

# Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique

Jean-Pierre Riveline<sup>1</sup>, Hélène Hanaire<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'Endocrinologie et de Diabétologie, Hôpital Lariboisière

<sup>2</sup> Service de diabétologie, maladies métaboliques, nutrition, CHU de Toulouse

**Mots clés :** diabète de type 1, variabilité glycémique, mesure continue du glucose

La relation entre l'équilibre glycémique moyen évalué par l'HbA1c et les complications du diabète a été démontrée à la fois dans le diabète de type 1 [1] et de type 2 [2]. Ces études ont été à la base des recommandations établissant les objectifs d'HbA1c, traduisant l'exposition à l'hyperglycémie dans les deux pathologies.

Le rôle de la variabilité du glucose dans le développement des complications microvasculaires a été initialement suggéré par une analyse des données de l'étude DCCT [3] qui a montré que l'augmentation de l'HbA1c n'expliquait pas entièrement la variation du risque de rétinopathie. Aujourd'hui encore, le rôle de l'instabilité du glucose, indépendamment de l'HbA1c, sur le risque de développement de complications micro [4] et macrovasculaires [5] du diabète est évoqué mais reste controversé [6]. Les conséquences de l'instabilité gly-

cémique sur l'altération de la qualité de vie sont certaines [7, 8].

Le concept d'instabilité glycémique recouvre en réalité différents phénomènes qui parfois se recoupent : une variabilité de la glycémie à jeun d'un jour sur l'autre, des excursions post-prandiales excessives, une variabilité de l'HbA1c au cours du temps, des épisodes d'hypoglycémies répétés. Le plus souvent, l'instabilité glycémique désigne une variabilité de la glycémie sur 24 heures objectivée par les auto-mesures glycémiques capillaires ou par la mesure continue du glucose (MCG). Dans la majorité de ces situations, une origine comportementale ou une pathologie intercurrente sont retrouvées. Peu de patients ont un authentique diabète instable, situation assez rare, quantifiée à environ 3 cas pour mille patients [9]. La plupart d'entre eux ont un diabète de type 1.

## Cas clinique

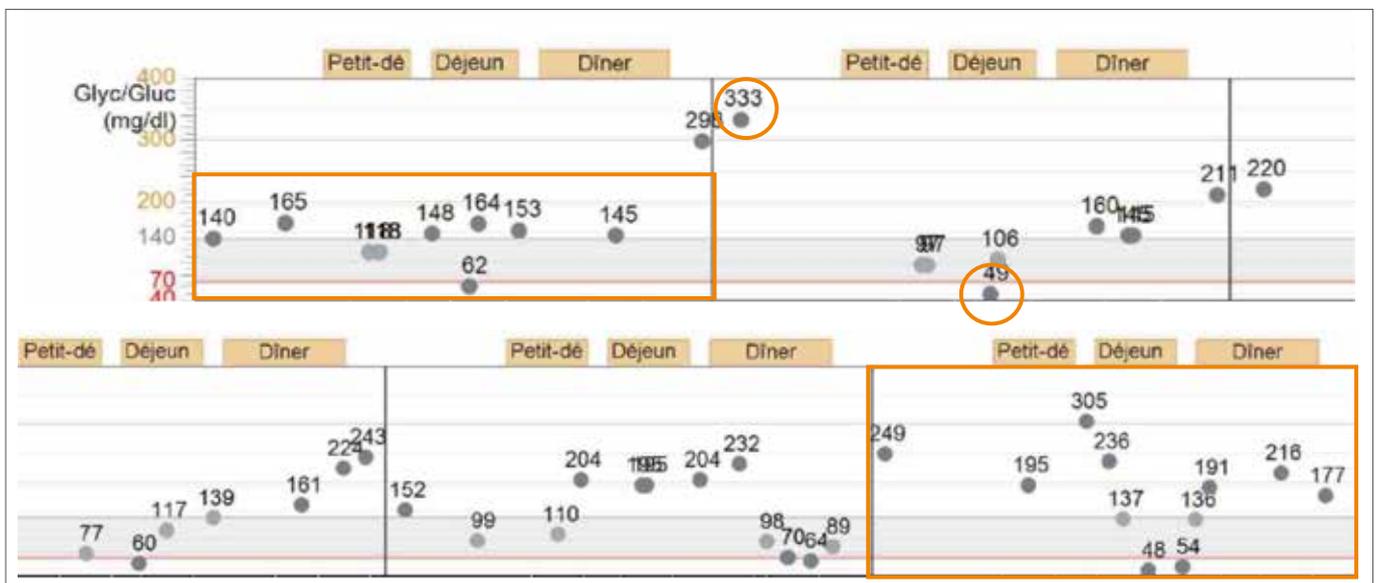
Mr B, 43 ans, consulte suite au départ à la retraite de son précédent diabétologue.

Il est artisan menuisier. Il a un diabète de type 1 depuis 20 ans, traité par insuline Glargine au coucher et Aspart avant chaque repas. Il n'a aucune complication dégénérative connue. Son poids est de 73 kg.

Ses doses quotidiennes en insuline sont les suivantes : environ 50 UI par jour comprenant 28 UI d'insuline Glargine.

Sa dernière HbA1c il y a 4 mois était à 7,2 %.

Vous le félicitez pour ce bon résultat mais le patient vous dit ne pas être satisfait de l'équilibre de son diabète : « Des fois, je suis très bien et puis des fois, ça monte comme ça sans explication et le coup d'après je suis en hypoglycémie, ça me fatigue... ». Il a oublié son carnet de glycémie et son lecteur. Vous lui demandez de vous faire parvenir une



**Figure 1. Carnet d'autosurveillance glycémique d'un patient avec diabète instable :** Le patient est compliant (10-11 glycémies par jour) – Variabilité glycémique intra-journalière – Variabilité glycémique inter-journalière – Risque hypoglycémique (une voire deux hypoglycémies quotidiennes)

Tableau. Causes d'instabilité glycémique.

	Tendance Hyperglycémique	Tendance Hypoglycémique
<b>Causes extrinsèques</b>	Phobies des hypoglycémies	Corrections excessives des hyperglycémies
	Resucrages excessifs	Activité physique
	Troubles du comportement alimentaire	Alcool
	Dysmorphophobie: volonté de maintenir un état de maigreur	Troubles obsessionnels compulsifs Volonté de maintenir une HbA1c basse
<b>Causes intrinsèques</b>	Médicaments: ie Glucocorticoïdes	Cause d'hypoglycémie auto-immune: Ac anti insuline
	Néoplasie	
	Infections	
	<b>Endocrinopathie</b>	
	Syndrome de Cushing, acromégalies, Hyperthyroïdie	Insuffisance endocrinienne: surrénalienne, hypothyroïdie
	<b>Gastroparésie</b>	
<b>Troubles de résorption de l'insuline: lipotrophie, lipohypertrophie</b>		

*excursion*): cet indice explore classiquement la variabilité que présente le patient au cours d'une journée ou d'une période donnée;

- le MODD (*Mean Of Daily Differences*): il estime la variabilité glycémique inter-journalière. Il se calcule en réalisant la moyenne des différences absolues entre les valeurs de glycémies réalisées au même moment de la journée à 24h d'intervalle. Chez le diabétique de type 1, des valeurs supérieures à 60 mg/dl sont révélatrices d'une variabilité importante, classiquement plus influencée par des facteurs exogènes (repas, activité physique...);
- le CONGA (*Continuous Overlapping Net Glycemic Action*): il s'agit de la déviation standard des différences entre l'observation actuelle et l'observation n heures avant;
- le LBGI (*Low Blood Glucose Index*): il évalue spécifiquement le risque d'hypoglycémie.

Ces indices parfois difficiles à calculer, restent peu informatifs individuellement.

La **variabilité glycémique** répond à une définition purement clinique basée sur l'interrogatoire et l'analyse sémiologique des accidents métaboliques (fréquence, imprévisibilité, impact sur la qualité de vie). Les outils de pratique courante pour évaluer la variabilité glycémique sont le lecteur de glycémie capillaire, la MCG à usage personnel (type Freestyle libre), le CGM professionnel et l'évaluation de la perception des hypoglycémies.

### Démarche diagnostique

La prise en charge du diabète de type 1 instable est un travail de longue haleine. Il est fondamental de prendre le temps du diagnostic et de l'évaluation initiale. La démarche diagnostique d'un diabète instable comporte :

- un interrogatoire et un examen clinique :
  - éliminer cause évidente d'instabilité: corticothérapie, prise d'alcool,
  - rechercher des causes d'instabilité organique: endocrinopathie, infections, néoplasie,

copie de son carnet par mail (voir Figure 1). La question posée est la suivante: d'après vous ce patient est-il porteur d'un diabète instable ?

Il est bien évidemment impossible d'y répondre avant d'avoir franchi un certain nombre d'étapes:

- Affirmer l'instabilité glycémique et la quantifier.
- Éliminer une origine comportementale à cette instabilité.
- Rechercher une cause curable.
- Envisager la stratégie thérapeutique.

### Comment définir l'instabilité ?

Les contours de l'instabilité glycémique restent encore flous aujourd'hui.

Les critères suivants doivent être recherchés:

- des épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'aide d'un tiers pour le resucrage) et/ou acidocétosiques;
- ces épisodes sont fréquents et imprévisibles;

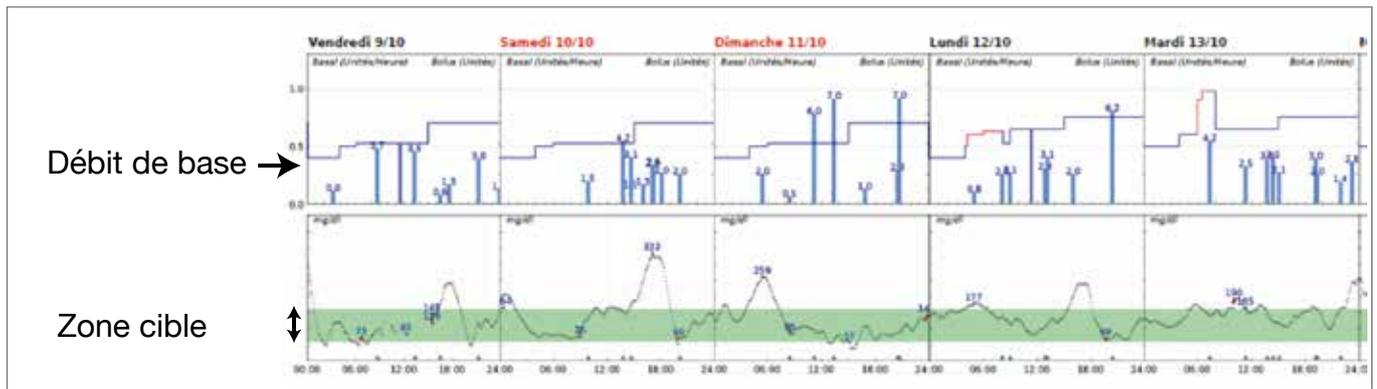
- ils impactent sévèrement la qualité de vie;
- les données glycémiques issues des auto-surveillances ou d'une mesure continue du glucose (MCG) retrouvent une variabilité glycémique sévère.

L'importance de cette variabilité peut être calculée. Plusieurs indices existent mais aucun d'entre eux n'est parfait. En voici quelques exemples :

La **déviati on standard des glycémies par rapport à la moyenne (DS)**: il s'agit de la moyenne des écarts à la moyenne des résultats obtenus. La DS ne permet pas de quantifier les excursions glycémiques (hypo ou hyper) majeures ou leur nombre. De façon pratique, cet indicateur reste un outil fiable, facile d'accès, réalisable sur un cycle glycémique de 7 glycémies chez tout patient diabétique.

D'autres indices ont moins d'intérêt en pratique clinique et sont davantage utilisés au cours des essais :

- le MAGE (*Mean Amplitude of Glycemic*



**Figure 2. Bolus de corrections multiples en réponse aux excursions glycémiques, instabilité glycémique induite (données personnelles).** Les histogrammes bleus matérialisent les bolus multiples. Les segments rouges matérialisent les changements de débit de base.

- révision des actes techniques d'injection d'insuline,
- adaptation des doses en particulier lors d'activité physique,
- un cycle glycémique en 7 points sur 3 jours et/ou Mesure continue du glucose (aveugle) avec un journal alimentaire.

Cette démarche permet de distinguer deux formes d'instabilité (Tableau 1).

#### Instabilité avec hypoglycémie prédominante

Elle est caractérisée par des épisodes de re-sucrages fréquents, la disparition de la sensation des hypoglycémies avec un seuil de perception et une contre-régulation se mettant en branle très tardivement parfois pour des valeurs inférieures à 0,30g/L. Les patients ici, ont plutôt tendance à prendre du poids. Leur HbA1c sera sensiblement inférieure à 7 %. Le risque d'hyperglycémie sévère est majeur.

Certaines causes extrinsèques doivent être recherchées. Dans la majorité des cas, un défaut d'adaptation des doses d'insuline est retrouvé, en particulier, à l'occasion d'une activité physique ou d'une consommation d'alcool excessive à distance d'un repas. Parfois, des corrections excessives des hyperglycémies sont mises en évidence, en particulier chez les patients sous pompe à insuline. Le téléchargement de la mémoire de la pompe à insuline permet de constater des «sur-corrrections» (Figure 2). Des troubles obsessionnels compulsifs sont souvent notés chez ces patients.

Il est impératif de former l'entourage aux in-

jections de glucagon, compte tenu du risque d'hypoglycémies sévères.

#### Instabilité avec hyperglycémie prédominante

Elle se caractérise par une répétition des cétones ou acidocétoses. La tendance est plutôt à la perte de poids avec un syndrome polyuro polydipsique parfois invalidant. L'HbA1c est dans ce cas largement supérieure à 9 %.

Un certain nombre de causes organiques doit être évoqué (Tableau 1). Souvent, une phobie des hypoglycémies est retrouvée favorisée par un passé d'hypoglycémies sévères traumatisant. L'absence d'auto-mesures glycémiques, parfois même l'omission d'injections d'insuline sont souvent observées révélant une grande difficulté à supporter les contraintes imposées par la maladie. L'existence de pathologies psychiatriques comportant des troubles du comportement alimentaire ou une dysmorphobie est un facteur aggravant qui alourdit considérablement la prise en charge.

#### Stratégie thérapeutique

Si une cause curable a été identifiée, son traitement pourra atténuer l'instabilité glycémique constatée. Il s'agit par exemple du traitement d'une endocrinopathie intercurrente. La prise en charge de troubles du comportement alimentaire est déterminante. En cas de gastroparésie, un aménagement de l'alimentation, la prescription de prokinétiques et le recours à une pompe à insuline avec administration de bolus carrés, étalés dans le temps, peut améliorer la variabilité

des glycémies postprandiales. Bien souvent, l'enquête étiologique aura mis en évidence la nécessité d'une reprise de l'éducation thérapeutique. Il peut s'agir du changement des sites d'injection pour éviter l'instabilité induite par la variabilité de résorption de l'insuline injectée dans une zone de lipohypertrophie. Il peut également s'agir de renforcer les compétences en matière de comptage des glucides, de calibration de la quantité de glucides pour le resucrage, ainsi que de la quantité et de la fréquence des bolus de correction pour les hyperglycémies. Dans tous les cas, l'auto-surveillance glycémique doit être intensifiée pour mieux repérer les difficultés et évaluer l'efficacité des solutions mises en œuvre.

Des outils de traitement plus ou moins sophistiqués ont montré leur efficacité pour réduire la variabilité glycémique. Certains d'entre eux, tels que les pompes à insuline et à un moindre degré les dispositifs de mesure continue du glucose sont aujourd'hui d'utilisation courante. Dans les cas particulièrement complexes, le recours au traitement par pompe à insuline implantable ou la greffe d'îlots de Langerhans ou de pancréas sont les moyens les plus efficaces pour réduire la variabilité glycémique.

#### Mesure continue du glucose

La mesure continue du glucose apporte une somme d'informations, impossibles à obtenir avec l'auto-surveillance glycémique capillaire conventionnelle : affichage instantané de la concentration de glucose en temps réel, flèche de tendance indiquant le sens et la rapidité de changement de la concentration

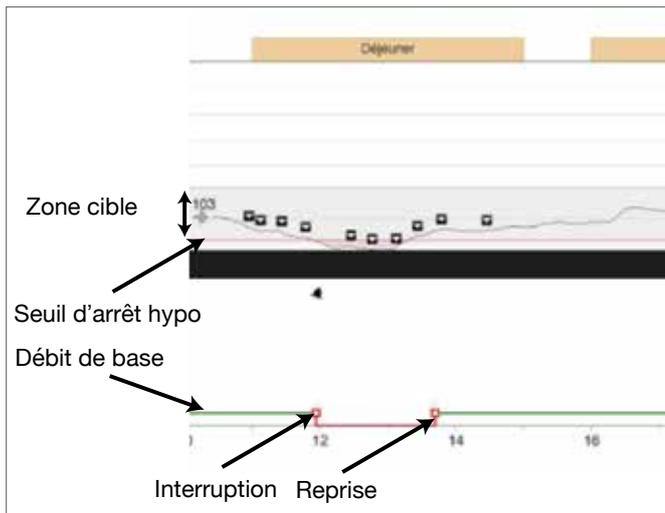


Figure 3. Système d'arrêt automatique de la pompe en cas d'hypoglycémie (LGTS) (données personnelles).

de glucose, alerte et alarme d'hypoglycémie ou de risque d'hypoglycémie. L'éducation des patients à l'interprétation des données est cruciale. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cet outil pour diminuer l'HbA1c, réduire les hypoglycémies sévères et la variabilité glycémique [10].

#### Pompe à insuline

Le traitement par pompe à insuline permet d'obtenir une amélioration de l'HbA1c de l'ordre de 0,6 % par rapport au traitement par injections multiples dans le diabète de type 1 et permet également de diviser par 4 la fréquence des hypoglycémies sévères chez ceux qui y sont exposés [11]. Il s'agit donc d'une modalité de traitement efficace pour réduire la variabilité glycémique.

#### Pompe à insuline et mesure continue du glucose

Chez les patients traités par pompe à insuline, il existe une relation inverse entre la concentration d'HbA1c et le nombre de surveillances glycémiques quotidiennes [12], ce qui suggère l'intérêt que l'on peut attendre de la mesure continue du glucose associée à la pompe à insuline, puisqu'elle permet d'obtenir infiniment plus de mesures que l'autosurveillance glycémique usuelle, ainsi que des informations en temps réel sur les tendances d'évolution des glycémies. L'association pompe à insuline + mesure continue du glucose est ainsi l'association

gagnante pour maîtriser simultanément HbA1c et hypoglycémies sévères, et ainsi réduire la variabilité glycémique [13]. Dans les études incluant des patients

sous pompe et des patients sous injections multiples, le bénéfice de l'ajout de la mesure continue du glucose sur l'HbA1c est plus important chez les patients sous pompe [14]. Chez les patients exposés aux hypoglycémies fréquentes ou mal ressenties, l'utilisation de la mesure continue du glucose associée à la pompe à insuline peut réduire le temps passé en hypoglycémie et la fréquence de survenue des hypoglycémies sévères [15, 16].

#### Systèmes d'arrêt automatique en hypoglycémie (Low Glucose Threshold Suspend systems: LGTS)

Dans ce système intégré, la pompe est informée en temps réel des données de la mesure continue du glucose, et son débit peut être arrêté automatiquement pendant 2 heures quand la concentration du glucose franchit une limite prédéfinie, par exemple de 0,60 g/l. La pompe reprend ensuite spontanément son débit habituel (Figure 3). Deux études se sont attachées à évaluer l'intérêt de ce dispositif chez des patients à haut risque

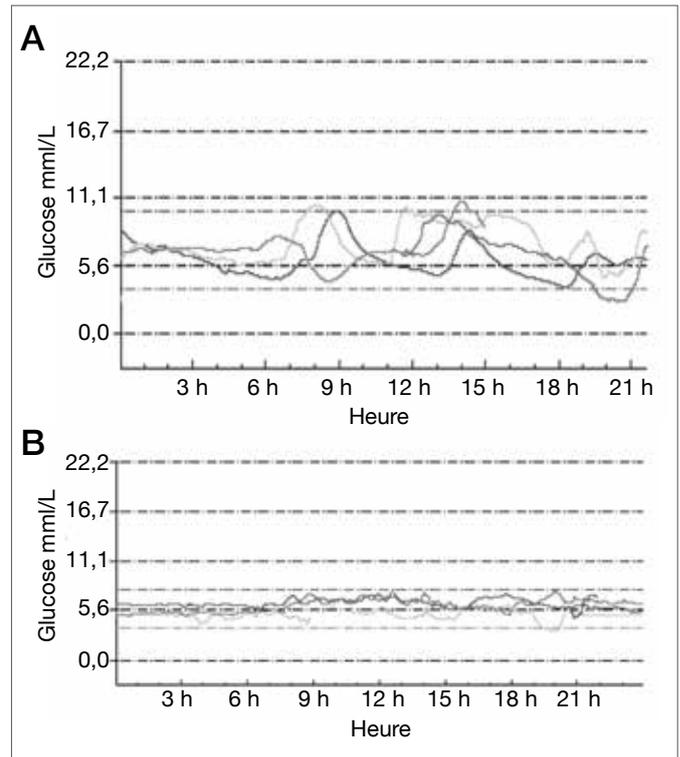


Figure 4. Mesure continue du glucose chez un patient avec greffe d'îlots utilisant encore de l'insuline (A) et un patient avec greffe d'îlots devenu insulino-indépendant (B).

d'hypoglycémie sévère ou présentant des hypoglycémies nocturnes non ressenties. Elles montrent une réduction importante et significative du temps passé en hypoglycémie et de la fréquence des événements hypoglycémiques dans le groupe «arrêt automatique», ainsi qu'une suppression des hypoglycémies sévères avec utilisation du système d'arrêt automatique en cas d'hypoglycémie, comparée à la pompe associée au capteur seul [17, 18].

#### Systèmes d'arrêt automatique en prévision de l'hypoglycémie (Low Glucose Predictive Suspend systems: LGPS)

Un pas nouveau a été franchi avec la mise au point d'un système d'arrêt automatique de la pompe avant la survenue de l'hypoglycémie grâce à un algorithme prédictif (Low Glucose Predictive Suspend system). Comparé à l'utilisation standard de la pompe associée au capteur chez des patients diabétiques de type 1 à haut risque d'hypoglycémie nocturne, ce dispositif permet une réduction de 50 % de la fréquence des hypoglycémies

nocturnes et une diminution très sensible du temps passé en hypoglycémie [19].

### Pompes à insuline implantables

Le principe de ce traitement est d'apporter l'insuline par voie intrapéritonéale, ce qui permet d'obtenir une résorption prioritaire par voie portale. La conséquence est la restauration d'un rapport plus physiologique entre l'insulinémie périphérique et l'insulinémie portale. Ce traitement permet ainsi de mieux contrôler l'HbA1c tout en réduisant de façon impressionnante les hypoglycémies sévères et en améliorant la stabilité du diabète [20]. Il est indiqué chez les patients en échec de l'insulinothérapie sous-cutanée intensive.

### Une insuline autorégulée : pancréas artificiel, greffe d'îlots de Langerhans ou greffe de pancréas (Figure 4)

Pour un diabétique instable, le rêve serait que ses glycémies soient maîtrisées de façon automatique par un système autorégulé. Dans le champ de la technologie, il s'agit du pancréas artificiel, vers lequel les progrès récents nous conduisent. Cependant, ces dispositifs nécessitent toujours que le patient soit capable d'identifier les situations de dysfonctionnement et de réagir en reprenant la main. Nous ne sommes pas encore au stade où tout fonctionnera de façon automatique sans aucune intervention du patient.

Le remplacement des cellules beta par la greffe de tissu pancréatique offre une solution autorégulée par le niveau de glucose, au prix du risque opératoire et du traitement immunosuppresseur, et dans un contexte où les greffons disponibles sont peu nombreux. Aujourd'hui en France, la greffe de pancréas est réalisée le plus souvent conjointement à la greffe rénale chez les patients dont la néphropathie le requiert. Les greffes de pancréas seul sont rares, parfois indiquées en cas de grande instabilité glycémique et d'hypoglycémies sévères fréquentes. Le diabète instable est une indication reconnue de la greffe d'îlots de Langerhans. La greffe de pancréas et la greffe d'îlots (Figure 4) permettent dans un nombre important de cas de normaliser l'HbA1c et les profils glycémiques, et de supprimer les hypoglycémies sévères [21, 22].

### Conclusion

La prise en charge du diabète instable est un vrai défi. Elle impose le recours à une prise en charge multidisciplinaire (médecins, infirmières, diététiciennes, psychologues). Le profil glycémique en 7 points, voire la mesure continue du glucose et la tenue d'un carnet de bords des activités physiques et des repas sont des préalables indispensables au diagnostic étiologique des instabilités glycémiques. Un bilan d'instabilité glycémique doit être réalisé de façon systématique chez les patients instables avant de proposer une prise en charge personnalisée éducative, par administration continue d'insuline ou par transplantation d'organe dans les cas les plus réfractaires.

**JP. Riveline et H. Hanaire**  
jean-pierre.riveline@slp.aphp.fr  
hanaire.h@chu-toulouse.fr

### CONFLITS D'INTÉRÊT

*JP. Riveline participe à des boards pour Abbott et a reçu des honoraires pour des conférences pour Abbott et Johnson & Johnson.*

*H. Hanaire participe à des boards pour Abbott et Medtronic et a reçu des honoraires pour des conférences pour Abbott, Lifescan et Medtronic.*

### RÉFÉRENCES

1. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
3. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57:995-1001.
4. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2013; 50:437-42.
5. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:2649-55.

6. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus : evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:288-98.
7. Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994; 344:778-81.
8. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtusciszyn A, et al. Quality of life after islet transplantation : data from the GRAGIL 1 and 2 trials. *Diabet Med* 2009; 26:617-21.
9. Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 1996; 89:839-43.
10. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose : meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
11. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes : meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765-74.
12. Hammond P, Liebl A, Grunder S. International survey of insulin pump users : Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. *Prim Care Diabetes* 2007; 1:143-46.
13. Hanaire H. MMM décembre 2016, sous presse
14. Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens : a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35:965-71.
15. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795-800.
16. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4160-62.
17. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 18:224-32.
18. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240-47.
19. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38:1197-204.
20. Spaan N, Teplova A, Stam G, et al. Systematic review : continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014; 51:339-51.
21. Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2016; doi: 10.1038/nrendo.2016.178.
22. Sharples EJ, Mittal SM, Friend PJ. Challenges in pancreas transplantation. *Acta Diabetol* 2016; 53:871-78.