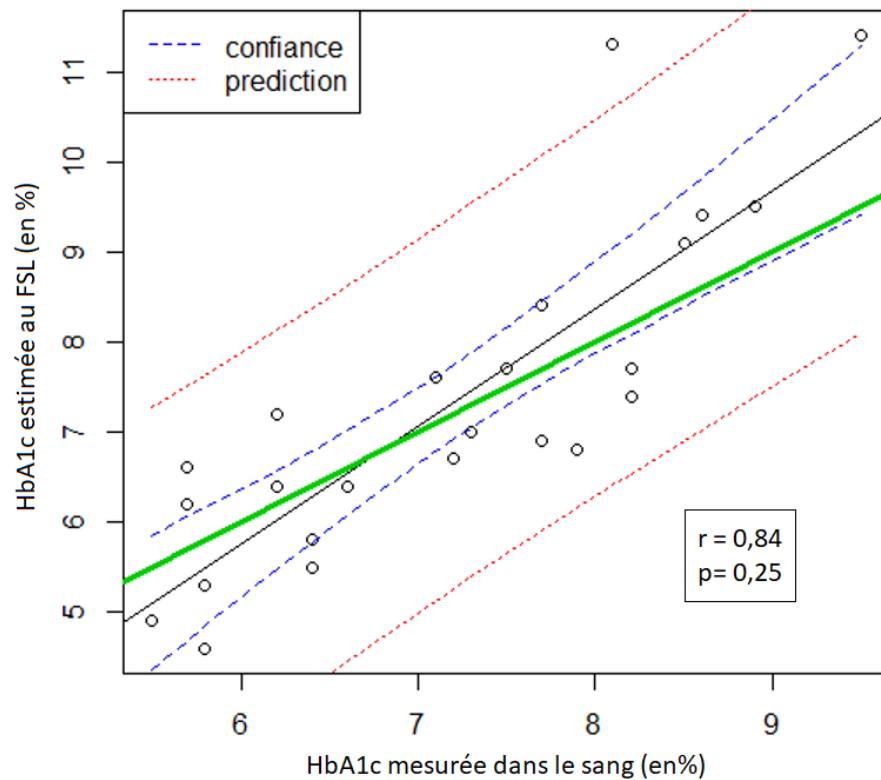
Tableau 2: Données des CGM (FSL et FSL Pro)

Variables	Patients diabétiques dialysés (n=24)
<b>Utilisation du capteur</b>	
Scans, n/jour	5,5 ± 2,8
Données capturées, %	81,1 ± 14,2
<b>Taux de glucose moyen, mg/dL</b>	161,5 ± 48,8
<b>Temps dans les cibles, en %</b>	
Glycémie dans la cible = TIR (70-180mg/dL)	61,5 ± 20,2
Objectif > 50% TIR, n(%)	18 (75)
Glycémie sous la cible = TBR (<70mg/dL)	6,25 ± 9,9
Objectif <1% TBR, n(%)	10 (41,7)
Glycémie au-dessus de la cible = TAR (>180mg/dL)	32,3 ± 24
Objectif <50% TAR, n(%)	18 (75)
Glycémie au-dessus du seuil d'hyperglycémie (>250mg/dL)	11,9 ± 15,8
Objectif < 10% du temps, n(%)	16 (66,7)
<b>Episodes hypoglycémiques</b>	
nombre de patient, n(%)	21 (87,5)
Nombres/patient, n	7,5 ± 8,5
Durée moyenne, en min	140,8 ± 87,7
<b>Coefficient de variation</b>	35,3 ± 7,5
<b>Déviat ion standard</b>	57,4 ± 26
<b>HbA1c estimé, %</b>	7,3 ± 1,8
HbA1c estimée, mmol/mol	55,8 ± 17,7

#### 4.3. Corrélation entre HbA1c mesurée et GMI :

D'après la courbe de régression linéaire, il n'existe pas de différence significative entre le GMI et l'HbA1c mesurée (p=0.25). Le coefficient de corrélation est de 0.84. Il y a une certaine similitude entre les deux variables étudiées car autant de valeurs sont au-dessus et en dessous de la ligne d'égalité (verte). En effet, la courbe de régression linéaire (noire) est quasiment superposable à la ligne d'égalité (verte). Figure 19.

Figure 19: Corrélation entre HbA1c mesurée et GMI



Etant donné que le dosage de l'HbA1c est encore très répandu pour évaluer le contrôle glycémique et que l'utilisation du FSL n'est pas optimale pour tous les médecins, il nous a semblé pertinent d'évaluer l'HbA1c estimée à partir de l'HbA1c mesurée. Nous avons essayé de trouver une formule permettant d'obtenir l'HbA1c estimée à partir de l'HbA1c mesurée :

- Formule de prédiction « HbA1c estimée » =  $- 2,08 + 1.30 \times \text{HbA1c sang}$  (avec  $-2,08$  non significatif ( $p=0.12$ )).

- Formule de prédiction en intégrant les glycémies « HbA1c estimée » =  $1.08 + 0.09 \times \text{HbA1c sang} + 0.034 \times \text{glycémies moyennes}$  (avec  $0.09$  non significatif ( $p=0.25$ ) et  $0.034$  significatif ( $p<0.0001$ )) ce qui signifie que la formule ne varie pas de manière significative en fonction de l'HbA1c mesurée dans le sang et qu'elle varie de façon significative en fonction des glycémies moyennes au FSL.

#### 4.4. Variations glycémiques inter journalières et hypoglycémies :

L'évaluation de l'équilibre glycémique à l'aide des données du CGM a mis en évidence des glycémies plus basses les jours de dialyse que les jours sans dialyse et ce de façon significative,

respectivement  $154,5 \pm 44,3$  mg/dL vs.  $171 \pm 63,8$  mg/dL ( $p < 0,005$ ). Concernant les hypoglycémies (définies par une glycémie  $< 0,70$  g/dL pendant plus de 15 minutes), il y a eu 44 hypoglycémies les jours de dialyse contre 55 les jours sans dialyse, mais cette différence n'est pas significative ( $p = 0,75$ ).  
Figure 20.

Figure 20 : glycémies moyennes et nombre total d'hypoglycémies inter journalières

	Jour de dialyse	Jour sans dialyse	P-value
Taux de glucose moyen (en mg/dL)	$154,5 \pm 44,3$	$171 \pm 63,8$	$p < 0,005$
Hypoglycémies (n)	47	55	$p = 0,75$

## 5. Discussion

L'objectif principal de notre étude était de comparer l'HbA1c mesurée, dosée à  $7,2 \pm 1,5\%$ , et l'HbA1c estimée au FSL (GMI) qui est à  $7,3 \pm 1,8\%$ , chez les sujets diabétiques dialysés. Nous n'avons pas pu établir de différence significative entre les deux valeurs probablement par manque de puissance et à cause d'une moindre utilisation des traitements de suppléance de l'anémie.

A notre connaissance, il existe une certaine relation entre l'HbA1c mesurée, l'Hb et la dose EPO. Des valeurs HbA1c plus faibles sont associées à une concentration d'hémoglobine plus faible ( $p = 0,027$ ) et des doses d'EPO plus élevées ( $p = 0,03$ ) (68).

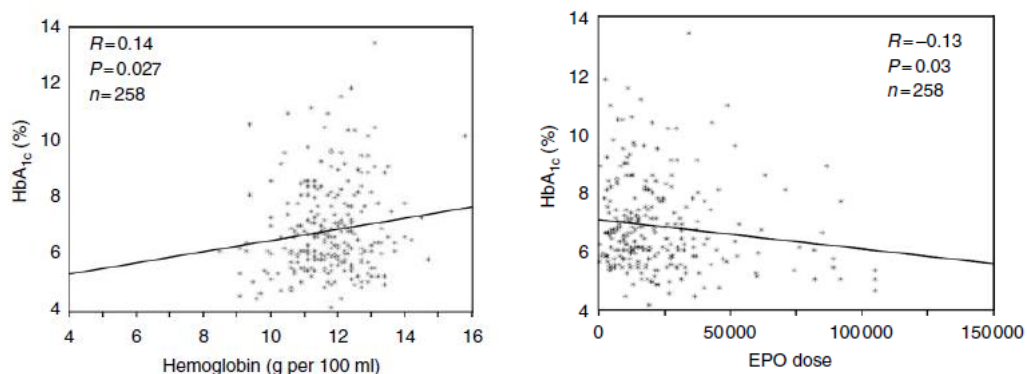


Figure 21: Impact de la concentration d'hémoglobine et de la dose d'EPO sur l'HbA1c chez le patient diabétique hémodialysé (68)

Les patients inclus dans notre étude avaient une Hb à  $11,2$  g/dL  $\pm 2,3$  d/dL. On considère en général qu'une baisse de l'Hb totale de 3 g/dl (taux normal 13 g/dl) conduit à une sous-estimation de l'HbA1c mesurée de l'ordre de 1 %. A titre d'exemple, un sujet diabétique insuffisant rénal chronique et

anémique avec un taux d'Hb totale à 10 g/dl et une HbA1c mesurée à 7,5 % aura en fait un GMI ou une HbA1c estimée entre 8 et 8,5 %.

Cependant, la dose moyenne d'EPO utilisée (Binocrot 7 125 U/sem et Aranesp 47,5µg/sem) est légèrement inférieure à celle utilisée dans d'autres études, pouvant expliquer l'absence de différence significative entre HbA1c mesurée et GMI. Ainsi, dans l'étude de Peacock et al., la dose d'EPO était de 22 876 UI/semaine(±20 579), 7% des patients avaient reçu une transfusion sanguine dans les 3 derniers mois, l'Hb était à 11.8 d/dL (±1.1) et l'HbA1c à 6,8% (32). Dans l'étude de Riveline et Al., la dose d'EPO était de 9 300 U/sem (± 1800), l'Hb de 11.6g/dL (± 0.8) et l'HbA1c 7,2% (39). La dose d'EPO étant inversement corrélée à l'HbA1c, toute augmentation de 10 000 UI par semaine d'EPO induit une diminution de l'HbA1c estimée de 0,6% (25). Dans notre étude, 4 patients n'avaient pas de traitement par EPO, pourcentage plus important que dans les autres études (40).

Nos résultats montrent aussi que seulement 15 patients sur 24 ont reçu un traitement par fer, un de nos critères d'exclusion était une transfusion sanguine dans les 3 dernier mois (critère d'exclusion de la majorité des études). Tout ceci n'est pas en faveur d'une régénération importante du GR et peut donc contribuer à la non significativité des résultats.

Concernant les objectifs secondaires, lorsque l'on s'intéresse aux temps passé dans la cible TIR, on remarque que les patients sont globalement bien équilibrés (75% des patients passent plus de 50% du temps entre 70-180mg/dL). Cependant, les hypoglycémies sont fréquentes avec 58,3% des patients diabétiques qui passent plus de 15 min/jour en hypoglycémie. 87,5% des patients en font au moins une sur les 14 jours de données, cela correspond en moyenne à  $7,5 \pm 8,5$  épisodes hypoglycémiques/patients en 14 jours. Enfin, le temps passé en hyperglycémie > 250mg/dL est aussi prépondérant puisqu'ils sont 33,3% des patients à passer plus de 10% du temps au-dessus de ce seuil glycémique.

Nous avons montré que les glycémies obtenues les jours de dialyse étaient significativement plus basses que celles des jours sans dialyse, respectivement  $154,5 \pm 44,3$ mg/dL et  $171 \pm 63,8$ mg/dL ( $p < 0,005$ ). En effet, il y a une diminution de la glycémie pendant la dialyse, comme cela a déjà été mis en évidence dans plusieurs études (51–53). Il n'a pas été recherché si la significativité s'expliquait par les seules 4h de dialyse où le dialysat est à 1g/dL. Concernant les hypoglycémies, il n'y a que 12,5% des sujets qui n'ont jamais eu d'hypoglycémie sur la période du CGM. Il y a eu 44 hypoglycémies les jours de dialyse contre 55 les jours sans dialyse, mais cette différence n'est pas significative ( $p=0,75$ ). Le coefficient de variation est calculé à  $35,3 \pm 7,5$  (pour une cible < 36). La variabilité de la glycémie est un pourcentage du coefficient de variance (%CV) ayant pour cible  $\leq 36\%$ . 37,5% des sujets ont une variabilité de la glycémie > 36%. La déviation standard est de  $57,4 \pm 26$ . Ces deux résultats (variabilité



glycémique et déviation standard) révèlent une fluctuation majeure des glycémies, supérieure aux objectifs fixés, comme cela a été décrit à plusieurs reprises (51,69).

L'évaluation précise du contrôle glycémique est importante chez la personne diabétique car un meilleur contrôle glycémique réduit les complications micro et macro vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 1 (70) et de type 2 (71–73). Le contrôle de la glycémie est aussi en étroite corrélation avec la morbi-mortalité, et ce d'autant plus quand le patient est hémodialysé, expliqué par le risque cardiovasculaire élevé et la grande variabilité glycémique dans cette population (64–67,74). Dans l'étude UKPDS, les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une IRCT dialysée, ont un taux de mortalité annuel d'environ 19,2 %. Il y a une tendance à l'augmentation du risque de décès cardiovasculaire avec les stades de la néphropathie diabétique ( $P < 0,0001$ ) : taux annuel de 0,7 % pour les sujets au stade sans néphropathie, 2,0 % pour ceux atteints de microalbuminurie, 3,5 % pour ceux atteints de macroalbuminurie et 12,1 % pour les patients hémodialysée (71).

Ainsi, le bon contrôle glycémique est associé à une amélioration de la survie des patients en hémodialyse (64,75–77).

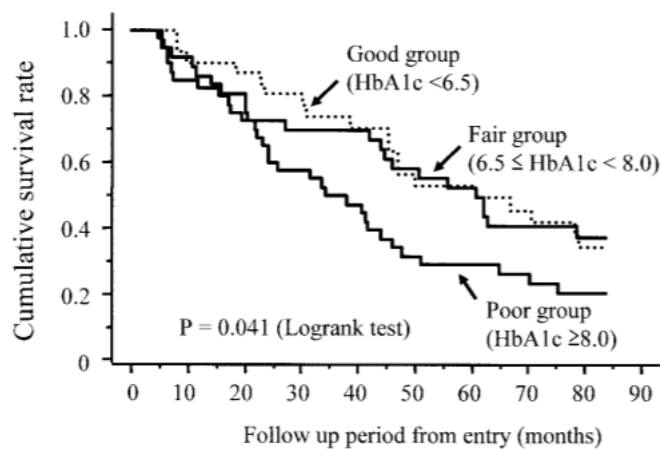


Figure 22: Courbes de survie cumulée des patients diabétiques hémodialysés selon leur contrôle glycémique (bon: HbA1C<6,5%, moyen 6,5-8% et mauvais>8%) (75)

L'intérêt clinique du CGM dans cette étude n'est pas seulement d'évaluer l'HbA1c estimée mais d'identifier les variations glycémiques.

Récemment, plusieurs études se sont intéressées aux risques de complications micro et macro vasculaires du diabète en fonction des données du CGM. Elles ont montré l'association entre la variabilité glycémique et les complications micro vasculaires (rétinopathie, neuropathie autonome) et maladies cardiovasculaires (74,78–81). C'est le cas d'une étude portant sur plus de 3 000 sujets qui

évalue le risque de rétinopathie diabétique (RD) chez des patients DT2 selon le TIR (82). Il était significativement associé à la prévalence de tous les stades de la RD, même après ajustement des facteurs de risque. Une autre étude corrobore ces résultats et montre que la variabilité glycémique permet de prédire l'évolution de la rétinopathie et de la neuropathie périphérique chez les patients dont la glycémie est bien contrôlée ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ,  $58 \text{ mmol/mol}$ ). Elle serait un meilleur facteur prédictif que l' $HbA1c$  moyenne (83). En effet, le coefficient de variation est un facteur prédictif indépendant des complications du diabète, lié au stress oxydatif et aux lésions endothéliales qu'il engendre (84,85).

Parmi les patients inclus dans notre étude, seuls 66% d'entre eux possédaient déjà un FSL au préalable. 18 patients pouvaient bénéficier théoriquement d'un FSL remboursé (car ils avaient au moins 3 injections d'insuline/jour) mais 6 d'entre eux n'en avaient pas. Ceci était lié au manque d'information sur les nouveaux moyens de contrôler son diabète. Ces derniers ont accepté de le porter durant l'étude et l'ont gardé par la suite, à savoir que 4 patients n'ont pas été inclus dans l'étude car ils ont refusé d'utiliser ce dispositif (manque de confiance en la technologie ou d'intérêt à tester un nouvel appareil). Les patients qui l'avaient au préalable le portaient depuis 1,5 ans en moyenne, ce qui est peu car il a été mis sur le marché et remboursé depuis maintenant 6 ans. Par ailleurs, il est noté une sous-utilisation de ce capteur qui est scanné en moyenne  $5,5 \pm 2,8$  fois par jour, alors qu'il existe une relation nette entre la fréquence des scans et les paramètres métaboliques. En effet, il est démontré que la fréquence des scans du FreeStyle Libre est associée à une amélioration du contrôle métabolique (lorsque l'on passe de 3 à 14 scans la réduction de l' $HbA1c$  estimée était de 0,8 %), y compris du TIR (+9 %) et du temps passé en hypoglycémie (86). L'observance est donc primordiale. De plus, il est recommandé de le scanner au minimum toutes les 8h pour pouvoir récupérer toutes les données des 24 heures avec un objectif de 6-7 scans/jour afin d'adapter les doses d'insuline. Au total, 81,1% des données du lecteur ont été capturées ce qui signifie que dans 18,9% des cas les patients attendent plus de 8h pour rescanner leur capteur. Et 3 patients avaient moins de 70% des données quotidiennes ce qui ne permettait pas de calculer de GMI.

Cette étude présente plusieurs points forts et des limites qui doivent être reconnus. Les forces de cette analyse est l'utilisation du CGM pour l'évaluation du contrôle de la glycémie interstitielle sur une période de 14 jours, l'inclusion des patients sur plusieurs centre de dialyse et la collaboration entre les équipes de néphrologie et de diabétologie. Les limites de l'étude sont le petit échantillon donc la faible puissance des résultats, avec l'inclusion de 24 sujets et des résultats à interpréter avec précautions car il s'agit d'une analyse intermédiaire.

De plus, ces résultats sont principalement ceux de sujets atteints de diabète de type 2, puisqu'un seul patient DT1 a été inclus.

## **6. Conclusion**

Les patients diabétiques dialysés sont plutôt bien équilibrés lorsque l'on regarde le TIR. Cependant la variabilité glycémique est importante et elle a été associée au risque de complications micro et macrovasculaires, et ce indépendamment du niveau d'HbA1c. Nos données vont dans le sens d'une préconisation d'utilisation plus répandue de cet outil chez les sujets dialysés, mais doivent être confirmées dans une étude de plus grande envergure.

## **7. Bibliographie**

1. CUEN, 8eme édition, chap15, néphrologie.
2. Insuffisance rénale. Inserm.
3. Comprendre la maladie rénale chronique.
4. Agence de la biomédecine. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (R.E.I.N.), rapport annuel 2017, registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique.
5. Hémodialyse - Service de néphrologie et hypertension à Genève aux HUG.
6. Traitement de la maladie rénale chronique.
7. Transplantation rénale. France REIN.
8. Álvares J, Cesar CC, de Assis Acurcio F, Andrade EIG, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. Qual Life Res. Aout 2012;21(6):983-91.
9. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol Dial Transplant. Mai 2010;25(5):1680-7.
10. Sánchez-Escuredo A, Alsina A, Diekmann F, Revuelta I, Esforzado N, Ricart MJ, et al. Economic Analysis of the Treatment of End-stage Renal Disease Treatment: Living-donor Kidney Transplantation Versus Hemodialysis. Transplant Proc. 1 Janv 2015;47(1):30-3.
11. Zambrowski J-J. Coût de la dialyse. Néphrologie Thérapeutique. Avr 2016;12:S95-7.

12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization | N Engl J Med 2004; 351: 1296–1305. New England Journal of Medicine.
13. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. J Am Soc Nephrol. Juillet 2006;17(7):2034-47.
14. Néphropathies diabétiques, CUEN, 8ème édition.
15. Chevalier N, Zagdoun L. Quand l'HbA1c ne suffit plus... Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr. 2014;3.
16. Hémoglobine glyquée - HbA1c - sang total | Référentiel des examens. Eurofins Biomnis.
17. P. Marchetti. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGEs) in diabetic vascular disease. Medicographia. 2009;31:257-265.
18. Pr. Patrice Darmon. À la hausse ou à la baisse HbA1c : attention aux pièges. Le Quotidien du Médecin N°9318; 2014.
19. Fonfrede M. Un résultat d'hémoglobine A1c est-il toujours interprétable ? 2006;6.
20. Chachou A, Randoux C, Millart H, Chanard J, Gillery P. Influence of in vivo hemoglobin carbamylation on HbA1c measurements by various methods. Clin Chem Lab Med. avr 2000;38(4):321-6.
21. Dolscheid-Pommerich RC, Kirchner S, Weigel C, Eichhorn L, Conrad R, Stoffel-Wagner B, et al. Impact of carbamylation on three different methods, HPLC, capillary electrophoresis and TINIA of measuring HbA1c levels in patients with kidney disease. Diabetes Res Clin Pract. avr 2015;108(1):15-22.
22. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. Cleve Clin J Med. 1 mars 2006;73(3):289-97.
23. Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Oct 2004;44(4):715-9.
24. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Doyle TCA, Duffull SB, Walker RJ. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Oct 2011;58(4):591-8.
25. Franz Maximilian Rasche, Thomas Ebert, Julia Beckmann, Volker Busch, Filip Barinka, Wilma Gertrud Rasche, Tom H. Lindner, Jochen G. Schneider , Stephan Schiekofer. Influence of Erythropoiesis-Stimulating Agents on HbA1c and Fructosamine in Patients with Haemodialysis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017; 125(06): 384-391.
26. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The Effect of Iron and Erythropoietin Treatment on the A1C of Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease. Diabetes Care. Nov 2010;33(11):2310-3.
27. Uzu T, Hatta T, Deji N, Izumiya T, Ueda H, Miyazawa I, et al. Target for Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients on Hemodialysis: Effects of Anemia and Erythropoietin Injection on Hemoglobin A1c. Ther Apher Dial. 2009;13(2):89-94.

28. Shanthi B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree. Effect of Iron Deficiency on Glycation of Haemoglobin in Nondiabetics. *J Clin Diagn Res JCDR*. Janv 2013;7(1):15-7.
29. Coelho S, Rodrigues A. Hemoglobin A1c in Patients on Peritoneal Dialysis: How Should We Interpret It? *Ther Apher Dial*. 2014;18(5):375-82.
30. Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glycemic Control in Diabetic Dialysis Patients and the Burnt-Out Diabetes Phenomenon. *Curr Diab Rep*. 1 Août 2012;12(4):432-9.
31. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Hatay, Türkiye, Motor S. Relationship between Hba1c and blood glucose level in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Dicle Med Journal Dicle Tıp Derg*. Déc 2013;40(4):616-20.
32. Freedman, Peacock, T.P. BI, Shenoy RN Peacock, TP, Planer JA, Clay KD, Shihabi ZK, Burkart JM, et al. Comparison of glycated albumin and HbA1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodiaysis. *Perit Dial Int*. 1 janv 2010;30(1):72-9.
33. Coon P, Zulkowski K. Adherence to American Diabetes Association Standards of Care by Rural Health Care Providers. *Diabetes Care*. 1 déc 2002;25(12):2224-9.
34. Frederiek E. Vos, John B. Schollum and Robert J. Walker. Glycated albumin is the preferred marker for assessing glycaemic control in advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* (2011).
35. Kim IY, Kim MJ, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Song SH, et al. Glycated albumin is a more accurate glycaemic indicator than haemoglobin A1c in diabetic patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology*. 2015;20(10):715-20.
36. Masaaki Inaba, Senji Okuno, Yasuro Kumeda, Shinsuke Yamada, Yasuo Imanishi, Tsutomu Tabata, Mikio Okamura, Shigeki Okada, Tomoyuki Yamakawa, Eiji Ishimura,, Yoshiki Nishizawa. Glycated Albumin Is a Better Glycemic Indicator than Glycated Hemoglobin Values in Hemodialysis Patients with Diabetes: Effect of Anemia and Erythropoietin Injection. *J Am Soc Nephrol* 18: 896 –903, 2007.
37. Kobayashi H, Abe M, Yoshida Y, Suzuki H, Maruyama N, Okada K. Glycated Albumin versus Glycated Hemoglobin as a Glycemic Indicator in Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis. *Int J Mol Sci*. mai 2016;17(5):619.
38. Ting Gan, Xin Liu, Gaosi Xu. Glycated Albumin Versus HbA1c in the Evaluation of Glycemic Control in Patients With Diabetes and CKD. *Kidney International Reports* (2018)3,542–554.
39. Riveline J-P, Teynie J, Belmouaz S, Franc S, Dardari D, Bauwens M, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant*. Sept 2009;24(9):2866-71.
40. Maria Divani, Panagiotis I. Georgianos, Triantafyllos Didangelos et al. Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Nephrol* 2018;47:21–29.
41. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology*. 2012;17(2):182-8.

42. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. June 2017;40(6):736-41.
43. Fokkert M, Dijk P van, Edens M, Barents E, Mollema J, Slingerland R, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care*. Déc 2019;7(1).
44. Kröger J, Fasching P, Hanaire H. Three European Retrospective Real-World Chart Review Studies to Determine the Effectiveness of Flash Glucose Monitoring on HbA1c in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. Janv 2020;11(1):279-91.
45. Roussel et al. 68-OR: Dramatic Drop in Ketoacidosis Rate after FreeStyle Libre System Initiation in Type 1 and Type 2 Diabetes in France, Especially in People with Low Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG): A Nationwide Study. 69 (Supplement 1). ADA juin 2020.
46. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, et al. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care*. Juin 2018;41(6):1227-34.
47. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. juill 2013;5(1):39.
48. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 avr 2019;150:111-21.
49. Arrêté du 4 mai 2017 portant inscription du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE de la société ABBOTT France au titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
50. Claude COLETTE et Louis MONNIER. Quantifier l'exposition chronique au glucose - L'HbA1c, c'est bien, mais couplée à l'indicateur de contrôle glycémique (GMI), c'est encore mieux.
51. Sara Kazempour-Ardebili, Varunika L., Lecamwasam, Thushara Dassanyakean Drew H. Frankel, Frederick W.K. Tam et Anne Dornhorst. Assessing Glycemic Control in Maintenance Hemodialysis Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care* 32:1137–1142, 2009.
52. Michael Joubert, Corinne Fourmya, Patrick Henri, Maxence Ficheux, Thierry Lobbedez, Yves Reznika. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: The DIALYDIAB pilot study // *Diabetes Research and Clinical Practice*, March 2015.
53. Klimm W, Pietrzak B, Smoszna J, Niemczyk S. The new model of the glucose disturbances in patients on haemodialysis based on the continuous glucose monitoring system. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26 May 2017. *Nephrol Dial Transplant*. 32(suppl\_3).
54. Ana Chico, Pablo Vidal Rios, Monteserra Subira et Anna Novials. The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemias in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control. *Diabetes Care* 26:1153–1157, 2003.

55. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol.* May 2015;11(5):302-13.
56. Képénékian L, Smagala A, Meyer L, Imhoff O, Alenabi F, Serb L, et al. Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes: a multicenter pilot study. *Clin Nephrol.* 1 oct 2014;82 (2014)(10):240-6.
57. Jennifer Marshall, Peter Jennings, Adrian Scott, Richard J.Fluck, Christopher W.Mcintyre. Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS) | *Kidney International* Volume 64, Issue 4, October 2003.
58. Holmes CJ, Shockley TR. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* Janv 2000;20(Suppl 2):S37-41.
59. C. Holmes and S. Mujais. Glucose sparing in peritoneal dialysis: Implications and metrics | 2006 *International Society of Nephrology.*
60. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique », janvier 2013 .
61. Recommandations Referentiels SFD Prise de position dans les prise en charge de l'hyperglycémie chez le DT2, 2019
62. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel, 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*, published June 8, 2019.
63. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med.* 28 nov 2011;171(21):1920-7.
64. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, Shah A, Nissenson AR, Williams M, et al. Glycemic Control and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients With Diabetes: A 6-Year Cohort Study. *Diabetes.* Mars 2012;61(3):708-15.
65. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, Noori N, Koyesdy CP, Nissenson AR, et al. Glycemic Control and Survival in Peritoneal Dialysis Patients with Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* Mai 2011;6(5):1041-8.
66. Yue-ping Jin, Xiao-fei Su, Guo-ping Yin, Xiao-hua Xu et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 29 (2015).
67. Chao Shi, Si Liu, Hai-Feng Yu, Bin Han. Glycemic variability and all-cause mortality in patients with diabetes receiving hemodialysis: A prospective cohort study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 21 January 2020.
68. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* 1 mai 2008;73(9):1062-8.

69. Mirani M, Berra C, Finazzi S, Calvetta A, Radaelli MG, Favareto F, et al. Inter-Day Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients on Hemodialysis. *Diabetes Technol Ther.* 1 sept 2010;12(10):749-53.
70. Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care.* janv 2014;37(1):9-16.
71. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 1 janv 2003;63(1):225-32.
72. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 30 janv 2003;348(5):383-93.
73. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 12 juin 2008;358(24):2560-72.
74. Justin B. Echouffo-Tcheugui, Songzhu Zhao, Guy Brock, Roland A. Matsouaka, David Kline and Joshua J. Joseph. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study.
75. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, et al. Impact of Glycemic Control on Survival of Diabetic Patients on Chronic Regular Hemodialysis: A 7-year observational study. *Diabetes Care.* juill 2006;29(7):1496-500.
76. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, et al. Glycemic Control Is a Predictor of Survival for Diabetic Patients on Hemodialysis. *Diabetes Care.* 1 mai 2001;24(5):909-13.
77. Kalantar-Zadeh K, Aronovitz J, Kopple JD, McAllister CJ, Regidor DL, Whellan D, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care.* mai 2007;30(5):1049-55.
78. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* juin 2013;50(3):437-42.
79. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 25 févr 2011;10(1):19.
80. Xu F, Zhao L, Su J, Chen T, Wang X, Chen J, et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetol Metab Syndr.* déc 2014;6(1):139.
81. Jun JE, Jin S-M, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee M-S, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* juin 2015;14(1):70.
82. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* nov 2018;41(11):2370-6.



83. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. Feb 2018;17(1):33.
84. Brownlee et Hirsch - 2006 - Glycemic Variability A Hemoglobin A1c–Independent.
85. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. Mai 2008;57(5):1349-54.
86. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Volume 137, March 2018, Pages 37-46.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## RESUME

**INTRODUCTION** La prévalence du diabète augmente dans le monde entier, tout comme le nombre de patients diabétiques dialysés. Il s'agit d'une population à très haut risque de morbi-mortalité. De nombreuses études montrent que l'HbA1c est sous-estimée dans cette population et donc peu fiable. Le CGM, outil technologique récemment développé, permet une analyse en détail des glycémies interstitielles sur plusieurs jours et en temps réel. De plus, il existe désormais des recommandations internationales sur les objectifs d'équilibre glycémique à atteindre en utilisant le CGM.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques hémodialysés à l'aide du Freestyle Libre et de comparer les résultats à ceux de l'HbA1c mesurée.

**METHODES** Il s'agit d'une analyse intermédiaire, prospective, observationnelle et multicentrique. Les patients inclus sont majeurs, diabétiques et hémodialysés. Les critères d'exclusions sont une anémie sévère  $<9\text{g/dL}$ , une transfusion dans les 3 mois, une hospitalisation dans les 3 mois et l'incapacité à fournir un consentement éclairé. Nous avons évalué l'équilibre glycémique des sujets diabétiques hémodialysés sur 14 jours grâce au FSL et comparé l'HbA1c mesurée et le GMI. Tous les autres paramètres du FSL ont été collectés pour une analyse plus détaillée de l'équilibre glycémique (temps dans la cible, temps au-dessus de  $250\text{mg/dL}$ , temps en dessous de  $70\text{mg/dL}$ , nombres d'hypoglycémies, coefficient de variabilité...).

**RESULTATS** Les données recueillies entre février 2020 et juin 2020 sont analysées chez 24 patients (10 F/ 14 H), d'âge moyen à  $74,8 \pm 8,2$  ans, diabétiques (1 DT1 et 23 DT2) et hémodialysés. Il n'y a pas de différence significative entre l'HbA1c mesurée (7,2%) et le GMI (7,3%) sur 14 jours ( $p=0,25$ ), possiblement expliqué par un traitement de l'anémie moindre (83,4% traités par EPO et 62,5% par fer). Ils sont en général bien équilibrés avec 75% des patients ayant des glycémies entre 70 et  $180\text{mg/dL}$  mais leur variabilité glycémique est importante puisque le coefficient de variation est de  $35,3 \pm 7,5$  (cible  $< 36$ ). Ils réalisent en moyenne  $7,5 \pm 8,5$  hypoglycémies en 14 jours, seuls 12,5% des patients ne font aucune hypoglycémie sur cette période. Enfin, les glycémies sont significativement plus basses les jours de dialyse que les jours sans dialyse, respectivement  $154,5 \pm 44,3\text{mg/dL}$  vs.  $171 \pm 63,8\text{mg/dL}$  ( $p<0,005$ ).

**CONCLUSION** Les patients diabétiques dialysés ont un équilibre glycémique satisfaisant au vu du TIR. Cependant la variabilité glycémique est importante, notamment liée à la dialyse, ce qui n'est pas mis en évidence par la simple mesure de l'HbA1c trimestriellement. Nos données vont dans le sens d'une préconisation d'utilisation plus répandue de cet outil chez les sujets dialysés car les complications du diabète sont surtout liée à cette variabilité glycémique.

**MOTS CLEFS** Diabète, HbA1c, CGM, dialyse, complications, variabilité glycémique.

## RESUME

**INTRODUCTION** La prévalence du diabète augmente dans le monde entier, tout comme le nombre de patients diabétiques dialysés. Il s'agit d'une population à très haut risque de morbi-mortalité. De nombreuses études montrent que l'HbA1c est sous-estimée dans cette population et donc peu fiable. Le CGM, outil technologique récemment développé, permet une analyse en détail des glycémies interstitielles sur plusieurs jours et en temps réel. De plus, il existe désormais des recommandations internationales sur les objectifs d'équilibre glycémique à atteindre en utilisant le CGM.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques hémodialysés à l'aide du Freestyle Libre et de comparer les résultats à ceux de l'HbA1c mesurée.

**METHODES** Il s'agit d'une analyse intermédiaire, prospective, observationnelle et multicentrique. Les patients inclus sont majeurs, diabétiques et hémodialysés. Les critères d'exclusions sont une anémie sévère <9g/dL, une transfusion dans les 3 mois, une hospitalisation dans les 3 mois et l'incapacité à fournir un consentement éclairé. Nous avons évalué l'équilibre glycémique des sujets diabétiques hémodialysés sur 14 jours grâce au FSL et comparé l'HbA1c mesurée et le GMI. Tous les autres paramètres du FSL ont été collectés pour une analyse plus détaillée de l'équilibre glycémique (temps dans la cible, temps au-dessus de 250mg/dL, temps en dessous de 70mg/dL, nombres d'hypoglycémies, coefficient de variabilité...).

**RESULTATS** Les données recueillies entre février 2020 et juin 2020 sont analysées chez 24 patients (10 F/ 14 H), d'âge moyen à  $74,8 \pm 8,2$  ans, diabétiques (1 DT1 et 23 DT2) et hémodialysés. Il n'y a pas de différence significative entre l'HbA1c mesurée (7,2%) et le GMI (7,3%) sur 14 jours ( $p=0,25$ ), possiblement expliqué par un traitement de l'anémie moindre (83,4% traités par EPO et 62,5% par fer). Ils sont en général bien équilibrés avec 75% des patients ayant des glycémies entre 70 et 180mg/dL mais leur variabilité glycémique est importante puisque le coefficient de variation est de  $35,3 \pm 7,5$  (cible < 36). Ils réalisent en moyenne  $7,5 \pm 8,5$  hypoglycémies en 14 jours, seuls 12,5% des patients ne font aucune hypoglycémie sur cette période. Enfin, les glycémies sont significativement plus basses les jours de dialyse que les jours sans dialyse, respectivement  $154,5 \pm 44,3$ mg/dL vs.  $171 \pm 63,8$ mg/dL ( $p<0,005$ ).

**CONCLUSION** Les patients diabétiques dialysés ont un équilibre glycémique satisfaisant au vu du TIR. Cependant la variabilité glycémique est importante, notamment liée à la dialyse, ce qui n'est pas mis en évidence par la simple mesure de l'HbA1c trimestriellement. Nos données vont dans le sens d'une préconisation d'utilisation plus répandue de cet outil chez les sujets dialysés car les complications du diabète sont surtout liée à cette variabilité glycémique.

**MOTS CLEFS** Diabète, HbA1c, CGM, dialyse, complications, variabilité glycémique.