



HAL
open science

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

Elise Berchoux

► **To cite this version:**

Elise Berchoux. Évaluation des profils glycémiques de patients diabétiques dialysés : étude prospective observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03461635

HAL Id: dumas-03461635

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03461635>

Submitted on 1 Dec 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
Elise BERCHOUX

Le mardi 21 septembre 2021.

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

Directrice de thèse : Madame la Professeure Ariane SULTAN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Eric RENARD

Directrice de thèse : Madame la Professeure Ariane SULTAN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Ilan SZWARC LISNER

Monsieur le Docteur Sébastien JUGANT

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Elise BERCHOUX

Le mardi 21 septembre 2021.

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

Directrice de thèse : Madame la Professeure Ariane SULTAN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Eric RENARD

Directeur de thèse : Madame la Professeure Ariane SULTAN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Ilan SZWARC LISNER

Monsieur le Docteur Sébastien JUGANT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELLISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
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
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
<u>PU-PH de 2ème classe</u>	
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
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

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc



PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
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
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u>	
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE 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
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

A Madame la Professeure Ariane SULTAN, merci d'avoir encadré ma thèse. Votre présence et votre disponibilité sont sans faille. Mon respect est profond pour la personne que vous êtes, votre travail, votre rigueur. Merci de m'avoir donné votre confiance pour poursuivre ce projet, merci de nous pousser vers le haut.

A Monsieur le Professeur Eric RENARD, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. En tant que coordonnateur de DES, merci d'être à l'écoute de nos besoins, d'être ouvert à nos choix de formation. Merci pour votre enseignement dans le monde de la diabétologie et des nouvelles technologies dans ce domaine.

A Monsieur le Docteur Sébastien JUGANT, merci pour ton accueil et ta disponibilité au centre de dialyse Néphrocare. Cela m'a permis de travailler dans des conditions très agréables. J'ai été très bien accueillie par l'équipe paramédicale, prévenue de mon arrivée par tes soins.

A Monsieur le Docteur Ilan SZWARC, merci d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Merci de rendre possible cette communication entre néphrologue et diabétologue d'un très fort enrichissement pour nous et les patients.

Avant toute chose, « *les mots manquent aux émotions* » Victor Hugo

A ma famille :

Merci à mes parents, pour votre présence à mes côtés. J'ai reçu de vos mains le bonheur. Merci pour votre humanité et votre bienveillance. Merci pour votre apprentissage de la persévérance. Cette réussite je vous la dois. Je vous aime.

A mes grands-parents, merci de m'avoir offert des racines inébranlables, des racines paysannes pour ne jamais oublier d'où je viens. Mon cœur sera toujours sur vos terres.

A mes frères et sœurs, Blandine, Alice et Nicolas : de nos bagarres de notre tendre enfance à nos câlins de jeunes adultes, merci pour votre soutien tout au long de la vie, merci de m'ouvrir d'autres horizons. Je n'aurais pas les mots pour vous dire combien je vous aime.

Merci à Antoine et Pierre-Elie de combler la vie de mes deux sœurs.

A Louise, ce petit rayon de soleil

A mes oncles et tantes, pour fédérer une famille.

A mes cousins et mes petits cousins, pour cette enfance incroyablement heureuse et à nos 400 coups. Mille merci de prolonger cette enfance encore un peu plus à chaque fois que l'on se retrouve.

A mes amis :

A thomas, mon thomas, avec qui je trace ma route depuis le tout début de cette grande aventure qu'est la vie. De notre entrée au collège, de nos trajets en bus interminables, de nos cours de code de la route, à nos heures de conduite, jusqu'à notre bac, à nos accès de rire, à mes accès de colère ou de tristesse, tu as toujours été là, je t'en remercie. Je crois que quelques soient les situations nous nous comprenons.

A Antoine, mon toinou, mon pilier, une épaule solide sur qui se reposer pendant ces difficiles études de médecine. Tu sais déjà tout. Nos étoiles ont toujours été parfaitement en phase, et j'espère que cela le restera. Ne perdons jamais notre volonté de créer un monde plus bienveillant, même si cela doit commencer sur un trottoir lyonnais du cours Gambetta.

A Léa, tu es indispensable à mon équilibre, merci pour ta présence, pour ta compréhension des situations de la vie. On a toujours été sur la même longueur d'onde que ce soit sur un fauteuil du théâtre de l'astrée, sur les chemins des îles Lofoten, de la presqu'île de Crozon ou au cœur des écrins.

A Ségolène, tu es mon fil conducteur, ma cordée de la première année de médecine à la dernière année d'externat ! Je ne sais par où commencer. Un merci ne suffirait pas, pour tout ce soutien, cette main tendue toujours là. Merci pour ces brunchs de confiance du dimanche matin qui donne de la force pour toute une semaine !

A Mathilde l'aseptisée, merci pour ton rire toujours éclatant, communicateur ! Ta bonne humeur est toujours présente, merci pour le claquement de tes talons dans les salles du cha ! Même si nos chemins ont pris chacun une direction, je sais que lorsqu'on se retrouve cela reste aussi simple qu'auparavant !

A Fanny, tu es celle qui vit ces rêves ! Merci pour cet élan de liberté que tu m'apportes. A nos soirées escalades, à nos sorties running, à notre Lyon Urban trail, à nos sorties ski, et surtout à nos moments suspendus sur un trottoir lyonnais à souhaiter un monde différent ! Et quoi qu'il advienne : Venga, Venga !!

A Mathilde, merci de m'avoir donné le goût des petits plaisirs simples de la vie notamment celle d'apprécier une bonne bière !! Merci de transmettre brillamment ton amour pour la voile et merci pour ce voyage péruvien !

A Clotilde, mon Roger, merci pour ton calme et ton flegme, merci pour ton humour que personne ne sait copier !

A Axelle, merci pour ton côté organisationnel qu'on partage bien en commun, merci d'être raisonnable, et merci pour ta présence à mes côtés !

A Constance, merci pour ta force dont tu doutes souvent, et pour ton grain de folie !

A Emeline, pour cette bienveillance que tu dégages chaque jour. Merci pour ta sensibilité unique. Merci de me comprendre. Quelle chance de t'avoir dans ma vie.

A Gabi, merci à toi aussi pour cet exemple de liberté que tu me donnes, cette capacité à faire tes propres choix et ne dépendre de personne !! Merci pour ce voyage italien, justement libre comme le vent !

A ma sacrée équipe de la BU Lyon Rockfeller :

A Nessie pour ta capacité à engendrer du travail avec autant de rigueur.

A Céline, Olta, Anais. A Marion, pour ce voyage Kazakhe haut en couleurs et incroyablement enrichissant.

A Alice, A Mathilde, A Sarah, A Anaëlle, merci d'avoir été à mes côtés pendant ces années d'externat, merci pour votre curiosité !

A Manu, merci pour ces mêmes passions partagées, merci pour ces trajets à vélo jusqu'à la fac ou jusqu'à Lyon Sud, merci d'avoir supporté mes aventures de crevaison et autres péripéties.

A mes copains du théâtre, avec qui je joue si bien à la vie :

Mathilde, toi qu'on voudrait toujours avoir à nos côtés lorsque la vie ne nous donne pas ce que l'on voudrait. Tu as cette capacité à voir le positif.

Victor pour ton pragmatisme mathématique et ta volonté d'aller toujours plus haut, Carla pour ton enthousiasme, Oussama, Tiffen, Martin pour nos débats de biologie du vivant, Anthony. Merci à Hervé d'avoir rendu possible cette osmose.

A mes roannais, avec qui je parcours depuis presque dix ans le même chemin :

A Pauline, merci de porter un regard attentionné sur la beauté du monde ! Merci d'être là à chaque fois que je rentre, tu m'aides à me ressourcer, et à avoir du recul sur les situations !

A Claire, pour notre binôme lycéen, toi aussi merci pour ton anticonformisme ! Merci de me comprendre autour d'un Chai Latte près de la cheminée !

A Thérèse, avec toi rien n'a changé, et c'est ça qui est incroyable, toujours fidèle à toi-même !

A Marlène, pour ta volonté de perfection !

A Corentin, A Valentin, à David et Jeanne, à Nicolas, à Walid pour ta volonté d'être « au manette »

A Robin, A Willen et à Aimé, merci pour cette parenthèse norvégienne d'éternel bonheur au terme d'une année effrénée. Merci pour votre fougue et votre soif de vivre !

A mes belles rencontres de l'internat :

A Marion, je ne sais par où commencer pour te dire à quel point je te remercie d'avoir partagé ces semestres d'internat, et surtout ces deux années de coloc ! Merci pour ton enthousiasme pour les plaisirs de la vie ! Merci d'avoir supporté mes coups de gueule, mes doutes, et merci pour tous nos accès de rire partagés !

Coralie, et Camille, vous êtes mes deux autres piliers de l'internat. J'ai eu l'impression qu'à nous quatre, rien ne pouvait nous arriver. J'ai toujours pu compter sur chacune d'entre vous pour partager nos joies, nos doutes et nos grands projets. Merci pour nos mêmes rêves partagés. Ces épreuves nous ont soudées à jamais !

A Olivia, ce premier semestre à tes côtés a été d'une grande force sur ce que cela a créé entre nous. Tu es cette épaule solide sur qui on peut compter quoi qu'il advienne. Merci de rendre les choses de la vie simple !

A Chloé, merci pour ton accueil au cours des ces belles après midi d'hiver jeux de société, merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur et ta vision positive de la vie sans cesse renouvelée.

A Audrey, mon évidence ! Merci mille fois pour ta perception de la vie, pour cette douce magie, douce spiritualité que tu mets un peu partout ! Nos racines sont les mêmes, et cela nous unit de manière inébranlable !

A Gael, merci pour ta motivation pour tout ! Merci pour ces courses matinales ou nocturnes au bord de la mer. Et même si le covid nous aura empêché de courir ce semi-marathon, ce n'est que partie remise. Si je dois en courir un, ce sera avec toi !

A Camille, merci pour ta capacité à vivre tes rêves, à les vivre pleinement, les saisir sans les laisser passer ! Merci pour ta volonté de justice dans ce monde, et pour tes coups de gueule qui vont avec !

A Claire et Charlène, merci pour votre complémentarité, pour une lecture fine des situations de la vie !

A Rim, merci pour ton anticonformisme, merci pour tes petits plats libanais inégalables, et merci pour les sorties Emmaüs !

A mes colocs, Armel de tes grands débats philosophiques à nos soirées The voice, merci d'avoir d'autres yeux que les nôtres pour observer notre monde. A Réjane, merci de partager ta passion cinématographique.

A Paula, j'ai toujours su que tu serais une bonne recrue ! Merci pour ta si belle voix, de partager ton amour pour tes alpes du sud si chère à ton cœur ! Merci pour ta bonne humeur !

A Loriane, merci pour ta spontanéité, ton envie de vivre, et ton accent du sud !

A Nejm, merci pour ta curiosité, ta capacité à t'intéresser à tout, pour ta volonté de me donner le sens du rythme que je n'aurai jamais.

A mes co-internes d'endocrinologie, merci pour la cohésion de promotion que vous avez créée, merci pour votre solidarité en stage et en dehors, merci pour votre soutien.

Une pensée particulière pour Manon, qui m'a brillamment passé le flambeau de cette thèse.

A mes rencontres en stage :

A tous mes autres co-internes dans les différents stages : Hajer, Jeanne, Carole-anne, Odile, Timothée, Johanna, David, Marion, Alexandre, Oussama, Caroline, Chrystelle, Noémie, Fayssal, Justine, Manon, Mélanie, Thibault, Antoine alias Pr Cardinale, merci pour tes enseignements néphrologiques et ioniques. Merci à vous tous d'avoir subi mes plannings google sheet à chaque semestre ! Merci d'avoir partagé ces morceaux de bureau, et pour la bonne humeur ambiante !

A mes super co-internes parisiennes : Raphaëlle, Maria, Alena, Soumaya, Clarisse, Youmna, Sylvie. Merci d'avoir supporté mes revendications syndicales !

A Armelle, merci d'avoir été notre deuxième maman pendant ce premier semestre à Nîmes. Lâchés dans le grand bain, tu étais là pour prendre précieusement soin de nous ! Merci pour cette bienveillance ! Merci pour toutes les connaissances que tu nous as apportées !

Aux chefs de clinique et assistants : Flavia, Perrine, Ubaidha, Caroline, Alexandra, Cécile, Sishan, Yacine et Loris (merci pour ces contre-visites sous le signe de la bonne humeur), Alexandre et Carine.

Aux médecins senior, PH, PU-PH : Dr GILLY, Dr GUEDJ, Dr TAILLARD, Dr COSMA, Dr ZAGDOUN, Pr SULTAN, Pr AVIGNON, Dr VENTURA, Dr DALLA VALLE, Dr BAUCHER, Dr HENNETON, Pr RENARD, Dr RAINGEARD, Pr CHANSON, Pr YOUNG, Dr SALENAVE, Dr MAIONE, merci pour votre enseignement quotidien, votre patience et votre envie de transmettre !

Un grand merci aux équipes paramédicales, aides-soignants et infirmières pour votre soutien, et votre expérience très précieuse. Mention spéciale pour l'équipe de médecine vasculaire ! Mention très spéciale pour Jean Marc à Lapeyronie !

A toute l'équipe de l'institut Saint Pierre qui réalise un travail incroyable, merci pour tout ce que vous donnez au quotidien. Je rêve qu'il existe un centre de diabétologie pour les adultes aussi incroyable que le vôtre.

A l'équipe d'APA, Gael, Maryan, Servanne, Théa pour votre motivation, votre envie de pousser les enfants un peu plus loin, pour leur donner toute la confiance dont ils ont besoin pour affronter les obstacles de la vie.

Une pensée particulière pour Annick, merci pour ton recul sur les situations, merci de rendre ce petit bureau un lieu de confiance, et de décharge émotionnelle.

Merci à Dr Claude Robin, pour ta volonté de transmettre tes compétences et ta jovialité. Merci pour cette belle pratique de la médecine.

Merci aux patients qui m'ont fait confiance, merci à Madame L, à Monsieur N, à monsieur D et tous les autres. Merci pour ce que vous nous apportez au quotidien, merci pour la connaissance que vous nous transmettez de vos propres pathologies.

SOMMAIRE

<i>Glossaire</i>	29
1. RESUME	30
2. INTRODUCTION :	31
<u>Chapitre 1 : P'insuffisance rénale chronique</u>	31
I. <u>Définition</u>	31
II. <u>Epidémiologie</u>	32
III. <u>Etiologies</u>	32
IV. <u>Traitement de suppléance</u>	33
1) <u>Hémodialyse</u>	33
2) <u>Dialyse péritonéale</u>	34
3) <u>Transplantation rénale</u>	35
4) <u>Données médico-économiques des traitements de suppléance</u>	35
V. <u>Comorbidités, espérance de vie et mortalité des patients en insuffisance rénale chronique terminale :</u>	36
<u>Chapitre 2 : Diabète et insuffisance rénale chronique</u>	37
I. <u>Le diabète</u>	37
1) Définition	37
2) Epidémiologie	37
II. <u>Complication du diabète : la néphropathie diabétique</u>	37
1) Epidémiologie	37
2) Histoire naturelle	37
III. <u>Recommandation de la prise en charge des personnes vivants avec un diabète et porteurs d'une insuffisance rénale chronique</u>	38
1) <u>Recommandations de la Société Francophone du Diabète SFD</u>	38
a) Concernant les thérapeutiques	38
b) Concernant les objectifs glycémiques	39
2) <u>Recommandations KDIGO</u>	39
IV. <u>Impact de l'équilibre glycémique sur la morbi-mortalité des patients dialysés</u>	40
V. <u>Evaluation de l'équilibre glycémique par l'hémoglobine glyquée</u>	41
1) L'HbA1c, comment ça marche ?	41
2) Quand l'HbA1c est prise en défaut :	42
a) Situations générales	42
b) Cas de l'insuffisance rénale chronique en hémodialyse	43
VI. <u>Burn out du diabète en dialyse : physiopathologie</u>	44
VII. <u>Intérêt des autres méthodes d'évaluation de l'équilibre glycémique :</u>	46
1) Albumine glyquée	46
2) Fructosamine	47
VIII. <u>La mesure du glucose en continue CGM :</u>	48
1) Généralités	48
2) Bénéfice à son utilisation	48
3) Rapports des CGM : quelles données nous apportent-ils ?	49
a) Temps dans la cible, glycémie moyenne	49

b)	HbA1c estimée ou <i>glucose management indicator</i> GMI ou indicateur de gestion du glucose IGG.....	49
c)	Variabilité glycémique :	50
➤	Comment la mesurer ?	50
➤	Quelles conséquences physiopathologiques ?.....	52
➤	Lien entre variabilité glycémique et complications micro/macro-vasculaires.....	53
d)	Hypoglycémies.....	54
4)	Recommandation sur les cibles des différents paramètres.....	55
5)	Quelle utilisation dans une population de patients en insuffisance rénale chronique ?.....	56
➤	En hémodialyse.....	56
➤	En dialyse péritonéale	59
3.	<u>EVALUATION DES PROFILS GLYCEMIQUES DE PATIENTS DIABETIQUES DIALYSES : ETUDE PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE.</u>	61
I.	<u>Objectif de l'étude :</u>	61
II.	<u>Matériels et méthodes.</u>	61
1)	Population étudiée.....	61
2)	CGM <i>continue glucose monitoring</i>	62
3)	Mesure de l'HbA1c et de l'hémoglobine.....	63
4)	Données recueillies.....	63
5)	Analyses statistiques.....	63
III.	<u>Résultats :</u>	64
1)	<u>Caractéristiques de la population.</u>	64
2)	<u>Profils glycémiques</u>	67
➤	Utilisation du capteur.....	67
➤	Equilibre glycémique	67
➤	Hypoglycémie.....	67
➤	Variabilité glycémique.....	67
3)	<u>Différence de profils glycémiques entre les jours avec et sans dialyse.</u>	68
4)	<u>Corrélation entre HbA1c et GMI :</u>	69
IV.	<u>Discussion</u>	70
1)	<u>Corrélation entre GMI et hémoglobine glyquée.</u>	70
2)	<u>Discordance entre GMI et HbA1c.</u>	71
3)	<u>Evaluation de l'équilibre glycémique.</u>	72
4)	<u>Hypoglycémies.</u>	73
5)	<u>Validité de la formule pour le calcul du GMI.</u>	73
6)	<u>Comparaison de la glycémie les jours avec et sans dialyse.</u>	73
7)	<u>Variabilité glycémique.</u>	73
8)	<u>Conclusion.</u>	77
4.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	78
	<i>Serment d'Hippocrate</i>	87

GLOSSAIRE :

ADA : *American Diabetes Association*

AG : Albumine glyquée

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

CGM : *continue glucose monitoring* ou Mesure Continue du Glucose

DP : Dialyse péritonéale

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EPO : Erythropoïétine

FSL : Freestyle Libre

FSL Pro : Freestyle Libre Pro

GR : Globule rouge

Hb : Hémoglobine

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HD : Hémodialyse

HTA : Hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporel

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : *Kidney disease improving global outcomes*

MACE : major adverse cardiac event

MAGE : *mean amplitude of glycemic excursion*

REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

SFD : Société Francophone du Diabète

TAR : temps au-dessus de la cible

TBR : temps en dessous de la cible

TIR : temps dans la cible

1. 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. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques hémodialysés à l'aide du Freestyle Libre et d'étudier la corrélation entre le GMI et l'HbA1c mesurée.

METHODES : Il s'agit d'une analyse prospective, observationnelle et multicentrique. Les patients inclus sont majeurs, diabétiques et hémodialysés. Les critères d'exclusion sont une transfusion 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 avril 2021 sont analysées chez 48 patients diabétiques (7 DT1 et 41 DT2) et hémodialysés d'âge moyen respectifs de 54 ans +/- 16.48 et 74ans +/- 7.74. La corrélation entre GMI sur 14 jours et HbA1c mesurée est faible avec un coefficient de corrélation à 0.66. ($r = 0.6653$, $p\text{-value} = 1.755e-12$). 28 patients ont une HbA1c sous-estimées et 19 patients ont une HbA1c surestimées comparativement au GMI. Il n'existe pas de différence significative sur la comparaison des moyennes d'HbA1c et de GMI. Le taux moyen de glucose est significativement plus bas les jours de dialyse (165.8mg/dl +/- 2.92 les jours en dialyse versus 180.8mg/dl +/- 7.14 les jours sans dialyse, $p < 10^{-16}$). La variabilité glycémique évaluée sur le coefficient de variation est importante en particulier dans le groupe de patients avec un diabète de type 1 (CV à 52%). Les 4 critères d'équilibre glycémique (TIR > 50%, TBR < 1%, TAR < 50%, < 10% au-dessus de 250mg/dl) sont atteints chez 16% des patients.

CONCLUSION : Nous montrons que l'équilibre glycémique ne peut être estimé uniquement par l'hémoglobine glyquée. Il semble judicieux de coupler différents indicateurs d'équilibre glycémique que nous apportent les CGM (temps dans la cible, au-dessus, en dessous de la cible, coefficient de variation). Toutes ces données vont dans le sens d'une plus grande utilisation de ces outils dans la population de patients diabétiques dialysés.

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

2. INTRODUCTION :

CHAPITRE 1 : L'insuffisance rénale chronique

I. Définition :

L'insuffisance rénale chronique est définie comme l'altération du débit de filtration glomérulaire, reflet du fonctionnement du rein. Elle résulte soit de l'évolution naturelle d'une étiologie chronique ou d'une agression rénale aiguë (1). Pour parler de maladie rénale chronique (MRC), il doit exister depuis plus de trois mois :

- Soit une diminution du débit de filtration glomérulaire en dessous de 60ml/min/1.73m²
- Et/ou une altération morphologique ou histologique rénale à condition qu'elle soit cliniquement significative
- Et/ou une modification de la composition du sang ou du sédiment urinaire.

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
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.

Figure 1 : Stades de la maladie rénale chronique. (1)

La maladie rénale chronique va être responsable d'effets systémiques nécessitant une prise en charge globale : (1)

- Dégradation de l'homéostasie du bilan hydro-électrique, de l'équilibre acido-basique sanguin, du bilan phosphocalcique.
- Atteintes des fonctions endocrines rénales : diminution de la synthèse d'érythropoïétine nécessaire à l'érythropoïèse, dysrégulation de la synthèse de rénine, diminution de l'activation de la 25OH Vitamine D en 1.25OH Vitamine D par la 1 alpha hydroxylase rénale.

A son stade ultime, la maladie rénale chronique évolue vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance soit par épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale), ou greffe rénale

II. Epidémiologie de l'insuffisance rénale terminale :

Le rapport REIN de 2019 (2) fournit des données épidémiologiques en France concernant l'insuffisance rénale terminale :

- Au 31 décembre 2019, 50 501 patients reçoivent un traitement par dialyse dont 94% par hémodialyse (6% par dialyse péritonéale). 41 374 patients sont porteurs d'un greffon rénal fonctionnel.
- Le nombre total de patients dialysés est en augmentation de +20% entre 2012 et 2018.
- L'âge médian à l'initiation de la dialyse en France en 2019 est de 71 ans

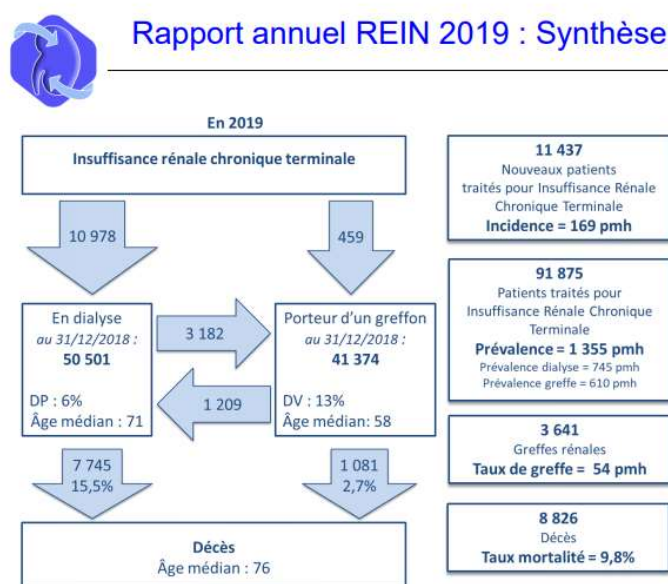


Figure 2 : Les chiffres clés de la maladie rénale chronique au stade de suppléance en 2019. (2)

III. Etiologies :

Les néphropathies diabétiques et hypertensives représentent les deux plus importantes étiologies de maladie rénale chronique particulièrement dans la population de patients dialysés. Ceci rappelle la nécessité d'une prise en charge précoce et d'un suivi régulier de ces deux pathologies chroniques représentant deux enjeux de santé publique majeure.

Les autres causes sont la glomérulonéphrite primitive qui représente 19% de la population totale des personnes vivants avec une maladie rénale chronique. Cependant, cette population bénéficie plus fréquemment de la greffe représentant ainsi 26.1% des patients greffés. (2)

A toutes ces étiologies s'ajoutent d'autres facteurs de risque : l'avancée en âge de la population, obésité, tabac, hypertension artérielle, exposition à des agents néphrotoxiques

(produit de contraste iodé, médicaments, toxiques), lithiases rénales, infections urinaires récidivantes, infection aux VIH/VHB.

Maladie rénale primitive	Total N = 91 875	Patients dialysés N = 50 501	Patients greffés N= 41 374
Glomérulonéphrite primitive	19%	13.2%	26.1%
Pyélonéphrite	6%	5.0%	7.4%
Polykystose	10%	5.8%	14.6%
Néphropathie diabétique	16%	22.6%	8.1%
Hypertension artérielle	16.2%	22.9%	8.2%
Vasculaire	0.06%	0.6%	0.6%
Autres : anomalie morphologiques, cystinose, myélome, maladie de fabry, oxalose, néphropathie lupique, Tuberculose rénale, amylose, cryoglobulinémie....	17.6%	14.4%	21.8%
Inconnus	14%	15.5%	13.3%

Tableau 1 : répartition des cas prévalents en dialyse ou porteurs d'un greffon en fonction de la maladie rénale initiale (2)

IV. Modalité des traitements de suppléance :

Il existe différentes modalités de suppléance de la fonction rénale : l'hémodialyse (HD), la dialyse péritonéale (DP), et la greffe rénale.

1) L'hémodialyse :

L'hémodialyse est la technique d'épuration extra-rénale la plus utilisée en France utilisée par 94% des patients qui nécessitent une dialyse (2). Celle-ci peut être réalisée dans des centres qui diffèrent par une présence médicale ou non : centre d'hémodialyse avec présence médicale permanente, unité de dialyse avec présence médicale intermittente (UDM), unité d'auto-dialyse assistée ou non par un infirmier sans présence médicale (UAD), ou au domicile par des patients autonomes (2). Les séances durent en moyenne entre 3 et 4 heures à raison d'au moins 3 fois par semaine sur le schéma lundi-mercredi-vendredi ou mardi-jeudi-samedi. Elle nécessite un générateur d'hémodialyse, un dialyseur (membrane), une circulation extracorporelle et un abord vasculaire : Fistule artérioveineuse (FAV) dans 76.8% des cas, cathéter tunnelisé dans 20% des cas, pontage dans 2.4% des cas et autres dans 0.8%. (2)

Le traitement par hémodialyse repose sur deux principes d'échanges : (1,3)

- Les transferts diffusifs par le biais du gradient de concentration entre le sang et le bain de dialyse permettant la diffusion des molécules dissoutes via une membrane semi-perméable.
- Les transferts convectifs grâce à un gradient de pression hydrostatique à travers la membrane permettant une soustraction de liquide.

Le bain de dialyse a une composition contrôlée en électrolyte, en acidité, et en glucose établi à 1g/L. (4)

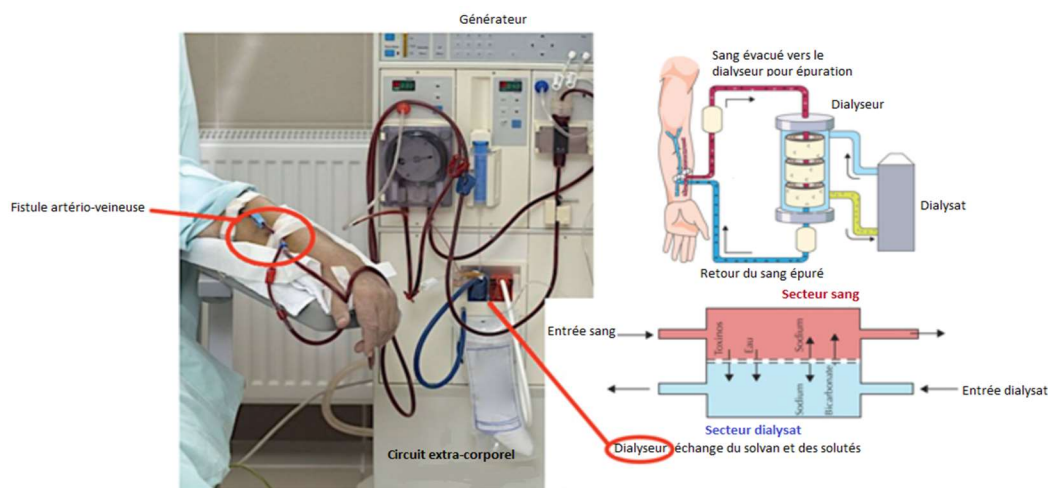


Figure 3 : Principes de l'hémodialyse (5)

2) La dialyse péritonéale :

La dialyse péritonéale n'est utilisée que par 6% des patients nécessitant une technique de dialyse. Elle se réalise à domicile. Elle nécessite un cathéter de dialyse péritonéale inséré chirurgicalement, une extrémité placée dans le cul de sac de Douglas, l'autre parcourt le plan sous cutané latéro-ombilical aboutissant à des poches de dialysat stérile d'un volume d'environ 1.5-2.5L. (1) La membrane péritonéale va permettre les échanges dit diffusifs selon les gradients de concentration transmembranaire. L'ultrafiltration va être réalisée avec des solutés de dialyse de forte osmolarité (glucose hypertonique) ou à pression colloïde élevée (polymère de glucose type amidon). (4)

Les échanges peuvent être assurés de deux façons :

- Soit par une technique manuelle permettant 3 à 5 échanges par jour. Une stase de 4 heures en moyenne permet les échanges diffusifs. Le liquide est drainé par gravité. Un volume de 8 à 10 litres d'échange est nécessaire.
- Soit par une technique automatisée, une machine assurant les échanges la nuit.

La dialyse péritonéale n'est possible que quelques années, les propriétés de la membrane péritonéale s'amenuisant avec le temps.

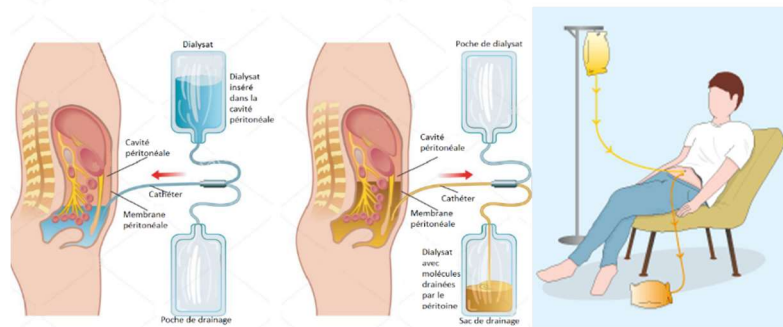


Figure 4 : principe de la dialyse péritonéale (6)

3) La transplantation rénale :

La transplantation rénale peut être réalisée à partir de donneur vivant ou décédé. En 2019, 41 374 patients vivent avec un greffon rénal fonctionnel. Entre 2012 et 2019, le nombre total de patients porteurs d'un greffon fonctionnel a augmenté de 24%. Elle représente la meilleure technique de suppléance en termes de qualité de vie (7), de mortalité cardio-vasculaire, d'espérance de vie (8) et de coût après la première année (9–11). Elle peut être envisagée de manière préemptive comme cela a été le cas en 2019 chez 459 patients (2).

4) Données médico-économiques des traitements de suppléance :

L'évaluation des données médico-économiques des différents traitements de suppléance sont en faveur de la transplantation rénale avec un coût 6 fois moindre que la prise en charge d'un patient hémodialysé en centre médicalisé.

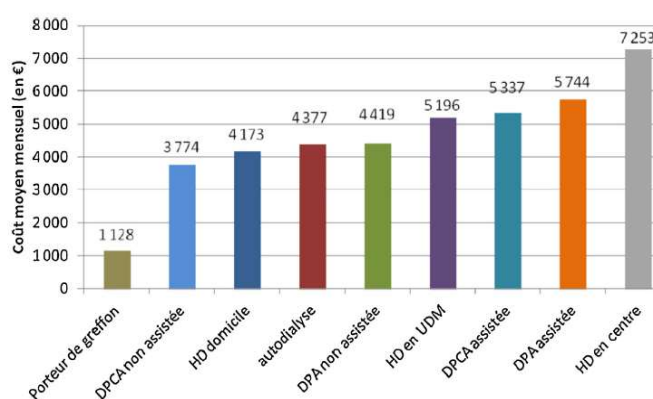


Figure 5 : coût moyen mensuel de la prise en charge de la dialyse en France, par modalité de traitement pour un patient prévalent stable. DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire, HD Hémodialyse, DPA dialyse péritonéale automatisée. UDM unité de dialyse médicalisée. (9)

V. Comorbidités, espérance de vie et mortalité des patients en insuffisance rénale chronique terminale :

L'insuffisance rénale chronique est une maladie grave. Il existe un lien linéaire entre mortalité et niveau de débit de filtration glomérulaire. Lorsque le débit de filtration glomérulaire passe en dessous de 60ml/min/1.73m², il existe un surrisque de mortalité d'autant plus important à chaque stade d'insuffisance rénale chronique (HR 3.2 au stade IV, HR à 5.9 au stade V) (12). Ce lien est aussi retrouvé dans la méta-analyse de Tonelli et coll en 2019 avec un surrisque de mortalité en cas de maladie rénale chronique.(13)

Sur la cohorte de patients avec une insuffisance rénale chronique terminale du réseau REIN suivie de 2002 à 2019, la survie globale est de 84% à 1an, 65% à 3ans, 52% à 5ans et 32% à dix ans. (2) Les principales causes de décès sont : les événements cardio-vasculaires dans 22.6%, les cancers dans 10.4%, les maladies infectieuses dans 12.9%, cachexie dans 8% des cas, insuffisance cardiaque dans 5.9%.

L'analyse en sous-groupes permet de définir des facteurs de risque de mortalité : l'âge à l'initiation du traitement, la présence au non de comorbidités cardio-vasculaires (pathologie coronarienne, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, artériopathie des membres inférieurs, anévrisme de l'aorte et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire), l'initiation du traitement de la dialyse en urgence, la dialyse sur accès vasculaire pérenne ou cathéter temporaire. Parmi ces sous-groupes, la présence ou non d'un diabète semblent être un déterminant majeur de la probabilité de survie : à 10 ans la survie globale des patients avec diabète est de 19.3 % contre 39.8% sans diabète.

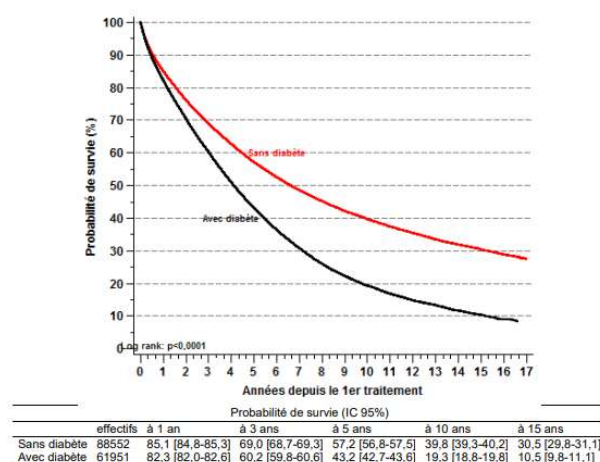


Figure 5-3. Probabilité de survie des nouveaux patients 2002-2019 selon la présence ou non d'un diabète à l'initiation du traitement
Survival rate in 2002-2019 incident patients according to diabetes status at initiation of therapy

Figure 6 : probabilité de survie des nouveaux patients de 2002 à 2019 en fonction de la présence ou non de diabète (2)

CHAPITRE 2 : Diabète et insuffisance rénale chronique :

I. Le diabète :

1) Définition :

Selon l'ADA, le diagnostic de diabète peut être réalisé sur plusieurs paramètres : glycémie à jeun, glycémie après hyperglycémie provoquée par voie orale (75g), ou sur l'HbA1c. (14) Le diagnostic de diabète est affirmé si :

- Glycémie à jeun > 1.26 g/L ou 7mmol/L après 8h de jeûne, vérifiée à deux reprises
- Glycémie > 2g/L ou 11 mmol/L deux heures après la prise de 75g de glucose oral.
- HbA1c > 6.5%
- Glycémie > 2g/L ou 11mmol/L quel que soit le moment de la journée associé à des signes cliniques.

La HAS (haute autorité de santé) se base sur les critères définis par l'OMS mais ne retient pas le critère HbA1c > 6.5% pour le diagnostic de diabète. (15,16)

2) Epidémiologie :

En France en 2019, la prévalence de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète est de 5.2% soit 3.5millions (17). Dans le monde, c'est 422 millions de personnes qui vivent avec un diabète en 2014 selon les données de l'OMS. (18)

II. Complications rénales du diabète : la néphropathie diabétique :

1) Epidémiologie :

La néphropathie diabétique est une des causes principales d'insuffisance rénale terminale. En 2013, le taux d'incidence de la mise en place d'un traitement de suppléance dans l'IRCt parmi les personnes diabétiques est de 142/100 000 personnes diabétiques. Cette incidence est augmentation importante depuis 2010. (19) Comme annoncé précédemment en 2019, la néphropathie diabétique est la cause de l'IRC dans 22.6% des cas, 5% d'entre eux ont un diabète de type 1 (2). Par ailleurs, 47% des patients en dialyse vivent avec un diabète (2).

2) Histoire naturelle :

Dans le diabète de type 1, le premier stade de la néphropathie diabétique est celui d'une hyper filtration glomérulaire avec augmentation de la taille des reins. Puis, les stades intermédiaires se traduisent par une micro-albuminurie qui en l'absence de traitement

néphroprotecteur et d'un contrôle glycémique peut évoluer vers la protéinurie et la présence d'une hypertension artérielle.

Dans le diabète de type 2, on retrouve un nombre plus important de lésions vasculaires rénales, et néphro-angiosclérose donnant des tableaux de néphropathie mixte.

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

Tableau 2 : Les stades évolutifs de la néphropathie diabétique (1)

III. Recommandation de la prise en charge des personnes vivants avec un diabète et porteurs d'une insuffisance rénale chronique :

1) Recommandations de la Société Francophone du Diabète :

a) Concernant les thérapeutiques :

L'insuffisance rénale chronique oblige le diabétologue à adapter ses thérapeutiques pour la prise en charge du diabète. Les outils thérapeutiques sont de moins en moins nombreux au fur et à mesure que le débit de filtration glomérulaire diminue. Au stade d'insuffisance rénale chronique Stade 3A, les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, et leurs posologies doivent être adaptées pour éviter des effets secondaires notamment les hypoglycémies sous sulfamides et insuline. Au stade d'insuffisance rénale terminale et lors d'un traitement de suppléance par dialyse, les seuls traitements utilisables sont l'insuline, le répaglinide mais tous deux sont pourvoyeurs d'hypoglycémie, et la Vildagliptine à la dose de 50mg par jour.

DFG (mL/min/1,73 m ²)	IRC légère > 59 à ≤ 89	IRC modérée ≥ 30 à ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Insuline	Vert	Orange	Rouge	Rouge
Exenatide	Vert	Orange	Rouge	Rouge
Exenatide retard	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
Dulaglutide	Vert	Vert	Rouge	Rouge
Liraglutide	Vert	Vert	Vert	Rouge
Vildagliptine	Vert	Orange	Orange	Orange
Sitagliptine	Vert	Orange	Orange	Rouge
Saxagliptine	Vert	Orange	Orange	Rouge
Metformine	Vert	Orange	Rouge	Rouge
Acarbose	Vert	Orange	Rouge	Rouge
Répaglinide	Vert	Vert	Orange	Orange
Glimépiride	Vert	Orange	Rouge	Rouge
Gliclazide	Vert	Vert	Rouge	Rouge

■ Pas de changement de dose
■ Réduction de la dose
■ Non indiqué

Figure 7 : adaptation posologique des anti-hyperglycémiantes (20)

b) Concernant les objectifs glycémiques :

En cas d'insuffisance rénale chronique, la société francophone du diabète (21) recommande un objectif d'hémoglobine glyquée inférieur à 7% en cas d'insuffisance rénale chronique modérée stade 3A et 3B, et une hémoglobine glyquée inférieure à 8% en cas d'insuffisance rénale chronique stade 4 et 5. Ces objectifs sont à pondérer en fonction des autres comorbidités des patients.

2) Recommandation du KDIGO : *Kidney disease improving globale outcomes*

Concernant les thérapeutiques, le groupe de travail KDIGO (22) recommande en cas d'insuffisance rénale terminale l'utilisation des inhibiteurs des DPP4, d'insuline et des thiazolidinediones en 1^{ère} intention. Ces molécules ne sont plus commercialisées en France du fait d'un surrisque cardiovasculaire. En 2^{ème} intention, sont préconisés les inhibiteurs des alpha glucosidases et des sulfamides hypoglycémiantes.

Concernant les objectifs glycémiques, ces recommandations précisent un intervalle de cible d'hémoglobine glyquée en fonction de plusieurs paramètres : comorbidités, complications macro-vasculaires, sévérité de la maladie rénale chronique, capacité à réagir face aux hypoglycémies.

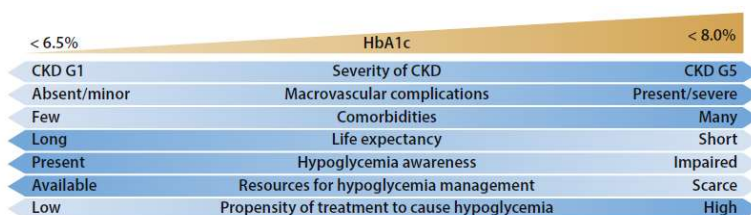


Figure 8 : Paramètres à considérer pour guider la décision de cible d'hémoglobine glyquée (22)

IV. Impact de l'équilibre glycémique sur la morbi-mortalité des patients dialysés :

Les cibles d'hémoglobine glyquée en population générale ont été définies par le biais de nombreuses grandes études (23–27) mettant en évidence le lien entre hémoglobine glyquée, mortalité cardio-vasculaire et complications micro et macrovasculaire. Le paradigme « the lower is better » a évolué pour laisser place à des cibles d'hémoglobine glyquée personnalisées en fonction du profil des patients. (28)

L'équipe Risk et al (29) a cherché à mettre en évidence le lien entre mortalité et hémoglobine glyquée parmi les patients diabétiques hémodialysés parmi plus de 54 000 patients. Le suivi médian a été de 2.5 ans. Il existe une relation en U entre HbA1c et mortalité toute cause avec un risque accru en dessous d'une HbA1c < 6.5% et au dessus d'une HbA1c > 9%.

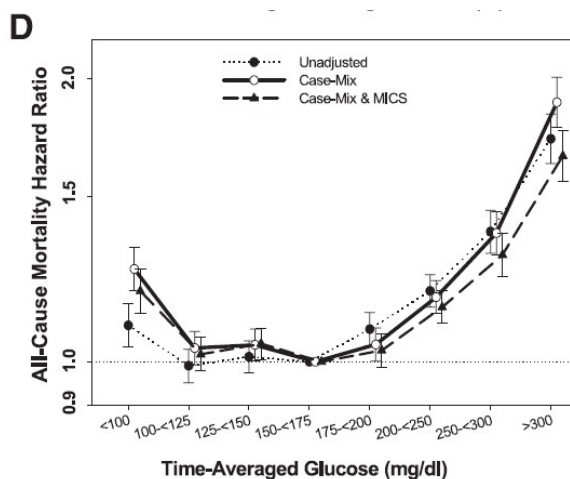
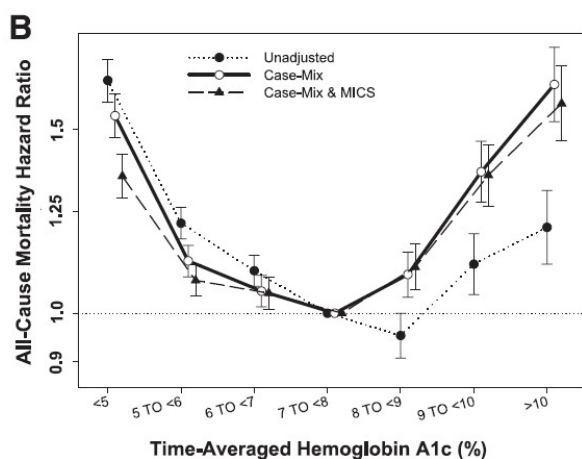


Figure 9 : Hazard ratio de la mortalité toute cause en fonction de la moyenne des HbA1c sur la période d'étude et fonction de la glycémie moyenne

Cette relation en U est retrouvée dans d'autres études (30–32). L'analyse en sous-groupe de l'étude de Kalantar montre que cette relation est d'autant plus importante chez les patients avec une hémoglobine > 11g/dl et chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Toutes ces études considèrent l'hémoglobine glyquée comme étant un bon reflet de l'équilibre glycémique chez les patients dialysés, mais est-ce vraiment le cas ?

V. Evaluation de l'équilibre glycémique par l'hémoglobine glyquée :

1) L'hémoglobine glyquée : comment ça marche ?

L'hémoglobine A1 (HbA1) représente environ 97 % des molécules d'hémoglobine chez l'adulte sain. Elle est constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β . 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 (33), 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. Du fait de la durée de vie du globule rouge qui est de 120 jours, l'hémoglobine glyquée serait le reflet des glycémies des trois derniers mois. Cependant, on considère que les glycémies des 30 derniers jours pèsent pour 50% dans la valeur de l'hémoglobine glyquée. (Figure 11) (34)

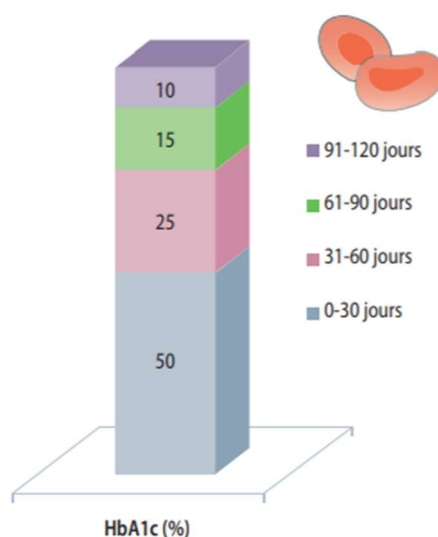


Figure 10 : Participation relative des érythrocytes à la constitution du taux d'HbA1c en fonction de leur durée de vie en jours (34)

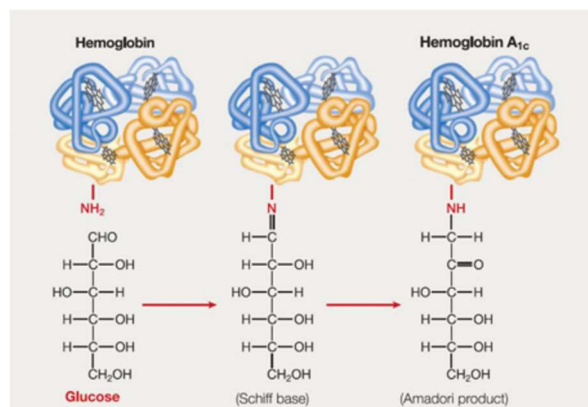


Figure 11 : Formation de l'hémoglobine glyquée (35)

2) Quand l'hémoglobine glyquée est prise en défaut :

a) Situations générales :

Toutes les modifications de l'érythropoïèse et/ou de la durée de vie des globules rouges impactent la fiabilité de l'hémoglobine glyquée. En effet, l'allongement de la vie d'un érythrocyte surestime la valeur de l'hémoglobine glyquée, les globules rouges seront en contact plus prolongé avec un milieu hyperglycémique s'il existe. Cette situation est observée en cas d'alcoolisme chronique ou de splénectomie. A l'inverse, dans les situations où la durée de vie des globules rouges est abaissée l'hémoglobine glyquée sera sous-estimée : anémie aiguë, transfusion sanguine, traitement médicamenteux. Les anomalies morphologiques de l'hémoglobine vont également biaiser le résultat de l'hémoglobine : drépanocytose, thalassémie entres autres. Les situations de carence en fer surestiment le taux d'hémoglobine glyquée (36).

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 fœtale 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, dapsone, 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 12 : Facteurs influençant l'hémoglobine glyquée (34)

b) Cas de l'insuffisance rénale chronique terminale en dialyse :

La situation clinique de l'insuffisance rénale chronique terminale fait cohabiter nombreux facteurs responsables de variations de l'hémoglobine glyquée. (37)

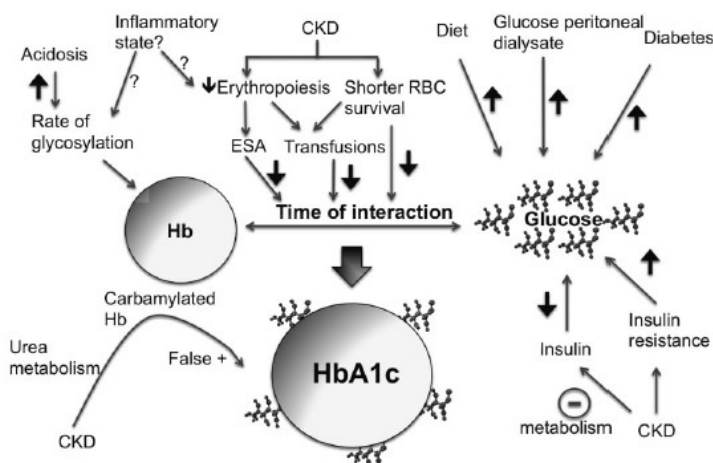


Figure 13 : Facteurs influençant l'hémoglobine glyquée dans l'insuffisance rénale chronique (37)

Premièrement, la durée de vie des globules rouges des patients en hémodialyse est réduite d'environ 20% ce que démontre l'étude de Vos et Ly (38,39) tendant à sous-estimer l'hémoglobine glyquée. De plus, la présence d'une anémie, fréquente dans la population des patients dialysés, potentiellement par carence martiale constituent d'autres facteurs de perturbations de l'hémoglobine glyquée (40). Par voie de conséquence, la correction de cette anémie par traitement en fer ou par érythropoïétine (EPO) va elle aussi influencer l'hémoglobine glyquée.

Concernant le traitement par EPO, on considère que chaque dose et augmentation de dose de 10 000UI par semaine fait baisser l'hémoglobine glyquée de 0.6% pour une glycémie moyenne égale. (41). L'équipe d'Uzu (42) retrouve cette corrélation négative entre dose d'EPO et taux d'hémoglobine glyquée. De même, le traitement par fer va impacter le taux d'hémoglobine glyquée. L'étude de Ng et coll a montré une différence de 0.5% sur l'hémoglobine glyquée 4 mois après traitement par fer intraveineux dont la dose dépendait de l'indice masse corporelle.

L'insuffisance rénale chronique est responsable d'un milieu urémique entraînant la formation d'hémoglobine carbamylée surestimant l'hémoglobine glyquée par interférence de dosage (43). Cependant, des études plus récentes mettent en évidence une plus faible influence de la carbamylation dans toutes les méthodes de dosage de l'HbA1c grâce aux nouvelles techniques. (44)

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux, la tendance de l'hémoglobine glyquée est celle d'une sous-estimation. L'étude Peacock et al (45) a comparé le taux d'hémoglobine glyquée et la glycémie capillaire moyenne dans une population en insuffisance rénale chronique dialysée (ESRD) et dans une population sans insuffisance rénale. La glycémie moyenne dans le groupe ESRD était de 172mg/dl contre 146mg/dl dans le groupe sans néphropathie, alors que l'hémoglobine glyquée était de 6.8% dans le groupe ESRD contre 7.3% dans le groupe sans néphropathie. D'autres études concordent avec cette observation d'une sous-estimation de l'hémoglobine glyquée chez les patients dialysés. (46,47).(48)

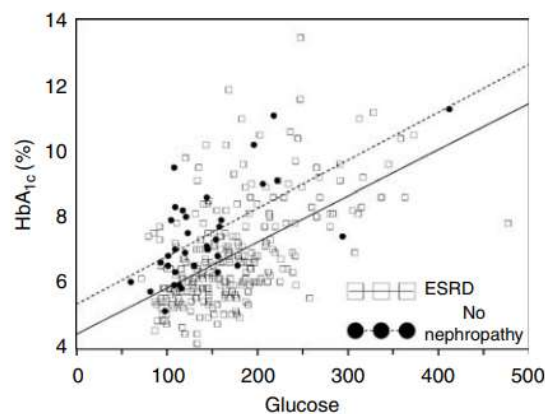


Figure 14 : Corrélation entre glycémie et taux d'HbA1c en fonction du statut néphropathie dialysé ou non (45)

VI. Burn out du diabète en dialyse : physiopathologie :

L'initiation d'un traitement par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) vient perturber l'homéostasie du glucose.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques liés au déclin de la fonction rénale sont à l'œuvre : (49–51) diminution de la clairance rénale de l'insuline, diminution de la clairance hépatique de l'insuline, entraînant une augmentation de la demi-vie de l'insuline, diminution de la néoglucogenèse rénale (52), augmentation de l'insulinorésistance, l'hypothèse émise est celle d'une action des toxines urémiques sur le tissu musculaire, rôle de l'hyperparathyroïdie dans l'homéostasie glucidique (53,54), diminution des réponses catécholaminergiques, dénutrition, dépense protéino-énergétique, inflammation.

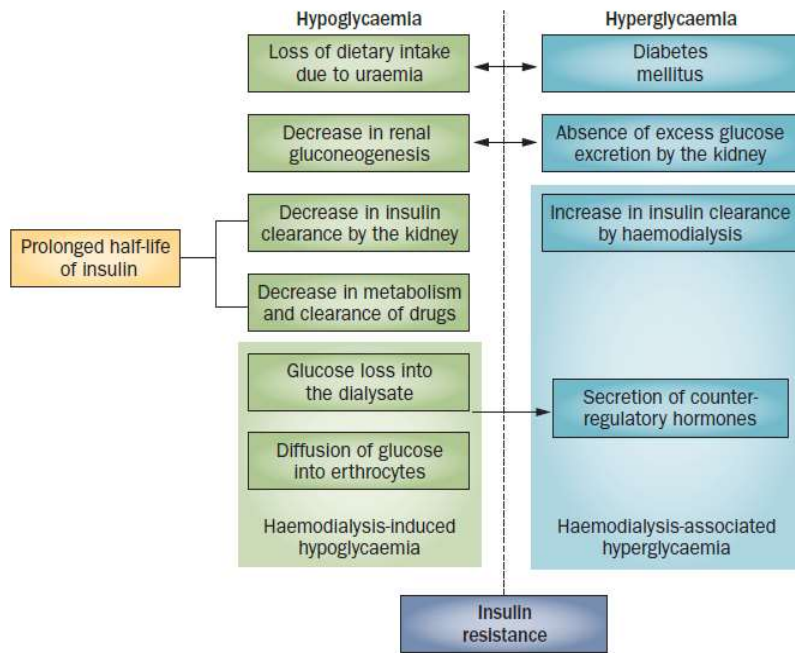


Figure 15 : Potentiels facteurs responsable du « burn out » diabète en dialyse (55)

L'effet de la dialyse a un rôle également dans la perturbation de l'équilibre glycémique. La teneur en glucose du bain de dialyse influence la glycémie (56). Le glucose, étant une molécule de petite taille, est accessible à la diffusion à travers la membrane semi-perméable rendue possible grâce au gradient de concentration. La concentration des bains de dialyse standard est de 1g/L (5.5mmol/L), il existe également des bains riches en glucose à 2g/L (11mmol/L) peu utilisés. Ainsi, au cours de l'hémodialyse, la glycémie va s'approcher de celle du dialysat. Lorsque la glycémie pré-dialytique est élevée, le gradient de concentration sera plus important et la baisse de la glycémie sera d'autant plus importante et rapide. On observe également des hyperglycémies post-dialytique probablement dû à la sécrétion des hormones de contre-régulation et la diffusion de l'insuline dans le dialyseur. (55)

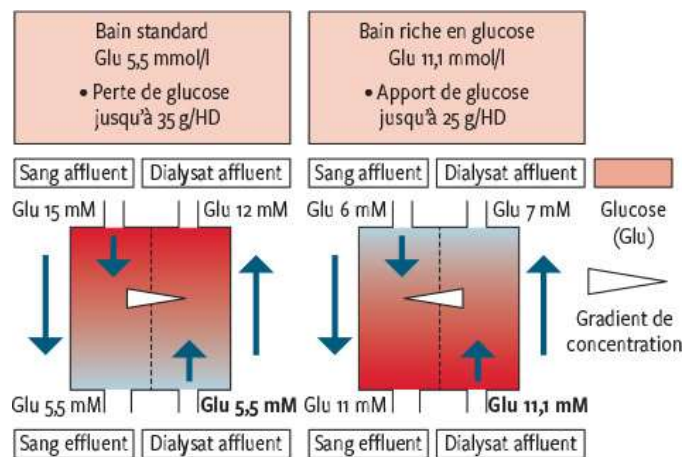


Figure 16 : Diffusion du glucose pendant l'hémodialyse (56)

Cliniquement, ce phénomène va se traduire par une diminution des besoins en insuline et des doses d'antidiabétiques oraux voire un arrêt devant des hypoglycémies répétées et une hémoglobine glyquée semblant contrôlée. En effet, parmi les populations de patients diabétiques dialysés, le taux d'hémoglobine glyquée est fréquemment < 6%. Entre 2001 et 2003 (51), sur 23 618 patients diabétiques et dialysés, 33% des patients ont une hémoglobine glyquée < 6% et 62% ont une hémoglobine glyquée < 6.9%. Or, nous avons vu dans le paragraphe précédent qu'une hémoglobine glyquée < 7% est un facteur de risque de surmortalité. L'hémoglobine glyquée nous apportent-elles toutes les informations nécessaires et suffisantes à la gestion de l'hyperglycémie chez les patients dialysés ? N'y aurait-il pas d'autres paramètres de l'équilibre glycémique potentiellement délétères : variabilité glycémique, nombre d'hypoglycémies, nombre d'hyperglycémies ?

Ainsi, il apparaît que l'HbA1c ne soit pas un bon reflet de l'équilibre glycémique des patients en insuffisance rénale chronique en dialyse de par les différents arguments exposés ci-dessus. Quels sont alors les autres moyens d'évaluation de l'équilibre glycémique ?

VII. Intérêt des autres méthodes de l'évaluation de l'équilibre glycémique :

1) L'albumine glyquée :

L'albumine est la protéine plasmatique la plus abondante. Elle peut subir une réaction de glycation comme l'hémoglobine. Sa demi-vie étant de 21 jours, son taux de glycation sera le reflet de l'équilibre glycémique des trois dernières semaines. L'albumine a un taux de glycation plus important que l'hémoglobine : à taux de glycémie égale, il se forme 5 à 10 fois plus d'albumine glyquée que d'hémoglobine (57). En cas de diabète, une valeur < 20% témoigne d'un bon équilibre glycémique. Toute pathologie affectant le métabolisme de l'albumine peut interférer avec ce dosage notamment insuffisance hépatique, hypo/hyperthyroïdie.

La corrélation entre glycémie moyenne et albumine glyquée semblent être meilleure que pour l'hémoglobine glyquée. Elle semble moins impactée par les traitements par fer, EPO, Plusieurs études confirment cette hypothèse. (45–48,58–60)

L'étude de Freedman et coll inclut 519 patients diabétiques, 55 en dialyse péritonéale, 415 en hémodialyse et 49 sans néphropathie. Il a été comparé les glycémies moyennes, l'hémoglobine glyquée et l'albumine glyquée. 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 dans le groupe de patients dialysés (HD 6,78 % et DP 6,87 %, témoins 7,3 %). De même dans l'étude d'Inaba et al (46), parmi les 538 sujets diabétiques dialysés, 7% d'entre eux avaient une HbA1c supérieure à 8% suggérant un équilibre glycémique insuffisant. En utilisant l'albumine glyquée, 36.4% d'entre eux avaient un équilibre glycémique insatisfaisant (correspondant une GA > 24%). A l'inverse, 57.1% sont considérés comme ayant un bon équilibre glycémique avec une HbA1c < 6%, mais en utilisant l'albumine glyquée soit un GA < 18%, seulement 28.3% faisait partie du groupe bon équilibre glycémique. Ainsi, l'albumine glyquée semble être un meilleur reflet de l'équilibre glycémique dans la population de patients diabétiques dialysés. Cette observation est aussi validée dans la dialyse péritonéale. (61). Enfin, une méta-analyse (59) a mis en évidence une meilleure corrélation entre albumine glyquée et glycémie moyenne ($r = 0.57$) qu'avec l'hémoglobine glyquée ($r = 0.49$) à partir des stades 4 et 5 de la maladie rénale chronique ($p < 0.0001$).

Toutes les études concordent : l'albumine glyquée semblent un bon reflet de l'équilibre glycémique chez les patients en insuffisance rénale chronique particulièrement terminale. Cependant, aucune recommandation à ce jour ne suggère son utilisation, et il n'existe aucun consensus sur la cible d'albumine glyquée.

2) La fructosamine :

La fructosamine regroupe l'ensemble des protéines glyquées circulantes y compris l'albumine glyquée. Elle sera le reflet de l'équilibre glycémique sur les trois dernières semaines. (62). Son taux varie en fonction de la concentration de chaque protéine plasmatique dont les variations sont fortes en situation d'insuffisance rénale chronique en hémodialyse. Ce marqueur semble peu fiable dans la population de patients diabétiques dialysés. C'est ce que démontre l'étude de Riveline et coll : parmi 19 patients hémodialysés, il n'y a pas de corrélation entre la fructosamine et la glycémie moyenne (obtenue par CGM) ($r = -0.04$), pourtant présente dans la population de patients diabétiques mais non dialysés ($r = 0.67$). Deux autres études sont en accord avec ces résultats (63,64). Ce biomarqueur n'est donc pas utilisé dans l'évaluation de l'équilibre glycémique des patients en dialyse.

VIII. La mesure du glucose en continue CGM :

1) Généralités :

Les CGM (*continue glucose measurement*) correspondent à une technologie permettant la mesure du glucose en continue dans le milieu interstitiel permettant d'avoir des informations en temps réel avec des mesures réalisées toutes les 5 minutes. Plusieurs dispositifs sont sur le marché avec des modalités différentes de remboursements : Freestyle libre 2, Dexcom G4/G4/G6, Capteur Enlite (65). Leurs fonctionnalités sont multiples : alarmes hypoglycémie/hyperglycémie, couplage avec une pompe. Le capteur freestyle libre et le Dexcom G6 ne nécessitent pas de calibration avec la glycémie capillaire.

Le capteur freestyle libre (Abbott) est un dispositif cutané externe laissé en place pendant 14 jours. Il mesure toutes les 5 minutes le taux de glucose interstitiel. Le capteur conserve en mémoire toutes les données des 8 dernières heures. Elles sont alors récupérées à chaque scan soit par le lecteur ou le smartphone du patient via une application dédiée. Il s'agit du lecteur le plus utilisé par les patients en France. Il est remboursé depuis 2017 en cas d'insulinothérapie intensifiée par schéma basal bolus avec au moins 3 injections d'insuline par jour ou pompe à insuline. (66)

2) Bénéfice à son utilisation :

Premièrement, l'étude de Polonsky (67) réalisée sur 158 personnes vivants avec un diabète de type 1 a montré une amélioration de la qualité de vie après utilisation d'un système CGM. Elle met aussi en évidence une réduction du stress lié au vécu de la maladie, et diminution de la peur de faire des hypoglycémies. Une autre étude (68) a étudié l'impact en particulier de l'utilisation du freestyle libre sur l'équilibre glycémique. Elle portait sur 1365 patients diabétiques (type 1 et 2). Après un an d'utilisation du système, on note une diminution significative de l'hémoglobine glyquée, une baisse importante du nombre d'hospitalisations liées au diabète de 13.7% à 2.3%, et un nombre d'arrêt de travail diminué passant de 18.5% à 7.7% en une année. De même, une étude (69) en vraie vie portant uniquement sur des patients avec un diabète de type 2 (n= 363) retrouvent des résultats similaires en terme de baisse de l'hémoglobine glyquée d'environ 0.8% (+/-1.1% p<0.0001). Une baisse du nombre d'hospitalisations pour acidocétose est également observée (70) : de 52% dans la population de diabétique de type 1 (n = 33 203) et de 47% dans la population de diabète de type 2 (n = 40 955). Enfin, la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique à l'utilisation du CGM est d'autant plus favorable sur l'amélioration de l'équilibre glycémique (71). Il est montré une

différence sur le taux d'hémoglobine glyquée, et de temps passé dans la cible entre le groupe ayant participé au programme et celui n'ayant pas participé.

3) Rapport des CGM : quelles données apportent-ils ? :

a) Temps passé dans la cible (TIR)/glycémie moyenne : les CGM mesurent en temps réel le taux de glucose interstitiel avec environ une mesure toutes les 5 minutes, permettant d'obtenir des courbes de glucose interstitiel en fonction du temps. A partir de ces données, vont être générés des rapports de glucose nommés AGP (*ambulatory glucose profil*) sur lesquels figurent la glycémie moyenne en générale des 14 jours de port du capteur, le temps passé dans la cible (cible 70-180mg/dl), en dessous de la cible et au-dessus de la cible.

b) HbA1c estimée ou *glucose management indicateur* GMI ou IGG indice de gestion du glucose :

Sur les rapports AGP, une hémoglobine glyquée va être estimée à partir des données de glycémie moyenne et temps passé dans la cible. Nous notons que depuis novembre 2018, le terme d'hémoglobine glyquée n'est plus utilisé, source de confusion pour le praticien et le patient, cette hémoglobine glyquée estimée pouvant être différente de celle mesurée en laboratoire. (72) Nous parlerons alors de GMI *glucose management indicator* ou IGG en français indice de gestion du glucose.

Comment est-il calculé ?

Différentes formules ont été établies. L'équipe de Nathan et coll en 2008 (73) a été pionnière dans l'évaluation de ce marqueur lors de l'étude ADAG. 507 patients diabétiques (268 DT1 et 159 DT2) et 80 patients non diabétiques ont été inclus dans l'étude. Il a été recueilli l'hémoglobine glyquée mesurée en laboratoire à 3 mois, la glycémie moyenne à partir de données de CGM (Medtronic Minimed) sur 48h à 4 reprises au cours des trois mois, et des glycémies capillaires au nombre de 7 par jour au moins trois fois par semaine. Ceci a permis d'établir une équation entre HbA1c et glycémie moyenne : $A1c\% \text{ estimée} = (\text{Moy GCmg/dL} + 46,7)/28,7$ ou $A1c \text{ (mmol/L) estimée} = (\text{Moy GCmmol/L} + 2,59)/1,59$.

Plus récemment, en 2019, l'équipe de Beck (74) a proposé une nouvelle formule pour calculer ce marqueur utilisant des technologies CGM plus récente (Dexcom G4, G5) utilisant les données de 4 autres études regroupant ainsi 545 patients. L'équation retenue est : $GMI (\%) = 3.31 + 0.02392 \times (\text{glycémie moyenne en mg/dl})$. C'est cette équation qui est désormais

utilisée dans les rapports de glucose des CGM. Il est observé qu'une augmentation de 10% du temps passé au-dessus de la cible (soit 2.4heures/jour) augmente l'hémoglobine glyquée de 0.6%.

CGM-derived mean glucose (mg/dL)	GMI (%)*
100	5.7
125	6.3
150	6.9
175	7.5
200	8.1
225	8.7
250	9.3
275	9.9
300	10.5
350	11.7

Figure 17 : calcul du GMI en fonction du taux de glucose moyen (74)

c) Variabilité glycémique :

La variabilité glycémique est un autre paramètre de l'équilibre glycémique qui apparait dans les rapports AGP. Elle suscite un intérêt croissant dans son rôle dans la survenue de complications (75,76) faisant partie intégrante du « triumvirat » du diabète, cible thérapeutique des trois composantes de la dysglycémie de la personne vivant avec un diabète. (76)

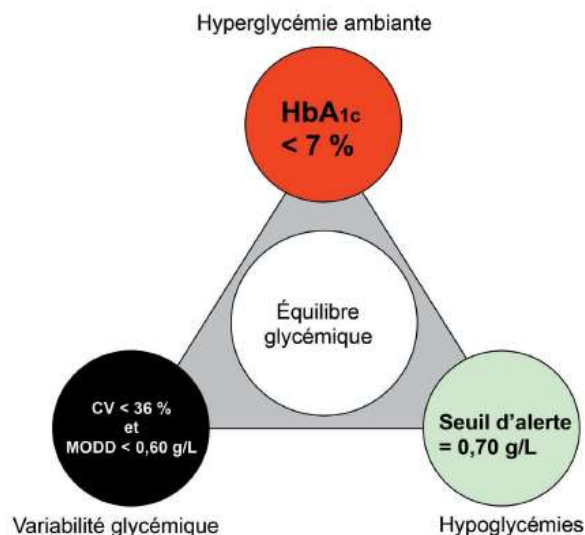


Figure 18 : Seuils et cibles thérapeutiques basés sur le concept du « triumvirat » du glucose hyperglycémie ambiante, variabilité glycémique avec ses deux composantes (variabilité intra-journalière explorée par le %CV, et variabilité inter-journalière explorée par le MODD), seuil d'alerte des hypoglycémies (76)

➤ Comment la mesurer ? :

Il existe de nombreux index de variabilité glycémique (77–79) : déviation standard SD, ADRR, *average daily risk ratio*; CONGA, *continuous overlapping net glycemic action*; HBGI, *High Blood Glucose Index*; LBGI, *Low Blood Glucose Index*; LI, *Lability Index*; MAG, *mean absolute glucose*; MAGE, *mean amplitude of glucose excursions*; MODD, *mean of daily differences*, coefficient de variation CV, *interquartile range* IQR. Des normes de variabilité glycémique ont été établies pour chaque indice, après pose de CGM pendant 72h chez des patients (79,80). La déviation standard dans une population sans diabète (80) est en valeur médiane de 0.75mmol/L avec intervalle interquartile de 0.42mmol/L, et une valeur au 95^{ème} percentile à 1.40mmol/L. Une autre étude (79) montre que la déviation standard s'étend de 0 (-2DS) à 3 mmol/L (+2DS) dans une population sans diabète.

La standardisation des rapports AGP utilise en premier lieu le coefficient de variation comme marqueur de la variabilité glycémique. La déviation standard peut être également disponible en seconde intention. Ces deux marqueurs sont principalement le reflet d'une variabilité intra-journalière (76). Le coefficient de variation a été retenu comme étant le marqueur le plus simple à utiliser par le praticien. (75) Il est obtenu par la formule suivante : DS/moyenne glycémique x 100.

Monnier et coll (81) a étudié le coefficient de variation parmi une population de 379 patients diabétiques répartis en 4 groupes : groupe 1 DT2 traité par règles hygiéno-diététiques ou insulino-sensibilisateur seul, groupe 2a DT2 traité par inhibiteurs de DPP4 ou agoniste des GLP1, groupe 2b traité par sulfonylurée, groupe 3 traité par insuline et groupe 4 DT1. Il est noté que la variabilité glycémique augmente parmi les trois groupes. Par ailleurs, plus la variabilité glycémique augmente, plus le risque d'hypoglycémie est important.

	Type 2 diabetes treated				Type 1 diabetes (group 4)	P value
	Without any insulin secretagogue (group 1)	With a DPP-4 inhibitor plus insulin sensitizers (group 2a)	With a sulfonylurea plus insulin sensitizers (group 2b)	With insulin (group 3)		
No. of subjects	N = 82	N = 28	N = 65	N = 79	N = 122	
Age (years)	63 (56–67)	57 (55–65)	62 (57–69)	64 (59–73)	52 (43–72)	<<0.0001
Men/women (n)	52/30	17/11	49/16	38/41	67/55	
BMI (kg/m ²)	30.2 (27.5–33.6)	29.9 (27.0–33.6)	28.7 (24.3–33.2)	29.6 (25.2–33.3)	24.2 (22.4–27.3)	<<0.0001
Diabetes duration (years)	4 (2–8)	4.5 (1–8)	10.0 (4–17)	18 (11–28)	28 (20–35)	<<0.0001
Diabetes treatment (%)						
Any insulin sensitizer	90.2	100	100	50.6	0	
Any DPP-4 inhibitor	0	100	0	0	0	
Any sulfonylurea	0	0	100	53.2	0	
Type of insulin treatment if any (%)						
Basal regimen				41.8	0	<<0.0001
Basal-bolus regimen				58.2	79.5	
Pump therapy					20.5	
HbA _{1c} (%)	7.1 (6.8–7.7)	6.8 (6.4–7.0)	7.6 (7.1–8.6)	8.6 (8.0–9.2)	8.0 (7.4–8.9)	<<0.0001
HbA _{1c} (mmol/mol)	54 (51–61)	51 (46–53)	60 (54–70)	70 (64–77)	64 (57–74)	
24-h mean glucose concentration (mg/dL)	137 (123–151)	120 (113–131)	139 (125–165)	175 (153–207)	154 (136–198)	<<0.0001
SD of mean glucose value (mg/dL)	25 (19–33)	23 (19–28)	33 (24–43)	47 (36–61)	58 (44–73)	<<0.0001
%CV for glucose	18.1 (15.2–23.9)	18.6 (16.6–22.4)	23.7 (16.8–29.0)	27.8 (21.2–34.4)	37.2 (31.0–42.3)	<<0.0001

Figure 19 : Caractéristiques des patients de l'étude de Monnier et coll (81) Encadré rouge : augmentation de la variabilité glycémique entre les groupes sur la déviation standard et le coefficient de variation

➤ Variabilité glycémique : quelles conséquences physiopathologiques ?

In vitro : L'étude Jones et coll (82) a étudié les effets cellulaires de l'hyperglycémie chronique et la variabilité glycémique. L'expérience a été réalisée sur des cellules rénales humaines de tubule proximal et des fibroblastes de cortex rénal. 3 groupes ont été constitués : 1 groupe de cellules en milieu normo-glycémique (6 mmol/L) pris comme témoin, un groupe en milieu hyperglycémique (25 mmol/L) et un groupe avec milieu glycémique alternatif 6 mmol/L puis 25mmol/L. Les concentrations de TGFbeta1, de PDGF connu pour avoir un rôle dans la synthèse de collagène, et les concentrations d'IGF1 et IGFBP3, jouant un rôle dans la formation de matrice extracellulaire ont été étudiées sur les différents groupes cellulaires. Tous ces marqueurs semblent avoir un rôle dans la physiopathologie de la néphropathie diabétique. Il a été mis en évidence une surproduction significative de collagène dans le groupe milieu glycémique alternatif particulièrement sur les fibroblastes comparativement au groupe normo-glycémique et hyperglycémique. De même, il existe une augmentation de la concentration de TGFbeta1 dans les cellules rénales du tubule proximale dans le groupe milieu hyperglycémique et le groupe en milieu glycémique alternatif. De ce fait, il semble exister un impact physiopathologique important à l'échelle cellulaire de la variabilité glycémique sur la sécrétion de cytokine et la synthèse de collagène, pouvant être plus puissant que l'effet d'une exposition à une hyperglycémie chronique.

In vivo : La variabilité glycémique semble être un puissant pourvoyeur de stress oxydatif. L'étude de Monnier et coll (83,84) a étudié la corrélation entre la production de stress oxydatif et la niveau de variabilité glycémique. La production de stress oxydatif est reflétée par

la mesure de l'excrétion urinaire de 8-iso prostaglandin F2alpha (8-iso PGF2alpha), reconnue comme un marqueur fiable de stress oxydatif. La variabilité glycémique a été estimée à l'aide du marqueur MAGE (*mean amplitude of glycemic excursion*). La population d'étude était un groupe de 21 patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux ou par modification du mode de vie. Il a été utilisé un CGM (*continue glucose measurement*) posé pendant 3 jours pour estimer la variabilité glycémique. Il semble exister une bonne corrélation entre l'excrétion urinaire de 8-iso PGF2 alpha et le niveau du MAGE ($r = 0.86, p < 0.001$), corrélation qui n'est par ailleurs pas retrouvée avec l'hémoglobine glyquée, glycémie à jeun ou la glycémie moyenne quotidienne. Il n'existe pas non plus de corrélation avec des variables non glycémiques telles que le niveau de HDLc, LDLc, triglycérides. Ainsi, l'étude de la variabilité glycémique par le MAGE semble être un meilleur reflet de la production de stress oxydatif en lien avec l'hyperglycémie.

➤ Quel lien entre variabilité glycémique et complications micro et macro-vasculaire ?

De nombreuses études commencent à démontrer le lien entre variabilité glycémique importante et risque de complications microvasculaires et macro-vasculaires.

Concernant le risque cardio-vasculaire : l'équipe de Cardoso et coll (85) a étudié le lien entre variabilité glycémique et risque d'évènement cardio-vasculaire (MACE) chez 654 patients diabétiques avec un suivi médian de 9.3ans. Ici, la variabilité glycémique a été évaluée par le coefficient de variation, la déviation standard des HbA1c et de la glycémie à jeun mesurée au moins trois fois par an sur les données des deux premières années. La population d'étude a été divisée en trois sous-groupes en fonction de leur variabilité glycémique. Il semble que plus la variabilité glycémique est importante, plus le risque d'évènement cardio-vasculaire (MACE) est important. (Figure 20)

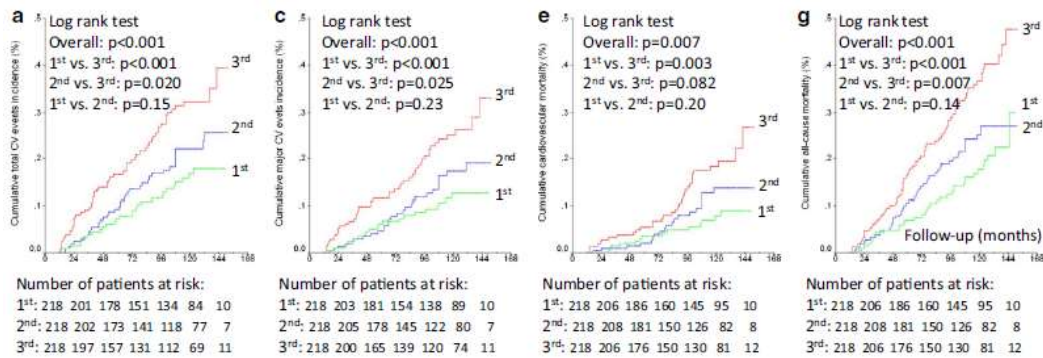


Figure 20 : courbe de Kaplan et Meyer sur le risque cumulé a) d'évènement cardio-vasculaire totale, b) évènement cardio-vasculaire majeure (MACE), c) mortalité cardio-vasculaire d) mortalité toute cause en fonction de la variabilité glycémique de la glycémie à jeun. (85)

Concernant la présence de rétinopathie : l'étude de Lu et coll (86) a étudié le lien entre variabilité glycémique évaluée à partir de CGM pendant 72h et rétinopathie diabétique. 3 262 patients diabétiques de type 2 ont été recrutés. Parmi le groupe rétinopathie proliférante en cours de traitement, les marqueurs de variabilité glycémique (MAGE, CV, et SD) sont plus importants (p trend < 0.001). Ceci est également retrouvé dans l'étude de Cardoso et coll (85).

Concernant la neuropathie : l'étude de Xu et coll a inclus 90 patients diabétiques : 45 patients sans neuropathie et 45 avec neuropathie. La variabilité glycémique a été évaluée via les données de CGM pendant 72h à travers différents paramètres notamment le MAGE. Il semble qu'une valeur de MAGE élevée soit associée à la présence de neuropathie avec un *odds ratio* à 2.05 (IC 1.36-3.09) (p < 0.001).

Concernant la néphropathie : l'étude Cardoso et coll a également montré un lien entre variabilité glycémique de la glycémie à jeun et détérioration de la fonction rénale/incidence de la micro-albuminurie.

d) Hypoglycémies :

La mesure du glucose en continue va permettre également d'avoir des données sur la présence d'hypoglycémie d'autant plus qu'elles seront asymptomatiques. Il est d'ailleurs montré que la population de patients diabétiques et en insuffisance rénale chronique est plus à risque de faire des hypoglycémies. (87) A noter que la présence d'hypoglycémies est d'autant plus importante que la variabilité glycémique l'est. (81,88)

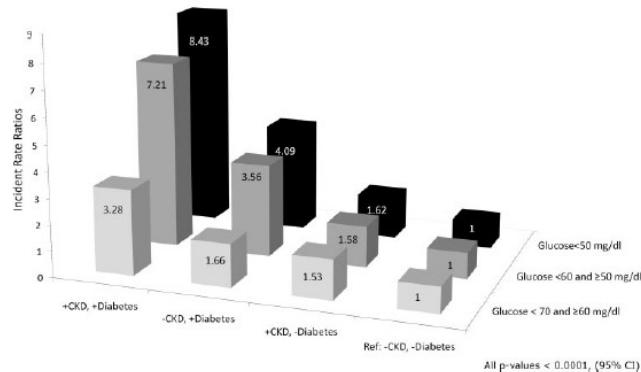


Figure 21 : risque d'hypoglycémie en fonction de la présence ou non d'une insuffisance rénale chronique et d'un diabète (87)

4) Recommandation concernant les cibles des paramètres

Face à la généralisation de l'utilisation de ces outils, de nouvelles recommandations adaptées par l'ADA (89) ont été émises en lien avec les données apportées par la mesure continue du glucose. Il a été défini des cibles de temps passé dans la cible (TIR), de temps passé en dessous de la cible, et de temps passé au-dessus de la cible. (90) en fonction du profil des patients. La cible standardisée est de 70-180mg/dl. Pour notre population d'étude de patients diabétiques dialysés, considérés à haut risque cardio-vasculaire, l'objectif sera d'atteindre un pourcentage de temps passé dans la cible supérieur ou égale à 50%, un temps passé en dessous de 70mg/dl inférieur à 1%.

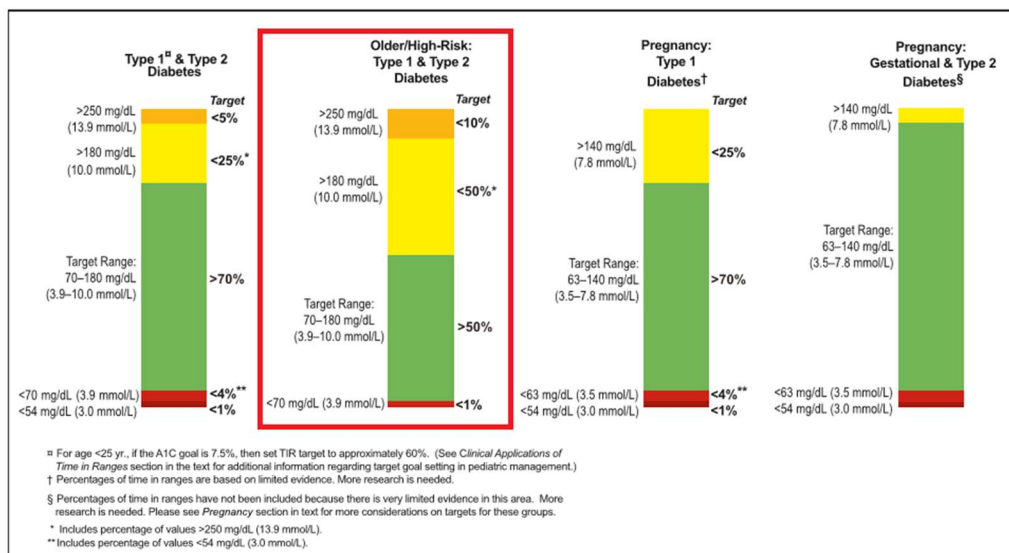


Figure 22 : Objectif glycémique en lien avec les données du CGM fonction des phénotypes cliniques de patients(90)

Des objectifs de variabilité glycémique ont également été définis basés sur le coefficient de variation qui devra être inférieur à 36%.

5) Quelle utilisation dans une population avec insuffisance rénale chronique terminale ? :

Comme exposé précédemment, l'hémoglobine glyquée peut être prise en défaut dans l'insuffisance rénale chronique particulièrement terminale du fait de nombreux facteurs de variation. C'est pourquoi, Claude Collette et Louis Monnier (91) proposent d'intégrer dans l'évaluation de l'équilibre glycémique l'apport des nouvelles technologies que sont les CGM. Ils font l'hypothèse que le GMI (*glucose management indicator*) sera un meilleur reflet de l'exposition chronique au glucose que l'hémoglobine glyquée dans le cas où la durée de vie des globules rouges sera réduite. (Figure 13)

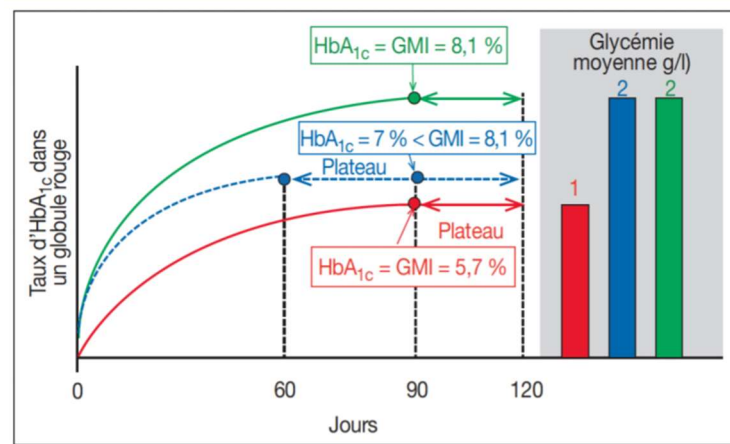


Figure 23 : Cinétique de l'HbA dans un globule rouge. (91)

- Courbe rouge d'une personne non diabétique exposée à une glycémie moyenne égale à 1 g/l. La durée de vie du globule rouge est de 120 jours. Le plateau d'HbA est atteint au bout de 3 mois avec une d'HbA mesurée = 5,7 %. Dans ce cas, le GMI calculé à partir de la glycémie moyenne est également à 5,7 %
- Courbe verte d'une personne diabétique exposée à une glycémie moyenne égale à 2 g/l. La durée de vie du globule rouge est de 120 jours. Le plateau d'HbA est atteint au bout de 3 mois avec une d'HbA mesurée à 8,1 %. Dans ce cas, le GMI calculé à partir de la glycémie moyenne est également à 8,1 %
- Courbe bleue d'une 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'HbA est atteint au bout de 2 mois avec une d'HbA mesurée à 7 %. Dans ce cas, le GMI calculé à partir de la glycémie moyenne est à 8,1 %

En hémodialyse :

Plusieurs études ont donc étudié l'utilisation du CGM en pratique chez des patients dialysés et non dialysés pour comparer leur performance avec d'autres paramètres d'évaluation de la glycémie.

C'est le cas de l'étude de Riveline et coll (92). Un CGM a été posé pendant 4 jours dans un groupe de 19 patients diabétiques de type 2 hémodialysés, ainsi que dans un groupe de 39 patients diabétique de type 2 sans néphropathie. La glycémie moyenne obtenue par CGM a été comparée à la moyenne des glycémies obtenues par glycémie capillaire (634 points). Il existe une corrélation entre ces deux paramètres que ce soit dans le groupe hémodialysé ou sans néphropathie. Comme cela pouvait être attendu, il n'y a pas de corrélation entre glycémie moyenne obtenue au CGM et HbA1c dans le groupe dialysé, de même pour la fructosamine.

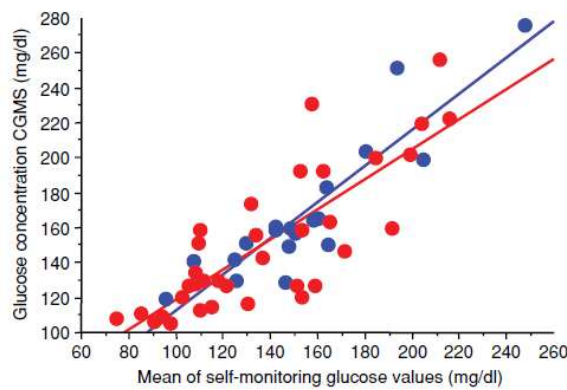


Figure 24 : Corrélation entre les glycémies moyennes obtenues par CGM et le glucomètre, chez les patient DT2 HD (cercle bleu: $r=0,90$; $p<0.0001$) et les DT2 non HD (cercle rouge: $r=0,81$; $p<0.0001$) (92)

Des résultats similaires sont observés dans l'étude de Divani et al (63), un CGM a été posé pendant 7 jours chez des 37 patients diabétiques hémodialysés. Comme dans l'étude précédente, il existe une bonne corrélation entre glycémies obtenues par CGM et glycémies obtenues par méthode capillaire (1169 points). De même, une corrélation est observée entre glycémie moyenne par CGM et albumine glyquée. Il n'existe pas de corrélation avec l'HbA1c rappelant qu'elle n'est pas un bon marqueur d'évaluation de l'équilibre glycémique.

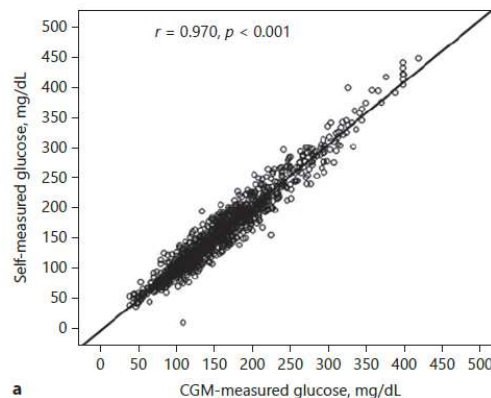


Figure 25 : corrélation entre glycémie obtenue par CGM et glycémie capillaire (63)

L'utilisation des CGM permet également d'avoir un profil glycémique détaillé sur les jours avec et sans dialyse. L'étude de Kazempour et coll (93) a étudié les profils glycémiques de 19 patients diabétiques dialysés grâce à la pose de CGM pendant 48h. La glycémie moyenne diffère entre les jours avec ou sans dialyse significativement plus basse (5.932mmol/L jours sans dialyse, versus 4.694mmol/L jour de dialyse, $p < 0.022$). Ce même constat est retrouvé dans l'étude de Klimm et coll (94) dans laquelle un CGM a été posé pendant 48 heures chez des patients diabétiques de type 2 dialysés (N =20) et patients non diabétiques dialysés. La glycémie moyenne obtenue par CGM est moindre les jours de dialyse (143mg/dl versus 148.5 les jours sans dialyse $p < 0.04$). Il a été observé un nombre plus important d'épisode d'hypoglycémies lors de la 2^{ème} phase de dialyse. La glycémie moyenne est par conséquent plus basse en 2^{ème} partie de dialyse (105mg/dl versus 132mg/dl).

Les CGM vont permettre également de mettre en évidence des hypoglycémies non symptomatiques. Comme c'est le cas dans l'étude de Kazempour et coll (93) dans laquelle 4 patients sur 17 ont eu un enregistrement pendant > 30min d'une mesure de glucose < 2.5mmol/L survenant dans les 24heures suivant la dialyse et 10 d'entre eux enregistraient leur plus bas taux de glucose dans les 12 heures suivant le début de la dialyse.

D'autres travaux se sont intéressés au bénéfice de l'utilisation des CGM sur l'équilibre glycémique. L'équipe de Kénépian et coll (95) a évalué les paramètres glycémiques (HbA1c) et ceux obtenus par CGM (temps passé dans la cible, en dessous de la cible, au-dessus de la cible) à l'inclusion puis après 3 mois d'utilisation du CGM chez 28 patients diabétiques type 2 et dialysés. A 3 mois, on observe une diminution de l'hémoglobine glyquée 7.6% versus 8.4% ($p < 0.01$). Concernant les paramètres du CGM : la glycémie moyenne est de 8.9mmol/L versus 9.9mmol/L ($p < 0.05$), le temps passé au-dessus de 10mmol/L est également abaissé 30.1% contre 41.6% ($p < 0.05$). Le temps passé en dessous de 3.3mmol/L n'est pas statistiquement différent.

	Baseline	3 months	p-value
Number of glucose readings per CGM	279 ± 41	277 ± 38	ns
Mean glucose value (mmol/L)	9.9 ± 1.9	8.9 ± 2.1	< 0.05
wCV (%)	33.0 ± 7.7	34 ± 9.8	ns
MAGE (mmol/L)	5.7 ± 2.2	5.6 ± 2	ns
Frequency of glucose values < 3.3 mmol/L (%)	0.9 ± 1.8	4.3 ± 13.5	ns
Frequency of glucose values > 10 mmol/L (%)	41.6 ± 20	30.1 ± 22.4	< 0.05

CGM = continuous glucose monitoring; wCV = within-subjects coefficient of variation; MAGE = mean amplitude of glycemic excursion; ns = not significant.

Figure 26 : données du CGM au début de l'étude et à 3mois de l'utilisation du CGM (95)

L'étude DIALYDIAB avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation d'un CGM sur l'adaptation thérapeutique effectuée par un diabétologue. 15 patients diabétiques et dialysés ont été inclus dans l'étude. Le *design* de l'étude est résumé dans la figure 17.

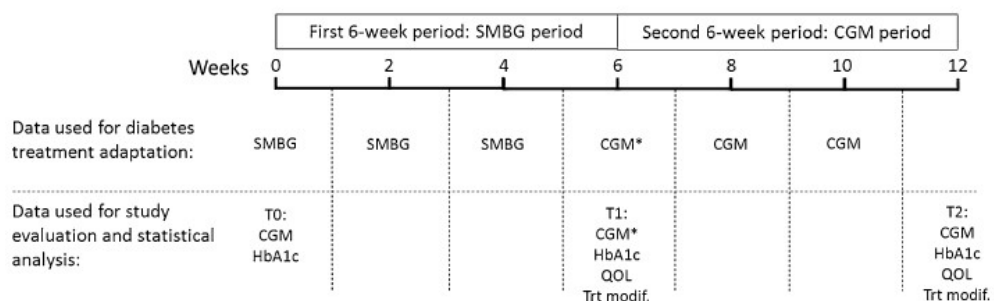


Figure 27 : Design de l'étude DIALYDIAB. SMBG : *self monitoring blood glucose* QOL *quality of life* CGM *glucose continue monitoring*, Trt modif : modification thérapeutique

La glycémie moyenne obtenue par CGM est plus basse à T2 comparativement à T0 (pas de différence entre T0 et T1) 8.3mmol/L contre 7.7mmol/L $p < 0.05$. Le temps passé au-dessus de 10mmol/L décroît entre T0 et T2 passant de 0.9mmol/L/jour contre 0.4mmol/L/jour. Il n'y a cependant pas d'augmentation du temps passé en dessous de 3.3mmol/L. De plus, l'adaptation thérapeutique a été plus importante à la fin de la deuxième période. Ainsi, le CGM apportant plus d'information au diabétologue, il permet une meilleure adaptation thérapeutique induisant un meilleur équilibre glycémique.

Concernant la variabilité glycémique en hémodialyse :

L'équipe de Jin et coll a observé parmi 36 patients diabétiques de type 2 hémodialysés et 10 patients non diabétiques hémodialysés, une variabilité glycémique évaluée par la SD et MAGE plus importante dans le groupe de patients diabétiques. Au sein de ce même groupe, il est noté une plus grande variabilité glycémique les jours de dialyse (SD à 2.97mmol/L) que les jours sans dialyse (SD à 2.31mmol/L) ($p < 0.05$).

L'étude de Shi et coll a étudié le lien entre mortalité toute cause et variabilité glycémique évalué par le coefficient de variation obtenue par CGM dans une population de 1240 patients avec un suivi médian de 2.4ans. Il existe un surrisque de mortalité en analyse multivariée au-delà d'un CV > 52 % comparativement à un CV < 31% HR 1.887 (IC 1.4-2.5) $p < 0.001$.

Concernant la 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 (96). 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 (97)

L'étude de Marshall et coll (96) a étudié la fiabilité de l'utilisation de CGM chez 8 patients diabétiques en dialyse péritonéale pendant 72 heures. Il existe une corrélation entre les mesures de glucose obtenues par CGM et les mesures de glycémies capillaires ($r = 0.82$). De plus, la solution avec la moindre concentration en glucose semble être associée à un taux moyen de glucose plus faible et un coefficient de variation plus faible également (différence statistiquement significative entre les deux autres solutions $p < 0.02$).

3. EVALUATION DES PROFILS GLYCEMIQUES DE PATIENTS DIABETIQUES DIALYSES. ETUDE PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE.

Cette étude fait suite à une première phase d'inclusion au CHU Lapeyronie à Montpellier et au CH de Sète dans le cadre de la thèse d'exercice de Manon Guillot de février 2020 à juin 2020. La deuxième phase d'inclusion de janvier 2021 à avril 2021 s'est déroulée dans le centre Néphrocare de la clinique du parc de Castelnau le Lez, dans le service de diabétologie du CHU Lapeyronie à Montpellier, ainsi que dans le centre de dialyse du CHU Lapeyronie de Montpellier après adaptation des critères d'exclusion dans un 2^{ème} temps.

I. Objectif de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle d'évaluation des profils glycémiques de patients diabétiques dialysés. L'objectif principale est de comparer l'hémoglobine glyquée mesurée et le GMI ou IGG indicateur de gestion de la glycémie. L'objectif secondaire est d'évaluer le profil glycémique de la population d'étude à travers différents paramètres mesurés par le Freestyle libre ou libre pro : temps passé 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), taux de glucose moyen, évènements hypoglycémiques (nombre et durée moyenne des hypoglycémies) et le nombre moyens de scans, ainsi que la différence entre HbA1c mesurée moyenne et GMI moyen.

II. Matériel et méthodes :

1) Population étudiée :

Tous les patients âgés de plus de 18 ans, vivant avec un diabète qu'il soit de type 1 ou 2, en hémodialyse dans les centres Néphrocare de Castelnau le Lez, dans le centre de dialyse du CHU Lapeyronie de Montpellier ou du CH de Sète ainsi que ceux hospitalisés dans le service de diabétologie du CHU Lapeyronie à Montpellier étaient invités à participer à l'étude. Les critères d'inclusions étaient : hémodialyse trois fois par semaine depuis au moins trois mois, traitement par ADO et/ou insulinothérapie (basal seul, schéma basal-bolus ou insuline rapide de rattrapage). Les patients sous modification du mode de vie seule sans traitement médicamenteux n'étaient pas inclus dans l'étude. Les critères initiaux d'exclusion : hémoglobine inférieure à 9g/dl, antécédent d'hospitalisation dans les trois derniers mois ont été retirés dans la deuxième phase de l'étude. Ainsi, les critères d'exclusion restants sont : antécédent de transfusion dans les trois derniers mois, incapacité à comprendre le protocole et

à fournir un consentement écrit éclairé. Pendant cette période, les participants ont reçu l'instruction de maintenir leurs activités habituelles et leurs habitudes alimentaires.

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)

2) Les CGM :

Si le patient avait pour traitement habituel au moins 3 injections d'insuline par jour, la récupération des données s'est effectuée par le capteur et le lecteur freestyle libre. Si le patient ne portait pas habituellement ce capteur, et qu'il était éligible à son remboursement, une prescription initiale de capteur freestyle libre était réalisée. Si le patient le portait déjà, le lecteur était emprunté pour récupérer les données des 14 derniers jours.

Si le patient n'était pas éligible au Freestyle libre, il lui était proposé la pose d'un freestyle libre pro pendant 14 jours.

Concernant le freestyle libre, il s'agit d'un capteur de mesure de glucose interstitiel. Il réalise des mesures toutes les 5 minutes. Ce taux est accessible par le patient à tout moment par un scan grâce au lecteur ou via une application sur smartphone. A chaque scan, les données des 8 dernières heures sont récupérées. Le lecteur garde lui en mémoire les données des 90 derniers jours.

Concernant le freestyle libre pro, il permet une mesure du glucose interstitiel toutes les 15 minutes pendant 14 jours. Cette mesure est réalisée en aveugle et n'est pas accessible par le patient. 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. Le capteur va donc garder en mémoire 14 jours de taux de glucose interstitiel qui seront récupérés à la fin de la validité du capteur à J+14. De ce fait, les patients poursuivaient leur contrôle glycémique avec leur lecteur habituel.

Aucun de ces lecteurs ne nécessite de calibration par glycémie capillaire.

Les données des lecteurs au bout de 14 jours étaient téléchargées via le logiciel Freestyle Libre view. Des rapports AGP étaient générés avec les profils glycémiques des patients et leurs paramètres : glycémie moyenne, temps passé au-dessus de la cible, dans la cible, en dessous de la cible, nombre d'hypoglycémie, GMI ou IGG indicateur de gestion du glucose, coefficient de variation, dérivation standard, nombre de scans réalisés par jour.

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) Mesure de l'HbA1c et hémoglobine :

La mesure de l'hémoglobine glyquée était réalisée lors du retrait du capteur freestyle libre pro soit à J+14 ou lors de la récupération des données lorsque le patient utilise un capteur freestyle libre. 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.

La mesure de l'hémoglobine par méthode colorimétrique (sur un analyseur Pentra DX 120 ou Pentra 60 ES) était réalisée de manière concomitante à l'hémoglobine glyquée.

4) Données recueillies :

Les caractéristiques de la population d'étude ont été récupérées sur les logiciels respectifs des centres dans lesquels les patients étaient pris en charge : âge, sexe, taille, poids, IMC, type de diabète, durée de diabète, complications présentes du diabète, cause de la néphropathie, durée de l'hémodialyse, type et dose d'antidiabétique, dose d'insuline, dose d'EPO et de fer injectable. Concernant les complications, les comptes rendus des spécialistes correspondants ou des examens complémentaires étaient étudiés pour affirmer le statut de chaque complication : compte rendu ophtalmologique, compte rendu cardiologique avec échographie transthoracique ou scintigraphie myocardique, écho-doppler des membres inférieurs, et test au mono-filament.

5) Analyses statistiques :

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 bénéficiés 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 donnés pour les variables quantitatives ; les nombres et pourcentages pour les variables qualitatives à partir d'une population de 48 patients. L'IMC était calculé à partir de la taille et du poids par la formule poids (kg) divisé par la taille au carré (m²). 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 le GMI 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.

III. Résultats :

1) Caractéristiques de la population :

48 patients ont été inclus, 41 était porteurs d'un diabète de type 2 et 7 patients était diagnostiqués avec un diabète de type 1. L'âge moyen à l'inclusion était de 75.41 ans dans le groupe diabète de type 2 et 54.14 ans dans le groupe diabète de type 1. Sur la population entière, le ratio homme/femme était respectivement de 60% et 40%. La durée moyenne d'évolution du diabète est de 24.9 ans dans le groupe diabète de type 2 et 27.9 ans dans le groupe diabète de type 1 sans différence significative entre les deux groupes. Parmi la population de diabète de type 2, 68% avaient pour traitement un schéma basal bolus, 9% d'entre eux avaient une insuline lente, et 29% étaient traités par Repaglinide. Les doses moyennes d'insulines rapides étaient de 20UI/jour dans le groupe diabète de type 2 et 20.73UI dans le groupe diabète de type 1. Les doses moyennes d'insuline lente étaient de 18.93UI/jour dans le groupe diabète de type 2 et 14.14UI/jour dans le groupe diabète de type 1. Seulement 3 avaient un schéma mixte par insuline lente et Repaglinide.

En population entière, l'hémoglobine glyquée moyenne est de 7.58%, 7.38% dans le groupe diabète de type 2 et 8.76% dans le groupe diabète de type 1

Concernant les complications du diabète, en populations entière, 56% des patients présentaient une neuropathie diabétique, 55% avaient une rétinopathie diabétique. A noter, que tous les patients vivants avec un diabète de type 1 étaient atteints de rétinopathie diabétique.

39% des patients présentent une cardiopathie ischémique, et 64% une artériopathie des membres inférieurs.

Concernant les causes de néphropathie diabétique :

- Dans le groupe diabète de type 1, la cause de néphropathie est diabétique chez tous les patients.
- Dans le groupe diabète de type 2, 56% des patients présentant une néphropathie de cause mixte, principalement diabétique et hypertensive. Dans 31% des cas, il s'agissait d'une cause diabétique. 5 patients avaient une autre cause de néphropathie : hyper-oxalurie, néphropathie à IgA, embolies de cholestérol, ou dans un contexte de syndrome cardio-rénal.

La durée moyenne depuis l'initiation du traitement de suppléance par hémodialyse est de 37.8 mois dans le groupe diabète de type 2 et 57 mois dans le groupe diabète de type 1.

Concernant le traitement de suppléance de l'anémie,

- 90% des patients sont traités par EPO avec utilisation de différents produits (Aranesp, Binocrit, Neorecormon, Eprex) avec une dose de moyenne de 5857 UI/semaine dans le groupe diabète de type 2 et 3867 UI/semaine dans le groupe diabète de type 1.
- Le traitement par Fer intraveineux est utilisé chez 73% des patients à la dose moyenne de 79.88mg/semaine dans le groupe diabète de type 2 et 28.57mg/semaine dans le groupe diabète de type 1.
- L'objectif d'hémoglobine est atteint en moyenne pour tous les patients avec une hémoglobine moyenne de 10.91g/dl dans le groupe diabète de type 2 et 11.44g/dl dans le groupe diabète de type 1. Pour rappel, l'objectif des patients d'hémoglobine en dialyse doit être compris entre 10 et 12g/dl.

Variables	Patients diabétiques dialysés de type 2 (n=24)	Patients diabétiques dialysés de type 1 (n=7)	P value
Age, années	75.41 ± 7.74	54.14 ± 16.48	0,0016
Sexe (F/H)	18/23	1/6	0,288
Durée du diabète, années	24.88 ± 10.15	27.86 ± 8.88	0,3714
Complications du diabète			
Neuropathie, n(%)	21 (51%)	6 (85%)	0,198
Rétinopathie, n(%)	19 (46%)	7 (100%)	0,026
Cardiopathie, n(%)	16 (39%)	3 (42%)	1
AOMI, n(%)	26 (63%)	5 (71%)	1
Traitement			
Insuline lente, n(%)	32 (78%)	7 (100%)	
Dose, UI/jour	18.93 ± 16.02	14.14 ± 12.36	
Insuline rapide, n(%)	28(68%)	7 (100%)	
Dose, UI/jour	20.73 ± 28.07	20 ± 12.66	
Novonorm, n(%)	12 (29%)	0 (0%)	
Dose, mg/jour	3,6 +/-2,83	0(0%)	
HbA1C mesurée, %	7.38 ± 1.05	8.76 ± 1.31	0,0119
< 7%, n(%)	14(34%)	1(15%)	
7%-8%, n(%)	14(34%)	0(0%)	
>8%, n(%)	13(31%)	6(85%)	
Hb, g/dL	10.91 ± 1.89	11.44 ± 1.53	0,4921
< 10g/dL, n(%)	6(14%)	2 (28%)	
10-12g/dL, n(%)	24(58%)	3(42%)	
> 12g/dL, n(%)	11 (27%)	2(28%)	
EPO, n(%)	37 (90%)	6 (85%)	0,203
Dose moyenne totale EPO UI/sem	6761UI +/- 3020	6750UI +/-1750	
Binocrine, n, UI/sem	16, 7250UI	0	
Neorecormon, n, UI/sem	17, 6941UI	4, 6750UI	
Eprex, n, UI/sem	1, 6000UI	0	
Aranesp, n, µg/sem	3, 46µg	2, 35µg	
Venofer, n(%)	31(75%)	4(57%)	0,578
Dose, mg/sem	79.88 ± 58.42	28.57 ± 36.6	0,028
Cause néphropathie			
Diabétique, n(%)	13(31%)	7 (100%)	
Mixte, n(%)	23(56%)	0 (0%)	
Autre, n(%)	5(12%)	0 (0%)	
Durée de la dialyse, en mois	37.76 ± 34.51	57 ± 56.09	0,3064
Poids, kg	76.85 ± 14.91	62.43 ± 15.91	0,0194
Taille, cm	1.65 ± 0.09	1.72 ± 0.05	
IMC, kg/m ²	28.11 ± 4.86	20.93 ± 4.89	0,0033

Tableau 3 : caractéristiques de la population d'étude

2) Profil glycémique :

Les données du Freestyle Libre et Freestyle Libre Pro sont recueillies sur 14 jours.

- **L'utilisation du capteur :** Le nombre de scans moyens par jour n'est pas différent entre les deux groupes avec 6.31scans/jour dans le groupe diabète de type 2 et 7.71scans/jour dans le groupe diabète de type 1. Ainsi, le pourcentage de données capturées est de 85.86% dans le groupe diabète de type 2 et 89.14% dans le groupe diabète de type 1.
- **L'équilibre glycémique :** La glycémie moyenne est de 165.51mg/dl dans le groupe diabète de type 2 et de 220mg/dl dans le groupe diabète de type 1 représentant une différence statistiquement différente ($p = 0.0173$). Le temps passé dans la cible (cible 70-180mg/dl) est par conséquent également statistiquement différent ($p = 0.0124$). Dans le groupe diabète de type 2, le temps passé dans la cible est de 61.05% répondant ainsi aux objectifs (90). A l'inverse, le groupe diabète de type 1 à un pourcentage de temps passé dans la cible de 37.43% insuffisant selon les recommandations internationales. (90) Allant de paire avec ces derniers résultats, le temps passé au-dessus de la cible est de 34.22% dans le groupe diabète de type 2 et 50.16% dans le groupe diabète de type 1. Le GMI, *glucose management indicator*, un des indicateurs d'équilibre glycémique est de 7.27% dans le groupe diabète de type 2 et 8.59% dans le groupe diabète de type 1.
- **Les hypoglycémies :** Le pourcentage de temps passé en dessous de la cible ($<70\text{mg/dl}$) est statistiquement plus important dans le groupe diabète de type 1 que dans le groupe diabète de type 2 (8.86% versus 4.61%, $p = 0.0055$). Le nombre d'hypoglycémie est ainsi en moyenne de 11 dans le groupe diabète de type 1 versus 6.15 dans le groupe sur diabète de type 2. La durée moyenne des épisodes d'hypoglycémie est également plus longue 157.57 minutes dans le groupe diabète de type 1 versus diabète de type 2. Ainsi, une probabilité élevée de glucose bas est retrouvé chez tous les patients diabétiques de type 1 (7/7).
- **Variabilité glycémique :** Le coefficient de variation, un des indicateurs de variabilité glycémique intra-journalière, est statistiquement bien plus important dans le groupe diabète de type 1 (CV de 50.16% versus CV de 34.24% dans le groupe diabète de type 2). Les autres marqueurs de variabilité glycémique sont concordants : la déviation standard qui est le reflet de la variabilité inter-journalière est de 106.83 dans le groupe diabète de type 1 et 55.58 dans le groupe diabète de type 2. ($p = 0.0011$).

Variables	Patients diabétiques de type 2 (n=41)	Patients diabétiques de type 1 (n=7)	P VALUE
Utilisation du capteur			
Scans, n/jour	6,31 ± 4,1 [3-8]	7,71 +/- 2,98 [5-10]	0,1557
Données capturées, %	85,86 ± 13,74 [80,5-95,5]	89,14 +/- 4,3 [87-91,5]	0,973
Taux de glucose moyen, mg/dL	165,51 ± 44,63 [135-193]	220,43 +/-56,58 [191-246]	0,0173
Temps dans les cibles, en %, écart -type, IQR			
Glycémie dans la cible = TIR (70-180mg/dL) %	61.05 ± 21.24 [45;76]	37.43 ± 16.72 [27;45.5]	0,0124
Objectif > 50% TIR, n(%)	29 (70%)	2 (28%)	
Glycémie sous la cible = TBR (<70mg/dL)	4.61 ± 7.99 [0;5]	8.86 ± 4.22 [5;11]	0,0055
Objectif <1% TBR, n(%)	18 (43,9%)	0 (0%)	
Glycémie au-dessus de la cible = TAR (>180mg/dL)	34.22 ± 23.68 [14;50]	53.86 ± 17.43 [48;63]	0,0354
Objectif <50% TAR, n(%)	31 (75%)	2 (28%)	
Glycémie au-dessus du seuil d'hyperglycémie (>250mg/dL)	12.46 ± 15.35 [1;16]	35.86 ± 24.15 [20;54]	0,0103
Objectif < 10% du temps, n(%)	26 (63%)	2 (28%)	
Episodes hypoglycémiques			
nombre d'hypoglycémie/patient/14 jours (+/- écart type, IQR)	6.15 ± 7.21 [1 ;8]	11 ± 4.28 [10.5;12.5]	0,0212
nombre de patients n, (%)	36 (87,8%)	5 (71%)	
Durée moyenne, en min (+/- écart type, IQR)	105.2 ± 83.65 [67;142]	157.57 ± 58.57 [106.5;187.5]	0,0405
Coefficient de variation	34.24 ± 6.99 [30;38.2]	50.16 ± 8.45 [43.45;55.45]	3 e -04
Déviati on standard	55.58 ± 22.92 [43.72;59.38]	106.83 ± 35.06 [85.6;137.45]	0,0011
GMI, %	7.27 ± 0.86 [6.5;8]	8.59 ± 1.36 [7.9;9.2]	0,0294
GMI, mmol/mol	55.85 ± 9.37 [55;70.2]	70.4 ± 14.74 [63;77]	0,013

Tableau 4 : données des caractéristiques des CGM (freestyle libre et freestyle libre pro)

3) Différence de profil glycémique entre les jours avec dialyse et sans dialyse :

La glycémie moyenne les jours de dialyse est statistiquement plus basse de 15.26 points soit 165.54mg/dl, la glycémie moyenne sur la population entière étant de 180.8mg/dl les jours sans dialyse. Cependant, la différence du nombre d'hypoglycémies les jours de dialyse n'est pas statistiquement différente entre les jours avec dialyse et sans dialyse. Il s'est produit 117

événements hypoglycémies les jours sans dialyse et 96 événements hypoglycémies les jours de dialyse ($p=0.42$).

	<i>Jour de dialyse</i>	<i>Jour sans dialyse</i>	<i>P-value</i>
<i>Taux de glucose moyen (en mg/dL)</i>	165.54 ± 2.92	180.8 ± 7.14	$p < 10^{-16}$
<i>Hypoglycémies (n)</i>	96	117	$p = 0,42$

Tableau 5 : taux moyen de glycose et hypoglycémie les jours de dialyse et les jours sans dialyse.

4) Corrélation entre HbA1c mesurée et GMI :

L'étude de la corrélation entre HbA1c et GMI par la courbe de régression linéaire met une évidence que cette corrélation est modérée ($r = 0.6653$, $p\text{-value}: 1.755e-12$). Le nombre de valeurs contenues entre les deux courbes bleues de prédiction est faible. 28 valeurs d'HbA1c mesurées sont sous estimées comparativement au GMI, et 19 valeurs d'HbA1c sont surestimées. La formule de régression est de : $GMI \text{ en } \% = 1.0983 + 0.8413 * Hba1c \text{ en } \%$.

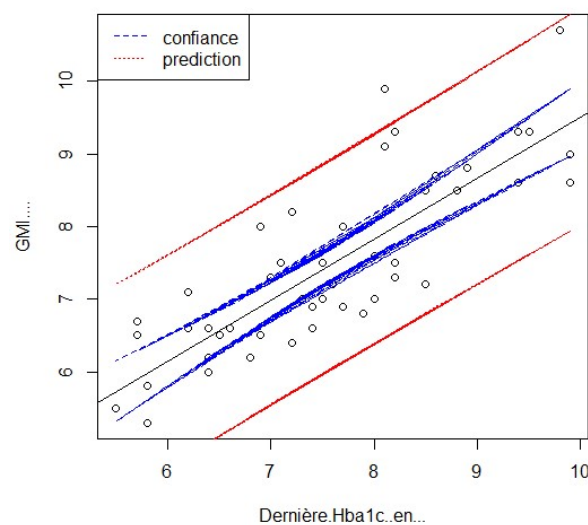


Figure 28 : corrélation entre HbA1c et GMI

L'hémoglobine glyquée moyenne sur la population entière est de 7.58%, tandis que le GMI moyen sur la population entière est de 7.46 %.

De plus, il apparaissait pertinent d'essayer d'établir une formule de GMI dans cette population de patients en hémodialyse. En effet, la formule de GMI utilisée au sein du Logiciel Libre Link a été établie sur une population de patients diabétiques non dialysés (74). La formule retrouvée dans la population d'étude est donc $GMI = 3.28 + 0.0241 * \text{Glycémie moyenne}$

(Adjusted R-squared : 0.9991, $p < 2.2e-16$). Celle proposée par l'équipe de Beck en 2019 (74) est : $GMI = 3.31 + 0.02393 * \text{Glycémie moyenne}$.

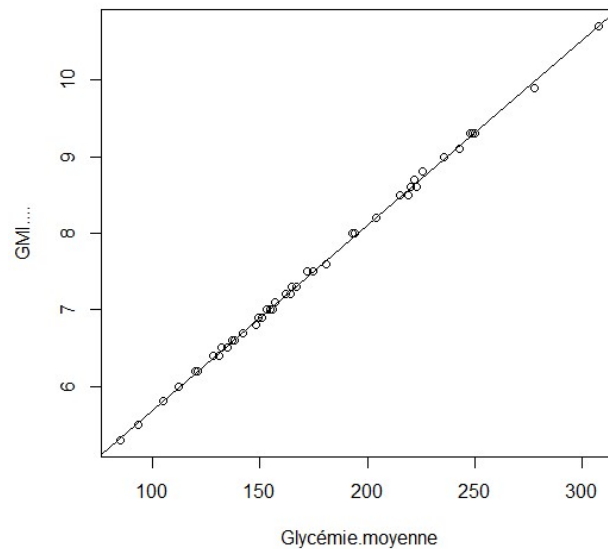


Figure 29 : relation entre glycémie moyenne et GMI.

IV. Discussion :

1) Corrélation entre GMI et hémoglobine glyquée :

L'objectif principal de l'étude était de comparer et d'étudier la corrélation entre l'HbA1c mesurée et le GMI obtenu par un CGM dans une population de patients diabétiques en hémodialyse. Nous avons donc mis en évidence que la corrélation entre HbA1c et GMI est modérée avec un coefficient de corrélation à $r = 0.66$. Sur la population entière, la moyenne du GMI et de l'HbA1c n'est pas différente étant respectivement de 7.46% et 7.58%. La moyenne du GMI n'est pas non plus différent de la moyenne de l'hémoglobine glyquée au sein du groupe diabète de type 2 (GMI à 7.27% et HbA1c à 7.38%) et du groupe diabète de type 1 (GMI à 8.59% et HbA1c 8.76%).

Aucune autre étude n'a comparé la corrélation entre GMI et HbA1c. Cependant, l'équipe de Riveline et coll (92) et Divani et coll (63) ont étudié la corrélation entre glycémie moyenne obtenue par CGM et HbA1c retrouvant respectivement un taux de corrélation de $r = 0.47$, ($p = 0.042$) et $r = 0.694$ ($p < 0.001$). L'hémoglobine moyenne dans notre étude est de 11.2g/dl, dans l'étude de Divani et coll de 10.9g/dl, et dans l'étude de Riveline de 11.6g/dl. On considère qu'une baisse de l'hémoglobine totale de 3 g/dl (taux normal 13 g/dl) conduit à une sous-estimation de l'HbA1c mesurée de l'ordre de 1 %. (91) La dose d'EPO utilisée dans notre étude

(en moyenne 5658UI/semaine) était moindre que dans celle de Riveline et al (92) où la dose d'EPO moyenne était de 9300UI/semaine. On sait que chaque augmentation de dose de 10 000UI/semaine fait baisser l'hémoglobine glyquée de 0.6%. Tous ces facteurs peuvent impacter la durée de vie des globules rouges, modifier l'HbA1c et par conséquent modifier la corrélation entre glycémie moyenne ou GMI et HbA1c.

Nous avons comparé l'HbA1c qui est le reflet de l'exposition au glucose sur les 3 derniers mois au GMI reflet de l'exposition au glucose sur les 14 derniers jours (101). Par conséquent, cette différence de temporalité peut amener un biais dans la mesure de corrélation. Des variations récentes de la glycémie dans un sens ou dans l'autre peuvent amener à modifier le GMI rapidement sur 14 jours alors que l'HbA1c en sera moins impactée. C'est que met en évidence la figure ci-dessous.(91)

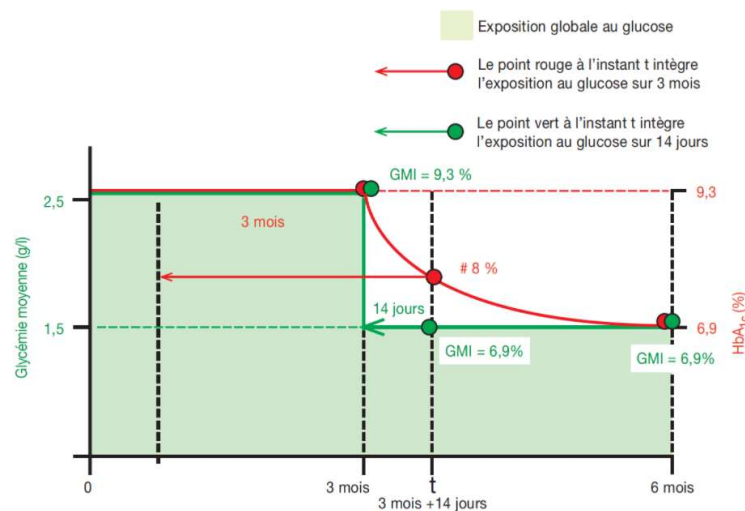


Figure 30 : Evolution de l'HbA_{1c} mesurée (courbe en rouge) et de l'exposition totale au glucose donnée par le GMI (aire en vert et courbe en vert) chez un diabétique qui passe rapidement de 2,5 g/l de glycémie moyenne (GMI et HbA_{1c} mesurée à 9,3 %) à 1,5 g/l (GMI = 6,9 %).

L'HbA_{1c} mesurée 14 jours après l'amélioration rapide de l'exposition chronique au glucose est à 8 %.

Le différentiel entre l'HbA_{1c} mesurée (8 %) et le GMI (6,9 %) traduit l'inertie cinétique de l'amélioration de l'HbA_{1c} par rapport à celle de l'exposition chronique au glucose. (91)

2) Discordance entre GMI et HbA1c :

Dans l'analyse de la corrélation entre GMI et HbA1c, 28 patients avaient une HbA1c sous-estimée. Ceci est en accord avec d'autres études où il était mis en évidence que l'HbA1c est sous-estimée en situation d'hémodialyse. (45–48). Dans notre étude, il existe également 19 valeurs d'HbA1c surestimée en comparaison au GMI. Toutes ces données vont dans le sens que l'hémoglobine glyquée est un mauvais indicateur d'équilibre glycémique chez les patients

dialysés. Le concept de *burn out* du diabète en dialyse, au-delà de l'hypothèse physiopathologique, a donc potentiellement été surestimée par le fait que l'indicateur utilisé soit l'hémoglobine glyquée. C'est ce que met en évidence l'étude d'Abe et coll en 2017. Dans une population de 23 668 patients diabétiques en hémodialyse, 20.7% sont considérés en « burn out du diabète » quand ce concept est défini sur l'HbA1c < 6% sans traitement antidiabétique. Mais si ce dernier est défini sur l'albumine glyquée < 16% considéré comme un meilleur marqueur d'équilibre glycémique dans la population de patient en hémodialyse, alors le pourcentage de patients en « burn out du diabète » s'abaisse à 5.4% (98). Ainsi, il est possible que de nombreux patients aient vu leur traitement antidiabétique s'alléger du fait d'une hémoglobine glyquée abaissée depuis l'initiation de la dialyse, sans pour autant que l'équilibre glycémique soit amélioré.

3) Evaluation de l'équilibre glycémique :

Nous avons souhaité évaluer l'équilibre glycémique en fonction des différents paramètres mesurés. En utilisant l'hémoglobine glyquée, dans notre population étude, 62% des patients ont atteint l'objectif de 8%. Si on l'on se base sur le GMI, 68% ont atteint l'objectif de GMI < 8%. Cependant, les nouvelles recommandations de Battelino et coll (90) définissent des objectifs en fonction du temps passé dans la cible, au-dessus de la cible, et en dessous de la cible. Dans notre population, les objectifs seraient : > 50% du temps dans la cible, < 50% du temps au-dessus de la cible, < 10% du temps au-dessus de seuil de 250mg/dl et moins de 1% en dessous de la cible (Cible 70-180mg/dl). Ces quatre paramètres sont remplis chez seulement 8 patients soit seulement 16% des patients. Considéré isolément, l'objectif de temps passé dans la cible > 50% est atteint dans 67% des cas. 40% des patients ont un temps passé au-dessus de 250mg/dl au-dessus de l'objectif de 10%. L'objectif de < 1% d'hypoglycémie (<70mg/dl) est atteint dans seulement 38% des cas.

	HbA1c < 8%	Temps passé dans la cible > 50%	Temps passé dans la cible > 50% ET temps passé en dessous de la cible < 1%	Temps dans la cible > 50% ET Temps en dessous de la cible < 1% ET Temps au dessus de la cible < 50% ET Temps au dessus du seuil 250mg/dl < 10%
Groupe Diabète type 2	68% de patients équilibrés	70% de patients équilibrés	21% de patients équilibrés (9/41)	19% de patients équilibrés (8/41)
Groupe diabète type 1	15% de patients équilibrés (1/7)	28% de patients équilibrés (2/7)	0%	0%

Tableau 6 : évaluation de l'équilibre glycémique en fonction de différents paramètres dans le groupe diabète de type 1 et diabète de type 2

4) Hypoglycémies :

La présence d'hypoglycémie définie ici comme étant $< 70\text{mg/dl}$ (la présence ou non de symptômes n'étant pas recueillie dans notre étude), semble être une préoccupation importante chez les patients en hémodialyse. Ces hypoglycémies peuvent être à l'origine d'arrêt des anti-diabétiques alors même qu'il existe des excursions hyper glycémiques importantes comme le montrent les résultats cités ci-dessus. Le nombre d'hypoglycémie est statistiquement plus important dans le groupe de diabète de type 1 : 8.86% du temps passé en dessous de la cible de 70mg/dl contre 4.61% dans le groupe diabète de type 2 ($p < 0.005$) en lien avec une variabilité glycémique plus importante.

5) Validité de la formule pour le calcul du GMI :

L'autre problématique que nous pouvons soulever est celle de l'application de la formule de GMI à cette population en hémodialyse. En effet, la formule de GMI a été établie dans une population qui n'était pas en hémodialyse ni en insuffisance rénale chronique. La formule que nous proposons ici sur notre population d'étude est $\text{GMI} = 3.28 + 0.0241 * \text{Glycémie moyenne}$ (Adjusted R-squared : 0.9991, $p < 2.2e-16$). Celle proposée par l'équipe de Beck en 2019 (74) est : $\text{GMI} = 3.31 + 0.02393 * \text{Glycémie moyenne}$. La différence entre les deux équations est donc faible.

6) Comparaison de l'équilibre glycémique les jours avec et les jours sans dialyse :

La glycémie moyenne les jours de dialyse est plus basse que les jours sans dialyse, ce qui est concordant avec d'autres études (93,94). Cependant, un plus grand nombre d'hypoglycémie n'est pas retrouvé les jours de dialyse comparativement aux jours sans dialyse ce qui diffère de l'étude Klimm (94) retrouvant un nombre d'hypoglycémie plus importante, probablement en lien avec une adaptation des traitements antidiabétiques et/ou insuline. Une étude (99) s'est intéressée au profil glycémique en hémodialyse en fonction de la concentration en glucose des bains de dialyse. Quel que soit le taux de glycémie dans les bains de dialyse (100, 125 ou 150mg/dl), la glycémie décroît au cours de la dialyse pour atteindre un nadir en dessous de la concentration du bain de dialyse. De même, le nombre d'hypoglycémie est important malgré la concentration du bain de dialyse.

7) Variabilité glycémique :

La présence d'hypoglycémie peut-être le reflet d'une variabilité glycémique importante. Dans notre étude, l'indicateur de variabilité glycémique utilisé est le coefficient de variation,

choisi par le logiciel freestyle libre comme étant le plus pertinent pour le clinicien. Pour rappel, le coefficient de variation est calculé en ramenant la déviation standard à la moyenne glycémique, reflet de la variabilité intra-journalière. Il n'y aura pas de pondération en fonction de l'importance fluctuations glycémiques (majeures ou mineures) (76). L'objectif défini par les dernières recommandations (90) est d'obtenir un coefficient de corrélation inférieur à 36%. Dans le groupe de patients avec un diabète de type 2, cet objectif est respecté avec un CV moyen à 34.24% mais 31% des patients ont un coefficient de corrélation > 36%. Cependant, parmi le groupe de patient avec un diabète de type 1, la variabilité glycémique est au-delà de qui est souhaitable, avec un CV à 50.16% (IQR 43.45 – 55.45). Cette différence peut être expliquée par le fait que le diabète de type 1 présente en soi une variabilité glycémique plus importante (76,81), indépendamment du facteur hémodialyse.

La variabilité glycémique est un concept qui prend une valeur d'autant plus importante que des études ont montré le lien entre variabilité glycémique et complications micro/macro vasculaires à moyen terme (85,86,101). La variabilité glycémique a également montré qu'elle était un facteur pronostic puissant dans des situations de stress aigue notamment le syndrome coronarien aigu (102,103) (104,105) ou situation de sepsis (106). Cependant, la plupart de ces études utilisent un autre marqueur de variabilité glycémique qu'est le MAGE.

Le MAGE est aussi un indicateur de variabilité glycémique intra-journalière, calculé en mesurant la moyenne arithmétique de la différence des pics consécutifs et du nadir lorsque cette différence est supérieure à une déviation standard (1DS) (107). Il nous semble que cette évaluation de variabilité glycémique serait plus appropriée dans le contexte d'hémodialyse. En effet, les excursions glycémiques > 1DS semblent nombreuses notamment les jours de dialyse expliquant notamment la fréquence importante de patients ayant un TBR > 1% et à la fois TAR au-dessus de > 250mg/dl au-delà de 10% comme recommandé. Il est d'ailleurs mis en évidence que lorsque la glycémie pré-dialytique est élevée, le gradient de concentration sera plus important et la baisse de la glycémie sera d'autant plus importante et rapide. On observe également des hyperglycémies post-dialytique probablement dû à la sécrétion des hormones de contre-régulation et la diffusion de l'insuline dans le dialyseur. (55) Ces observations nous amènent à penser que le MAGE en situation de dialyse serait particulièrement élevé et potentiellement délétère. Malheureusement, cette donnée n'a pas pu être récupérée sur le logiciel Libre View.

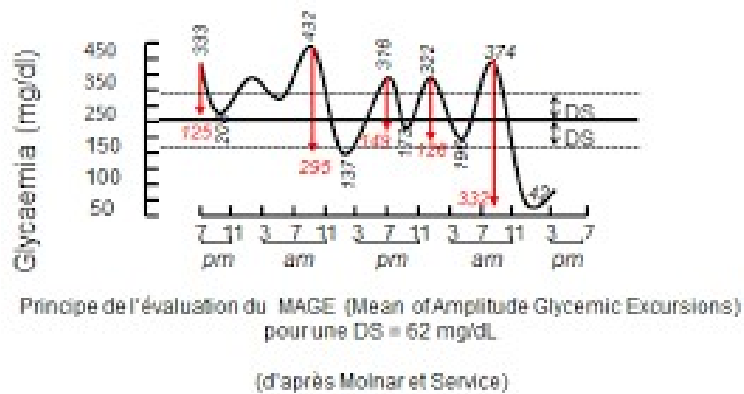


Figure 32: principe de l'évaluation du MAGE (107)

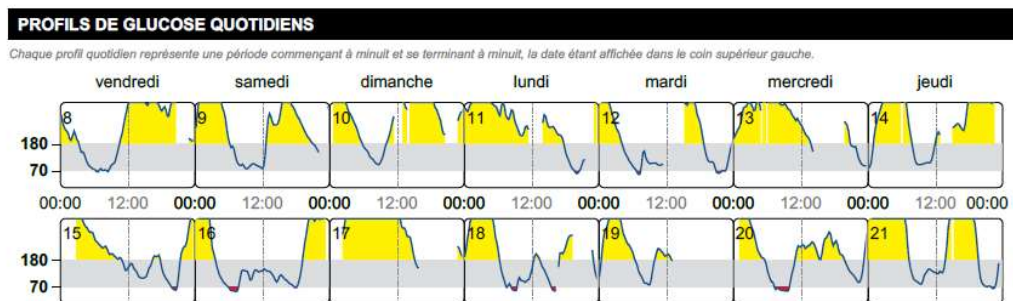


Figure 33 : exemple du profil glycémique d'une patiente de notre cohorte. Jour de dialyse : mardi, jeudi et samedi.

L'équipe de Jin et coll (108) a étudié les profils de variations glycémiques sur plusieurs indicateurs notamment le MAGE en pré/péri/post-hémodialyse dans une population de 36 patients diabétiques, et 10 patients non diabétiques. Il est observé que le MAGE (évalué sur 72h) est de 8.84mmol/L dans le groupe diabétique contre 3.21mmol/L dans le groupe non diabétique ($p < 0.005$). De plus, le taux de MAGE est plus important le jour de la dialyse au sein du groupe diabétique : MAGE à 7.54mmol/L contre 5.24mmol/l en post-dialyse ($p < 0.05$). La période péri-hémodialyse est à risque de fluctuations glycémiques important le MAGE y étant significativement plus important : 5.41mmol/L pendant l'hémodialyse, contre 8.91mmol/L en péri-hémodialyse ($p < 0.05$). Il est en effet fréquemment observé des excursions hyperglycémiques en post-dialyse (109).

La gestion de la variabilité glycémique semble donc être un enjeu majeur dans les situations de patients diabétiques en hémodialyse. Dans ce contexte quelles peuvent être les possibilités thérapeutiques de réduction de cette variabilité glycémique ?

Les analogues du GLP1 semblent avoir un impact positif sur la variabilité glycémique. L'étude AWARD4(110) a étudié la différence de variabilité glycémique entre un groupe de patients traités par insuline basal glargine et insuline lispro à chaque repas versus dulaglutide et insuline lispro à chaque repas pendant 52 semaines. La variabilité glycémique a été étudiée à l'aide de CGM sur des périodes de 3 jours à intervalle de temps régulier sur les 52 semaines. Sur la totalité des mesures, il existe une différence significative sur la réduction de la variabilité glycémique dans le bras traité par dulaglutide. L'étude FLAT SUGAR (111) est concordante. Elle étudie la variabilité glycémique dans un groupe traité par schéma basal-bolus versus insuline basal associée à une injection d'exenatide toutes les 12 heures. Cependant, cette option thérapeutique n'est pas recommandée dans les situations d'hémodialyse, ayant été peu validée dans les études. Il est montré que la concentration sanguine de Liraglutide augmente en cas d'hémodialyse de +49%, qui s'associe à des effets indésirables plus fréquents (nausées, vomissements). En parallèle, on note une réduction des doses d'insuline, une perte de poids et amélioration de l'équilibre glycémique de manière similaire dans le groupe en hémodialyse et le groupe sans hémodialyse.(112) D'autres études ne mettent pas en évidence de modifications de la pharmacocinétique du liraglutide en cas d'hémodialyse. (113), de même que pour le semaglutide (114).

Les inhibiteurs des DPP4 semblent également avoir un rôle dans la réduction de la variabilité glycémique (76). La sitagliptine et la vildagliptine sont deux molécules autorisées dans les situations d'hémodialyse. Dans notre étude, aucun des patients n'étaient traités par une de ces deux molécules. L'équipe de Ishikawa-Tanaka (115) s'est intéressée à l'effet des inhibiteurs des DPP4 sur la variabilité glycémique en dialyse dans une population de 31 patients. Il est noté une réduction du MAGE et de la déviation standard dans le groupe traité par inhibiteurs des DPP4 (sitagliptine, vildagliptine, alogliptine, linagliptine, tenegliptine) :

- Les jours de dialyse : MAGE à 62.3mg/dL dans le groupe traité versus 90.3mg/dL dans le groupe non traité ($p < 0.03$)
- Les jours sans dialyse : MAGE à 48.6mg/dL dans le groupe traité versus 70.9mg/dl dans le groupe traité ($p < 0.04$)

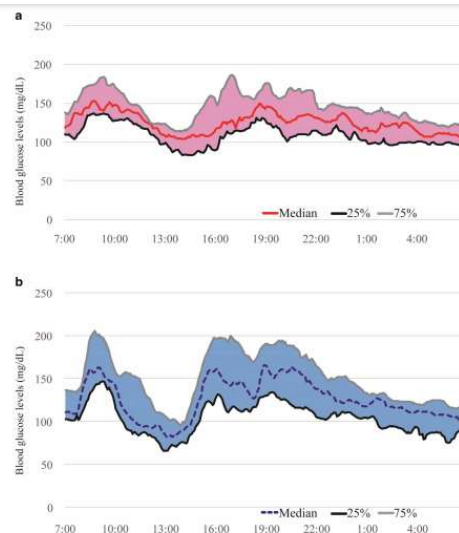


Fig. 2 Glucose levels on the day of hemodialysis in patients with or without a DPP-4 inhibitor. 24 h continuous glucose monitoring data on the day of hemodialysis are shown for patients **a** with or **b** without a DPP-4 inhibitor ($n = 15$ and $n = 16$, respectively). The curves show the median and 25th–75th percentiles

Figure 34 : courbe glycémique de 24h d'un jour d'hémodialyse. a) groupe traité par inhibiteurs des DPP4 n=15 b) groupe non traité n =16 (115)

Une utilisation plus répandue des CGM serait en faveur d'un bénéfice pour le patient sur l'équilibre glycémique. C'est d'ailleurs ce que met en évidence l'équipe de Joubert et coll (116) dans l'étude DIALYDIAB. La pose d'un capteur Freestyle libre pendant 14 jours permet une adaptation thérapeutique plus fine et un meilleur équilibre glycémique évalué sur la glycémie moyenne à la fin de l'étude.

V. Conclusion :

Ainsi, l'évaluation de l'équilibre glycémique des patients dialysés est plus complexe que ce qu'il n'y paraît. Nous montrons que l'équilibre glycémique ne peut être estimé uniquement par l'hémoglobine glyquée. Il semble judicieux de coupler les différents indicateurs d'équilibre glycémique que nous apportent les CGM (temps dans la cible, au-dessus, en dessous de la cible, coefficient de variation). Toutes ces données vont dans le sens d'une plus grande utilisation de ces outils dans la population de patients diabétiques dialysés.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. 15-nephrologie_8e-edition_chap15.pdf [Internet]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie_8e-edition_chap15.pdf
2. rapport_rein_2019_2021-07-15.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-07-15.pdf
3. Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. EMC - Néphrologie. janv 2006;1(1):1-16.
4. solutions_dialyse.pdf [Internet] Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/solutions_dialyse.pdf
5. Hémodialyse - Service de néphrologie et hypertension à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève Disponible sur: <https://www.hug.ch/nephrologie-hypertension/hemodialyse-0>
6. Traitement de la maladie rénale chronique Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/traitement>
7. Alvares J, Cesar CC, Acurcio F de A, Andrade EIG, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. août 2012;21(6):983-91.
8. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. mai 2010;25(5):1680-7.
9. Zambrowski J-J. Coût de la dialyse. Néphrologie Thérapeutique. 1 avr 2016;12:S95-7.
10. Masson E. Coût de la prise en charge de la dialyse en France [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/62208/references/cout-de-la-prise-en-charge-de-la-dialyse-en-france>
11. Bongiovanni I, Couillerot-Peyrondet A-L, Sambuc C, Dantony E, Elsensohn M-H, Sainsaulieu Y, et al. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Néphrologie Thérapeutique. avr 2016;12(2):104-15.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 23 sept 2004;351(13):1296-305.
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 JASN. juill 2006;17(7):2034-47.
14. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 1 janv 2020;43(Supplement 1):S14-31.
15. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med J Br Diabet Assoc. juill 1998;15(7):539-53.

16. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte
17. Prévalence et incidence du diabète [Internet] Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete](#)
18. Diabète Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
19. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/2015_34-35_3.html
20. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. oct 2017;11(6):577-93.
21. Darmon et al. - Prise de position de la Société Francophone du Dia.pdf Disponible sur:https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/def_v10_pdp_sfd_2019.pdf
22. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. oct 2020;98(4):839-48.
23. 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*. janv 2003;63(1):225-32.
24. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes - PubMed Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539916/>
25. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up | NEJM [Internet] Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1806802>
26. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes - PubMed [Internet] Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556541/>
27. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
28. Schinner S. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *Yearb Endocrinol*. janv 2009;2009:3-5.
29. 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*. 1 mars 2012;61(3):708-15.
30. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, et al. A1C and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Diabetes Care*. 1 mai 2007;30(5):1049-55.

31. Williams ME, Lacson, Jr. E, Teng M, Hakim RM, Lazarus JM. Extremes of Glycemic Control (HbA_{1c}) Increase Hospitalization Risk in Diabetic Hemodialysis Patients in the USA. *Am J Nephrol.* 2009;29(1):54-61.
32. Snit M, Dwornicki M, Zukowska-Szzechowska E, Grzeszczak W. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care.* janv 2007;30(1):189; author reply 189-190.
33. HEMOGLOBINE_GLYQUEE.pdf Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HEMOGLOBINE_GLYQUEE.pdf
34. Chevalier N, Zagdoun L. Quand l'HbA_{1c} ne suffit plus... *Corresp En Métabolismes Horm Diabète Nutr.* 2014;3.
35. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Exp Gerontol.* avr 2011;46(4):217-24.
36. Shanthi B. Effect of Iron Deficiency on Glycation of Haemoglobin in Nondiabetics. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2013 Disponible sur: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&month=January&volume=7&issue=1&page=15-17&id=2659
37. Coelho S, Rodrigues A. Hemoglobin A_{1c} in Patients on Peritoneal Dialysis: How Should We Interpret It?: Hemoglobin A_{1c} in Peritoneal Dialysis. *Ther Apher Dial.* oct 2014;18(5):375-82.
38. Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* oct 2004;44(4):715-9.
39. 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.* oct 2011;58(4):591-8.
40. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med.* 1 mars 2006;73(3):289-97.
41. Rasche W, PD Dr. Rasche FM, Schiekofer S. SP458INFLUENCE OF ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS ON HBA_{1C} AND FRUCTOSAMINE IN PATIENTS WITH HAEMODIALYSIS. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 2017;32(suppl_3):iii277-iii277.
42. 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 A_{1c}: HbA_{1c} Control in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* avr 2009;13(2):89-94.
43. Chachou A, Randoux C, Millart H, Chanard J, Gillery P. Influence of in vivo Hemoglobin Carbamylation on HbA_{1c} Measurements by Various Methods. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 30 janv 2000 38(4). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2000.046/html>
44. 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 HbA_{1c} levels in patients with kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2015;108(1):15-22.

45. 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.* mai 2008;73(9):1062-8.
46. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. 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 JASN.* mars 2007;18(3):896-903.
47. Kim IY, Kim MJ, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Song SH, et al. Glycated albumin is a more accurate glycaemic indicator than haemoglobin A_{1c} in diabetic patients with pre-dialysis chronic kidney disease: Glycated albumin and HbA_{1c} in CKD. *Nephrology.* oct 2015;20(10):715-20.
48. Shihabi D. COMPARISON OF GLYCATED ALBUMIN AND HEMOGLOBIN A1c CONCENTRATIONS IN DIABETIC SUBJECTS ON PERITONEAL AND HEMODIALYSIS. *Perit Dial Int* Disponible sur: https://www.academia.edu/8635441/COMPARISON_OF_GLYCATED_ALBUMIN_AND_HEMOGLOBIN_A1c_CONCENTRATIONS_IN_DIABETIC_SUBJECTS_ON_PERITONEAL_AND_HEMODIALYSIS
49. 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.* août 2012;12(4):432-9.
50. Kovesdy CP, Park JC, Kalantar-Zadeh K. Glycemic Control and Burnt-Out Diabetes in ESRD. *Semin Dial.* mars 2010;23(2):148-56.
51. Kalantar-Zadeh K, Derose SF, Nicholas S, Benner D, Sharma K, Kovesdy CP. Burnt-Out Diabetes: Impact of Chronic Kidney Disease Progression on the Natural Course of Diabetes Mellitus. *J Ren Nutr.* janv 2009;19(1):33-7.
52. Cano N. Bench-to-bedside review: Glucose production from the kidney. *Crit Care Lond Engl.* 1 sept 2002;6:317-21.
53. Mak RHK, Bettinelli A, Turner C, Haycock GB, Chantler C. The Influence of Hyperparathyroidism on Glucose Metabolism in Uremia*. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1985;60(2):229-33.
54. Akmal M, Massry SG, Goldstein DA, Fanti P, Weisz A, DeFronzo RA. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest.* 1 mars 1985;75(3):1037-44.
55. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol.* mai 2015;11(5):302-13.
56. Netgen. Défis dans la prise en charge du diabète en hémodialyse chronique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-653/Defis-dans-la-prise-en-charge-du-diabete-en-hemodialyse-chronique>
57. Masson E. Biomarqueurs permettant le suivi de l'équilibre glycémique du patient diabétique [Internet]. *EM-Consulte.* Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1210870/biomarqueurs-permettant-le-suivi-de-l-equilibre-gl>

58. Vos FE, Schollum JB, Walker RJ. Glycated albumin is the preferred marker for assessing glycaemic control in advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 1 déc 2011;4(6):368-75.
59. Gan T, Liu X, Xu G. Glycated Albumin Versus HbA1c in the Evaluation of Glycemic Control in Patients With Diabetes and CKD. *Kidney Int Rep.* 1 mai 2018;3(3):542-54.
60. H K, M A, Y Y, H S, N M, K O. Glycated Albumin versus Glycated Hemoglobin as a Glycemic Indicator in Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis. *Int J Mol Sci [Internet].* 25 avr 2016 [cité 29 janv 2021];17(5). Disponible sur: <http://europepmc.org/article/PMC/4881445>
61. 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.* 25 avr 2016;17(5):619.
62. FRUCTOSAMINES.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FRUCTOSAMINES.pdf>
63. Divani M, Georgianos PI, Didangelos T, Iliadis F, Makedou A, Hatzitolios A, et al. Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Nephrol.* 2018;47(1):21-9.
64. 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. *Nephrol Carlton Vic.* févr 2012;17(2):182-8.
65. Funtanilla VD, Candidate P, Caliendo T, Hilas O. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Available Systems. *Pharm Ther.* sept 2019;44(9):550-3.
66. 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 - Légifrance [Internet] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034580576?r=NIcOivhQVU>
67. 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.* juin 2017;40(6):736-41.
68. Fokkert M, van Dijk P, 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):e000809.
69. 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 Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* janv 2020;11(1):279-91.
70. Roussel R, Guerci B, Vicaut E, Depouvourville G, Detournay B, Emery C, 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. *Diabetes [Internet].* 1 juin 2020 [cité 13 mars 2021];69(Supplement 1). Disponible sur: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/68-OR

71. 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.* avr 2019;150:111-21.
72. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* nov 2018;41(11):2275-80.
73. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* août 2008;31(8):1473-8.
74. Beck R, Bergenstal R, Cheng P, Kollman C, Carlson A, Johnson M, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 13 janv 2019;13:193229681882249.
75. Variabilité glycémique - Où situer l'instabilité d'un diabète et comment la réduire ? [Internet]. *Diabétologie Pratique.* 2017 Disponible sur: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0034040-variabilite-glycemique-ou-situer-linstabilite-dun-diabete-comment-reduire>
76. Masson E. La variabilité glycémique : l'évaluation de son impact passe par des index de mesure et des recommandations simples [Internet]. *EM-Consulte.* Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1219298/figures/la-variabilite-glycemique-l-evaluation-de-son-imp>
77. A Novel Approach to Continuous Glucose Analysis Utilizing Glycemic Variation | Request PDF [Internet]. *ResearchGate.* Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/7881319_A_Novel_Approach_to_Continuous_Glucose_Analysis_Utilizing_Glycemic_Variation
78. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 1 nov 2006;29(11):2433-8.
79. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther.* sept 2011;13(9):921-8.
80. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit.* 2011;17(1):CR9-13.
81. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyńska A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* juill 2017;40(7):832-8.
82. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia.* 1 août 1999;42(9):1113-9.
83. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1681-7.

84. Monnier L, Colette C. Glycemic Variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 1 févr 2008;31(Supplement 2):S150-4.
85. 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*. 24 févr 2018;17(1):33.
86. 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*. 1 nov 2018;41(11):2370-6.
87. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. juin 2009;4(6):1121-7.
88. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, Lim LL, Ratnasingam J, Tan ATB, et al. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. mai 2018;20(5):353-62.
89. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 1 janv 2021;44(Supplement 1):S73-84.
90. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. août 2019;42(8):1593-603.
91. Quantifier l'exposition chronique au glucose - L'HbA1c, c'est bien, mais couplée à l'indicateur de contrôle glycémique (GMI), c'est encore mieux [Internet]. *Diabétologie Pratique*. 2019 [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0035363-quantifier-lexposition-chronique-glucose-lhba1c-cest-bien-mais-couplee>
92. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. sept 2009;24(9):2866-71.
93. Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T, Frankel AH, Tam FWK, Dornhorst A, et al. Assessing Glycemic Control in Maintenance Hemodialysis Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 juill 2009;32(7):1137-42.
94. Klimm W, Pietrzak B, Smoszna J, Niemczyk S. SP465 THE NEW MODEL OF THE GLUCOSE DISTURBANCES IN PATIENTS ON HAEMODIALYSIS BASED ON THE CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM. *Nephrol Dial Transplant*. 1 mai 2017;32(suppl_3):iii281-iii281.
95. 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*. oct 2014;82(4):240-6.

96. Marshall J, Jennings P, Scott A, Fluck RJ, McIntyre CW. Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). *Kidney Int.* 1 oct 2003;64(4):1480-6.
97. Holmes CJ, Shockley TR. Strategies to Reduce Glucose Exposure in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* mai 2000;20(2_suppl):37-41.
98. Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Inaba M, Nakai S, et al. Is there a « burnt-out diabetes » phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Res Clin Pract.* août 2017;130:211-20.
99. Hayashi A, Shimizu N, Suzuki A, Matoba K, Momozono A, Masaki T, et al. Hemodialysis-Related Glycemic Disarray Proven by Continuous Glucose Monitoring: Glycemic Markers and Hypoglycemia. *Diabetes Care* [Internet]. 19 mai 2021 [cité 26 juin 2021]; Disponible sur: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2021/05/18/dc21-0269>
100. Shi C, Liu S, Yu H-F, Han B. Glycemic variability and all-cause mortality in patients with diabetes receiving hemodialysis: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 1 avr 2020;34(4):107549.
101. Xu F, Zhao L-H, Su J-B, Chen T, Wang X-Q, Chen J-F, et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):139.
102. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux M-C, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care.* 1 avr 2019;42(4):674-81.
103. Pu Z, Lai L, Yang X, Wang Y, Dong P, Wang D, et al. Acute glycemic variability on admission predicts the prognosis in hospitalized patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Endocrine.* 11 déc 2019;
104. Mi S, Su G, Yang H, Zhou Y, Tian L, Zhang T, et al. Comparison of in-hospital glycemic variability and admission blood glucose in predicting short-term outcomes in non-diabetes patients with ST elevation myocardial infarction underwent percutaneous coronary intervention. *Diabetol Metab Syndr.* 21 mars 2017;9(1):20.
105. Su G, Zhang T, Yang H, Dai W, Tian L, Tao H, et al. Admission glycemic variability correlates with in-hospital outcomes in diabetic patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol.* 1 juin 2018;19:368-73.
106. Chao W-C, Tseng C-H, Wu C-L, Shih S-J, Yi C-Y, Chan M-C. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care.* 7 févr 2020;10(1):17.
107. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes.* sept 1970;19(9):644-55.
108. Jin Y, Su X, Yin G, Xu X, Lou J, Chen J, et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications.* avr 2015;29(3):395-9.

109. Khan AHKY, Zakaria NF, Abidin MAZ, Lim CTS, Kamaruddin NA. Glycemic Patterns and Factors Associated with Post-Hemodialysis Hyperglycemia among End-Stage Renal Disease Patients undergoing Maintenance Hemodialysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2020;35(1):68-76.
110. Jendle J, Testa MA, Martin S, Jiang H, Milicevic Z. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(10):999-1005.
111. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care.* juin 2016;39(6):973-81.
112. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, Jensen T, Resuli M, Hansen PM, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. *Diabetes Care.* févr 2016;39(2):206-13.
113. Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, Ishida H, Tsujino D, Nishimura R, et al. Effect of hemodialysis on plasma glucose profile and plasma level of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease: a pilot study. *PloS One.* 2014;9(12):e113468.
114. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1381-90.
115. Ishikawa-Tanaka T, Hosojima M, Kabasawa H, Kaseda R, Yasukawa R, Yata Y, et al. Effects of DPP-4 Inhibitors on Blood Glucose Variability in Japanese Patients with Type 2 Diabetes on Maintenance Hemodialysis: A Prospective Observational Exploratory Study. *Diabetes Ther.* déc 2020;11(12):2845-61.
116. Joubert M, Fourmy C, Henri P, Ficheux M, Lobbedez T, Reznik Y. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: The DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 mars 2015;107(3):348-54.

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. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques hémodialysés à l'aide du Freestyle Libre et d'étudier la corrélation entre le GMI et l'HbA1c mesurée.

METHODES : Il s'agit d'une analyse prospective, observationnelle et multicentrique. Les patients inclus sont majeurs, diabétiques et hémodialysés. Les critères d'exclusion sont une transfusion 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 avril 2021 sont analysées chez 48 patients diabétiques (7 DT1 et 41 DT2) et hémodialysés d'âge moyen respectifs de 54 ans +/- 16.48 et 74ans +/- 7.74. La corrélation entre GMI sur 14 jours et HbA1c mesurée est faible avec un coefficient de corrélation à 0.66. ($r = 0.6653$, p -value: $1.755e-12$). 28 patients ont une HbA1c sous-estimées et 19 patients ont une HbA1c surestimées comparativement au GMI. Il n'existe pas de différence significative sur la comparaison des moyennes d'HbA1c et de GMI. Le taux moyen de glucose est significativement plus bas les jours de dialyse (165.8mg/dl +/- 2.92 les jours en dialyse versus 180.8mg/dl +/- 7.14 les jours sans dialyse, $p < 10^{-16}$). La variabilité glycémique évaluée sur le coefficient de variation est importante en particulier dans le groupe de patients avec un diabète de type 1 (CV à 52%). Les 4 critères d'équilibre glycémique (TIR > 50%, TBR < 1%, TAR < 50%, < 10% au-dessus de 250mg/dl) sont atteints chez 16% des patients.

CONCLUSION : Nous montrons que l'équilibre glycémique ne peut être estimé uniquement par l'hémoglobine glyquée. Il semble judicieux de coupler différents indicateurs d'équilibre glycémique que nous apportent les CGM (temps dans la cible, au-dessus, en dessous de la cible, coefficient de variation). Toutes ces données vont dans le sens d'une plus grande utilisation de ces outils dans la population de patients diabétiques dialysés.

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