

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	5
TABLEAU, FIGURES ET PHOTOGRAPHIES.....	7
INTRODUCTION	9
I. LE DIABETE SUCRE - DU DIAGNOSTIC AU SUIVI	11
A. DEFINITION, PHYSIOPATHOLOGIE ET PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU DIABETE SUCRE HUMAIN	11
1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	11
2. Rappels anatomiques.....	11
3. Différents types de diabète sucré et leurs causes.....	12
a) Diabète sucré de type 1	12
b) Diabète sucré de type 2	13
c) Physiopathologie et conséquences cliniques	13
(1) Diabète sucré non compliqué	13
(2) Diabète acido-cétosique	14
4. Complications du diabète sucré chez l'homme.....	15
a) Mécanismes d'apparition des complications chroniques du diabète sucré	15
(1) Les lésions de microangiopathie	15
(2) Les lésions de macroangiopathie.....	16
(3) La susceptibilité aux infections	16
b) Principales complications rencontrées en médecine humaine	16
(1) Les complications ophtalmologiques	16
(2) Les complications de l'appareil urinaire	16
(3) Les complications cardio-vasculaires.....	17
(4) Les complications neurologiques	17
(5) Les affections des extrémités et du pied en particulier.....	18
(6) Les complications infectieuses.....	18
(7) Les complications d'un diabète gestationnel	18
c) Conséquences des complications du diabète sucré dans la prise en charge des patients diabétiques.....	19
(1) Recommandations.....	19
(2) Importance de la prise en charge du patient diabétique pour le patient lui-même.....	19
(3) Importance de la prise en charge du patient diabétique pour la santé publique	20
(4) Intérêt d'un suivi intensif et éducation du patient.....	21
B. APPLICATION AUX CARNIVORES DOMESTIQUES DE LA CLASSIFICATION ET DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE SUCRE.....	22
1. Classification du diabète sucré chez l'animal.....	22
2. Particularités physiopathologiques du diabète sucré chez l'animal	22
a) Particularité physiopathologique dans l'espèce canine	22
b) Particularités physiopathologiques dans l'espèce féline.....	23
(1) La glucotoxicité.....	23
(2) L'hyperglycémie de stress.....	24
3. Conclusion.....	24
C. EXPRESSION CLINIQUE DU DIABETE SUCRE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT	25
1. Epidémiologie.....	25
2. Anamnèse.....	26
a) Anamnèse dans l'espèce canine.....	26
b) Anamnèse dans l'espèce féline	26
c) Anamnèse lors de diabète acido-cétosique	27
3. Examen clinique d'un diabète sucré non compliqué	27
a) Généralités	27
b) Particularité de l'examen clinique dans l'espèce canine.....	27
c) Particularité de l'examen clinique dans l'espèce féline	28
4. Examen clinique d'un diabète sucré compliqué : diabète acido-cétosique	28
5. Affections associées au diabète sucré.....	29
D. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	30
1. Mesure de la glycémie	30
2. Bandelette urinaire et densité urinaire.....	30
a) Recherche d'une glycosurie.....	30
b) Recherche des complications urinaires d'un diabète sucré.....	30
(1) Recherche indirecte d'infection urinaire	31

(2) Recherche d'un diabète acido-cétosique	31
3. Mesure des concentrations sériques en fructosamines et des autres protéines glycosylées	31
a) Définition	31
b) Validation de la mesure des concentrations sériques en fructosamines	32
c) Utilisation en clinique des protéines glycosylées	32
4. Autres examens complémentaires exploitables	32
a) Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU)	32
b) Numération formule sanguine (NFS)	33
c) Biochimie sanguine	33
d) Progestéronémie et suivi du cycle de la chienne	33
5. Cas du diabète acido-cétosique	33
a) Recherche d'une hyperglycémie	33
b) Recherche de corps cétoniques	34
c) Recherche d'une modification du pH sanguin et des déséquilibres ioniques	34
(1) Recherche d'une modification du pH sanguin	34
(2) Recherche des déséquilibres ioniques	34
d) Evaluation de l'activité sérique des enzymes hépatiques	35
e) Conclusion	35
E. TRAITEMENTS DU DIABETE SUCRE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT	36
1. Traitement d'un diabète sucré non compliqué	36
a) Traitement hygiénique	36
(1) Alimentation	36
(2) Mode de vie	37
b) Traitement médical	38
(1) Place des hypoglycémiant oraux	38
(2) Insulinothérapie	38
2. Prise en charge d'un diabète acido-cétosique	40
a) Fluidothérapie et corrections des désordres électrolytiques	41
(1) Fluidothérapie	41
(2) Complémentation en potassium	41
(3) Correction de l'acidose métabolique	41
b) Insulinothérapie	42
c) Traitements des affections associées	42
F. SUIVI D'UN ANIMAL DIABETIQUE	43
1. Surveillance clinique de l'animal	43
2. Mesure de glycémie	43
3. Utilisation de bandelettes urinaires	43
4. Courbe de glycémie	44
a) Courbe réalisée à la clinique par le vétérinaire	44
(1) Mesure de glycémie veineuse	44
(2) Mesure de glycémie capillaire	44
b) Courbe réalisée à la maison par mesure capillaire	45
c) Lecture des courbes de glycémie et interprétation	46
(1) Heure du nadir	46
(2) Valeur du nadir	46
d) Limites des courbes de glycémie	47
(3) Limites d'exploitation des courbes de glycémie	47
(4) Limites de la réalisation des courbes de glycémie par les propriétaires	47
5. Dosage des fructosamines	48
6. Conclusion	48

II. PRESENTATION ET ENJEUX THERAPEUTIQUES DE LA MESURE EN CONTINUE DE LA GLYCEMIE OU HOLTER GLYCEMIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES DIABETIQUES..... 49

A. HISTOIRE DE LA MESURE DE GLYCEMIE SOUS-CUTANEE	49
1. Naissance du premier capteur de glycémie sous-cutanée	49
2. Première commercialisation d'un holter glycémique	49
3. Développement de la technique dans les années 2000	50
B. PRINCIPE ET FONCTIONNEMENT DU HOLTER GLYCEMIQUE	51
1. Modélisation de la relation entre la glycémie et la concentration en glucose de l'espace interstitiel sous-cutané	51
a) Structure de la peau humaine et diffusion du glucose dans l'espace interstitiel sous-cutané	51
b) Etude de l'équilibre chimique entre l'espace interstitiel sous-cutané et le compartiment sanguin capillaire	52
(1) Modélisation des échanges dans un modèle d'échange à deux compartiments – présentation des constantes	53
(2) Equation décrivant les échanges dans un modèle à deux compartiments	54
(3) Modélisation des échanges dans un modèle d'échange à deux compartiments	55

2.	<i>Fonctionnement du capteur sous-cutané – aspects théoriques</i>	56
a)	<i>Structure théorique du capteur et présentation des équations d'oxydoréduction</i>	56
b)	<i>Principe de la mesure avec la Glucose Oxydase (GOx)</i>	57
(1)	<i>Structure de la Glucose Oxydase</i>	57
(2)	<i>Mécanisme de la réaction avec la Glucose Oxydase (GOx)</i>	58
(3)	<i>Relation entre la glycémie interstitielle et la mesure ampérométrique de l'électrode de mesure</i>	59
c)	<i>Application aux conditions de fonctionnement in vivo</i>	60
(1)	<i>Immobilisation de l'enzyme GOx</i>	60
(2)	<i>Utilisation d'une membrane de diffusion</i>	60
(3)	<i>Utilisation de filtres de données</i>	61
(a)	<i>Principe</i>	61
(b)	<i>Intérêts</i>	61
3.	<i>Validation des capteurs - exemple du GuardianRT Medtronic</i>	62
a)	<i>Corrélation glycémie capillaire/glycémie sous-cutanée</i>	62
b)	<i>Précision des mesures</i>	63
(1)	<i>Utilisation de la grille de Clarke pour l'évaluation de la précision des mesures</i>	63
(2)	<i>Validation de l'utilisation du holter glycémique</i>	64
c)	<i>Reproductibilité des mesures</i>	64
d)	<i>Stabilités des performances en fonction du temps</i>	65
4.	<i>Durée du suivi de la glycémie avec un holter et calibration de l'appareil</i>	65
a)	<i>Durée de recueil des informations</i>	65
b)	<i>Fréquence de calibration</i>	66
c)	<i>Effets de la fréquence et du moment de la calibration</i>	66
(1)	<i>Fréquence de la calibration</i>	66
(2)	<i>Moment de la calibration</i>	66
d)	<i>Mesures enregistrées et suivi de la glycémie</i>	67
5.	<i>Transmission de données et obtention des graphiques</i>	67
a)	<i>Modalités de transmission et de lecture des données</i>	67
(1)	<i>Transmission filaire ou par radiofréquence</i>	67
(2)	<i>Mesures en temps réel ou lectures postérieures à la mesure</i>	68
b)	<i>Utilisation du logiciel d'exploitation du holter glycémique</i>	68
C.	<i>UTILISATION DU HOLTER GLYCEMIQUE EN MEDECINE HUMAINE</i>	69
1.	<i>Réalisation du suivi glycémique en milieu hospitalier ou à domicile dans l'espèce humaine</i>	69
a)	<i>Tenue d'un carnet de surveillance</i>	69
b)	<i>Paramètre d'évaluation de la glycémie à long terme chez l'homme : l'hémoglobine glyquée HbA1c</i>	69
c)	<i>Glycémie capillaire et Auto-Surveillance Glycémique (ASG)</i>	69
d)	<i>Une nouvelle modalité de suivi glycémique : la glycémie interstitielle sous-cutanée</i>	70
(1)	<i>Présentation des composants d'un holter glycémique</i>	70
(2)	<i>Mise en place du holter</i>	70
(a)	<i>Zones d'insertions du capteur chez l'homme</i>	71
(b)	<i>Préparation du site d'insertion sur la paroi abdominale</i>	71
(c)	<i>Insertion, mise en place et fixation du capteur</i>	71
(d)	<i>Retrait du capteur</i>	71
(3)	<i>Principes de calibration</i>	72
(4)	<i>Temps d'enregistrement</i>	72
(5)	<i>Connexion du holter avec une pompe à insuline</i>	72
2.	<i>Population cible et indication du holter glycémique en médecine humaine</i>	73
a)	<i>Suivi glycémique et éducation du patient</i>	73
b)	<i>Suivi et détection des épisodes d'hypoglycémie</i>	73
c)	<i>Suivi et détection des hyperglycémies post-prandiales</i>	74
d)	<i>Suivi glycémique des jeunes et très jeunes patients (néo-natalité)</i>	74
e)	<i>Suivi glycémique lors de diabète gestationnel</i>	75
f)	<i>Suivi de la glycémie en soins intensifs</i>	76
3.	<i>La mesure en continue de la glycémie, une étape dans la réalisation du pancréas artificiel</i>	76
D.	<i>UTILISATION DU HOLTER GLYCEMIQUE EN MEDECINE VETERINAIRE</i>	78
1.	<i>Validation du procédé chez l'animal</i>	78
a)	<i>Etudes multi- espèces</i>	78
(1)	<i>Tolérance des animaux et réactions adverses au capteur</i>	78
(2)	<i>Calcul des coefficients de corrélation entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle sous-cutanée mesurée</i>	80
(3)	<i>Délai d'obtention des valeurs de concentration interstitielle en glucose par rapport à la glycémie sanguine</i>	81
(4)	<i>Obtention de courbes de glycémie et interprétation</i>	81
b)	<i>Intérêts du holter</i>	81
2.	<i>Mise en place pratique du holter glycémique chez l'animal diabétique</i>	82
a)	<i>Suivi usuel d'un animal diabétique avant la pose d'un holter glycémique</i>	82
b)	<i>Mise en place du capteur</i>	82

(1)	Préparation de la paroi thoracique.....	82
(2)	Insertion et mise en place du capteur	83
(3)	Fixation du capteur.....	84
c)	Calibration	85
d)	Retrait du capteur.....	85
e)	Obtention, lecture et interprétation des courbes	85
f)	Problèmes les plus fréquemment rencontrés	86
3.	Limites d'utilisation du holter chez l'animal.....	87
a)	Intervalles d'enregistrement des données et obtention de courbes exploitables.....	87
b)	Calibration	88
c)	Suivi a posteriori ou en temps réel de la glycémie	88
d)	Tolérance de la procédure par les animaux	89
e)	Coût et disponibilité	89
4.	Indications thérapeutiques présentes et futures d'un suivi en continu de la glycémie	89
a)	Des enjeux de contrôles glycémiques différents entre la médecine vétérinaire et la médecine humaine.....	89
b)	Suivi en continu de la glycémie complémentaire à la prise en charge usuelle de l'animal diabétique.....	90
c)	Indications présentes du holter glycémique en médecine vétérinaire.....	90
(1)	La prise en charge des animaux particulièrement stressés et /ou agressifs	90
(2)	La prise en charge des animaux souffrant d'un diabète sucré acido-cétosique.....	91
(3)	La prise en charge des animaux anorexiques ou agressifs en hospitalisation au domicile des propriétaires	91
(4)	La prise en charge des animaux sujets à des crises probables d'hypoglycémie.....	92
(5)	La réalisation de suivi pour une durée plus longue	92
(6)	Le suivi initial au moment de la prise en charge par insulinothérapie.....	92
d)	Indications potentielles futures du holter glycémique en médecine vétérinaire	92
(1)	Prise en charge des patients en néo-natalité	92
(2)	Prise en charge des animaux en sepsis	93
(3)	Monitoring chirurgical (pré, per et post opératoire)	93
5.	Conclusion de l'utilisation du holter chez l'animal.....	94
CONCLUSION		95
BIBLIOGRAPHIE		97

ABREVIATIONS

Acétyl-CoA : Acétyl Coenzyme A
ADA : American Diabetes Association
ALAT : Alanine Transaminase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CA : Canada
cf. : *Confer*
CGMS : Continuous Glucose Monitoring System ou Outil de suivi en continu de la glycémie
CSP : Code de la Santé Publique
DAC : Diabète Acido-Cétosique
DID : Diabète Insulino-Dépendant
DMV : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires
DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant
e⁻ : électron
ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines
ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
FAD : Flavine Adénine Dinucléotide
FDA : Food Drug Administration
GH : Growth Hormone ou hormone de croissance
GOx : Glucose Oxydase
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HAS : Haute Autorité de Santé
HT : Hors Taxes
i.e. : *id est*
IGF-1 : Insuline-like Growth Factor-1
ISO : International Organization for Standardization
LTSS : Long Term Sensor System
NFS : Numération Formule Sanguine
O₂ : Dioxygène
PAL : Phosphatases Alcalines
PUPD : Polyuro-polydipsie
UI : Unité Insuline
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO : World Health Organization ou OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TABLEAU, FIGURES ET PHOTOGRAPHIES

TABLEAU

[Tableau 1] : Tableau récapitulatif des résultats des principales études du suivi en continu de la glycémie réalisées chez l'animal

FIGURES

[Figure 1] : Représentation schématique des échanges entre les capillaires sanguins, le milieu interstitiel et les cellules du tissu sous-cutané

[Figure 2] : Equations d'oxydoréduction présentant l'échange électronique entre le glucose et la GOx

[Figure 3] : Réduction de GOx-FADH₂ en GOx-FAD avec le couple O₂/ H₂O₂

[Figure 4] : Demi-équation d'oxydoréduction du couple O₂/H₂O₂ (E° = 0,695V)

[Figure 5] : Représentation de la structure de la GOx (D'après Hecht HJ et *al.*, 1993)

[Figure 6] : Représentation de la réaction de GOx. (D'après Witt et *al.*, 2000 et Rebring K et *al.*, 1999)

[Figure 7] : Représentation des échanges électroniques entre GOx-FADH₂/GOx-FAD et le médiateur H₂O₂/O₂, réduction de O₂ et oxydation de GOx-FADH₂

[Figure 8] : Grille d'analyse d'erreur de Clarke. (D'après Clarke WL et *al.*, 2002)

[Figure 9] : Exemple d'une courbe de glycémie obtenue avec un holter glycémique chez un chat diabétique en hospitalisation.

PHOTOGRAPHIES

[Photographie 1] : Composants d'un holter glycémique. De gauche à droite : boîtier de lecture et de calibration, transmetteur wireless, capteur sous-cutané et injecteur automatique

[Photographie 2] : Tonte de la paroi thoracique

[Photographie 3] : Insertion du capteur à l'aide de l'injecteur automatique

[Photographie 4] : Fixation du capteur à l'aide de fils de suture

[Photographie 5] : Connexion du capteur au transmetteur, puis fixation à l'aide de fils de suture à l'animal

[Photographie 6] : Exemple d'un chat en hospitalisation à l'ENVA pour un suivi de diabète sucré portant un holter glycémique avec un mode de transmission wireless

INTRODUCTION

Le diabète sucré désigne un ensemble de maladies caractérisé par un état d'hyperglycémie persistant (WHO, 2006). C'est la maladie endocrine, la plus fréquente et la mieux connue chez l'homme comme chez les carnivores domestiques (Feldman E et Nelson R, 2004a-b ; WHO, 2006 ; Fall T et *al.*, 2007). Elle nécessite un suivi étroit afin de limiter l'apparition de complications aux conséquences dramatiques. Chez l'homme, ce suivi est réalisé par une auto-surveillance glycémique (ASG) prise à une extrémité digitée. Cette auto-surveillance n'est pas toujours suivie par les patients, et est limitée par le nombre de glycémie capillaire journalière réalisée. L'idéal est une auto-surveillance continue de la glycémie (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; The UK Prospective Diabetes Study Group, 2000 ; ADA, 2009).

Depuis une trentaine d'année, de nombreux laboratoires ont été amenés à travailler sur le développement de technique de suivi en continu de la glycémie (Skyler J, 2009). Ce suivi continu est désigné par le terme holter glycémique. La première commercialisation de cet outil mini-invasif CGMS[®], Continuous Glucose Monitoring System produit par MiniMed Medtronic[®] (Northridge, CA) a eu lieu en 1999. Depuis, la technologie de suivi en continu de la glycémie s'est développée et plusieurs fabricants sont maintenant présents sur le marché. Le principe repose sur une mesure sous cutanée de la glycémie. Chez l'homme, son utilisation est validée pour le suivi de patients diabétiques (Rebring J et *al.*, 1999). Chez l'animal, cette technique est de plus en plus décrite et utilisée (Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005).

Ce travail est une étude bibliographique sur la prise en charge des chiens et des chats diabétiques à l'aide d'un nouvel outil de suivi de la glycémie, le holter glycémique.

La première partie présente un rappel sur le diabète sucré chez l'homme et chez les carnivores domestiques. Elle aborde également la prise en charge de la maladie, de son diagnostic à son suivi.

Dans la deuxième partie, le holter glycémique est présenté. Ses applications présentes et futures dans le contrôle ainsi que le suivi des patients diabétiques sont également abordés.

I. LE DIABETE SUCRE - DU DIAGNOSTIC AU SUIVI

A. Définition, physiopathologie et principales caractéristiques du diabète sucré humain

1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

« Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. Le diabète sucré provoque chez l'homme de graves lésions affectant de nombreuses parties du corps, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins »(WHO, 2006).

2. Rappels anatomiques

Le pancréas est situé dans le quadrant crânial droit de la cavité abdominale étroitement associé au duodénum. Il est essentiellement composé de tissu sécrétoire ; le tissu conjonctif associé est très fin. Il est plus précisément composé d'une partie sécrétoire exocrine responsable de la sécrétion d'enzymes pancréatiques et d'une partie endocrine (Flay N et Gorelick F, 2005a). Les hormones sont sécrétées dans le milieu interstitiel et diffusent dans les capillaires puis sont ensuite transportées dans la veine cave vers le foie avant d'atteindre le reste de l'organisme (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007 ; Pineda M et Dooley M, 2003).

Le pancréas endocrine représente 2 à 3 % de la masse cellulaire pancréatique totale et est organisé en groupe de cellules appelé 'îlots de Langerhans'. Ces îlots sont constitués de plusieurs types de cellules que l'on peut identifier grâce à leur morphologie et à leur propriété. Les cellules α représentent environ 30 % des cellules des îlots de Langerhans ; elles sécrètent le glucagon, hormone hyperglycémisante, responsable de l'augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Les cellules β (60% des cellules des îlots de Langerhans) sécrètent une hormone hypoglycémisante, l'insuline. L'insuline favorise le passage du glucose dans les cellules pour son stockage ou son utilisation énergétique et joue un rôle essentiel dans la diminution de la glycémie. Les cellules δ , elles, sécrètent la somatostatine qui inhibe la sécrétion de glucagon et d'insuline. Les cellules F ou PP sont responsables de la sécrétion d'un polypeptide pancréatique (Flay NW et Gorelick FS, 2005b). Son rôle exact n'est pas encore bien établi mais semble intervenir dans le contrôle de la satiété (Flay NW et Gorelick FS, 2005a-b). La maladie la plus

commune du pancréas endocrine implique l'insuline et conduit à un diabète sucré (Pineda M et Dooley M, 2003 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

3. Différents types de diabète sucré et leurs causes

Le diabète sucré résulte d'un déficit relatif ou absolu en insuline à cause d'une sécrétion insuffisante, inexistante ou inefficace par les cellules β . Chez l'homme, la valeur usuelle de glycémie à jeun est inférieure à 1,30 g/L. Des patients présentant une glycémie conforme aux valeurs usuelles mais une intolérance au glucose peuvent, par ailleurs, être détectés par des tests d'hyperglycémie provoquée. Un diagnostic de diabète sucré ne peut être établi, que sur un ensemble d'examen biochimiques, associés aux signes cliniques présentés par le patient (WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007 ; ADA, 2010a-b).

Une classification des types de diabètes sucrés existe chez l'homme ; il est dit de type 1 ou 2. Cette classification repose sur les mécanismes physiopathologiques et sur les altérations histologiques observées sur les cellules β pancréatiques (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

a) Diabète sucré de type 1

Le diabète sucré de type 1 résulte d'une insuffisance totale en insuline liée à la destruction de la plupart des cellules sécrétrices d'insuline du pancréas. Il se caractérise fréquemment par un début brutal associant polyuro-polydipsie (PUPD), polyphagie, amaigrissement et asthénie (ADA, 2010a-b). Il apparaît le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent (Barker J et *al.*, 2004). Des cas chez l'adulte sont cependant de plus en plus décrits (WHO, 2006).

Le diabète sucré de type 1 est caractérisé par l'association d'une susceptibilité génétique et d'une destruction immunologique progressive de la cellule β (Gorus F, 1997 ; Winter W et *al.*, 2002).

La mise en place d'un diabète de type 1 est progressive. La destruction à médiation immune des îlots pancréatiques a été séparée en 6 stades chez l'homme :

- le stade 1 correspond à la susceptibilité génétique,
- le stade 2 correspond à la phase de mise en place de la destruction immune,
- le stade 3 correspond à la destruction auto immune commence sans modification de la production d'insuline,
- le stade 4 correspond à l'aggravation du stade précédent. L'euglycémie est maintenue mais avec un défaut de sécrétion d'insuline,

- les stades 5 et 6 correspondent au passage à la phase clinique de la maladie avec une diminution progressive de la synthèse d'insuline jusqu'à son arrêt, suite à la destruction complète des cellules β . Le stade 5 est un stade sub-clinique avec une sécrétion résiduelle d'insuline qui ne permet pas le maintien d'une euglycémie. Le stade 6 est caractérisé par une destruction totale des cellules β et donc requiert à un besoin d'insuline exogène pour le contrôle de la glycémie (Winter W et *al.*, 2002 ;WHO, 2006).

b) Diabète sucré de type 2

Le diabète sucré de type 2 est la conséquence d'une anomalie sécrétoire de l'insuline associée à une résistance à l'action de l'insuline. Il apparaît précocement avant l'apparition des signes cliniques et de l'hyperglycémie. Le diabète sucré de type 2 est lié à certains facteurs génétiques, environnementaux comme le manque d'exercice ou l'obésité. Le foie et les muscles sont les deux organes où se manifeste le plus l'insulino-résistance (ADA, 2009). La particularité de résistance à l'insuline du foie est que l'absorption du glucose n'est pas altérée mais que l'insuline ne joue plus son rôle de rétrocontrôle inhibiteur de la voie de la néoglucogenèse. Cela conduit donc à une augmentation de production de glucose par le foie (WHO, 2006). L'augmentation, dans la circulation portale, d'acides gras libres (source d'énergie de remplacement) conduit, elle aussi à l'utilisation de la voie de la néoglucogenèse. Enfin, cette dernière est aussi favorisée par l'action du glucagon. Tous ces phénomènes concourent à une hyperglycémie. Concernant les cellules musculaires, la fonction des récepteurs à l'insuline, de la voie de transduction du message insulinémique, du transport du glucose à travers la membrane cellulaire, de sa phosphorylation et de son oxydation sont altérés (Pineda M et Dooley M, 2003 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007). Ce diabète sucré est aussi appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) car un contrôle de cette pathologie est possible avec un apport alimentaire adapté, des médicaments hypoglycémiants et de l'exercice physique. Ce diabète peut devenir à terme insulino-dépendant si la déficience des cellules β est importante (Winter W et *al.*, 2002 ; ADA, 2009).

c) Physiopathologie et conséquences cliniques

(1) Diabète sucré non compliqué

Le diabète sucré non compliqué est limité à un manque relatif ou absolu en insuline. La diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques conduit à une accumulation sanguine de glucose d'origine alimentaire et obtenu à partir de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.

Lorsque la glycémie augmente, le glucose est filtré puis réabsorbé par les tubules rénaux. Cette réabsorption est saturée dès que la glycémie atteint 1,80 g/L. Au delà de cette valeur, le glucose filtré n'est plus réabsorbé et est excrété dans l'urine : une glycosurie apparaît. Celle-ci entraîne une diurèse osmotique, et donc une polyurie. La polyurie est compensée par une polydipsie. Le glucose ne pouvant plus être utilisé, l'organisme est privé d'une source d'énergie fondamentale et a recours à un mécanisme appelé néoglucogenèse qui permet à partir d'acides aminés de produire du glucose pour son propre usage. La masse musculaire diminue et conduit à une perte de poids (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

Le centre de la faim, responsable de la prise alimentaire, fonctionne en permanence mais peut être inhibé par le centre de la satiété après un repas. L'inhibition du centre de la faim dépend directement de la quantité de glucose qui entre dans les neurones du centre de la satiété (noyaux ventraux médiaux de l'hypothalamus) (Pénicaud L et *al.*, 2007). Cette entrée dépend elle-même de l'insuline. Chez un patient diabétique qui sécrète peu ou pas d'insuline, l'entrée du glucose est insuffisante et le centre de la satiété n'inhibe plus le centre de la faim. On observe donc une polyphagie malgré l'hyperglycémie (Vanderweel D, 1993 ; Pénicaud L et *al.*, 2007 ; ADA, 2010a-b).

Les quatre symptômes fondamentaux sont une polyuro-polydipsie (PUPD), une polyphagie et une perte de poids. Ces signes cliniques sont des signes d'appels importants du diabète sucré. Ils peuvent être nuancés en fonction des espèces et de l'évolution de la maladie (Feldman E et Nelson R, 2004a ; OMS, 2006 ; Di Bartolla S, 2006 ; ADA, 2010a-b).

(2) Diabète acido-cétosique

Le diabète acido-cétosique (DAC) est l'évolution terminale du diabète sucré qui conduit à une formation de corps cétoniques à partir de l'oxydation d'acides gras libres par le foie, à une acidose métabolique, à une déshydratation grave et enfin à un état de choc pouvant conduire rapidement à la mort. La lipolyse est majeure car les triglycérides représentent une forme d'énergie utilisable par l'organisme. Elle est donc associée à une hyperlipémie. La majorité des patients présentés avec une acido-cétose ont une affection sous jacente à l'origine d'une insulino-résistance (hypercorticisme, acromégalie, pancréatite, autre infection...). Pour ces patients, le besoin en insuline est encore plus important (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

Le métabolisme hépatique est modifié par un manque relatif ou absolu en insuline endogène. Les acides gras non estérifiés sont convertis en acétyl coenzyme A (acétyl-CoA) et non en triglycérides. L'acétyl-CoA s'accumule dans le foie et conduit à la formation d'acéto-acétyl-CoA et enfin à des corps cétoniques : acide acétique, acétone et β -hydroxybutyrate. L'accumulation de corps cétoniques et d'acide lactique dans le sang, associé à une perte

d'électrolytes (sodium et potassium) et d'eau dans les urines à cause de la diurèse osmotique conduit vers une déshydratation majeure, une hypovolémie, une acidose métabolique et donc à un état de choc. La formation d'acide lactique est une conséquence de l'hypovolémie et de la diminution de la circulation périphérique. Les nausées et vomissements proviennent de la stimulation des chémorécepteurs de la « trigger zone » par la cétonémie et l'hyperglycémie. Les vomissements accroissent encore l'état de déshydratation et aggravent l'hyperglycémie et la concentration en corps cétoniques dans le sang. Un cercle vicieux se met ensuite en place suite à ce stress métabolique. Les hormones de stress, comme les catécholamines (adrénaline) et le cortisol, sont sécrétées et aggravent encore l'hyperglycémie avec la synthèse de glucagon et de GH (Growth Hormone). La déshydratation peut également conduire à un état d'hyperviscosité sanguine avec des risques thromboemboliques et d'acidose métabolique grave (Pineda M et Dooley M, 2003 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007 ; Heit J et *al.*, 2009).

4. Complications du diabète sucré chez l'homme

Les complications chroniques du diabète sucré, opposables à la complication aiguë qu'est le diabète sucré acido-cétosique, représentent aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient humain diabétique. La recherche des complications est donc fondamentale et implique des bilans cliniques complets et réguliers. Deux facteurs principaux influence leur apparition ; il s'agit de la qualité de l'équilibration du diabète et la durée de l'évolution de la maladie. Il existe six sites majeurs de complications : les yeux, l'appareil urinaire, le système nerveux, l'appareil cardio-vasculaire, les extrémités des membres et en particuliers les pieds et enfin les risques infectieux de manière générale (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007 ; ADA, 2009).

a) Mécanismes d'apparition des complications chroniques du diabète sucré

(1) Les lésions de microangiopathie

Les lésions de microangiopathie conduisent à une fragilité capillaire, à une perméabilité et enfin à une occlusion vasculaire. Les lésions vasculaires résultent d'une glycation des protéines. Cette glycation est proportionnelle à la durée et à l'intensité des phases d'hyperglycémie. Elle induit par la suite une toxicité qui aboutit à l'augmentation de la fragilité capillaire. L'hypertension artérielle joue un rôle aggravant (WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(2) Les lésions de macroangiopathie

Outre les lésions de microangiopathie, des lésions de macroangiopathies peuvent être observées lors de diabète sucré. La lésion élémentaire est la plaque d'artériosclérose qui peut être associée à une calcification des parois vasculaires. Le diabète sucré chez un patient augmente les risques d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), d'insuffisance coronarienne et de sténose des artères rénales (WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(3) La susceptibilité aux infections

Les infections sont plus fréquentes et plus graves chez la personne diabétique que dans la population générale. Les mécanismes sont complexes et nombreux ; ils conduisent à une baisse de l'immunité non spécifique et à une baisse de l'immunité à médiation cellulaire (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

b) Principales complications rencontrées en médecine humaine

(1) Les complications ophtalmologiques

La principale complication ophtalmologique est la rétinopathie diabétique. En effet, elle touche, 15 ans après le diagnostic du diabète sucré, 50 à 95% des patients souffrant d'un diabète sucré. Les complications terminales sont une hémorragie intra-vitréenne, le décollement de rétine par traction des néo-vaisseaux et le glaucome néo-vasculaire par obturation de l'angle irido-cornéen. Le pronostic visuel de cette évolution est pauvre et conduit à 50% de cécité cinq ans après son diagnostic (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

Les autres affections oculaires liées à un diabète sucré sont les hémorragies sous conjonctivale, la cataracte diabétique, les affections du nerf oculaire (paralysie oculomotrice ou névrite optique) ainsi que les complications infectieuses (conjonctivite, blépharite, dacryocystite par exemple) (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(2) Les complications de l'appareil urinaire

La complication principale touchant l'appareil urinaire est la néphropathie diabétique (WHO, 2006). Elle conduit à une insuffisance rénale chronique. Il s'agit de la première cause de dialyse rénale en France. Cette néphropathie intéresse tout particulièrement les glomérules rénaux qui subissent les conséquences d'une angiopathie diffuse. Cette néphropathie glomérulaire évolue dans 50 à 80% des cas à une insuffisance rénale terminale en une dizaine

d'année pour les patients souffrant de diabète de type 1. En ce qui concerne les patients souffrants d'un diabète de type 2, on observe 25% de mortalité dans les 5 ans après le diagnostic de la micro-albuminurie (Couchoud C et *al.*, 2008).

Les complications infectieuses représentent le deuxième type de complications touchant l'appareil urinaire. Ces infections urinaires sont liées d'une part à la glycosurie et d'autre part à la diminution de la densité urinaire (polyurie et néphropathie). La prévention du risque infectieux nécessite donc des règles d'hygiène strictes (WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(3) Les complications cardio-vasculaires

Les complications cardio-vasculaires représentent la première cause de décès chez le patient diabétique. La lésion primitive des complications vasculaires est la plaque d'athérome. Elle n'est pas spécifique du diabète sucré mais elle peut être favorisée par d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires. Chez un patient diabétique son apparition est plus fréquente, plus précoce et plus grave. Chez le patient diabétique de type 1, la macroangiopathie n'apparaît qu'au bout de 10 à 15 ans d'évolution. Chez le patient diabétique de type 2, le risque est surtout lié au terrain d'insulino-résistance et à l'ensemble des anomalies métaboliques associées (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

Les principales complications cardio-vasculaires sont l'insuffisance coronarienne, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs qui est la première cause de gangrène et d'amputation non traumatique en France (Fosse C et *al.*, 2006), les accidents vasculaires cérébraux, la sténose de l'artère rénale et la néphro-angiosclérose qui conduit aussi à une insuffisance rénale chronique et enfin l'hypertension artérielle. Ces affections nécessitent un suivi régulier (ADA, 2009). Le meilleur traitement de ces complications reste la prévention et le dépistage cardiovasculaire chez le patient diabétique dès la mise en évidence de la maladie (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; ADA, 2009).

(4) Les complications neurologiques

Les atteintes du système nerveux conduisent à différentes affections. La polynévrite est la manifestation la plus fréquente de la neuropathie diabétique. Les signes cliniques sont souvent asymptomatiques. Lorsqu'ils sont présents, les troubles sensitifs dominent : déficit de la sensibilité profonde, de la sensibilité thermo-algique. Une amyotrophie, des troubles trophiques et une aréflexie ostéo-tendineuse sont aussi décrits ainsi que des signes végétatifs essentiellement nocturnes. La topographie est bilatérale, symétrique avec une évolution

ascendante. On peut également retrouver une atteinte des nerfs crâniens (Oculomoteurs (III-IV-VI), Trijumeau (V) et Facial (VII)) (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

L'appareil vasculaire est lui aussi concerné avec le risque accru d'une hypotension orthostatique, d'une instabilité vasomotrice des membres inférieurs, de cardiopathie autonome qui conduit à une perte d'adaptation de la fréquence cardiaque, puis à une tachycardie et enfin à une dénervation cardiaque totale. Les conséquences sont dramatiques puisque l'ischémie coronarienne et l'infarctus du myocarde sont indolores et sont donc silencieux (WHO, 2006) (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(5) Les affections des extrémités et du pied en particulier

Les plaies du pied sont actuellement un problème majeur dans la gestion des complications chroniques du diabète. Ces affections des extrémités sont la première cause d'amputation non traumatique en France, soit 52% des amputations réalisées en 2003. cela représente 17550 amputations (Fosse C et al., 2006). Ces plaies ont une double origine : lésions ischémiques (macro-angiopathie) et neurologiques (déficit sensitif). Elles sont ensuite aggravées par des facteurs traumatiques (mauvais chaussage, déformation, manque d'hygiène) et par une susceptibilité accrue aux infections du patient diabétique (WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(6) Les complications infectieuses

Comme évoqué pour l'appareil urinaire, les complications infectieuses sont fréquentes car le patient diabétique est plus exposé aux infections et y est plus sensible. De plus, celles-ci déséquilibrent le diabète, ce qui entretient leur pathogénicité. Les sites d'infection les plus fréquents sont la peau, l'appareil urogénital, et la bouche (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

(7) Les complications d'un diabète gestationnel

Des troubles graves liés au diabète peuvent survenir lors de la grossesse. La prévalence en France est de l'ordre de 6%. Cela représente environ 45000 femmes par an (Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007). Un diabète sucré méconnu au premier trimestre peut perturber l'organogenèse et induire des malformations. Ces malformations sont le plus souvent cardiaques (persistance du canal artériel, communication interventriculaire, coarctation aortique). Elles peuvent également être neurologiques (spina-bifida, hydrocéphalie anencéphalie) ou rénales. Le diabète gestationnel vrai ne perturbe pas l'organogenèse, il provoque un hyperinsulinisme et un hyperanabolisme chez le fœtus. Le risque principal est la macrosomie. Il

s'agit d'un poids de naissance supérieur à 4 kilogrammes. Les autres complications sont un excès de morbidité pour la maman et le fœtus. Les complications à court terme sont une augmentation du taux de césarienne et à long terme une augmentation du risque de diabète sucré maternel de type 2 (WHO, 2006 ; Fischer-Ghanassia P et Ghanassia E, 2007).

c) Conséquences des complications du diabète sucré dans la prise en charge des patients diabétiques

Les complications chroniques du diabète sucré sont nombreuses et nécessitent un dépistage et un suivi précoce. Elles augmentent la morbidité de la maladie et font donc partie intégrante du traitement du diabète sucré avec le contrôle glycémique (WHO, 2006 ; ADA, 2009).

(1) Recommandations

Les recommandations de suivi des patients souffrant de diabète sucré portent sur la connaissance de sa maladie, de son traitement et de ses complications (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; WHO, 2006). Les suivis de glycémie doivent être utilisés pour favoriser la compréhension de la maladie et l'appréciation des effets de l'exercice physique, de l'alimentation et du traitement. Le holter glycémique est particulièrement adapté dans ce contexte éducatif. Le reste des recommandations concernent la recherche des complications du diabète sucré. Ainsi un contrôle annuel des yeux, de la bouche, de l'appareil cardiovasculaire et des paramètres biochimiques (bilan lipidique, rénal) est nécessaire (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 ; WHO, 2006 ; HAS, 2007 ; ADA, 2009).

(2) Importance de la prise en charge du patient diabétique pour le patient lui-même

Le diabète sucré est la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde au même niveau que les décès liés au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) soit près de 3,8 millions de personnes par an. Dans le monde une personne meurt toutes les 10 secondes des complications de son diabète sucré (WHO, 2006). La moitié des diabétiques ignore encore leur maladie et ses conséquences. En France, on considère que près de 27000 décès par an sont liés au diabète sucré, soit 5% de la mortalité globale. Le diabète sucré concerne plus de deux millions de français dont 91% souffre de diabète sucré de type 2. La prévalence est de l'ordre de 3% avec un accroissement de 3,2% par an environ (Kusnik-Joinville O et al., 2008).

Un suivi glycémique accru permet de diminuer les risques de complications (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; ADA, 2009). En ce qui concerne les

patients souffrant de diabète sucré de type 2, une diminution de 1% de l'HbA1c conduit à une diminution de 21 % de toutes les complications. Une étude menée par le UK Prospective Diabetes Study Group en 1998 a montré une diminution de 17 % de complications liées aux lésions microvasculaires, une diminution de 21 % de décès liés au diabète sucré et une diminution de près de 37% de la survenue d'un infarctus du myocarde (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). L'AutoSurveillance Glycémique (ASG), avec au minimum 4 prélèvements de sang capillaire par jour, a également montré son intérêt dans le suivi des femmes ayant développé un diabète gestationnel. La diminution du risque de développer une macrosomie est significative (Langer O et *al.*, 1994).

(3) Importance de la prise en charge du patient diabétique pour la santé publique

L'intérêt d'un suivi accru est important puisqu'il permet un dépistage précoce d'une dérive glycémique transitoire ou durable (hypoglycémie par exemple). Il permet également un choix thérapeutique adapté au patient permettant d'améliorer l'équilibre glycémique des patients et par la même occasion l'observance du traitement. En améliorant la qualité du contrôle glycémique, on prévient l'apparition des complications dont les soins représentent un coût très important dans les dépenses de santé publique (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 ; WHO, 2006 ; HAS, 2007 ; ADA, 2009).

Aux Etats-Unis par exemple, le coût total lié au diabète sucré et à ses complications s'est élevé à 174 milliards de dollars. Ces dépenses concernent environ 20 millions d'américains et se divisent en deux catégories les dépenses médicales et les dépenses 'sociales'. En ce qui concerne les dépenses médicales : 27 milliards sont consacrés au diabète sucré lui-même, 58 milliards pour ses complications et 31 milliards sont destinés aux frais de fonctionnement des structures de soins pour un total de 116 milliards. Les dépenses 'sociales' s'élèvent à 58 milliards de dollars. Elles représentent la baisse de productivité, l'absentéisme ainsi que les congés maladies. Il y aurait plus de 150 millions de jours de travail perdus. Les institutions considèrent qu'un patient diabétique 'coûte' 2,3 fois plus qu'un patient non diabétique (ADA, 2008).

En France, en 2006, l'institut de veille sanitaire recensait plus de 2,4 millions de diabétiques pour un taux de prévalence du diabète sucré 1 et 2 de 3,78%. En 2007, ce taux était de 3,95% de la population générale française soit 2,5 millions de personnes (Kusnik-Joinville O et *al.*, 2008). En ce qui concerne le coût du diabète sucré, les données disponibles datent de 2004. En moyenne, un patient souffrant de diabète sucré représentait une dépense de 5910€ par an. Pour une année, le coût médical du diabète sucré en France est d'environ 9 millions d'euros.

Ce coût annuel augmente d'environ 9,2% par an. Ces valeurs ne prennent pas en compte les pertes liées à la diminution de productivité et aux congés maladie (Vallier N et *al.*, 2006).

Ces chiffres révèlent la nécessité de la prévention du diabète sucré de type 2, par la lutte contre l'obésité et ensuite d'un suivi régulier de la glycémie coûteux mais limitant les complications et les frais d'hospitalisation pour les affections de longue durée. L'éducation ainsi qu'une prise de conscience des patients et de la population est donc primordiale (HAS, 2007).

(4) Intérêt d'un suivi intensif et éducation du patient

Le suivi de la glycémie doit être le plus régulier et intensif possible. Des outils de mesure de la glycémie portatifs (glucomètre) ont montré leur intérêt. Depuis une dizaine d'année, ce suivi peut être complété par l'utilisation d'un holter glycémique. La réalisation de courbes de glycémie fréquente associée à la tenue d'un cahier de suivi aide à la compréhension des effets de la prise alimentaire, des effets des injections d'insuline, des effets d'une activité sportive. L'éducation du patient souffrant de diabète sucré est ainsi facilitée et permet une meilleure observance du traitement mis en place (Gross T et *al.*, 2000 ; Radermecker J, 2003 ; HAS, 2006).

B. Application aux carnivores domestiques de la classification et de la physiopathologie du diabète sucré

1. Classification du diabète sucré chez l'animal

Des classifications du diabète sucré sont proposées chez l'animal. Il s'agit d'une transposition des classifications de la médecine humaine à la médecine humaine. Celles-ci ont pour base des critères étiologiques et/ou des critères physiopathologiques. Ces critères ne sont pas encore parfaitement définis chez l'animal (Feldman E et Nelson R, 2004a).

L'étude du diabète sucré chez le chien et chez le chat, repose essentiellement sur la présentation clinique de la maladie. La classification a pour base la cause pouvant expliquer le diabète sucré. Si une cause favorisante est identifiée, on parle alors de diabète sucré secondaire. En l'absence d'identification de maladie pré-existante ou d'administration de médicament hyperglycémiant, le diabète sucré est alors qualifié de diabète sucré primaire (Rosenberg D et *al.*, 2008).

Chez le chat, le diabète sucré primaire se rapproche du diabète sucré de type 2 de l'espèce humaine. Des facteurs de risques ont été identifiés. Il s'agit particulièrement de la sédentarité, de l'obésité ainsi que des terrains génétiques à forte prédisposition (Rand J, 1999 ; Rand J et *al.*, 1997).

Chez le chien, le développement d'un diabète sucré primaire n'est pas similaire au diabète sucré de type 1 chez l'homme. En effet, la mise en évidence d'autoanticorps responsables du diabète sucré primaire du chien reste controversé (Hoenig M et Dawe D, 1992 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Davidson L et *al.*, 2008). Des études complémentaires sont nécessaires à la compréhension de cette maladie dans l'espèce canine.

2. Particularités physiopathologiques du diabète sucré chez l'animal

Il existe des particularités physiopathologiques propres à chaque espèce.

a) Particularité physiopathologique dans l'espèce canine

Une particularité physiopathologique peut être observée chez les chiennes entières en diestrus quelques semaines après les chaleurs. Le diabète sucré diagnostiqué est de type

secondaire ou de type primaire d'expression clinique précipitée par les chaleurs. Il est induit par une imprégnation hormonale. La progestérone induit, dans cette espèce, une sécrétion ectopique par le tissu mammaire d'hormone de croissance. Celle-ci peut alors conduire à la mise en place d'une insulino-résistance (Selman P et *al.*, 1994 ; Feldman E et Nelson R, 2004a).

b) Particularités physiopathologiques dans l'espèce féline

(1) La glucotoxicité

Une des spécificités du diabète sucré du chat est l'existence du phénomène de glucotoxicité. La glucotoxicité est un état d'hyperglycémie prolongé qui conduit à une baisse paradoxale de sécrétion et d'expression de l'insuline par les cellules β (Yki-Jarvinen H, 1992 ; Rand R, 1997 ; Feldman E et Nelson R, 2004b). Dans un premier temps, cet état est réversible et peut être considéré comme un surmenage des cellules β . Cette altération fonctionnelle peut évoluer en altération lésionnelle définitive. La majorité des chats présentés en consultation sont dans un état d'insulinopénie provisoire. Les caractéristiques du diabète sucré félin nouvellement diagnostiqué ne peuvent être connues précisément. Après le début de l'insulinothérapie, l'insulinosécrétion peut reprendre et l'apport d'insuline exogène n'est plus nécessaire pendant des périodes plus ou moins longues (diabète sucré transitoire) (Rand R, 1997 ; Feldman E et Nelson R, 2004b ; Rand R et Marshall R, 2004).

La détection des diabètes sucrés transitoires est cruciale : une insulinothérapie dans ce contexte ayant pour conséquence des hypoglycémies parfois majeurs (Rand R et Marshall R, 2004). Chez des chats présentant un diabète transitoire, les concentrations sériques d'IGF-1 (Insuline-like Growth Factor-1) se normalisent plus rapidement après la mise en place de l'insulinothérapie que chez les chats diabétiques non transitoires. Les études n'ont cependant pas permis de déterminer une valeur initiale pouvant prédire l'évolution de la maladie en fonction de la réponse au traitement (Alt N et *al.*, 2007).

Contrairement au chien, le chat va donc nécessiter des modifications de traitements plus nombreuses. C'est pour cette raison que le suivi d'un chat diabétique est particulièrement important. La réalisation de cinétiques glycémiques très régulières est fondamentale dans la prise en charge d'un félin diabétique (Rand R, 1997 ; Feldman E et Nelson R, 2004b ; Rand R et Marshall R, 2004).

(2) L'hyperglycémie de stress

Le seul fait de déplacer les animaux chez le vétérinaire, ou de la contention nécessaire pour le prélèvement peut engendrer ce phénomène. Des hyperglycémies transitoires de stress sont également rapportées chez le chien, mais restent plus rares (Sparkes A, 1999 ; Nelson R, 2002 ; Feldman E et Nelson R, 2004a).

3. Conclusion

Des différences physiopathologiques engendrent une prise en charge thérapeutique différente entre les deux espèces. Un suivi médical et un suivi glycémique régulier, spécifique à chaque animal est nécessaire afin d'adapter le traitement mis en place.

C. Expression clinique du diabète sucré chez le chien et le chat

1. Epidémiologie

a) Diabète sucré non compliqué

Le diabète sucré est une des dysendocrinies les plus fréquentes chez les carnivores domestiques. La fréquence du diabète chez le chat et le chien est similaire. Il touche entre 1/100 à 1/1000 animaux environ en fonction des études (Marmor M et *al.*, 1982 ; Panciera D et *al.*, 1990 ; Crenshaw K et Peterson M, 1996 ; Rand R, 1997 ; Hess R et *al.*, 2000b ; Fall T et *al.*, 2007).

L'âge au moment du diagnostic du diabète sucré chez le chien se situe entre 5 et 14 ans avec un âge moyen de 9 ans. Pour les chats, la majorité des chats ont plus de 9 ans (Hess R et *al.*, 2000b ; Feldman E et Nelson R, 2004a ; Nelson R et *al.*, 1998). Dans l'espèce canine, les femelles sont environ deux fois plus atteintes que les mâles. Ce rapport s'inverse dans l'espèce féline. Chez les chats mâles castrés la prévalence du diabète sucré est encore plus importante (Hess R et *al.*, 2000b ; Feldman E et Nelson R, 2004a). Les chiennes entières semblent avoir un risque accru de développer un diabète sucré dans les semaines suivant les chaleurs (Selman P et *al.*, 1994 ; Crenshaw K et Peterson M, 1996 ; Panciera D et *al.*, 1990 ; Feldman E et Nelson R, 2004b).

Chez le chat, une prédisposition génétique des burmeses a été identifiée (Rand J et *al.*, 1997). Des prédispositions sont également suggérées chez le chien et en particulier les samoyèdes, les cairns terriers, les schnauzers nains et moyens (Hess R et *al.*, 2000b). Chez le spitz-loup une forme de diabète juvénile héréditaire est aussi décrite. Le diabète sucré peut néanmoins être diagnostiqué dans toutes les races.

La majorité des animaux au moment du diagnostic est en surpoids. La sédentarité est identifiée comme étant un facteur de risque important (Crenshaw K et Peterson M, 1996 ; Panciera D et *al.*, 1990 ; Hess R et *al.*, 2000b).

b) Diabète acido-cétosique

Le diabète acido-cétosique (DAC) est diagnostiqué le plus souvent chez des animaux qui n'ont jamais été diagnostiqués comme étant diabétiques. Un tiers des chats présentés en consultation sont en état d'acido-cétose (Crenshaw K et Peterson M., 1996). Dans une minorité de cas, il s'agit d'animaux diabétiques recevant une insulinothérapie inadéquate associés avec un désordre hormonal, inflammatoire ou infectieux qui entraînent une insulino-résistance (Feldman E, 1980 ; Feldman E et Nelson R, 2004c).

L'association fréquente entre le DAC et le diabète sucré nouvellement diagnostiqué fait que le signalement des animaux atteints est similaire.

2. Anamnèse

L'anamnèse présente souvent des particularités d'espèce qu'il convient de distinguer (Plotnick A et Greco D, 1995).

a) Anamnèse dans l'espèce canine

Les motifs de consultations les plus fréquemment rencontrés dans l'espèce canine sont les signes classiques de diabète sucré. Il s'agit en particulier d'une polyuro-polydipsie (PUPD), d'une polyphagie et d'une perte de poids. Ces signes cliniques sont des signes de forte présomption clinique mais ne sont pas retrouvés systématiquement chez tous les animaux.

La PUPD est très fréquente et concerne 80 à 95% des chiens (Webb C, 2002). Elle est donc un signe d'appel assez incontournable de diabète sucré. Les valeurs de réabsorption tubulaires rénale en glucose chez le chien se situent entre 1,80g/L et 2,2g/L. Dès que la glycosurie apparaît, elle entraîne l'apparition de la polyuro-polydipsie (Feldman E et Nelson R, 2004a).

La polyphagie est fréquente sauf en cas de complication du diabète sucré en diabète acido-cétosique (Plotnick A et Greco D, 1995 ; Feldman E et Nelson R, 2004b).

La perte de poids n'est pas systématiquement observée en début d'évolution du diabète sucré où une obésité peut même parfois être observée (Plotnick A et Greco D, 1995 ; Feldman E et Nelson R, 2004b).

L'apparition d'une perte de vision brutale provoquée par une cataracte, complication fréquente chez le chien (cf. I.B.3.d), peut aussi être le seul motif de consultation chez le chien (Plotnick A et Greco D, 1995 ; Bruskiewicz K, 1997 ; Hess R et *al.*, 2000b ; Rosenberg D et *al.*, 2008).

b) Anamnèse dans l'espèce féline

Les signes cliniques du diabète sucré félin sont moins caractéristiques que dans l'espèce canine. Le seuil de réabsorption tubulaire du glucose est plus élevé. Il est compris entre 2,0g/L et 2,8g/L. La PUPD concerne un nombre plus faible de chats (60-75 %) (Panciera D et *al.*, 1990 ; Crenshaw K et Peterson M, 1996 ; Webb C, 2002 ; Martin G et Rand S, 2007). Les propriétaires de chats peuvent simplement décrire des changements de litières plus fréquents (Webb C, 2002). La prise alimentaire est fréquemment modifiée (polyphagie ou anorexie) (Baral R et *al.*, 2003). L'anorexie n'est pas uniquement associée à une complication d'acidocétose comme chez le

chien (Plotnick A et Greco D, 1995 ; Rand J et Marshall R, 2004 ; Feldman E et Nelson R, 2004b). Une apathie, une faiblesse postérieure, un poil terne et sec sont aussi rapportés dans l'espèce féline. La faiblesse des postérieurs est associée à une difficulté à faire des sauts. Une posture plantigrade peut également être décrite par les propriétaires (Rand J et Marshall R, 2004).

c) Anamnèse lors de diabète acido-cétosique

Lors de diabète sucré compliqué d'une acido-cétose, les signes cliniques incluent ceux du diabète sucré simple associés généralement à une perte de poids marquée. Ces animaux sont par ailleurs souvent anorexiques, avec parfois une baisse de vigilance, des vomissements et une diarrhée (Feldman E et Nelson R, 2004c ; Nelson R et Couto C, 2008).

L'obtention la plus complète possible de l'anamnèse est fondamentale car elle permet la recherche de maladies sous jacentes (infections bactériennes) ou de causes de diabètes secondaires (diœstrus, gestation). Elle conditionne une partie de la réussite du traitement (Nelson R, 2008a).

3. Examen clinique d'un diabète sucré non compliqué

a) Généralités

L'examen clinique de l'animal dépend essentiellement de la présence ou non d'un diabète acido-cétosique. Dans le cas d'un animal présenté sans signe de diabète acido-cétosique, il n'y a pas de caractéristiques précises ; ces animaux sont souvent en surpoids, chez le chat tout particulièrement, mais restent en bon état général (Plotnick A et Greco D, 1995 ; Feldman E et Nelson R, 2004b). Avec un diabète sucré évoluant depuis assez longtemps, les animaux peuvent être amaigris mais rarement cachectiques. Une maigreur très évoluée est souvent le signe d'une affection concomitante (insuffisance pancréatique exocrine ; hyperthyroïdie chez le chat) (Webb C, 2002 ; Feldman E et Nelson R, 2004c ; Nelson R et Couto C, 2008).

Au-delà de ces généralités, quelques particularités d'espèce peuvent être notées.

b) Particularité de l'examen clinique dans l'espèce canine

La principale particularité de l'examen clinique chez les chiens diabétiques est la présence fréquente de cataracte (Bruskiewicz K, 1997 ; Ettinger S et Feldman A, 2004). La cataracte diabétique est une complication chez le chien du diabète sucré à moyen et long terme. Des études ont montré que dans les 2 ans qui suivent le diagnostic, 73% des chiens sont atteints

(Hess R et *al.*, 2000b). Environ 14% des chiens diabétiques nouvellement diagnostiqués ont déjà une cataracte. La perte de vision brutale peut même être le seul motif de consultation (Hess R et *al.*, 2000b ; Feldman E et Nelson R, 2004a). La perte de transparence du cristallin est liée à l'accumulation de sorbitol et de fructose au sein même du cristallin. Ces molécules, fortement hydrophiles, sont responsables d'une augmentation de la pression osmotique et donc de l'entrée d'eau dans le cristallin. Celle-ci distend puis rupture les fibres du cristallin qui perd alors sa transparence. Ce phénomène est irréversible et d'apparition plus ou moins rapide en fonction des individus. La cataracte diabétique peut conduire à la cécité. Une uvéite peut aussi être observée chez ces animaux (Feldman E et Nelson R, 2004a ; Pineda M et Dooley M, 2003). Les animaux dont le contrôle glycémique est insuffisant semblent avoir un risque de développement de cataracte plus rapide (Pineda M et Dooley M, 2003).

c) Particularité de l'examen clinique dans l'espèce féline

La principale particularité de l'examen clinique dans l'espèce féline est la polyneuropathie diabétique. Cette affection est retrouvée chez environ 10 % des chats souffrant de diabète sucré (Crenshaw K et Peterson M, 1996). Les signes cliniques observés sont une faiblesse du train postérieur, une difficulté à sauter et une démarche plantigrade. Une atrophie musculaire peut être mise en évidence ainsi qu'un déficit des réactions posturales du membre pelvien (Plotnick A et Greco D, 1995). Les lésions histologiques des nerfs atteints révèlent une altération des cellules de Schwann. Elles subissent une dégénération vacuolaire qui conduit à une démyélinisation des voies nerveuses sensibles et motrices. On ne connaît pas encore le mécanisme en cause (Minizin A et *al.*, 2002). Les signes cliniques disparaissent le plus souvent après la mise en place de l'insulinothérapie, lorsque celle-ci autorise un bon contrôle du diabète sucré (Minizin A et *al.*, 2002).

4. Examen clinique d'un diabète sucré compliqué : diabète acido-cétosique

L'examen clinique d'un animal acido-cétosique révèle généralement un mauvais état général. Les signes cliniques rencontrés le plus fréquemment sont une léthargie, une baisse de vigilance, une déshydratation majeure, une perte de poids marquée. Les autres particularités cliniques peuvent être des vomissements, une faiblesse généralisée, une douleur abdominale marquée, une tachypnée associée à une odeur d'acétone dans la respiration. Un ictère peut également être mis en évidence. La recherche de la cause primaire est fondamentale afin de mettre en place un traitement adapté associé à une insulinothérapie intensive et contrôlée. Les

affections les plus fréquemment rencontrées sont : une maladie infectieuse (pyomètre, pancréatite, cholangio-hépatite, infection urinaire ou respiratoire), une maladie inflammatoire chronique, une insuffisance rénale, une maladie cardiaque, une dysendocrinie (hypercorticisme, acromégalie, hyperthyroïdie) ou un traitement susceptible d'entraîner une insulino-résistance (corticothérapie, progestagènes...) (Nelson R et Couto C, 2008 ; Feldman E et Nelson R, 2004c).

Les atteintes systémiques observées sont directement corrélées à l'acidose métabolique et à la gravité des maladies associées (pancréatite, infection). Le temps séparant les premiers signes cliniques de diabète sucré et les signes systémiques d'un diabète acido-cétosique est imprévisible. Ce délai varie de quelques jours à plus de 6 mois (Crenshaw K et Peterson M, 1996 ; Ettinger S et Feldman A, 2005). Il est donc essentiel de rechercher au cours de l'examen clinique l'état d'hydratation, les troubles neurologiques (apathie, perte de vigilance) et la cause probable responsable de la décompensation du diabète sucré. Le recueil d'une anamnèse complète, l'utilisation raisonnée d'examen complémentaires pour identifier les maladies associées sont nécessaires pour permettre de prescrire un traitement adapté, de réaliser un suivi glycémique étroit et ainsi de diminuer la morbidité (Nelson R et Couto C, 2008 ; Feldman E et Nelson R, 2004c).

5. Affections associées au diabète sucré

Il est nécessaire de rechercher les affections associées au cours de l'examen clinique, car certaines constituent des facteurs de résistance à l'insulinothérapie et peuvent augmenter le risque de développement d'un diabète acido-cétosique (Ettinger S et Feldman E, 2005 ; Feldman E et Nelson R, 2004 a-b-c ; Hess R et *al.*, 2000b).

Les affections les plus fréquemment rencontrées sont des infections urinaire, cutanée, respiratoire et des affections pancréatiques (inflammatoire et tumorale) (McGuire N et *al.*, 2002 ; Hess R et *al.*, 2000b) et des dysendocrinies associées.

Les infections urinaires bactériennes sont fréquentes chez le chien diabétique (1/4 des chiens environ) et donc doivent être recherchées systématiquement (McGuire N et *al.*, 2002 ; Hess R et *al.*, 2000b). Les femelles sont significativement plus atteintes que les mâles (92% des animaux atteints sont des femelles) (Hess R et *al.*, 2000b). Des résultats similaires sont observés chez le chat (Bailiff N et *al.*, 2006). Environ 12 % des chats diabétiques souffrent d'une infection urinaire (Bailiff N et *al.*, 2006 ; Mayer-Roenne B et *al.*, 2007).

Les dysendocrinies parfois associées au diabète sucré décrites dans l'espèce féline sont l'hyperthyroïdie et l'acromégalie (Crenshaw K et Peterson M, 1996). Chez le chien, l'hypercorticisme et l'hypothyroïdie sont principalement rencontrées (Graham P et Nash A, 1997b ; Nelson R, 2003).

D. Démarche diagnostique

Le diagnostic de diabète sucré repose sur la présence de signes cliniques correspondant à la maladie (polyurie-polydipsie, polyphagie, perte de poids) et sur la mise en évidence d'une hyperglycémie et d'une glycosurie persistantes (Feldman E et Nelson R, 2004a ; Birchard S et *al.*, 2006).

1. Mesure de la glycémie

La mesure de glycémie se réalise sur sérum provenant de sang veineux. Elle doit être réalisée rapidement après le prélèvement pour éviter toute baisse artéfactuelle de la mesure. Une mesure, seule, ne suffit pas pour établir le diagnostic d'un diabète. Chez les chats en particulier, l'hyperglycémie de stress induite par les catécholamines est fréquente. Dans tous les cas, le prélèvement doit être répété et interprété en relation avec les résultats des autres examens complémentaires et des signes cliniques (Feldman E et Nelson R, 2004a ; Nelson R et Couto C, 2008).

2. Bandelette urinaire et densité urinaire

a) Recherche d'une glycosurie

La réalisation d'une bandelette urinaire permet d'objectiver la présence d'une glycosurie. Celle-ci est mesurable à la bandelette dès que la concentration sanguine de glucose dépasse la capacité de réabsorption du glucose par les tubules rénaux. Dans le cas d'hyperglycémie de stress aigu chez le chat, on peut mettre en évidence une glycosurie. Des examens complémentaires sont nécessaires pour infirmer ou confirmer le diagnostic en fonction du degré de suspicion clinique (Ettinger S et Feldman A, 2005 ; Nelson R et Couto C, 2008 ; Rosenberg D et *al.*, 2008).

b) Recherche des complications urinaires d'un diabète sucré

La réalisation d'une bandelette doit être un examen systématique lors d'une suspicion de diabète sucré car elle apporte d'autres informations importantes sur des complications possibles du diabète sucré (Feldman E et Nelson R, 2004a-c).

(1) Recherche indirecte d'infection urinaire

Lors d'infection urinaire, un changement de couleur de la plage « leucocytes » interprétable uniquement chez le chien, des plages « nitrites » et « sang » (en fonction du mode de recueil des urines). La réalisation de la bandelette urinaire doit être accompagnée de la réalisation d'un Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) (voir I- D- 4-).

(2) Recherche d'un diabète acido-cétosique

La positivité de la plage « corps cétoniques » témoigne d'une modification du métabolisme et de la complication du diabète sucré en diabète acido-cétosique. D'autres examens complémentaires sont alors nécessaires afin d'adapter le traitement médical aux besoins du patient (Feldman E et Nelson R, 2004a-c ; Rand J et Marshall R, 2004).

3. Mesure des concentrations sériques en fructosamines et des autres protéines glycosylées

a) Définition

Le glucose a pour propriété de se fixer sur les protéines sanguines. Les fructosamines sont formées par glycosylation de l'albumine plasmatique (glycosylation d'un groupement amine d'une lysine). Cette réaction ne dépend pas d'une réaction enzymatique et est irréversible. La glycosylation est proportionnelle à la concentration sérique en glucose et à la durée de l'hyperglycémie. La demi-vie des fructosamines est de 1 à 3 semaines. La concentration en fructosamines reflète donc la glycémie au cours des 10 à 21 derniers jours (Feldman E et *al.*, 2004). Cette mesure est fondamentale dans l'espèce féline où l'hyperglycémie de stress est fréquente (Sparkes A, 1999 ; Bennett N, 2002 ; Nelson R, 2002 ; Feldman E et *al.*, 2004).

L'hémoglobine glycosylée, utilisée en médecine humaine, peut aussi être dosée chez l'animal (Webb C, 2002). Sa demi-vie est plus longue que les fructosamines. La valeur de l'hémoglobine glycosylée représente la glycémie des 110 jours précédents pour le chien et des 70 jours précédents chez le chat (Haberer B et Reusch C, 1998).

Des facteurs peuvent modifier la mesure des concentrations sériques en protéines glycosylées. Une hypoprotéinémie, une hypoalbuminémie, une anémie, des modifications de valeur d'hématocrite, une hyperlipémie ou une conservation à température ambiante du prélèvement sont les principaux facteurs qui influencent la mesure (Nelson R, 2004).

b) Validation de la mesure des concentrations sériques en fructosamines

La validation de la mesure des fructosamines a été réalisée chez le chien pour diagnostiquer un diabète sucré (Reusch C et *al.*, 1993). Chez le chat, l'augmentation des concentrations sériques en fructosamines est plus modérée mais reste intéressante (Thorensen S et Bredal W, 1996 ; Reusch C et *al.*, 1993). Leur mesure n'est pas nécessairement augmentée dans les cas de diabète en début d'évolution (Reusch C et *al.*, 1993 ; Thorensen S et Bredal W, 1996 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

Des résultats similaires indiquent que le dosage de l'hémoglobine glycosylées a sa place dans le diagnostic et le suivi des animaux diabétiques. Les résultats sont similaires à ceux obtenus pour les fructosamines (Elliott D et *al.*, 1997 ; Elliott D et *al.*, 1998).

c) Utilisation en clinique des protéines glycosylées

Le dosage des fructosamines est actuellement réalisé en routine chez tous les animaux chez qui un diabète sucré est suspecté. Les valeurs de références sont propres à chaque laboratoire d'analyse. De manière générale, elles sont comprises généralement entre 220 et 370 $\mu\text{mol/L}$. La valeur seuil pour considérer un état d'hyperglycémie persistant est de 400 $\mu\text{mol/L}$. Il s'agit aussi d'un moyen de suivi de l'animal diabétique avec un traitement. Avec un diabète sucré mal contrôlé, les concentrations sériques en fructosamines sont élevées et souvent supérieures à 500 $\mu\text{mol/L}$ (Thorensen S et Bredal W, 1996 ; Reusch C et *al.*, 1993).

Les valeurs de références d'hémoglobine glycosylée chez le chien sont comprises entre 2,4 et 3,4% et entre 2,0 et 2,9% chez le chat. Chez les animaux nouvellement diagnostiqués, cette mesure est supérieure à 4,5% avec une médiane à 6,1 % dans l'espèce canine et supérieure à 2,7% (médiane 3,8%) dans l'espèce féline (Haberer B et Reusch C, 1998).

Des mesures de concentration sanguines augmentées en fructosamines ou en hémoglobine glycosylée témoignent de manière significative d'un mauvais contrôle glycémique (Elliott D et *al.*, 1998 ; Thorensen S et Bredal W, 1996).

4. Autres examens complémentaires exploitables

a) Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU)

La faible densité urinaire associée à la glycosurie favorise les infections urinaires bactériennes surtout chez le chien (McGuire N et *al.*, 2002 ; Bailiff N et *al.*, 2006 ; Mayer-Roenne B et *al.*, 2007). La présence d'une cystite peut influencer la réponse au traitement. En

effet, il s'agit d'une cause d'insulino-résistance. L'ECBU est complété par la réalisation d'un antibiogramme pour adapter le traitement antibiotique (Feldman E et Nelson R, 2004a-b-c ; Bailiff N et *al.*, 2006 ; Mayer-Roenne B et *al.*, 2007).

b) Numération formule sanguine (NFS)

Chez un animal diabétique 'en bonne santé', la NFS ne révèle rien de remarquable. Une leucocytose peut être le signe d'une infection ou d'une inflammation, par exemple une pancréatite ou un pyomètre. La proportion de neutrophiles dégénérés, associée à un virage à gauche, oriente vers une infection (Feldman E et Nelson R, 2004a)

c) Biochimie sanguine

Il n'y a pas de modification biochimique spécifique. On retrouve parfois une augmentation

- de l'activité de l'alanine transaminase (ALAT) et des phosphatases alcalines (PAL). Cette augmentation peut être plus importante (>500 UI/L pour les ALAT) dans le cas d'un diabète associé à un syndrome de Cushing. L'augmentation des phosphatases alcalines est plus fréquente (60 à 70 % des cas) que pour l'alanine transaminase (20 à 30 % des cas) (Hess RS et *al.*, 2000b). Ces augmentations sont significatives mais ne sont en aucun cas spécifiques d'un diabète sucré (Nelson R et *al.*, 1998 ; Rand J et Marshall R, 2004 ; Feldman E et Nelson R, 2004a).
- de la cholestérolémie par modification du métabolisme lipidique.

d) Progestéronémie et suivi du cycle de la chienne

Le dosage de progestérone peut être indiqué pour une chienne non stérilisée en diestrus. Si celui-ci dépasse 2 ng/mL, il est possible que son effet sur la sécrétion de Growth Hormone – GH- entraîne un diabète sucré secondaire (Eigenmann J, 1983 ; Selman P et *al.*, 1994 ; Feldman E et Nelson R, 2004a).

5. Cas du diabète acido-cétosique

a) Recherche d'une hyperglycémie

Lors de DAC, l'hyperglycémie peut être très élevée ; des valeurs supérieures à 5 g/L de glycémie sont les plus fréquentes (Feldman E et Nelson R, 2004a ; Webb C, 2002 ; Hess R et *al.*, 2000b).

b) Recherche de corps cétoniques

La recherche de corps cétoniques se réalise sur un prélèvement urinaire à l'aide de bandelettes urinaire. Ces bandelettes détectent l'acide acéto-acétique (KetoDiastix ; Ames division, Miles Laboratories, Elkhart, Ind). Ce n'est pas le principal corps cétonique chez les chiens et les chats, mais il est rare qu'un DAC se développe sans excès d'acide acéto-acétique (Feldman E et Nelson R, 2004c ; Hess R et *al.*, 2000b).

c) Recherche d'une modification du pH sanguin et des déséquilibres ioniques

(1) Recherche d'une modification du pH sanguin

Dans le cas d'un diabète acido-cétosique, l'accumulation de corps cétoniques dépasse les capacités de compensation de l'organisme. Cela conduit à l'augmentation des concentrations sériques en ion H^+ et une diminution de bicarbonates (HCO_3^-) et donc à une acidose métabolique (Greco D, 1997 ; Nelson R, 2008b).

(2) Recherche des déséquilibres ioniques

La majorité des animaux souffrant d'un diabète acido-cétosique ont des modifications de leur équilibre ionique. Le plus important des désordres électrolytiques est l'hypokaliémie. Ce défaut de potassium est dû aux pertes ioniques urinaires (diurèse osmotique), digestives (vomissements et diarrhées) et en l'absence d'absorption (anorexie). Le début de l'insulinothérapie et la correction des équilibres acido-basiques engendreront également une hypokaliémie par entrée du potassium dans le compartiment cellulaire (Greco D, 1997 ; Rand J et Marshall R, 2004). On comprend ainsi aisément que le suivi de la kaliémie en parallèle de la glycémie est très important pour la réalisation du traitement.

Le diabète acido-cétosique peut également engendrer un déficit marqué en sodium par pertes urinaires provoqué par la diurèse osmotique et le déficit en insuline qui permet en temps normal la réabsorption de sodium au niveau distal du néphron (Martin P et Crump M, 2003 ; Greco DS, 1997 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-c). Les hypophosphorémies sont fréquentes. Les complémentations en phosphore ne sont réalisées que lors de graves hypophosphorémies (concentration sérique inférieure à 15g/L) et après la correction des autres troubles électrolytiques, en particulier la kaliémie (Greco D, 1997 ; DiBartolla S, 2003 ; Feldman E et Nelson R, 2004a). L'hypomagnésémie, lors de diabète sucré non compliqué mais aussi lors de diabète acidocétosique, est souvent observée dans l'espèce féline (Norris C et *al.*, 1999). Dans l'espèce canine, l'hypomagnésémie n'est pas retrouvée. La concentration sérique en magnésium est augmentée lors de diabète acido-cétosique et est comprise dans les valeurs usuelles lors de

diabète sucré non compliqué (Fincham S et *al.*, 2004). Les désordres de la magnésémie sont souvent asymptomatiques. Il convient de traiter en priorité les autres désordres électrolytiques (Feldman E et Nelson R, 2004a ; Martin P et Crump M, 2003).

d) Evaluation de l'activité sérique des enzymes hépatiques

L'activité plasmatique d'AST et ALAT sont souvent supérieures aux valeurs de références pour les mêmes raisons que pour un diabète non compliqué. En revanche ces valeurs peuvent être encore majorées en raison de l'état de déshydratation de l'animal. Ces tests ne sont pas très spécifiques et doivent être complétés pour la recherche de maladies associées, pancréatite par exemple (Hess R et *al.*, 2000a-b). Ces mesures complémentaires doivent être réalisés dans un contexte clinique, ils ne sont pas nécessairement réalisés de routine chez tous les animaux présentés en DAC. Il faut d'abord explorer, les signes cliniques présentés par l'animal (Hess R et *al.*, 2000a-b) (Nelson R et *al.*, 1998).

e) Conclusion

Les animaux diabétiques souffrent fréquemment de maladies associées au diabète et cela est d'autant plus vrai pour les animaux en acido-cétose diabétique (Bruskiewicz K, 1997). Il peut s'agir d'un foyer infectieux (cystite, pyomètre), de pancréatites, d'une insuffisance rénale ou cardiaque, ou d'une autre modification hormonale (hypercorticisme, hyperthyroïdie, acromégalie, oestrus) (Bruskiewicz K, 1997 ; Hess R et *al.*, 2000a-b ; Nelson R, 2003).

E. Traitements du diabète sucré chez le chien et le chat

L'obtention d'une glycémie la plus stable possible et la plus proche d'une euglycémie, n'est pas l'aspect le plus important en médecine vétérinaire. On recherche tout d'abord un animal asymptomatique et la prise en charge des complications liées au diabète sucré et à son traitement (cataracte, infections urinaires, hypoglycémie). Il est important de le faire comprendre au propriétaire (Nelson R et Couto C, 2008 ; Feldman E et Nelson R, 2004ab ; Rand J et Marshall R, 2004). Les moyens pour y parvenir sont :

- la réalisation d'une insulinothérapie, pilier de la gestion de l'animal diabétique
- la mise en place d'un régime alimentaire adapté en qualité, quantité, fréquence
- le respect d'une hygiène de vie et d'un suivi régulier
- la recherche et la prévention des complications sous-jacentes et des causes d'insulinorésistance.

1. Traitement d'un diabète sucré non compliqué

Comme chez l'homme, le traitement d'un diabète sucré d'un chien ou d'un chat repose sur l'association d'un traitement médicamenteux et d'un traitement hygiénique (Feldman E et Nelson R, 2004a-b ; Nelson R et Couto C, 2008).

a) Traitement hygiénique

(1) Alimentation

L'alimentation des chats et des chiens diabétiques a pour objectif de leur apporter les nutriments nécessaires à la restauration et au maintien de leur condition physique, à un bon contrôle de leur glycémie et à la prévention des complications du diabète. La teneur énergétique de l'alimentation doit être adaptée à leur état corporel. Les conditions idéales nécessaires pour obtenir un contrôle de la glycémie sont un apport alimentaire constant, une administration d'insuline coordonnée et une composition adaptée de la ration. Chaque régime alimentaire doit être adapté à un animal et suivi avec régularité et précision (Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

La composition de l'alimentation peut modifier les besoins quotidiens en insuline (Nelson R, 2004). Une alimentation riche en fibre joue un rôle important pour les patients diabétiques humains. Des études similaires ont été réalisées chez le chien et démontre une diminution de l'hyperglycémie post prandiale et donc une diminution des fluctuations de la glycémie au cours de la journée (Blaxter A et *al.*, 1990 ; Graham P et *al.*, 1993). L'apport en

fibres insolubles (cellulose) semble être plus avantageux pour les chiens diabétiques. Avec ce régime, la glycémie post prandiale, la moyenne des glycémies enregistrées sur 24 heures et la glycosurie est plus faible (Nelson R et *al.*, 1998). Les fibres insolubles permettent d'allonger le délai de vidange gastrique, de ralentir l'absorption et d'augmenter la sensibilité à l'insuline (Nuttal F, 1993 ; Nelson R et *al.*, 1998). Ces régimes ne sont pas recommandés pour des animaux maigres qui n'ont pas leur poids idéal (Weinstock R et Levine R, 1988 ; Nuttal F, 1993 ; Nelson R, 2004). Des études complémentaires ont révélé que pour un chien dont le diabète est équilibré, il n'existe pas de différence entre l'utilisation d'une ration avec une teneur en fibre importante avec une quantité de glucide modérée et une ration dont la quantité de fibre est modérée avec une quantité de glucide plus réduite (Fleeman L et *al.*, 2009).

Chez le chat, le problème de l'appétence est plus important que chez le chien (Rand R et Marshall R, 2005 ; Kirk C, 2006). Chez le chat sain, un apport alimentaire pauvre en glucide et riche en protéines réduit la sécrétion d'insuline et diminue la glycémie après le repas (Farrow H et *al.*, 2002). L'utilisation alternative d'une alimentation plus pauvre en fibre est actuellement recommandée. La base de cette alimentation repose sur une composition pauvre en glucide, à teneur en fibre modérée et à teneur protéique élevée (supérieure à 30% de la matière sèche) (Bennett N et *al.*, 2006 ; Kirk C, 2006). Chez des chats souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, ce type d'alimentation est déconseillé (Kirk C, 2006).

(2) Mode de vie

L'exercice est aussi un acteur clé dans la réussite du traitement de l'animal diabétique. En aidant la perte de poids, il diminue l'influence de l'insulino-résistance. Il permet d'augmenter l'absorption de l'insuline depuis son site d'injection et d'augmenter la circulation sanguine (et donc de l'insuline) au niveau des muscles (Kriketos A et *al.*, 2004). Tout changement important de la durée, de l'intensité et de la fréquence des efforts physiques modifie les besoins en insuline. Ainsi les modifications majeures d'exercice doivent être anticipées pour limiter les risques d'hypoglycémies (Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

L'aspect du traitement hygiénique du patient diabétique peut sembler mineur par rapport au rôle de l'insulinothérapie mais est, sans aucun doute, une aide précieuse dans la réussite du traitement, dans la diminution des complications inhérentes au diabète et dans la durée de survie des animaux après le diagnostic (Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

b) Traitement médical

(1) Place des hypoglycémiant oraux

Ces hypoglycémiant sont peu utilisés en France. Ils peuvent être utilisé sur des animaux souffrant de diabète non insulino-dépendant et donc essentiellement chez les chats (Ford S, 1995 ; Mazzafero A et *al.*, 2003 ; Rand J et Marshall R, 2004 ; Ettinger S et Feldman E, 2004b). Les médicaments hypoglycémiant ont différents modes d'action : augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β , diminution de la résistance périphérique à l'insuline, diminution de l'absorption du glucose par le tube digestif et par une diminution de la production de glucose par le foie (néoglucogenèse). Ces médicaments ne sont utilisables que chez des animaux ayant une sécrétion résiduelle en insuline ou pour des animaux dont les propriétaires refusent l'insulinothérapie (Rand J et Marshall R, 2004 ; Rosenberg D et *al.*, 2008). L'utilisation de ce type de traitement se fait en accord avec le propriétaire. Il est prévenu qu'il est nécessaire d'attendre 4 à 6 semaines afin d'obtenir un contrôle et que celui-ci peut être ou devenir insuffisant (développement d'un DAC). Le recours à l'insulinothérapie est alors obligatoire. Différentes familles de molécules peuvent être utilisées : les thiazolidinediones, la metformine et les inhibiteurs des α -glucosidases, les sulphonylurées (Feldman E et Nelson R, 2004b). Cette dernière famille est la plus utilisée ; elle permet de stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques résiduelles. La molécule la plus prescrite pour les félins est le glizipide (Glibénèse ND) (Ford S, 1995 ; Feldman E et *al.*, 1997 ; Feldman E et Nelson R, 2004b). La posologie recommandée est de 5 mg par chat toutes les 12 heures. Cette molécule ne dispose pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'animal et peut être utilisée avec la règle de la cascade selon l'article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique (CSP).

Les hypoglycémiant oraux révèlent souvent une efficacité insuffisante pour la prise en charge des chats diabétiques. Ces animaux requièrent une insulinothérapie (Nelson R et *al.*, 1993 ; Feldman E et *al.*, 1997 ; Rand J et Marshall R, 2004 ; Feldman E et Nelson R, 2004b).

(2) Insulinothérapie

L'insulinothérapie est le traitement hypoglycémiant de référence chez le chien et chez le chat diabétique (Feldman E et Nelson R, 2004a-b). Sa bonne réalisation repose sur l'implication du propriétaire de l'animal car l'insulinothérapie est réalisée par le propriétaire à son domicile. Il s'agit d'un traitement astreignant. Il est nécessaire de réaliser des visites de contrôles au cours desquelles sont réalisées des courbes de glycémie. Leur nombre et leur fréquence sont établis en fonction de la réponse clinique de l'animal. Il est recommandé de laisser un support papier où sont consignés toutes ces informations ainsi qu'une monographie sur le diabète. Un dialogue de

confiance doit s'instaurer entre le client-proprétaire et le vétérinaire pour le bien-être de l'animal. L'insulinothérapie ne doit être entreprise qu'après avoir recherché des causes d'insulino-résistance (Peterson M, 1995 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b ; Rosenberg D et *al.*, 2008).

- Mise en place et équilibration

Type d'insuline

Il existe différents types d'insuline. Elles diffèrent par l'espèce d'origine de l'insuline (boeuf, porc, humaine recombinée), par leur durée d'action (rapide, lente ou ultra lente). Les insulines lentes ou ultra lentes ont pour propriété de d'avoir une vitesse d'absorption plus lente grâce à des petits cristaux zinc-insuline qui libèrent progressivement l'insuline. Avec un diabète sucré non compliqué, le choix se porte sur une insuline intermédiaire avec une AMM. En première intention, en France, il s'agit de l'insuline intermédiaire Caninsulin[®]. Les insulines, par exemple Umuline protamine isophane[®] (NPH), Insulatard[®] et Lantus[®], qui possèdent une AMM humaine, peuvent être utilisées en respectant les règles de la prescription de la cascade selon l'article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique (CSP).

Posologie et rythme d'administration

La fréquence d'administration de l'insuline dépend de sa pharmacodynamie (Feldman E et Nelson R, 2004a ; Hess R et Ward R, 2000a ; Greco D, 1997). Avec l'insuline possédant une AMM en France (Caninsulin[®]), la fréquence d'administration recommandée est d'une administration biquotidienne chez le chien et chez le chat, même le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne qu'une seule administration quotidienne chez le chien (Horn B and Mitten R, 2000 ; Rand J et Marshall R, 2004 ; Feldman E et Nelson R, 2004a). Cette insuline est une insuline d'une durée d'action intermédiaire qui contient deux formes d'insuline : une forme amorphe et une forme cristalline dans un ratio de 3/7. La forme cristalline a une durée d'action plus rapide que la forme amorphe qui est une forme lente (Rosenberg D et *al.*, 2008 ; DMV, 2009).

La posologie usuelle recommandée pour l'insuline à AMM française est pour le chien comprise entre 0,25 et 0,5UI/kg. La posologie la plus élevée est privilégiée pour un animal avec des valeurs de glycémie importante ou un état d'obésité (Appleton D et *al.*, 2001). Pour les chats, des valeurs similaires sont utilisées. Les concentrations requises sont souvent plus faibles pour les grands chiens que pour les petits chiens (moins de 15 kg) et les chats (Hess R et Ward C, 2000a ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b ; Nelson R et Couto C, 2008).

- Contrôles et ajustement

Des contrôles doivent intervenir entre 1 et 3 semaines après la mise en place du traitement. La stabilisation du diabète nécessite la plupart du temps entre deux et trois ajustements des posologies et/ou de type d'insuline. Ces modifications sont basées sur l'évaluation clinique, les courbes de glycémie, les valeurs de fructosamines et l'évaluation de la glycosurie. Avec un diabète équilibré, les contrôles trimestriels, puis semestriels doivent être réalisés. Le propriétaire doit être capable de reconnaître une modification même mineure des signes cliniques de son animal et de consulter rapidement. Dans l'espèce féline, des contrôles sont encore plus nombreux en début de traitement, car la prévalence du phénomène de glucotoxicité est anticipable dans cette espèce (Rand R, 1997 ; Feldman E et Nelson RW, 2004b ; Rand R et Marshall R, 2004).

- Complication : l'effet Somogyi

Des doses d'insuline inadéquates peuvent conduire à une hyperglycémie liée à une insuline inadaptée. Cette réponse est une réponse physiologique normale suite à une hypoglycémie. Une diminution rapide de la glycémie conduit à une stimulation de la glycogénolyse hépatique et à la sécrétion d'hormones diabétogènes comme l'adrénaline et le glucagon. L'hyperglycémie résultant de ce phénomène est généralement élevée ($> 3,0$ g/L) car l'animal diabétique a une sécrétion d'insuline déficitaire ou absente. L'effet Somogyi s'observe généralement lors de l'utilisation d'une insuline trop rapide après une augmentation de la dose suite à la persistance des signes cliniques chez l'animal. Cette augmentation de dose peut être parfois très élevée (jusqu'à 2UI/kg). La réalisation de courbes de glycémie est le seul moyen fiable pour détecter cette complication de l'insulinothérapie (Feldman E et Nelson R, 2004a). Dès que l'effet Somogyi est identifié, il faut adapter le type d'insuline et en choisir une plus lente (Graham P, 2004).

2. Prise en charge d'un diabète acido-cétosique

Le traitement d'un diabète acido-cétosique relève d'un véritable challenge thérapeutique. Les effets délétères d'un diabète acido-cétosique se répercutent sur de nombreux organes. Ceux-ci sont le plus souvent graves et sont responsables du décès de l'animal.

Le principe du traitement est de compenser les pertes hydriques et électrolytiques, d'apporter une quantité adéquate d'insuline afin de rétablir le métabolisme basal, de corriger l'acidose et d'identifier les facteurs ayant engendrés ce DAC. La prise en charge d'un diabète acido-cétosique ne doit pas impliquer seulement un retour à une glycémie normale le plus rapidement possible mais aussi un suivi des dosages d'électrolytes et des gaz sanguins. Les

conséquences provoquées par une thérapie agressive sont aussi délétères que la maladie elle-même. Le retour à des valeurs normales peut nécessiter 36 à 48 heures ; c'est une clef de la réussite du traitement (Feldman E et Nelson R, 2004c).

a) Fluidothérapie et corrections des désordres électrolytiques

La première étape du traitement est la fluidothérapie. Elle permet la restauration des fluides perdus par diurèse osmotique et la complémentation ionique. Elle soutient la volémie, donc le travail rénal et cardiaque et la vascularisation périphérique. Même en l'absence d'insulinothérapie, la glycémie diminue par effet de dilution. Les apports en potassium et en sodium sont fondamentaux d'autant plus que le début de l'insulinothérapie provoquera l'entrée dans le milieu intra cellulaire de potassium. L'apport de potassium est nécessaire pour éviter une aggravation de l'hypokaliémie. Les fluides permettent l'augmentation du taux de filtration glomérulaire et donc de l'excrétion de glucose dans les urines. La diminution progressive de la glycémie associée à l'apport en sodium aide à diminuer l'entrée d'eau trop importante dans le milieu intra cellulaire et donc de prévenir les œdèmes cérébraux. Néanmoins, la fluidothérapie seule ne permet pas de diminuer la concentration plasmatique de corps cétoniques. L'insulinothérapie est toujours requise (Wagner A et *al.*, 1999 ; Feldman E et Nelson R, 2004c ; DiBartola S, 2006).

(1) Fluidothérapie

La mise en place d'une fluidothérapie nécessite la connaissance du statut électrolytique de l'animal. La fluidothérapie doit couvrir les besoins et corriger les pertes ioniques et hydriques éventuelles (diarrhée, vomissement). Elle doit être réévaluée et adaptée toutes les 4 à 6 heures en début de traitement (Feldman E et Nelson R, 2004c ; DiBartola S, 2006).

(2) Complémentation en potassium

La complémentation en potassium pour les animaux souffrant d'un diabète acido-cétosique est supérieure à celle habituellement recommandée. Le début de la fluidothérapie et de l'insulinothérapie provoque d'une part un effet de dilution et d'autre part une entrée de potassium avec le glucose dans le milieu intra cellulaire. Le risque d'aggraver l'hypokaliémie est important. Il faut donc le prévenir et le corriger (Ettinger S et Feldman E, 2004).

(3) Correction de l'acidose métabolique

L'utilisation de bicarbonates dans le traitement de l'acidose métabolique est controversée (Wagner A et *al.*, 1999 ; DiBartola S, 2006). Les effets délétères des bicarbonates sont

importants car ils modifient rapidement un équilibre acido-basique déjà très instable. Le risque d'une alcalose métabolique est très important.

Dans les faits, la réalisation de l'insulinothérapie et de la fluidothérapie associée au monitoring de la kaliémie conduit déjà à la diminution de cette acidose (diminution des corps cétoniques, excrétion des ions H^+ dans les urines). L'utilisation de bicarbonates ne doit pas être systématique dans le traitement du diabète acido-cétosique et être réservée aux cas d'acidoses métaboliques graves (*i.e.* concentration <12 mEq/L) (Ettinger S et Feldman E, 2004 ; DiBartola S, 2006 ; Nelson R, 2008b).

b) Insulinothérapie

La réalisation de l'insulinothérapie nécessite un suivi régulier de la glycémie. L'insuline est fondamentale dans la prise en charge du diabète acido-cétosique car elle inhibe la lipolyse et la mobilisation des acides gras libres provenant des triglycérides stockés dans le tissu adipeux. Elle permet de diminuer la quantité de substrats nécessaires à la formation de corps cétoniques, d'arrêter la néoglucogenèse hépatique et de d'augmenter l'utilisation du glucose et des corps cétoniques par les cellules. Les effets importants sont aussi une diminution de la glycémie, de la glycosurie et de la cétonémie ; donc de la diurèse osmotique. La diminution de cette dernière permet de limiter les pertes ioniques (sodium et potassium essentiellement) et de corriger l'acidose métabolique. Préalablement puis au cours de l'insulinothérapie, un suivi de la kaliémie est nécessaire en parallèle de la glycémie (Wagner A et *al.*, 1999 ; Nelson R, 2004).

Une insuline rapide est recommandée (Nelson R et *al.*, 1990a). Différents protocoles existent : par voie intraveineuse lente, par voie intramusculaire et alternativement par voie intramusculaire et sous cutanée. L'insuline rapide la plus communément utilisée est une spécialité humaine Actrapid®. L'objectif de ces trois protocoles est, dans un premier temps, de stabiliser en 6 à 10 heures la glycémie entre 2,0 et 2,5 g/L (Wagner A et *al.*, 1999), puis dans un second temps de passer à une insulinothérapie « classique » par injection sous cutanée avec des insulines plus lentes (Nelson R, 2004).

c) Traitements des affections associées

Le traitement d'un animal acido-cétosique est en priorité la fluidothérapie, l'insulinothérapie et la correction des principaux désordres électrolytiques. Une fois cette première étape réalisée, le traitement des maladies associées est initié.

F. Suivi d'un animal diabétique

Le suivi d'un animal diabétique nécessite une évaluation globale, par la propriétaire et le vétérinaire. Différents paramètres rentrent en compte dans l'évaluation du traitement.

1. Surveillance clinique de l'animal

La visite de contrôle doit se réaliser de manière fréquente au début du traitement (toutes les 1 à 3 semaines maximum) puis tous les 2 à 4 mois lorsque que l'animal est bien stabilisé et dès que l'animal présente un changement de comportement. Le premier des paramètres à évaluer est la réponse clinique de l'animal, de la satisfaction du propriétaire et de son ressenti vis à vis du traitement : comment va son animal ? Est-il plus vif ? Boit-il moins ? Comment à évoluer la prise alimentaire ? (Briggs C et *al.*, 2000). Même si cela paraît relativement subjectif, ces informations renseignent sur la persistance ou non des signes cliniques mais aussi sur la motivation et l'implication du propriétaire. Ces données seront objectivées par la suite : mesure exacte de la prise de boisson, poids (Briggs C et *al.*, 2000). On peut être amené à contrôler les résultats réalisés à la maison : bandelette urinaire (glycosurie, cétonurie) (Bennet N, 2002 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b ; Birchard S et *al.*, 2006 ; Rosenberg D et *al.*, 2008).

2. Mesure de glycémie

La mesure de glycémie effectuée seule n'est pas recommandée. Elle ne permet pas réellement une évaluation du contrôle glycémique. La réalisation d'une courbe de glycémie est l'examen de choix pour étudier la cinétique de l'insuline (Bennet N, 2002 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

3. Utilisation de bandelettes urinaires

L'utilisation de bandelettes urinaire a plusieurs fonctions. Tout d'abord, la recherche d'une glycosurie. La réalisation d'une bandelette urinaire permet également la recherche de complications comme un début de diabète acido-cétosique (corps cétonique à la bandelette) ou d'infections urinaires en particulier chez le chien (leucocytes et traces de sang). La bandelette peut être réalisée à la maison comme contrôle une fois par jour avant la première injection d'insuline par exemple. L'absence de sucre à la bandelette est un signe, pour le propriétaire d'un animal sujet aux crises d'hypoglycémie, qu'il doit ajuster et diminuer la dose d'insuline injectée afin d'éviter ces crises. Ces modifications doivent se faire au préalable avec le vétérinaire et idéalement consignés sur un support écrit (Bennet N, 2002 ; Bischard S et *al.*, 2006).

La récolte d'urine se réalise aisément chez le chien à l'aide d'un réniforme par exemple ; chez le chat, le recours à une litière spécialement conçu pour le recueil des urines est souvent nécessaire. La réalisation de cystocentèse est le moyen le plus rapide dans les structures hospitalières. Elle permet également la mise en culture des urines si un ECBU est nécessaire (Bennet N, 2002 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

4. Courbe de glycémie

La réalisation de courbe de glycémie est fondamentale dans la prise en charge des animaux diabétiques. Elle est habituellement réalisée par le vétérinaire, mais peut l'être également par le propriétaire à son domicile.

a) Courbe réalisée à la clinique par le vétérinaire

Les courbes de glycémie sont majoritairement réalisées à la clinique au cours d'une hospitalisation. L'objectif est de recueillir des valeurs de glycémie au cours de la journée, depuis l'instant précédant l'injection d'insuline et la prise du repas jusqu'à l'injection suivante. Les mesures doivent être réalisées au minimum toutes les 2 heures. Une dizaine de prise de sang est donc nécessaire dans la journée. Ce travail est fastidieux et demande du personnel pour la contention. Le point où la glycémie est la plus basse est dénommé « nadir ». L'analyse d'une courbe de glycémie prend en compte différents critères. Il s'agit de la glycémie avant l'injection d'insuline, le temps écoulé entre l'injection d'insuline et le nadir ainsi que la valeur de glycémie mesurée au nadir.

Il existe plusieurs modalités de prélèvements sanguins pour réaliser la courbe de glycémie (Bennet N, 2002 ; Bischard S et *al.*, 2006).

(1) Mesure de glycémie veineuse

La mesure de glycémie veineuse nécessite l'intervention de deux personnes. Il s'agit d'une technique considérée comme « invasive » où le compartiment sanguin est en contact direct avec le milieu extérieur. Le risque de phlébite existe mais n'est que très exceptionnellement observé. Il apparaît dans des conditions septiques très mauvaises ou dans le cas où un cathéter est laissé en place plus de 3 jours, ce qui n'est jamais le cas dans ce type de protocole de suivi glycémique (Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

(2) Mesure de glycémie capillaire

Les mesures de suivi de glycémie par mesure capillaire se sont développées chez l'animal depuis les années 1990. Cette technique est inspirée du suivi des patients humains à

domicile. La glycémie capillaire est tout à fait utilisable pour la réalisation d'une courbe de glycémie, mais requiert l'utilisation d'un glucomètre. Les glucomètres utilisés en médecine humaine sont suffisamment fiables pour la réalisation de ces mesures (Cohn L et *al.*, 2000 ; Wess G et Reusch C, 2000a ; Stein J et Greco D, 2002).

Des études ont montrées leur intérêt dans la réalisation de ces mesures chez l'animal au niveau de la veine marginale de l'oreille. Ces techniques semblent plus facilement réalisables dans l'espèce canine que dans l'espèce féline (Wess G et Reusch C, 2000a ; Wess G et Reusch C, 2000b) ; Casella M et *al.*, 2002 ; Bennet N, 2002 ; Stein J et Greco D, 2002 ; Mathes M, 2002).

Les intérêts de cette technique de prélèvement sont :

- la faible quantité de sang nécessaire pour l'analyse ; en fonction des glucomètres, la quantité de sang varie entre 3 et 5 μ L,
- la facilité et la rapidité de prélèvement pour une personne expérimentée,
- une contention moins importante,
- le faible coût par rapport à une mesure en analyseur.

b) Courbe réalisée à la maison par mesure capillaire

La réalisation de courbe de glycémie par les propriétaires d'animaux à leur domicile est également possible. Les mesures de glycémies sont effectuées sur prélèvement de sang capillaire (Casella M et *al.*, 2002 ; Reusch C et *al.*, 2006). Chez des animaux coopératifs, ce prélèvement peut être réalisé seul. Il ne nécessite que très peu de sang (2 à 5 μ L). L'utilisation d'une lancette adaptée facilite le prélèvement. Le mode de vie de l'animal peut être conservé (mouvements, alimentation). Les glycémies obtenues au domicile doivent être plus représentatives des variations quotidiennes habituelles car l'animal conserve la même routine. En pratique, le facteur limitant reste le propriétaire soit pour des raisons de réalisation pratique du prélèvement, soit pour des problèmes d'utilisation du glucomètre, soit pour des raisons éthiques pour son animal (impossibilité de lui faire mal pour le prélèvement de la goutte de sang) (Mathes M, 2002 ; Van de Maele H et *al.*, 2005 ; Bischard S et *al.*, 2006).

Les résultats des études sur la réalisation de courbes de glycémie à domicile se sont révélés mitigés. Cette technique requière une implication forte des propriétaires dans la maladie de leur animal est nécessaire. Ils ne doivent pas craindre d'effectuer eux-mêmes de réaliser un acte médical douloureux sur leur animal. Un problème récurrent dans les études est la difficulté de la mise en œuvre de la technique (dans 50 à 80% des cas). La création d'une goutte de sang et la réalisation d'une goutte de sang sont les difficultés les plus rencontrées par les propriétaires de

chats. Les autres problèmes mis en évidence sont les erreurs de mesure qui proviennent d'un manque de technique et/ou d'une mauvaise utilisation de la lancette ou du glucomètre (Casella M et *al.*, 2002 ; Van de Maele H et *al.*, 2005 ; Casella M et *al.*, 2005 ; Reusch C et *al.*, 2006). Les chiens s'accoutument plus aisément à la routine de prélèvement que les chats. La répétition des prélèvements chez le chat, ne permet pas une meilleure tolérance de la procédure. Un des facteurs facilitant les prélèvements chez les chats est le fait de les laisser choisir le lieu de prélèvement (Casella M et *al.*, 2005). Les prélèvements à la babine chez le chien n'est pas aisée et le prélèvement à l'oreille est recommandée (Stein J et Greco D, 2002 ; Casella M et *al.*, 2003).

La fiabilité des mesures est bonne dans les cas où les courbes obtenues sont exploitables. Les glycémies moyennes sont, contrairement à ce l'on pouvait penser initialement, sont plutôt plus élevées qu'en hospitalisation (où les hyperglycémies de stress sont probables). L'explication repose sur le fait que l'animal au domicile des propriétaires conserve le même mode de vie et donc la même prise alimentaire, ce qui n'est pas toujours le cas en hospitalisation (Stein J et Greco D, 2002 ; Casella M et *al.*, 2003).

c) Lecture des courbes de glycémie et interprétation

(1) Heure du nadir

Avec des injections biquotidiennes d'insuline le nadir doit intervenir entre 5 et 8 heures après l'injection d'insuline. Un nadir trop précoce par rapport à l'injection témoignerait d'une insuline trop rapide, un nadir trop tardif d'une insuline trop lente. Si le choix d'une seule injection par jour, le nadir doit se réaliser environ 12 heures après l'injection. Le moment du nadir nous permet donc de connaître la vitesse d'action de l'insuline chez l'animal. Ces valeurs peuvent être très différentes entre 2 individus ; c'est pour cette raison que la courbe est à réaliser chez tous les animaux (Feldman E et Nelson R, 2004a).

(2) Valeur du nadir

Les valeurs de glycémie recherchées au moment du nadir recherché sont comprises entre 0,8 et 1,5 g/L. Si c'est le cas, il ne faut pas modifier la dose d'insuline injectée. Si la valeur du nadir est inférieure à 0,8g/L, il convient de diminuer la dose de 10 à 20 %. En revanche si cette valeur est supérieure à 1,5 g/L, la posologie doit être augmentée de 10 à 20 % après s'être assuré qu'il n'existe pas de causes non traitées d'insulino-résistance.

d) Limites des courbes de glycémie

(3) Limites d'exploitation des courbes de glycémie

Les mesures de la glycémie sont espacées et des informations peuvent être manquées entre deux mesures. Il convient de réaliser des mesures assez rapprochées lorsque la glycémie diminue (Cohn L et *al.*, 2000 ; Wess G et Reusch C, 2000a ; Stein J et Greco D, 2002 ; Feldman E et Nelson R, 2004a-b).

La détection de l'effet Somogyi est parfois difficile, car cette variation de glycémie peut être rapide (< 2 heures) (Feldman EC et Nelson RW, 2004a-b).

Les prélèvements répétés sont un facteur de stress important surtout pour un animal qui n'est pas dans un environnement familial. Tout cela peut conduire à une hyperglycémie de stress, à une anorexie, à une courbe de glycémie incomplète (nadir imprécis, absent...) et donc, *in fine*, à une courbe de glycémie non représentative du contrôle glycémique habituel. La modification de la posologie, du type d'insuline sur un tel profil glycémique peut conduire à des erreurs notables (Mathes M, 2002). Cette courbe doit être complétée par la mesure de concentration sérique en fructosamines. Cette valeur est essentielle car une courbe de glycémie seule réalisée en hospitalisation sur une journée ne reflète pas toujours la réalité du contrôle glycémique (anorexie et hypoglycémie, stress et hyperglycémie) (Feldman E et Nelson R, 2004a).

De plus, il a aussi été aussi montré une variabilité importante des courbes de glycémie réalisées plusieurs jours de suite chez les chiens diabétiques avec la même thérapie. Il est donc intéressant de renouveler les courbes de glycémies plusieurs semaines de suite jusqu'à équilibration du diabète sucré (Fleeman L et Rand J, 2003).

(4) Limites de la réalisation des courbes de glycémie par les propriétaires

Cette méthode d'obtention de courbes de glycémie, même si elle semble très séduisante montre des limites de réalisation tout particulièrement dans l'espèce féline (Reusch C et *al.*, 2006). Le propriétaire, surtout si il n'appartient pas à une profession de santé, n'est pas toujours capable de réussir la totalité des prélèvements nécessaires au cours de la journée. Ce type d'expérience ne doit être entrepris qu'après un long entretien avec le propriétaire. Il faut s'être assuré au préalable qu'il est à même de réaliser les prélèvements après un apprentissage (Casella M et *al.*, 2002 ; Casella M et *al.*, 2003 ; Van de Maele H et *al.*, 2005).

5. Dosage des fructosamines

La valeur des fructosamines est intéressante pour le diagnostic et le suivi d'un patient diabétique. Chez le chien diabétique, une augmentation significative de la concentration sérique en fructosamines existe par rapport au chien sain (Reusch C *et al.*, 1993). Chez le chat, cette augmentation est plus modérée mais reste significative (Thorensen S et Bredal W, 1996 ; (Reusch C *et al.*, 1993).

La valeur sérique en fructosamines dépend de la gravité de l'hyperglycémie et de sa durée ; cette valeur témoigne donc de la qualité du contrôle glycémique au cours des 1 à 3 dernières semaines. Dans la majorité des cas, la valeur de fructosamines ne se normalise pas avec le début de l'insulinothérapie, mais sa valeur diminue néanmoins. Les valeurs qui montrent un contrôle glycémique satisfaisant sont comprises entre 400 et 450 $\mu\text{mol/L}$. Un contrôle est jugé bon à excellent entre 350 et 400 $\mu\text{mol/L}$. Des valeurs supérieures à 500 $\mu\text{mol/L}$ sont le reflet d'un contrôle insuffisant et doivent nécessiter la recherche d'une cause de résistance au traitement afin d'éviter toutes complications. Ces valeurs sériques en fructosamines doivent être interprétées avec l'examen clinique de l'animal (Feldman E et Nelson R, 2004 a-b).

6. Conclusion

Le suivi d'un animal diabétique n'est pas aisé. Cela est d'autant plus astreignant que de nombreux contrôles peuvent être nécessaires pour équilibrer le diabète sucré. La réponse clinique est en elle-même fondamentale et doit être le pilier de notre examen. Complétée par les mesures sériques de fructosamines, elle peut offrir des informations pharmacodynamiques relativement fiables mais reste muette quant à l'identification pharmacocinétique du traitement proposé. La réalisation de courbes de glycémie est donc incontournable dans la prise en charge des animaux diabétiques. Elle nécessitent néanmoins des hospitalisations et des mesures de glycémies fréquentes qui génèrent un stress important pour les animaux domestiques.

De nouvelles technologies de suivi de glycémie en continu ou holter glycémique sont maintenant disponibles pour améliorer le suivi et le traitement des patients diabétiques. En médecine vétérinaire, de plus en plus de centres hospitaliers vétérinaires utilisent ce nouveau moyen de suivi de la glycémie (Davidson L *et al.*, 2003 ; Wiedmeyers C *et al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J *et al.*, 2005).

II. PRESENTATION ET ENJEUX THERAPEUTIQUES DE LA MESURE EN CONTINUE DE LA GLYCEMIE OU HOLTER GLYCEMIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES DIABETIQUES

Le suivi glycémique des patients diabétiques humains repose sur la réalisation régulière de prélèvements de sang capillaire au cours de la journée (ASG). Cette pratique est fastidieuse et n'est réalisée que 3 ou 4 fois par jour par la majorité des patients. Elle ne donne donc qu'un aperçu ponctuel du statut glycémique. C'est pour cela que dès les années 1960, des recherches ont tenté de développer des outils de suivi en continu de la glycémie (Updike S et Hicks G, 1967). Elles ont abouti en 1999 avec la commercialisation d'un premier holter glycémique permettant la mesure continue du glucose dans le milieu interstitiel sous-cutané (Skyler J, 2009).

A. Histoire de la mesure de glycémie sous-cutanée

1. Naissance du premier capteur de glycémie sous-cutanée

Le premier capteur miniature électrique implanté chez un animal pour mesurer la glycémie est créé par Updike S et Hicks G en 1967. Le travail de recherche effectué les années suivantes aboutit au développement de la notion du suivi en continu de la glycémie. En parallèle, l'ASG commence à faire son apparition dans les structures de santé et au domicile des patients. Celui-ci se 'démocratise' grâce aux glucomètres portatifs utilisant le principe d'une mesure colorimétrique. Les progrès réalisés dans le suivi des patients diabétiques ainsi que la mise en évidence des intérêts d'un suivi accru de la glycémie des patients diabétiques (prévention des complications liées à la maladie) ont motivé la recherche d'une technologie capable de suivre en continue la glycémie (HAS, 2007).

2. Première commercialisation d'un holter glycémique

En 1996, l'électrode de MiniMed Medtronic® (Northridge, CA) sort des laboratoires de recherche pour la réalisation des premières études cliniques. Elles aboutissent en 1999, puisque le premier outil de mesure en continu de la glycémie (CGMS®, Continuous Glucose Monitoring System) est approuvé par la Food Drug Administration (FDA) puis est commercialisé. Ce

premier holter glycémique commercialisé ne permet qu'une lecture *a posteriori* des glycémies enregistrées (Skyler J, 2009).

3. Développement de la technique dans les années 2000

Au début du XXI^{ème}, la technique du holter glycémique s'est développée et de nouvelles technologies ont été utilisées. En 2001, une deuxième technologie est présentée par Cygnus Inc (Redwood City, CA) puis approuvée par la FDA : il s'agit du GlucoWatch Biographer[®] (Garg S et al., 1999) (Tierney M et al., 2000). La mesure ne repose plus sur le principe de l'enzyme Glucose Oxydase (GOx) mais sur l'extraction de liquide interstitiel à travers le derme par ionophorèse inverse. Cette technique nécessitait l'application d'un très faible courant électrique au niveau d'une peau saine. Des problèmes récurrents (irritations, pertes de données, fausses alarmes, manque de précision) signalés par les patients et le personnel soignant ont conduit à son retrait du marché en 2007 (Tierney M et al., 2001 ; Skyler J, 2009). Fin de l'année 2001, le GlucoDay[®] est commercialisé par Menarini Diagnostics (Florana, Italie) (Maran, A et al., 2002). Ce système de mesure utilise la technique de microdialyse du milieu interstitiel. Elle se révèle, elle aussi, irritante pour le tissu cutané et inconfortable pour le patient (Kubiak T et al., 2006 ; Skyler J, 2009).

Par la suite, en 2004, MiniMed[®] développa le Guardian[®] puis le Guardian RT[®] qui permettait d'obtenir une mesure de glycémie toutes les 5 minutes et de disposer d'alarmes d'hypo- et d'hyperglycémie (Wei C et al., 2010). En avril 2006, le Minimed Paradigm REAL Time[®] est lui aussi approuvé par la FDA. Il a la particularité par rapport aux autres holters disponibles actuellement sur le marché de disposer d'une pompe à insuline (Mastrototaro J et al., 2006 ; Mastrototaro J et Lee S, 2009 ; Skyler J, 2009). Le STS[®] produit par DexCom (San Diego, Canada) est approuvé par la FDA en mars 2006, la mesure repose sur l'utilisation de la GOx. Le capteur a ensuite été amélioré pour pouvoir être implanté pendant 7 jours (contre 3 pour les anciens modèles) ; il s'agit du modèle The Seven[®] (Garg S et al., 2006).

Le dernier holter à avoir été homologué par la FDA est le Freestyle Navigator[®] de Abbott Diabetes Care (Alameda, Canada) (McGarraugh G et Bergenstal R, 2009 ; Skyler JS, 2009). Le médiateur utilisé n'est plus H₂O₂/O₂ mais un complexe composé d'Osmium (Os). Ce complexe d'Osmium permet de s'affranchir du défaut relatif de dioxygène du milieu. Son intérêt est aussi sa sensibilité car il réagit à de très faibles potentiels (-0,2V) contrairement au 0,4 à 0,7 Volt nécessaire pour réaliser l'oxydation du peroxyde d'hydrogène (McGarraugh G, 2009).

B. Principe et fonctionnement du holter glycémique

Le principe de mesure du holter repose sur l'équilibre entre la glycémie interstitielle sous cutanée et la glycémie capillaire. La glycémie interstitielle n'est pas accessible directement par des mesures directes. Elle nécessite l'utilisation d'une enzyme ou d'un réactif qui reconnaît spécifiquement le glucose. L'enzyme la plus utilisée dans ce procédé est la Glucose Oxydase (GOx). Ce sont les échanges électroniques générés au sein du capteur par la réaction entre le réactif et le glucose qui sont mesurés par l'électrode de mesure. Ces échanges ne se font pas de manière directe mais requiert des médiateurs d'oxydo-réduction (Updike S et Hicks G, 1967).

1. Modélisation de la relation entre la glycémie et la concentration en glucose de l'espace interstitiel sous-cutané

La structure de la peau et la nature des échanges s'y déroulant déterminent le choix d'un modèle d'étude de la variation de la glycémie interstitielle. La modélisation des échanges entre le système vasculaire et l'espace interstitiel est nécessaire pour déterminer l'algorithme de mesure du capteur.

a) Structure de la peau humaine et diffusion du glucose dans l'espace interstitiel sous-cutané

La peau humaine est constituée de 5% de vaisseaux sanguins. Ceux-ci permettent sa vascularisation et assure ainsi l'apport de nutriments aux cellules et l'élimination des déchets cellulaires. Le milieu interstitiel sous-cutané représente 45% du volume de la peau d'un homme. Le volume de l'espace interstitiel est trois fois plus important que le volume du plasma du corps en entier (Roe J et Smoller B, 1998 ; Zierler K, 1999). Il constitue donc un compartiment important au sein duquel se déroulent de nombreux échanges (Rebring K et al., 1999 ; Cenzig E et Tamborlane W, 2009).

Le glucose sanguin est transféré de la lumière des capillaires sanguins, à travers l'endothélium vasculaire, au liquide interstitiel pour ensuite être utilisé par les cellules (Rebring K et al., 1999). La diffusion du glucose à travers l'endothélium vasculaire est une diffusion simple par gradient de concentration ; il n'y a pas de transporteurs actifs (Zierler K, 1999).

De nombreuses études ont été réalisées afin d'étudier la relation entre la concentration sanguine et la concentration dans le milieu liquide interstitiel en glucose (Updike S et Hicks G, 1967 ; Zierler K, 1999 ; Rebring K et al., 1999 ; Steil G et al., 2005). La mesure directe de la concentration en glucose dans le milieu interstitiel n'est pas accessible directement. Les études

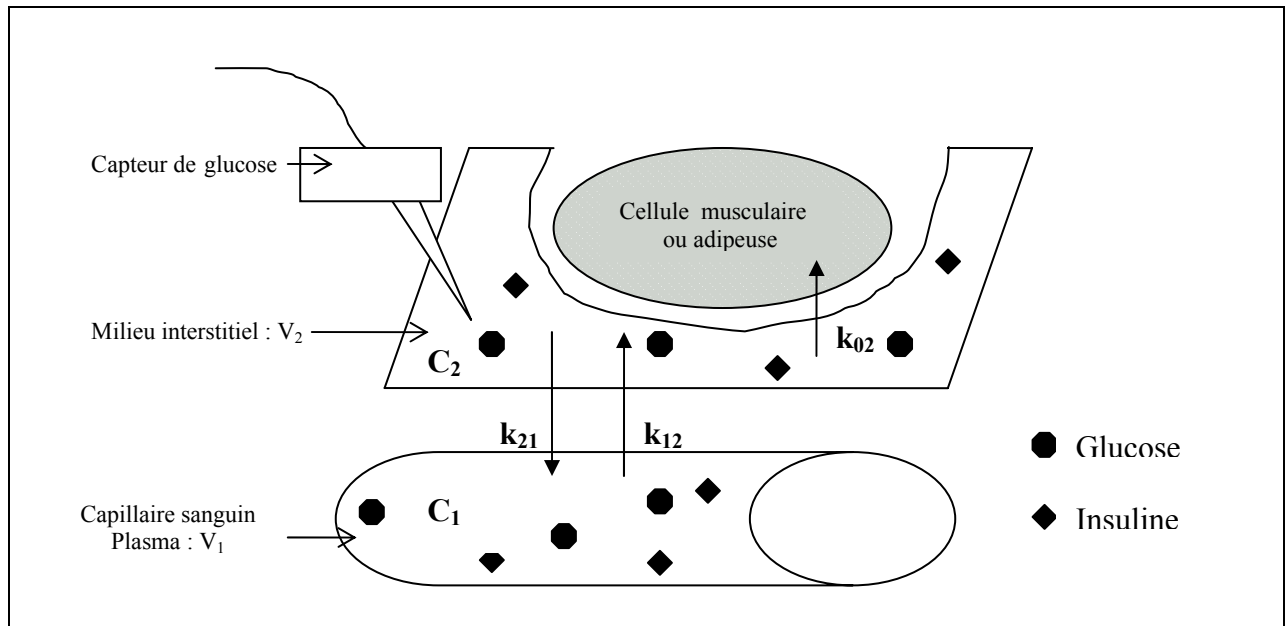
réalisées, ont donc requis l'utilisation d'électrodes. Les mesures du glucose reposent sur une mesure ampérométriques. Les premières électrodes utilisaient une enzyme appelée glucose oxydase (Updike S et Hicks G, 1967).

Les études préliminaires ont étudiés les échanges entre les capillaires sanguins et l'espace interstitiel de manière dynamique (Updike S et Hicks G, 1967 ; Sternberg F et *al.*, 1996). Le modèle utilisé est un modèle à deux compartiments (Zierler K, 1999 ; Rebring K et *al.*, 1999). Il a été confirmé ultérieurement grâce aux mesures obtenues avec le holter glycémique (Rebring K et *al.*, 1999 ; Steil G et *al.*, 2005 ; Cenzig E et Tamborlane W, 2009).

b) Etude de l'équilibre chimique entre l'espace interstitiel sous-cutané et le compartiment sanguin capillaire

La relation dynamique qui existe entre la glycémie capillaire et interstitielle est la base indispensable à l'utilisation d'un holter glycémique pour le suivi des patients diabétiques (Updike S et Hicks G, 1967 ; Rebring K et *al.*, 1999 ; Zierler K, 1999 ; Steil G et *al.*, 2005). La concentration de glucose dans l'espace interstitiel n'est pas accessible directement. Les mesures réalisées reposent sur une mesure ampérométrique. Il est nécessaire de déterminer un algorithme reliant la mesure ampérométrique à la glycémie interstitielle. Le modèle retenu pour la détermination d'un algorithme de mesure est celui d'un modèle à deux compartiments (Updike S et Hicks G, 1967) (Wiedmeyers C et DeClue A, 2008). La Figure 1 schématise les échanges entre le compartiment interstitiel sous-cutané et le compartiment sanguin.

[Figure 1] : Représentation schématique des échanges entre les capillaires sanguins, le milieu interstitiel et les cellules du tissu sous-cutané avec, k_{12} : constante de diffusion du glucose entre les capillaires et le milieu interstitiel, k_{21} : constante de diffusion du glucose entre le milieu interstitiel et les capillaires, k_{02} : constante de diffusion du glucose entre le milieu interstitiel et les cellules, C_1 : concentration en glucose plasmatique, C_2 : concentration en glucose du milieu interstitiel, V_1 : volume plasmatique mis en jeu dans l'échange et V_2 : volume de l'espace interstitiel mis en jeu dans l'échange (D'après Rebring K et al., 1999).



(1) Modélisation des échanges dans un modèle d'échange à deux compartiments – présentation des constantes

La concentration en glucose du milieu interstitiel dépend de la constante de diffusion du glucose à travers l'endothélium capillaire et de son absorption par les cellules (Updike S et Hicks G, 1967 ; Rebring K et al., 1999 ; Steil G et al., 2005). Le coefficient de diffusion du glucose à travers les capillaires correspond à une quantité de glucose passant l'endothélium capillaire par unité de temps. Il correspond au produit de la constante de diffusion par le volume considéré. On a donc, à l'équilibre, pour le passage du glucose à travers la membrane capillaire : D (coefficient de diffusion) = $k_{12}V_1 = k_{21}V_2$ dans un système à l'équilibre.

On considère que l'absorption du glucose interstitiel par les cellules est plus rapide que la capacité de mesure du capteur (Rebring K et al., 1999 ; Steil G et al., 2005). La constante de diffusion k_{02} est donc égale à 0. Une fois dans la cellule, le glucose n'est plus accessible car il est métabolisé. Il s'agit alors d'un modèle à deux compartiments. Ce modèle est valable à l'équilibre, c'est-à-dire lorsque les concentrations de glucose varient très peu et sont stables (Updike S et Hicks G, 1967 ; Rebring K et al., 1999). Lors de fluctuations rapides de la

glycémie, ce modèle n'est plus valable. Les variations rapides de glycémie dans des états non stables engendrent des difficultés pour la détermination des algorithmes reliant la mesure ampérométrique à la glycémie interstitielle (Updike S et Hicks G, 1967 ; Steil G et *al.*, 2005 ; Cenzig E et Tamborlane W, 2009).

(2) Equation décrivant les échanges dans un modèle à deux compartiments

L'équation suivante permet de décrire la variation de concentration de glucose dans le milieu interstitiel dans un modèle à deux compartiments (Relation 1) (Updike S et Hicks G, 1967 ; Rebring K et *al.*, 1999 ; Steil G et *al.*, 2005) :

$$\boxed{\frac{d V_2 C_2}{dt} = k_{12} V_1 C_1 - (k_{21} + k_{02}) V_2 C_2} \quad \text{(Relation 1)}$$

$$\boxed{\frac{dC_2}{dt} = k_{12} \frac{V_1}{V_2} C_1 - (k_{21} + k_{02}) C_2} \quad \text{(Relation 2)}$$

Avec :

k_{12} , constante de diffusion du glucose entre les capillaires et le milieu interstitiel

k_{21} , constante de diffusion du glucose entre le milieu interstitiel et les capillaires

C_1 , concentration en glucose plasmatique

C_2 , concentration en glucose du milieu interstitiel

V_1 , volume plasmatique mis en jeu dans l'échange

V_2 , volume de l'espace interstitiel mis en jeu dans l'échange

Par définition à l'équilibre :

$$\boxed{\frac{dC_2}{dt} = 0 = k_{12} \frac{V_1}{V_2} C_1 - (k_{21} + k_{02}) C_2} \quad \text{(Relation 3)}$$

donc

$$\boxed{(k_{21} + k_{02}) C_2 = k_{12} \frac{V_1}{V_2} C_1} \quad \text{(Relation 4)}$$

et

$$\boxed{C_2 = \frac{K_{12} \frac{V_1}{V_2}}{K_{21} + k_{02}} C_1 \quad \tau = \frac{1}{k_{21} + k_{02}}} \quad \text{(Relation 5)}$$

τ correspond à la constante d'équilibration, qui représente le 'délai' de modification de la glycémie interstitielle par rapport aux modifications de la glycémie capillaire. Il existe donc une relation entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle car $C_2 = \alpha C_1$ avec $\alpha = \tau k_{12} V_1/V_2$. La recherche des coefficients intervenant au sein de cet échange va permettre la détermination de la glycémie capillaire à partir de la mesure de la glycémie interstitielle à l'équilibre. La mesure de la glycémie interstitielle ne peut être réalisée directement par le capteur du holter glycémique. Celui-ci mesure un courant électrique proportionnel à la concentration en glucose dans le milieu interstitiel sous cutané.

(3) Modélisation des échanges dans un modèle d'échange à deux compartiments

Pour étudier, les variations dynamiques de la glycémie interstitielle en fonction de la glycémie capillaire, les équations doivent être modifiées en prenant en compte la mesure ampérométrique réalisée par le capteur.

D'après la relation 2, et en considérant que la mesure ampérométrique du capteur est proportionnelle à la glycémie interstitielle, on peut modifier la relation en prenant en compte la mesure réalisée en nano Ampères (nA) :

$$\boxed{\frac{ds}{dt} = -p_2 s + p_3 C_1} \quad \text{(Relation 6)}$$

La mesure ampérométrique est représentée par la fonction (s) avec

$$\begin{aligned} (s) &= \alpha C_2, \\ p_3 &= k_{12} V_1/V_2 \alpha \\ p_2 &= k_{21} + k_{02} \end{aligned}$$

Le glucose plasmatique (C_1) est considéré comme une variable indépendante. Le courant mesuré par le capteur, lui, est dépendant de C_2 . Cette valeur est connue de manière sûre et sans erreur et constitue la valeur de référence. En utilisant une grille d'analyse des erreurs entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle mesurée et la relation utilisée entre ces deux paramètres (Relation 6), Rebring K et *al.*, 1999 et Steil G et *al.*, 2005 ont démontré l'existence d'une relation entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle. La glycémie interstitielle était calculée à partir des mesures ampérométriques. Le délai de détection de la variation de courant par le capteur correspond à $\tau = 1/p_2$.

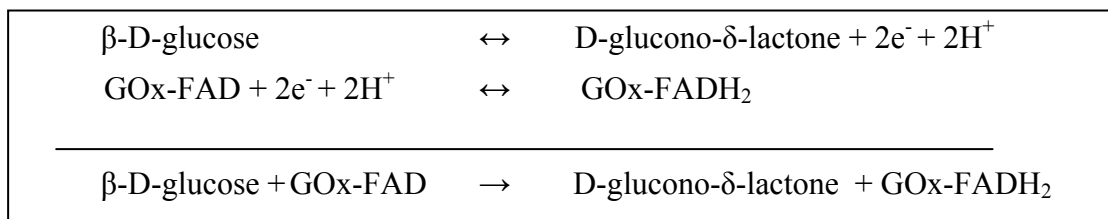
2. Fonctionnement du capteur sous-cutané – aspects théoriques

Le principe de fonctionnement des capteurs sous-cutanés disponibles actuellement repose pour la plupart sur l'utilisation d'une enzyme. Il s'agit de la Glucose Oxydase (GOx). Cette enzyme catalyse l'oxydation du β -D-glucose en acide gluconique en utilisant l'oxygène comme un accepteur d'électron, et en produisant simultanément du peroxyde d'hydrogène ou H_2O_2 . La GOx a trouvé de nombreuses applications commerciales dans la conservation d'aliments (retrait de traces d'oxygène dans les jus de fruits, éviter le rancissement des mayonnaises, extraire le glucose de la poudre d'œuf, ...), mais aussi dans la création de biocapteurs utilisés pour mesurer des concentrations de glucose de solutions sucrées (dans l'industrie) ou de fluides corporels (en médecine). Le holter glycémique est en effet basé sur l'utilisation de cette enzyme (Updike S et Hicks G, 1967 ; Van Antwerp W, 1999 ; Skyler J, 2009).

a) Structure théorique du capteur et présentation des équations d'oxydoréduction

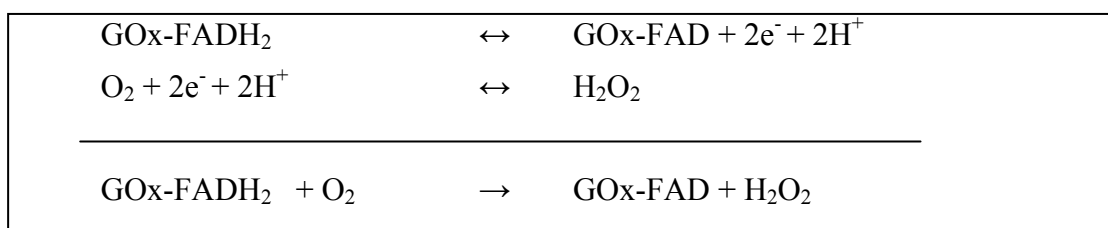
Le capteur requiert la mesure d'un courant entre une électrode de mesure (réaction d'oxydation ou production d'électron) et une électrode de référence (réaction de réduction ou capture d'électron) (McGarraugh G, 2009). L'oxydation du glucose conduit au transfert de deux électrons du glucose au D-glucono- δ -lactone [Figure 2].

[Figure 2] : Equations d'oxydoréduction présentant l'échange électronique entre le glucose et la GOx



Ce premier transfert électronique ne permet pas la réalisation de la mesure car cette réaction est immédiatement suivie de la réduction de GOx-FADH₂ en GOx-FAD [Figure 3].

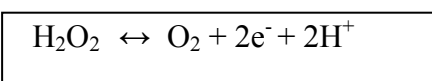
[Figure 3] : Réduction de GOx-FADH₂ en GOx-FAD avec le couple O_2/H_2O_2



Dans le capteur, la mesure directe d'un courant au niveau de l'électrode est aussi impossible car le cofacteur FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) est situé au centre même de l'enzyme GOx et qu'un contact entre l'électrode de mesure et le couple d'oxydo-réduction est nécessaire pour mesurer un courant. Un troisième couple d'oxydoréduction va permettre la transmission des électrons au niveau de l'électrode de mesure. Il s'agit du médiateur.

Pour ce capteur, H_2O_2 est le médiateur qui va être le donneur d'électron au niveau de l'électrode de mesure (Van Antwerp W, 1999). Il s'agit de la forme réduite du couple O_2/H_2O_2 dont le potentiel d'oxydoréduction est de 0,695V à 25°C sous 1 bar [Figure 4].

[Figure 4] : Demi-équation d'oxydoréduction du couple O_2/H_2O_2 ($E^\circ = 0,695V$)



L'application d'un voltage est nécessaire pour réaliser son oxydation car la réaction n'est pas spontanée. La différence de potentiel appliquée dépendra de ses propriétés électrochimiques, c'est à dire de son potentiel d'oxydoréduction. Un potentiel de référence stable est apporté par une électrode de référence. Le couple d'oxydoréduction le plus utilisé pour l'électrode de référence est Ag/AgCl (Van Antwerp W, 1999).

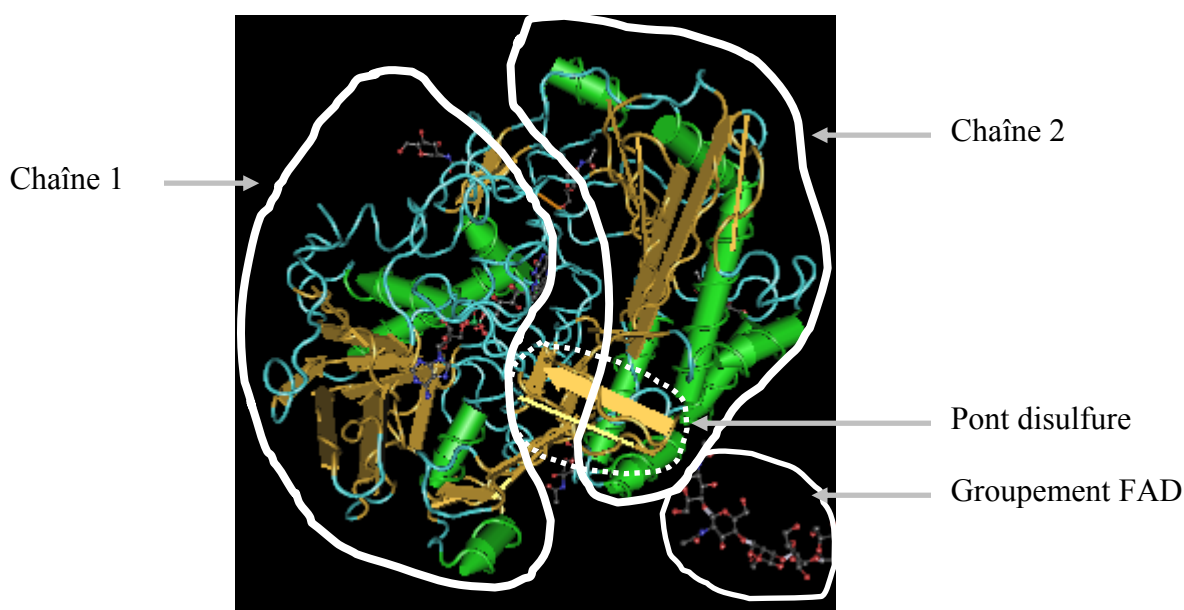
Le capteur d'un holter glycémique est ainsi constitué de trois électrodes : l'électrode avec la GOx, l'électrode de mesure qui réagit avec le médiateur et enfin l'électrode de référence qui permet l'application d'un potentiel stable et donc de déterminer la différence de potentiel au niveau de l'électrode de mesure. Cette différence de potentiel est proportionnelle au glucose ayant réagit avec la GOx et donc à la glycémie interstitielle sous-cutanée. D'autres modèles d'holter glycémiques couplent l'électrode de mesure et l'électrode de référence (McGarraugh G, 2009).

b) Principe de la mesure avec la Glucose Oxydase (GOx)

(1) Structure de la Glucose Oxydase

La Glucose Oxydase est une glycoprotéine constituée de deux chaînes polypeptidiques identiques reliées entre elles par un pont disulfure. Elle a été purifiée à partir de différentes cultures fongiques (Hecht H et al., 1993).

[Figure 5] : Représentation de la structure de la GOx (D'après Hecht H et al., 1993)

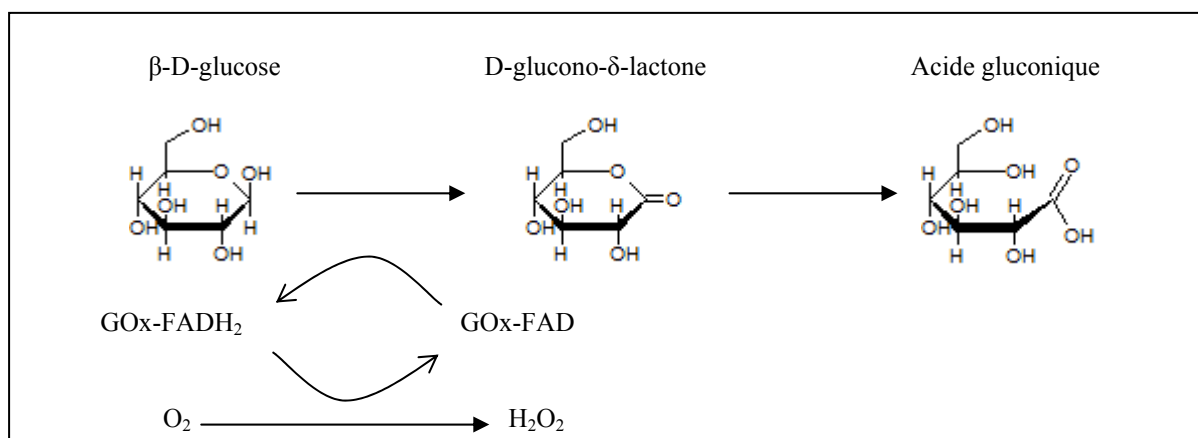


La structure de la GOx dépend de son origine car toutes les levures ne synthétise pas la même la chaîne d'acides aminés. Les deux souches les plus utilisées pour la purification de la GOx sont *Aspergillus* et *Penicillium* et en particulier : *A. niger* et *P. amagasakiense*. Le poids moléculaire de toutes les GOx varie entre 130 à 175 kDa (150 kDa pour *A. niger* et 152kDa pour *P. amagasakiense* (Bankar S et al., 2009). Ces enzymes ont des conditions de pH optimales de fonctionnement. L'activité de la GOx dépend de l'état d'ionisation des acides aminés présents au niveau du site actif. Le pH optimal pour est compris entre 3,5 et 6,5 pour *A. niger* et entre 4,0 et 5,5 pour *P. amagasakiense*. Les conditions de températures sont aussi importantes. La majorité des enzymes sont dénaturées à des températures comprises entre 40°C et 70°C avec une température optimale de fonctionnement qui varie selon les souches. En dessous de 10 °C, l'activité de la GOx est nulle et augmente ensuite de manière exponentielle jusqu'à sa température optimale. Les GOx de *A. niger* et de *P. amagasakiense* sont celles qui fonctionnent aux températures les plus élevées (entre 40 et 60°C) (Witt S et al., 2000).

(2) Mécanisme de la réaction avec la Glucose Oxydase (GOx)

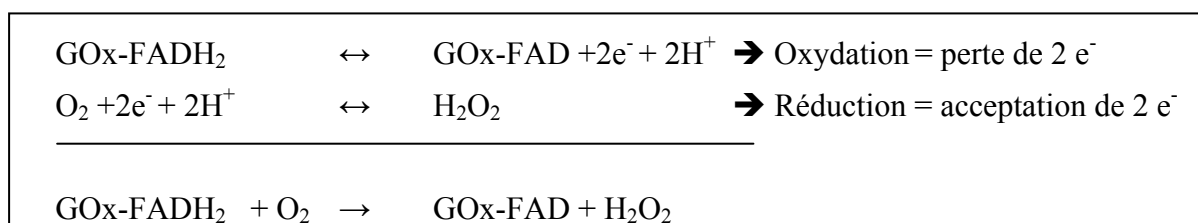
La GOx catalyse l'oxydation du β -D-glucose en D-glucono- δ -lactone. Cette réaction nécessite un accepteur d'électron qui est le di-oxygène. Elle conduit également à la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [Figure 6].

[Figure 6] : Représentation de la réaction de GOx. (D'après Witt S et al., 2000 et Rebring K et al., 1999)



Cette catalyse peut être décomposée en deux étapes : une étape d'oxydation, une étape de réduction [Figure7].

[Figure 7] : Représentation des échanges électroniques entre $\text{GOx-FADH}_2/\text{GOx-FAD}$ et le médiateur $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2$: Réduction de O_2 et oxydation de GOx-FADH_2



Dans l'étape de réduction de l'enzyme Gox, le β -D-glucose est oxydé en D-glucono- δ -lactone. Le D-glucono- δ -lactone est ensuite hydrolysé en acide gluconique. Par la suite, la FAD, coenzyme d'oxydoréduction lié à la GOx, est réduite en FADH_2 . Cette étape correspond à une ré-oxydation de la GOx utilisant l'oxygène du milieu pour produire du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (Bankar S et al., 2009).

(3) Relation entre la glycémie interstitielle et la mesure ampérométrique de l'électrode de mesure

Il existe une relation entre la glycémie interstitielle et la mesure ampérométrique enregistrée au niveau des capteurs. La figure 6 montre l'existence d'une relation stoechiométrique entre le glucose interstitiel et la quantité d' H_2O_2 produite lors de la réaction de la GOx avec le β -D-glucose (Rebring K et al., 1999 ; Witt S et al., 2000).

c) Application aux conditions de fonctionnement in vivo

Les équations détaillées précédemment présentent les réactions intervenant au sein du capteur. La prise en compte du milieu où se déroule la réaction est nécessaire. En effet, il s'agit du tissu sous cutané. C'est un milieu aqueux avec une concentration tissulaire faible en oxygène (Zierler K, 1999)

(1) Immobilisation de l'enzyme GOx

La réaction enzymatique se réalise en phase aqueuse et qu'il est donc nécessaire d'immobiliser la GOx sur la surface d'une électrode. Plusieurs techniques ont été décrites : adsorption sur une matrice de polymère, liaison à une autre protéine (sérum albumine de boeuf), fixation de l'enzyme au sein même d'un polymère synthétique (McGarraugh G, 2009). Dans toutes ces techniques d'immobilisation, les chercheurs essayent de limiter la dénaturation de l'enzyme lors de sa fixation. La technique retenue pour le holter produit par Medtronic MiniMed, est l'utilisation d'une membrane de polymère avec des pores trop fins pour permettre la diffusion de l'enzyme mais permettant le passage du glucose (Sternberg F et *al.*, 1996 ; Van Antwerp W, 1999).

(2) Utilisation d'une membrane de diffusion

Afin de pouvoir déterminer la glycémie du tissu interstitiel sous-cutané, il faut que le glucose soit le facteur limitant de la réaction. L'utilisation d'une membrane de diffusion est nécessaire. En effet, la figure 7 montre que l'oxydation de la GOx requiert la présence d'oxygène. Or, dans le tissu sous-cutané la quantité de glucose présent est environ 100 fois supérieur à la quantité de dioxygène disponible (2 à 30 mMol/L contre 0,02 à 0,2 mMol/L). Le rapport entre ces deux molécules dans le corps humain correspond à l'inverse de l'équilibre nécessaire. C'est pour cela qu'une membrane, appelée membrane de diffusion, a été développée. Elle est capable d'optimiser la concentration en dioxygène et donc sa diffusion au travers de la membrane mais aussi capable de limiter le passage du glucose et de protéger l'électrode de dépôt de protéines corporelles (protéases par exemple) qui l'endommagerait (Sternberg F et *al.*, 1996 ; Van Antwerp W, 1999).

Il s'agit d'une membrane de polymère avec comme caractéristique des coefficients de diffusion différents pour le glucose et pour l'oxygène. Elles possèdent des propriétés à la fois hydrophiles, pour le passage de glucose et à la fois hydrophobes, pour le passage de O₂. Ces coefficients de diffusion sont connus et permettent de calculer la concentration du glucose

présent dans le tissu interstitiel sous-cutané à partir des mesures effectuées. Les procédés exacts d'immobilisation sont protégés par des brevets industriels (McGarraugh G, 2009).

En ce qui concerne le holter produit par Medtronic MiniMed[®], Northridge, CA, la membrane est composée d'un diisocyanate et d'un diol qui constitue un polymère de polyuréthane-polyurée. Les diols sont des molécules hydrophiles qui permettent le passage d'eau et de glucose ; tandis que le diisocyanate, hydrophobe, laisse passer le dioxygène. Le ratio entre ces deux molécules dans le polymère est défini de manière précise afin d'obtenir les conditions nécessaires que nous avons vu précédemment pour fournir le bon environnement à l'électrode (Van Antwerp W, 1999). Le temps de diffusion du glucose à travers la membrane in vitro est de 1,5 minutes (Rebring K et *al.*, 1999).

(3) Utilisation de filtres de données

L'utilisation de filtres de données s'est avérée nécessaire car il existe un délai entre le passage du glucose dans le milieu interstitiel et la réalisation de la mesure par le capteur (Sternberg F et *al.*, 1996) (Rebring K et *al.*, 1999). Il peut être plus exactement divisé en deux étapes. La première correspond à la mise en place de l'équilibre chimique entre le glucose sanguin et le glucose présent au niveau de l'électrode. La seconde correspond au délai de la mesure en elle-même au niveau du capteur (Rebring K et *al.*, 1999).

(a) Principe

Le principe de l'utilisation des filtres repose sur l'existence d'un délai entre la glycémie sanguine et la mesure du glucose interstitiel par le capteur. Lorsque la glycémie est stable, les échanges sont peu importants et l'équilibration est donc très rapide. Le délai est compris entre 3 et 6 minutes environ. Dans les situations où la glycémie varie de manière plus rapide (après un repas par exemple), l'équilibre est plus long à atteindre et le délai de mesure est lui aussi allongé. Les délais sont alors compris entre 5 et 14 minutes environ. Ce délai est important d'autant plus que les variations de glycémies sont importantes. L'utilisation de filtres digitaux, utilisant des calculs basés sur des équations différentielles permettent de réduire ce délai. L'utilisation de filtre a montré son intérêt lorsque le délai de mesure est supérieur à 10 minutes. En effet, le coefficient de corrélation entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle est amélioré ($0,91 \pm 0,016$ contre $0,82 \pm 0,021$). Le suivi glycémique est plus précis (Sternberg F et *al.*, 1996 ; Rebring K et *al.*, 1999 ; Steil G et *al.*, 2003 ; Wei C et *al.*, 2010).

(b) Intérêts

L'utilisation de filtre pour la mesure de glycémie interstitielle, permet de réduire le délai d'acquisition des données et donc de la précision des mesures. Ce délai doit être réduit au maximum et en particulier au moment où les glycémies sont les moins stables. La détection des

épisodes dits 'à risque' est indispensable car ce sont des complications peuvent survenir. Il est donc fondamental de développer un programme capable de connaître la glycémie à un moment précis. Pour le moment, le holter est utilisé comme un outil permettant la visualisation des fluctuations glycémiques au cours de la journée, mais ne peut être un outil à partir duquel l'insulinothérapie est ajustée (HAS, 2006). La mise en évidence d'une variation importante de glycémie doit être contrôlée avant la réalisation d'une mesure correctrice. A terme, si la précision du capteur est suffisante, la vérification de la glycémie à l'aide d'un glucomètre ne va plus être nécessaire. Le projet de réalisation d'un pancréas artificiel sera alors presque achevé (Sternberg F et *al.*, 1996 ; Rebring K et *al.*, 1999 ; Renard E et *al.*, 2002a-b ; Stocker N, 2006).

3. Validation des capteurs - exemple du GuardianRT Medtronic

a) Corrélation glycémie capillaire/glycémie sous-cutanée

Les coefficients de corrélation correspondent à la relation entre les valeurs de glycémie sous-cutanée par le capteur et la glycémie capillaire de contrôle. Plus sa valeur est importante et plus les valeurs de glycémie capillaire et sous-cutanée sont proches. Ce coefficient a été étudié avec et sans délai de détection (Rebring K et *al.*, 1999). En ce qui concerne les glycémies avec peu de variation, le délai d'enregistrement des données est compris entre 5 et 12 minutes (Rebring K et *al.*, 1999). L'utilisation d'un filtre digital permet la correction de ce délai, et ainsi améliore d'autant plus le coefficient de corrélation (Rebrin K et *al.*, 1999 ; Guerci B et *al.*, 2003). Les valeurs qui ont été obtenues au cours des études cliniques sont comprises entre 0,80 et 0,92 avec des différences absolues comprises entre 12,8% et 18,0% (Rebring K et *al.*, 1999 ; Clarke W et *al.*, 2002 ; Guerci B et *al.*, 2003). Ces résultats montrent ainsi la relation entre la concentration sanguine et la concentration dans le milieu liquide interstitiel en glucose. Cette relation n'est pas modifiée par la présence d'insuline, ou d'hyperglycémie marquée (Rebring K et *al.*, 1999) mais peut être retardée dans le cas de variation rapide de la glycémie (Jensen B et *al.*, 1995 ; Cenzig E et Tamborlane W, 2009).

Sternberg F et ses collaborateurs ont démontré en 1996 que la concentration plasmatique de glucose devait diminuer après celle du milieu interstitiel (Sternberg F et *al.*, 1996). On constate en pratique que ce n'est jamais le cas ; probablement à cause du délai de diffusion du glucose à travers la membrane de diffusion en polyuréthane et du temps nécessaire pour atteindre l'équilibre chimique entre les deux compartiments (Rebring K et *al.*, 1999 ; Aussedat B et *al.*, 2000) (Steil G et *al.*, 2003b).

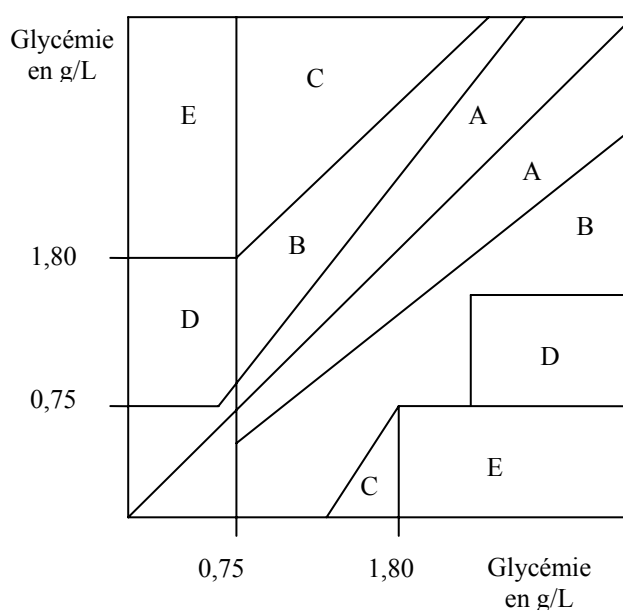
Des études complémentaires ont démontré l'importance de l'état physiologique du patient dans la relation entre glycémie capillaire et interstitielle. L'équilibre est complexe et nécessite la poursuite des recherches pour une modélisation la plus fine possible des échanges qui interviennent au niveau de l'interface capillaire / milieu interstitiel (Aussedat B et *al.*, 2000) (Koschinsky T, 2003).

b) Précision des mesures

(1) Utilisation de la grille de Clarke pour l'évaluation de la précision des mesures

La précision des mesures peut être évaluée par l'analyse de la grille d'analyse de Clarke [Figure 8]. Elle permet de classer l'ensemble des 'paires de mesures' (glycémie capillaire et interstitielle) obtenues au cours des études (Clarke W et *al.*, 2002). La correspondance entre les paires de mesure est effectuée en sélectionnant la valeur de glycémie mesurée par le holter la plus proche dans le temps de la mesure témoin (glycémie capillaire par exemple). La différence de ces deux valeurs est ensuite calculée : il s'agit de la différence absolue. La grille d'analyse dispose de 5 zones A, B, C, D et E. La première zone ou zone A correspond à deux mesures similaires précises qui peuvent conduire à une décision thérapeutique identique et correcte (avec une très faible différence absolue), la zone B à deux mesures proches qui sont acceptables pour permettre de réaliser un ajustement thérapeutique mineur. Ces deux premières zones sont celles qui sont recherchées pour montrer la précision des mesures ; leur différence absolue est inférieure à 20%. Les trois autres catégories peuvent conduire à des interprétations fausses de la glycémie et sont donc à proscrire (Clarke W et *al.*, 2002 ; Kovatchev B et *al.*, 2004).

[Figure 8] : Grille d'analyse d'erreur de Clarke. (D'après Clarke W et *al.*, 2002)



Les différences absolues obtenues varient entre 12,8% et 19,2% (Rebring K et *al.*, 1999 ; Clarke W et *al.*, 2002 ; Guerci B et *al.*, 2003 ; Kovatchev B et *al.*, 2004). Le pourcentage total des lectures du Guardian REAL Time[®] dans les zones A et B représentent 96% des lectures. Pour des glycémies élevées ($> 2,40\text{g/L}$) seulement 86,8 % des valeurs sont dans ces deux zones. Pour des glycémies faibles ($< 0,80\text{g/L}$) ce chiffre diminue encore à 76,1%. La diminution plus importante de la précision de la mesure est donc constatée pour des phases d'hypoglycémie (Guerci B et *al.*, 2003 ; Clarke W et *al.*, 2002). Des conclusions similaires, ont été obtenues dans l'espèce féline (Zini E et *al.*, 2009). La précision du holter pour des mesures de glycémies faibles n'est pas optimale mais permet néanmoins de les mettre en évidence (Guerci B et *al.*, 2003 ; Clarke W et *al.*, 2002).

(2) Validation de l'utilisation du holter glycémique

Il existe une relation entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle sous-cutanée (Sternberg F et *al.*, 1996 ; Rebring K et *al.*, 1999). Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'obstacle à l'utilisation du holter glycémique pour le suivi des patients diabétiques (Rebring K et Steil G, 2000). En revanche leur sensibilité n'est pas encore suffisante pour permettre la réalisation d'ajustement de doses d'insuline à partir des valeurs de glycémie du holter utilisé seul (Guerci B et *al.*, 2003 ; Clarke W et *al.*, 2002 ; HAS, 2006 ; WHO, 2006).

c) Reproductibilité des mesures

La reproductibilité des mesures est un facteur important dans les perspectives d'utilisation du holter glycémique dans la prise en charge des patients diabétiques. Afin d'étudier ce paramètre, Metzger M et ses collaborateurs ont comparé les données enregistrées simultanément sur le même patient avec des capteurs différents (Metzger M et *al.*, 2002). Les résultats de cette étude révèlent des différences importantes entre les couples de mesures, même si le coefficient de corrélation avec les mesures de glycémie capillaire obtenu est similaire aux autres études (Rebring K et *al.*, 1999 ; Clarke W et *al.*, 2002 ; Metzger M et *al.*, 2002 ; Guerci B et *al.*, 2003). 70% des valeurs de glycémie enregistrées simultanément par les deux capteurs diffèrent de plus de 10% ; les erreurs supérieures à 50% sont enregistrées dans 7 % des mesures. De plus, la concordance entre la mesure des deux capteurs sur le statut glycémique des patients est faible (65%). Ces résultats confirment la nécessité de réaliser des contrôles glycémiques capillaires afin d'éviter des erreurs thérapeutiques (par exemple mauvaise quantité d'insuline) (Metzger M et *al.*, 2002).

d) Stabilités des performances en fonction du temps

Le pourcentage moyen d'erreur évolue au cours des 72 heures où le capteur est inséré dans l'espace sous-cutané. Le capteur est plus performant entre 24 et 60 heures après sa mise en place. Après 60 heures, les phénomènes de dépôt cellulaire, d'altération de la GOx contribuent à une diminution de sa précision (Gerritsen M et *al.*, 2001 ; Rebring K et *al.*, 1999).

4. Durée du suivi de la glycémie avec un holter et calibration de l'appareil

Le holter nécessite des calibrations régulières définies par le constructeur. L'étape de calibration est primordiale puisque c'est elle qui va conditionner l'exactitude des mesures effectuées.

a) Durée de recueil des informations

La durée de recueil des informations dépend du modèle de capteur utilisé. La majorité des capteurs disponibles sur le marché peuvent enregistrer des données pendant 72 heures (ou 3 jours). Le CGMS[®] de MiniMed Medtronic[®], (Northridge, CA), le GlucoDay[®] de Menarini Diagnostics, (Florana, Italie), le Guardian[®] et le Guardian RT[®] Medtronic[®]. D'autres modèles, en revanche peuvent enregistrer des données sur 5 et même 7 jours consécutifs comme le Freestyle Navigator[®] de Abbott Diabetes Care (Alameda, Canada) et le STS[®] produit par DexCom (San Diego, Canada).

Le facteur limitant la durée d'enregistrement est la réaction inflammatoire qui se met en place après l'insertion du capteur. Dans les 24 premières heures après l'insertion, on observe la présence de granulocytes neutrophiles et de lymphocytes en quantité dix fois supérieures à la normale. La présence de sang au niveau du capteur nécessite son retrait, car les valeurs ne sont plus exploitables (Jadviscova T et *al.*, 2007). On a aussi mis en évidence l'augmentation de la quantité d'ARN messager, codant pour des protéases (Henninger N et *al.*, 2007). La présence de ces cellules, du matériel enzymatique, de déchets cellulaires conduisent à une diminution de la sensibilité du capteur ainsi qu'à l'augmentation du délai d'acquisition des données par modification de la membrane de diffusion (Rebring K et *al.*, 1999). De plus, la présence des cellules lors la mise en place d'une réaction inflammatoire ainsi que la perte de la structure du milieu interstitiel conduit à une diminution de la sensibilité du capteur (Gerritsen M et *al.*, 2001 ; Rebring K et *al.*, 1999). La création de capteurs bio-compatibles, qui provoquent le moins

possible d'inflammation afin de prolonger la durabilité et la fiabilité des capteurs, est actuellement l'objet d'une intense recherche (Rebring K et *al.*, 1999 ; Kubiak T et *al.*, 2006).

b) Fréquence de calibration

Après l'insertion du capteur sous-cutané, il faut attendre l'équilibre chimique entre les deux compartiments (sanguin et interstitiel avec le capteur) La première calibration ne peut être réalisée immédiatement après l'insertion du capteur sous cutané. Ce délai varie en fonction des appareils entre une et deux heures. La première calibration doit être réalisée lorsque la glycémie est relativement stable et comprise dans les valeurs de mesure de l'appareil, c'est-à-dire entre 0,4 et 4,0g/L de glycémie pour la majorité. Si une de ces deux conditions ne sont pas respectées, il est nécessaire d'attendre avant toute réalisation de calibration.

Les calibrations suivantes vont également dépendre de l'appareil utilisé. Pour la majorité des holter entre 2 et 4 calibrations par 24 heures sont recommandées (Tubiana-Rufi N et *al.*, 2007).

c) Effets de la fréquence et du moment de la calibration

(1) Fréquence de la calibration

Une fréquence de calibration plus élevée que celle qui est recommandée diminue les performances de l'appareil. L'étude clinique du Guardian RT® a comparé les effet de 3,5 ou de 5 calibration par jours. La spécificité de détection des épisodes d'hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,80g/L) est augmentée de 2 à 4 % lorsque 3,5 calibrations par jour sont réalisées. La sensibilité est accrue de 5 % à 9 % pour la détection des hyperglycémies supérieures à 1,80 g/L. En revanche, des calibrations trop fréquentes (supérieures ou égales à 6 par jour) diminue la sensibilité du capteur (Tubiana-Rufi N et *al.*, 2007 ; Direct Net Study Group, 2006).

(2) Moment de la calibration

La calibration ne doit pas intervenir lors d'importantes variations de glycémie car la calibration amènerait à des lectures ultérieures de glycémie erronées. Les calibrations sont effectuées à distance des repas (plus de 1 heures après) ou en dehors d'une activité physique intense (Rebring K et *al.*, 1999 ; Direct Net Study Group, 2006).

d) Mesures enregistrées et suivi de la glycémie

En fonction de holter, l'enregistrement des données est plus ou moins fréquent. Les holter commercialisés par Medtronic, CA enregistrent une valeur de glycémie toutes les 5 minutes (Medtronic Minimed *coll.*, 2009a-b).

5. Transmission de données et obtention des graphiques

a) Modalités de transmission et de lecture des données

Deux modes de transmission des données entre le capteur et le boîtier de réception existent. Le plus ancien est le modèle filaire. La connexion est donc directe entre les deux unités. La perte de donnée liée à la transmission est presque impossible sauf en cas de rupture du fil ou de son débranchement (Medtronic Minimed *Coll.*, 2009a-b).

(1) Transmission filaire ou par radiofréquence

Le mode de transmission non filaire nécessite en plus un transmetteur de données qui permet la conversion des signaux électroniques générés par le capteur de glucose. Il permet ensuite leurs transmissions en radiofréquences. Ce signal est ensuite reçu par le lecteur et converti à son tour pour être exploité par le patient ou ses médecins sur le boîtier lui-même ou par l'intermédiaire du logiciel d'exploitation sur un ordinateur. Ce mode de transmission non filaire des données permet une liberté de mouvement et donne un confort d'utilisation accru pour le patient. La transmission sans fil entre le capteur et le lecteur n'est possible que dans un périmètre restreint (entre 1 à 2 mètres en fonction des modèles). Ce mode de transmission peut également être affecté par des interférences excessives (téléphones portables à proximité, voyage en avion). Il est donc recommandé de ne pas utiliser le holter dans ces conditions. Il n'y a pas d'envoi de données erronées en présence d'autres appareils utilisant des radiofréquences, mais une perte de signal. Il suffit le plus souvent de s'éloigner de ces sources de radiofréquences pour rétablir la connexion. La perte de donnée est le principal problème rencontré avec ce mode de transmission des données (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006) (De Clue et *al.*, 2004). La mesure avec un holter filaire semble plus fiable quand à la perte de données (Medtronic Minimed *Coll.*, 2009a-b). Des études préliminaires vont dans ce sens mais nécessitent d'être complétées (Rieder J et *al.*, 2009). Le mode de transmission sans fil nécessite donc un soin particulier et une bonne connaissance de son mode de fonctionnement afin de pouvoir exploiter pleinement le 'confort' des transmissions sans fils.

(2) Mesures en temps réel ou lectures postérieures à la mesure

Les mesures peuvent être exploitées différemment en fonction des modèles commercialisés. En effet, les premiers modèles ne permettaient pas une transmission en temps réel des mesures de glycémie. Les mesures étaient enregistrées toutes les 5 minutes dans le lecteur ou boîtier. Ces données ne pouvaient être exploitées qu'après la connexion du holter avec le logiciel d'exploitation via une interface informatique. Le logiciel présentait alors les mesures enregistrées et l'étude se faisait *a posteriori*. Ce principe de fonctionnement limitait les perspectives d'utilisation de ce matériel dans le suivi des patients diabétiques. Actuellement, les modèles les plus utilisés en médecine humaine sont les holter avec une lecture possible des enregistrements toutes les 5 minutes environ. Certains présentent même la courbe de glycémie sur les 3 ou 24 dernières heures d'enregistrement. Une nouvelle fonction existe et permet l'évaluation de la cinétique de la glycémie et peut permettre d'anticiper les complications liées à l'insulinothérapie. Le boîtier du holter Guardian RT[®] de Medtronic émet un signal lorsque la glycémie augmente de plus de 0,1 à 0,2 g/L par minute ou plus de 2 g/L en 20 minutes. Un signal équivalent est émis lors d'une diminution trop brutale de la glycémie (supérieure à 0,1 g/L par minute ou supérieure à 2 g/L en 20 minutes) (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006). Cette évolution a été possible grâce à la miniaturisation des composants et au développement d'écran de lecture performants et moins consommateur en énergie (Skyler J, 2009).

b) Utilisation du logiciel d'exploitation du holter glycémique

Les données enregistrées par le holter, même si elles sont lues en temps réel peuvent être transférées vers un ordinateur. Pour cela, il existe un câble de connexion spécifique utilisant un port USB 2.0. Le logiciel d'exploitation permet de conserver les différentes courbes de glycémie enregistrée et de les sauvegarder pour une étude ultérieure. Il permet également de visualiser dans sa totalité la courbe et les moments clés s'y rapportant (injection d'insuline, repas, activité physique) (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006).

Pour le personnel soignant, l'étude de la courbe est facilitée grâce au logiciel puisqu'il permet le calcul par exemple de la glycémie moyenne, le temps passé au-delà ou au deçà d'une certaine valeur de glycémie (HAS, 2006).

C'est aussi un outil éducatif essentiel pour que le patient soit actif dans son contrôle glycémique ; il peut comprendre les conséquences de son traitement (effet de l'insuline, de l'activité physique) et ainsi devenir un véritable acteur dans son traitement (Radermecker J et *al.*, 2003).

C. Utilisation du holter glycémique en médecine humaine

L'utilisation du holter glycémique se développe de plus en plus. Il complète le suivi glycémique des patients souffrant de diabète sucré sans remplacer entièrement l'AutoSurveillance Glycémique (ASG).

1. Réalisation du suivi glycémique en milieu hospitalier ou à domicile dans l'espèce humaine

a) Tenue d'un carnet de surveillance

La réalisation d'un cahier de surveillance est un des outils pour l'éducation du patient. Il lui permet d'une part d'avoir une trace de tous les événements relatifs à sa maladie et d'autre part de pouvoir l'analyser avec l'équipe soignante en cas de besoin. C'est un document de suivi du traitement au long court où doit être consigné les mesures de glycémies, les heures de prélèvements, les doses d'insulines injectées, les activités physiques ainsi que les repas (HAS, 2006).

b) Paramètre d'évaluation de la glycémie à long terme chez l'homme : l'hémoglobine glyquée HbA1c

Le paramètre de référence dans le suivi à long terme de la glycémie chez l'homme est la mesure du taux d'hémoglobine glyquée ou HbA1c. La valeur recherchée chez un patient diabétique est inférieure à 7 %. Idéalement, 4 prélèvements par an doivent être réalisés pour chaque patient (OMS, 2008 ; HAS, 2006).

c) Glycémie capillaire et Auto-Surveillance Glycémique (ASG)

L'AutoSurveillance Glycémique repose la réalisation de glycémie capillaire. Le prélèvement de sang capillaire est réalisé au niveau d'une extrémité digitée. Celle-ci doit être propre, sans plaie ou blessure. La goutte de sang est réalisée à l'aide d'un stylet autopiqueur. Le prélèvement doit aussitôt être analysé à l'aide d'un glucomètre. Les résultats seront idéalement consignés dans un cahier de surveillance, journal de bord du traitement qui pourra être analysé par l'équipe soignante en cas de difficulté pour l'équilibration du diabète. Il s'agit également de fournir des repères au patient afin qu'il devienne de plus en plus autonome dans la gestion de sa maladie au quotidien. Le nombre de prélèvements quotidiens varie en fonction du type de

diabète. Les recommandations usuelles sont au minimum de 4 à 6 prélèvements par jour (HAS, 2006) (WHO, 2006).

d) Une nouvelle modalité de suivi glycémique : la glycémie interstitielle sous-cutanée

Le holter glycémique est de plus en plus utilisé pour le suivi des patients diabétiques. Il est utilisé en milieu hospitalier dans le cadre d'une hospitalisation ou au domicile des patients couplé ou non à une pompe à insuline (Gross T et *al.*, 2000 ; HAS, 2006).

(1) Présentation des composants d'un holter glycémique

Un holter glycémique est composé d'un capteur, relié à un boîtier d'enregistrement et de lecture ou bien relié à un transmetteur lorsqu'il s'agit d'un modèle sans fil. Pour permettre l'insertion du capteur un injecteur est nécessaire [Photographie 1].

[Photographie 1] : Composants d'un holter glycémique. De gauche à droite : boîtier de lecture et de calibration, transmetteur wireless, capteur sous-cutané et injecteur automatique. Service de médecine ENVA



(2) Mise en place du holter

La mise en place du capteur est simplifiée par l'utilisation d'un dispositif d'insertion. Il doit être inséré dans la couche adipeuse sous-cutanée. Sa mise en place doit être rigoureuse afin

d'assurer une bonne transmission ultérieure des données enregistrées (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006).

(a) Zones d'insertions du capteur chez l'homme

Les zones corporelles recommandées pour l'insertion d'un capteur sont celles qui sont dotée d'une couche adipeuse suffisante pour son insertion. La paroi abdominale est particulièrement adaptée. Elle est de manière générale soumise à très peu de mouvements de grande envergure. Ce site d'implantation permet une dissimulation aisée du holter sous les vêtements du patient. Des zones sont néanmoins à éviter. Il s'agit de la région autour du nombril (trop de frottements avec les vêtements), des zones fréquemment utilisées pour des injections ou pour la mise en place d'une pompe à insuline ou d'un capteur, des zones pouvant être irritées ou frottées par des vêtements, des zones où se trouvent des zones cicatricielles (Jadviscova T et *al.*, 2007). Il faut veiller à préserver les sites de mises en place du capteur afin d'éviter leur altération trop rapide (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006).

(b) Préparation du site d'insertion sur la paroi abdominale

La préparation du site d'insertion du capteur sur la paroi abdominale ne nécessite pas une désinfection cutanée de type préparation chirurgicale. Le site est simplement nettoyé avec une solution d'alcool médical. Il doit être sec avant l'insertion du capteur (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006).

(c) Insertion, mise en place et fixation du capteur

Le dispositif d'insertion est utilisé afin de bien insérer le capteur. Il permet une bonne orientation du capteur qui doit être de 45 degrés. Le capteur est inséré sans difficulté. Une fois qu'il est bien en place au contact de la peau, il faut décoller délicatement le papier blanc qui protège l'adhésif. Il faut ensuite le faire adhérer à la peau en appuyant. Une fois le capteur fixé à la peau, le patient doit retirer l'aiguille guide en maintenant l'angle d'insertion de 45 degrés. En cas de saignements, d'irritation, d'infection du site d'insertion, il faut retirer le capteur immédiatement et en replacer un autre à un endroit distant du premier site d'insertion (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006).

(d) Retrait du capteur

Le retrait du capteur ne nécessite pas de précautions particulières. Il suffit de déconnecter le capteur du transmetteur lorsqu'il s'agit du modèle sans fil. Ensuite, le retrait s'effectue par traction douce dans le sens inverse à son insertion.

(3) Principes de calibration

Avec un holter glycémique sans fils, il est recommandé d'attendre environ cinq minutes après la pose du capteur pour le relier au transmetteur. Ce délai permet de s'assurer de l'absence de saignements qui nécessiteraient la pause d'un autre capteur.

Une fois la connexion capteur/transmetteur réalisée, il faut attendre la première phase d'initialisation du holter (environ 1 à 2 heures) avant d'entrer une première valeur de glycémie. Cette valeur est obtenue à partir d'un prélèvement de sang veineux ou capillaire. D'autres prélèvements sanguins sont nécessaires pour la calibration de l'appareil pendant toute la durée du suivi par le holter glycémique. Les recommandations des constructeurs varient en fonction des modèles utilisés. En moyenne, trois calibrations par 24 heures espacées au maximum de 12 heures sont nécessaires. Il n'y a pas de moments particuliers pour le faire. Des études complémentaires conseillent au moins quatre calibrations par jour et de ne pas les réaliser juste à la suite d'un repas ou au cours d'un effort physique : c'est-à-dire au moment où les fluctuations glycémiques sont les plus importantes (Poitout V et *al.*, 1992). Il n'est pas nécessaire de réaliser plus de six calibrations par jour, car cela n'améliore pas les performances du holter glycémique (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006).

(4) Temps d'enregistrement

Une fois le capteur du holter glycémique en place, le temps d'enregistrement prévu dépend des données constructeur. En ce qui concerne le Guardian[®] RT, la durée d'enregistrement est de 72 heures (Paradigm[®], notice d'utilisation, 2006). Cette durée dépend essentiellement de l'usure de l'électrode. En effet, les phénomènes d'inflammation locale, la présence de protéases altèrent la structure même de l'électrode et diminuent ses performances. D'autres holter glycémiques existent et permettent un suivi plus long, jusqu'à 7 jours. Le principe de la mesure repose sur la GOx, mais possède un assemblage de polymères qui optimise au maximum les potentialités des électrodes. Il permet donc une durée de fonctionnement plus longue que les holter 'classiques' (McGarraugh G, 2009 ; Skyler J, 2009).

(5) Connexion du holter avec une pompe à insuline

Les modèles de holter glycémique les plus récents ne se limitent pas au suivi de la glycémie mais sont couplés avec une pompe à insuline (Skyler J, 2009 ; Brauker J, 2009). Cette pompe permet l'administration continue d'insuline à des débits fixes et variables chez des patients insulino-dépendants. L'association du système de pompe et du capteur de glycémie permet la détection d'épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Le capteur peut être

programmé pour déclencher une alarme si le taux de glucose est inférieur ou dépasse les valeurs prédéfinies (vitesse de diminution ou d'augmentation de glycémie par exemple). Les valeurs du capteur ne sont pas destinées à être utilisées pour modifier le traitement insulinaire, mais pour indiquer la nécessité d'effectuer une mesure capillaire de glycémie. C'est la valeur de glycémie capillaire qui est prise en compte pour le calcul de la dose d'insuline à injecter (HAS, 2006). La pompe à insuline vise à simuler le fonctionnement normal du pancréas, avec l'administration continue de l'insuline ou de bolus lorsque cela s'avère nécessaire. L'association de la pompe et du capteur ne permet pas encore, de recréer un pancréas artificiel. C'est-à-dire avec l'administration ou non d'insuline en fonction de la glycémie en temps réels. Les recherches actuelles portent sur l'étude d'un algorithme pouvant adapter l'insuline administrée à la glycémie mesurée (Renard E et *al.*, 2002a-b ; Stocker N, 2006).

2. Population cible et indication du holter glycémique en médecine humaine

a) Suivi glycémique et éducation du patient

La mise en évidence d'une courbe continue de la glycémie et sa relation avec événements ponctuels au cours de la journée, peuvent faire prendre conscience au malade de la relation qui existe entre son comportement et les variations de glycémie. Le holter permet une visualisation de la cinétique de sa glycémie qui ne se limite plus à des valeurs isolées. Elles peuvent prendre sens, en permettant de mieux tenir compte de ces données enregistrées dans son mode de vie. C'est également un support de discussion avec le personnel soignant pour l'apprentissage de la prise en charge au quotidien de la maladie, pour la recherche de cause d'un déséquilibre et des moyens pour le corriger (Gross T et *al.*, 2000 ; Radermecker J, 2003 ; HAS, 2006 ; Bailey T, 2007).

b) Suivi et détection des épisodes d'hypoglycémie

Les hypoglycémies sont une complication majeure dans la prise en charge du patient diabétique sous insulinothérapie. Les hypoglycémies surviennent en cas d'inadéquation entre les doses d'insulines administrées et les besoins.

La majorité des hypoglycémies passe inaperçue car souvent elles ont lieu au cours de la nuit. Plus de 70 % des hypoglycémies sont nocturnes (Chico A et *al.*, 2003 ; Sachedina N et Pickup J, 2003). Les patients ne réalisent pas de glycémie capillaire au cours de la nuit, malgré les recommandations de l'OMS et de l'HAS. La seule valeur connue est celle avant le coucher.

La deuxième partie des hypoglycémies est diurne. Leur fréquence est en moyenne de 2 à 3 hypoglycémies modérées par semaines (HAS, 2006).

En 2003, Chico et ses collaborateurs ont démontré l'intérêt du holter dans la détection des hypoglycémies nocturnes. La détection de ces épisodes est de plus de 60 % pour les diabètes sucrés de type 1 et 45 % pour les diabètes sucrés de type 2. La diminution de HbA1c a été constatée (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993 ; Chico A et *al.*, 2003 ; Chetty V et *al.*, 2008).

Des études plus récentes ont montré la supériorité du suivi en continu de la glycémie par rapport à l'ASG et même l'ASG intensive (8 mesures capillaires par jours). En effet, avec un suivi continu les épisodes d'hypoglycémie (nocturnes et diurnes) ont diminué de 38%. La durée des hypoglycémies nocturnes et diurnes a diminué également de 38 et 21% respectivement. L'utilisation d'alarmes d'hypoglycémie a sans nul doute permis d'anticiper leur apparition et donc de diminué leur apparition et leur durée (Heise T et *al.*, 2003 ; Koschinsky T et *al.*, 2003 ; Garg S et *al.*, 2006 ; Iscoe Ket *al.*, 2006).

L'apport du holter glycémique est bien la mise en évidence des variations en continue de la glycémie qui n'étaient pas jusqu'à présent accessible sans ASG intensive. La mise en évidence de rebonds post hypoglycémiques, ou effet Somogyi est également possible (Koschinsky T, 2003 ; Chetty V et *al.*, 2008).

c) Suivi et détection des hyperglycémies post-prandiales

Les principaux épisodes d'hyperglycémies interviennent à la suite d'un repas. L'utilisation du holter pour suivre ces variations de glycémies post prandiales est particulièrement indiquée. La fréquence et la durée de ces hyperglycémies conditionnent les conduites thérapeutiques à entreprendre. La maîtrise des hyperglycémies post prandiales est un objectif prioritaire pour l'obtention d'un bon contrôle glycémique. L'élévation du taux de HbA1c est en grande partie liée à la glycémie post-prandiale. L'intérêt du holter est de pouvoir quantifié et de visualiser la variabilité glycémique journalière afin d'adapter le traitement d'insulinothérapie et la prise alimentaire des patients diabétiques (Gross T et *al.*, 2000 ; Maran A, 2002 ; Koschinsky T, 2003 ; HAS, 2006 ; Wallace A et *al.*, 2008).

d) Suivi glycémique des jeunes et très jeunes patients (néo-natalité)

La réalisation de suivi de contrôle glycémie est parfois difficile sur des jeunes patients. Les prélèvements répétés sont stressants et souvent mal tolérés. Cela est d'autant plus vrai en milieu hospitalier. Le holter est un bon compromis de suivi lorsqu'une surveillance glycémique

accrue (au moins 8 glycémies capillaires par jour) est nécessaire (Boland E et *al.*, 2001 ; HAS 2006 ; Wallace A et *al.*, 2008).

Chez les enfants et adolescents, l'ASG n'est pas toujours correctement réalisée. En effet, cela est vécu comme une contrainte, surtout lorsque les enfants sont avec des amis. Le suivi du diabète en ambulatoire avec le holter glycémique leur apporte une certaine liberté, mais surtout permet une analyse plus précise de l'évolution de la glycémie au cours de la journée. Le personnel soignant peut analyser avec le jeune l'effet des activités, de la prise alimentaire. Avec les lecteurs qui permettent une lecture en temps réel et la possibilité d'utiliser les alarmes, une prévention et une détection précoce des épisodes d'hypoglycémies est possible (Heise T et *al.*, 2003 ; HAS, 2006 ; Wallace A et *al.*, 2008).

Le holter a également montré son intérêt dans le contrôle glycémique. Des diminutions de taux d'hémoglobine glyquée HbA1c ont été démontrée dès un mois d'utilisation (diminution de 0,36%) et jusqu'à 1,04% en 3 mois (Chase H et *al.*, 2001 ; Bailey T, 2007) Des études ultérieures, n'ont pas révélées de différence entre les deux groupes (holter glycémique et ASG intensive). En revanche, sur les deux groupes il existe une diminution du taux de HbA1c (de 7,70% à 7,31%) ; cela est expliqué par le fait que la ASG intensive n'est que très rarement réellement réalisée. Dans ces études contrôlées, les deux modalités de suivi sont parfaitement mises en œuvre et surveillées (Ludvigsson J et Hanas R, 2003 ; Boland E et *al.*, 2001).

e) Suivi glycémique lors de diabète gestationnel

Quel que soit le diabète sucré gestationnel, il doit être étroitement surveillé car les complications sont importantes (voir II. B. 1) b. (1)). Le suivi de la glycémie post prandiale est le plus important et nécessite donc une ASG assez importante (4 mesures minimum de glycémie capillaire par jour) (HAS, 2007). Chez certaines patientes dont la glycémie est mal contrôlée, les médecins recommandent même une ASG intensive (8 mesures de glycémie capillaire par jour). Leur expérience montre que cela est souvent réalisé de manière inconstante et intermittente. De plus les mesures sont ponctuelles et ne reflètent pas toujours le contrôle glycémique au cours de la journée (alternance d'épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie) (Chitayat A et *al.*, 2009).

Le holter glycémique apparaît donc comme un outil complémentaire au suivi des patientes enceintes souffrant de diabète sucré ou non. Il permet une visualisation de la glycémie en continue et donc une compréhension des effets des efforts entrepris (régime alimentaire par exemple) ou au contraire des comportements non désirés. Le holter peut aussi être un outil complémentaire au test de tolérance au glucose qui est pratiqué chez les patientes à risques puisqu'il permet de visualiser en continue la réponse de l'organisme à l'administration de glucose (Chitayat A et *al.*, 2009).

En 2008, Murphy et ses collaborateurs ont montré que pour les patientes ayant utilisé le holter glycémique au cours de la grossesse le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) était plus faible que dans le groupe témoin (5,8% contre 6,4%). Cette étude a également montré une diminution du risque de macrosomie et de complications *post partum* immédiat.

f) Suivi de la glycémie en soins intensifs

L'hyperglycémie et l'insulino-résistance sont fréquents chez les patients en phase critique et particulièrement ceux en sepsis (Marik P et Raghavan M, 2004). Depuis les années 2000, des études cliniques se sont penchées sur le suivi glycémique de ces patients. Ces dernières ont confirmées ce que les cliniciens pressentaient. Un bon contrôle glycémique influence positivement le pronostic. La mortalité peut chuter jusqu'à 50% chez l'homme (Rusavy Z et *al.*, 2004). Ces patients nécessitent un suivi accru de leur glycémie afin de préserver au maximum leur pronostic vital.

Le holter glycémique est tout à fait indiqué dans cette utilisation mais son utilisation courante n'est pas encore répandue.

3. La mesure en continue de la glycémie, une étape dans la réalisation du pancréas artificiel

Le pancréas artificiel est en effet l'objectif ultime du traitement des patients diabétiques. Pour y parvenir trois éléments sont nécessaires : un système de mesure de la glycémie en continu, un système d'injection en continu d'insuline (ou pompe à insuline) et enfin un système permettant d'adapter la quantité d'insuline injectée à la glycémie.

Actuellement, le système de mesure de la glycémie en continu et la ou pompe à insuline sont disponibles et les ajustements de l'insulinothérapie sont réalisés par le patient. L'objectif est de pouvoir 'fermer la boucle de régulation de la glycémie' (Mastrototaro J et Lee S, 2009). La détermination et l'utilisation d'algorithme sont pour le moment réservés au milieu expérimental mais sont très prometteuses (Hovarka R et *al.*, 2010). Pour rendre cette avancée thérapeutique possible, les chercheurs sont en train de créer des capteurs avec une durée de vie plus importante et avec une plus grande précision (Choleau C et *al.*, 2003 ; Kovalski A, 2009). Les capteurs intravasculaires longue durée sont prometteurs. Des études sont en cours afin de déterminer un algorithme qui permettrait de rendre cette boucle de régulation autonome (Armour J et *al.*, 1990). A la suite des premiers essais cliniques, les résultats sont encourageants car le système a permis de réduire considérablement les excursions hypoglycémiques et hyperglycémiques des patients diabétiques de type 1 volontaires (Renard E et *al.*, 2001 ; Renard E et *al.*, 2002a ;

Stocker N, 2006). En revanche, le contrôle glycémique n'est pas encore optimal au moment des repas malgré l'utilisation d'analogues de l'insuline lispro. Celle-ci permet néanmoins d'améliorer la stabilité glycémique en *post prandial* mais aussi de contrôler ces hyperglycémies de manière plus reproductible (Melki V et *al.*, 1998 ; Gross T et *al.*, 2000 ; Koschinsky T, 2003 ; Steil G et *al.*, 2003a). Afin de mimer la sécrétion normale d'insuline, un système permettant une administration bi-phasique de l'insuline : instillation continue basale et bolus au moment des repas est donc à envisager (Choleau C et *al.*, 2003).

Les recherches se poursuivent afin de miniaturiser cette technologie, d'améliorer la précision des mesures et la durée de vie de capteurs. La dernière étape, mais peut être la plus importante, est celle qui va permettre de 'boucler la boucle'. Les études ont montré que cela était réalisable (Mastrototaro J et *al.*, 2006 ; Stocker N, 2006 ; Mastrototaro J et Lee S, 2009 ; Hovorka R et *al.*, 2010). Le couplage d'une pompe à insuline intrapéritonéale associée à un capteur intra-vasculaire longue durée (plusieurs mois) basé sur l'utilisation de l'enzyme glucose oxydase a permis la création d'un prototype de cellule bêta artificielle appelée Long Term Sensor System (LTSS) (Renard E et *al.*, 2002b). La réussite de ces travaux pilotes montre la restitution possible de la fonction insulinaire physiologique au moyen d'une cellule bêta artificielle et est source d'espoir pour les patients diabétiques (Renard E et *al.*, 2002b ; Mastrototaro J et Lee S, 2009 ; Hovorka R et *al.*, 2010).

La mise au point d'un algorithme de régulation précis, fiable et sécuritaire pour les patients est le défi du 21^{ème} siècle dans le traitement du diabète sucré (Renard E et *al.*, 2002a-b ; Stocker N, 2006 ; Brauker J, 2009 ; Hovorka R et *al.*, 2010).

D. Utilisation du holter glycémique en médecine vétérinaire

1. Validation du procédé chez l'animal

Après la mise en évidence de la relation chez l'animal de la glycémie et de la concentration en glucose dans le milieu interstitiel sous-cutané, des études de faisabilité et d'utilité clinique (de diagnostic et de suivi des animaux diabétiques) ont été réalisées à partir des années 2000. Plusieurs espèces ont été étudiées, majoritairement les carnivores domestiques (chien et chat) mais également les chevaux. Certaines études ont été réalisées en milieu hospitalier vétérinaire uniquement, tandis que les autres ont été réalisées conjointement en milieu hospitalier vétérinaire et au domicile des propriétaires, une fois le holter mis en place et calibré (Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005).

a) Etudes multi- espèces

Les holter utilisés dans les études récentes en médecine vétérinaire sont les mêmes qu'en médecine humaine et actuellement utilisés par les patients diabétiques. Il en existe différents modèles. Celui le plus fréquemment utilisé en médecine vétérinaire est le MiniMed® Medtronic. Les suivis glycémiques sont menés pendant une période allant de 24 à 72 heures. Les données obtenues pendant les principales études sont résumées dans le tableau 4.

(1) Tolérance des animaux et réactions adverses au capteur

De manière générale, la tolérance des animaux est bonne et est facilement mise en place. Le confort des animaux est bon puisque 95/98 animaux l'ont toléré dès la première mise en place. Il n'y a pas eu de gêne au déplacement pour les animaux portant le harnais munit du boîtier d'enregistrement. Il est cependant nécessaire que l'animal soit d'une taille et d'un poids suffisant pour le porter. Des systèmes sans fils existent. Des études cliniques dans l'espèce féline, utilisant le Guardian REAL-Time® (Medtronic, Suisse), viennent de débuter. Ce système d'acquisition des données sans fils est une avancée dans la gestion des animaux de moins de 10 kg (les chats en particulier) (Zini E et *al.*, 2009). Les retraits de capteur par les animaux intervenaient dans les premières heures de sa mise en place (<5h). Sa remise en place avec un meilleur système de bandage de protection a suffi pour la réalisation finale des études (Ristic J M et *al.*, 2005 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I. , 2003).

[Tableau 4] : Tableau récapitulatif des résultats des principales études du suivi en continu de la glycémie réalisées chez l'animal

REFERENCES	ESPECE	NOMBRE D'ANIMAUX			TEMPS D'ENREGISTREMENT (EN HEURE)	TRACES OBTENUS/ COURBES REALISEES	TRACES DE COURBES INCOMPLETS/ TRACES OBTENUS		PRISES DE SANG PONCTUELLES POUR MESURE GLYCEMIE (HORS CALIBRATION)	CORRELATION ENTRE CGMS ET CONTROLE	TOLERANCE DE L'ANIMAL			IRRITATION, INFLAMMATION
		Diabétiques	Non diabétiques	Total			Nombre	Causes			Bonne	Léchage / grattage	Retrait	
1	Cheval	1	7	8	-	-	-	-	36	0,987	8	0	0	0
	Chien	3	4	7	-	-	-	-	23	0,997	7	0	0	0
	Chat	2	3	5	-	-	-	-	16	0,974	5	0	0	0
2	Chien	10	0	10	408	10/10	0/10	-	183 (Glucomètre)	0,815	9+1 (après 2 ^{ème} pose du capteur)	0	1	1 : présence de sang après la pose du capteur ; pas de problème lors de la seconde pose à un autre endroit
									51 (Laboratoire de référence)	0,938				
3	Chien	5	2 (hypo- glycémie chronique)	7	-	14/16	0/14	-	Non connu	0,880				
	Chat	4	0	4	-						3+1 (après 2 ^{ème} pose du capteur)	0	1	1 : présence de sang après la pose du capteur
4	Chat	14	0	14	605	15/16	7/15	En dehors des valeurs de référence - hypoglycémie - hyperglycémie - hypo et hyperglycémie	34	0,932	12	0	2	0

(1)WIEDMEYERS C, JOHNSON P, COHN L ET MEADOWS R (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats and horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **223**, 987-992

(2)DAVIDSON L, SLATER L, HERRTAGE M, CHURCH D, JUDGE S ET RISTIC J (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **44**, 435-442

(3)SWITZER E ET NOLTE I. (2003) Aufzeichnung und interpretation von blutglukoseprofilen bei diabetischen hunden und katzen: neue möglichkeiten anhand der 24-stunden-langzeitmessung. *Tierärztl. Prax.*, **31**, 373-376

(4)RISTIC J, HERRTAGE M, WALTI-LAUER S, SLATER L, CHURCH D ET DAVIDSON L (2005). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. *J. Feline Med. and Surg.*, **7**, 153-162

Sur 2/98 animaux au moment de la mise en place de l'électrode, les cliniciens ont mis en évidence l'apparition d'une goutte de sang. Cela a nécessité le retrait du capteur. La pose d'un deuxième n'a pas été suivie de complication similaire. Ce problème au moment de la pose rend l'électrode non fonctionnelle. De plus, aucune irritation locale n'a été observée. Ces effets indésirables semblent être plus fréquents en médecine humaine (2 à 5 %). La mise en place d'un holter chez l'animal est très bien tolérée, les effets indésirables sont rares et sans complication. Cette technique est donc réalisable. Les différentes études cliniques ont aussi eu pour but de tester la validité de ce mode en tant que moyen de suivi de la glycémie (Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005).

(2) Calcul des coefficients de corrélation entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle sous-cutanée mesurée

La première des études de corrélation réalisée a mis en évidence des coefficients de corrélation très élevés entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle sous cutanée (supérieurs aux données du constructeur). Ces facteurs étaient entre 0,931 et 0,997 en fonction des espèces étudiées. Dans cette étude peu d'animaux sont diabétiques (6/20) (Wiedmeyers C et *al.*, 2003). La glycémie des animaux non diabétiques connaît peu de variation contrairement aux animaux sous insulinothérapie. Cela peut expliquer en partie des résultats aussi probants. Les études suivantes portaient sur des animaux diabétiques exclusivement. Les coefficients de corrélation sont plus faibles et varient entre 0,815 et 0,938 (Switzer E et Nolte I, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005). Il restent néanmoins dans la fourchette fournie par le constructeur et les études cliniques (Rebring K et Stein G, 2000). Un autre facteur qui intervient dans ce coefficient est la technique de référence utilisée pour la mesure de glycémie. En effet, une étude compare le coefficient de corrélation obtenu à partir de la glycémie sanguine et à partir de la glycémie capillaire. Bien que l'utilisation de glucomètre a été validée dans le suivi des animaux diabétiques, l'utilisation de celui-ci comme valeur de référence donne un facteur de corrélation plus faible (0,815 vs 0,938) (Rebring K et Stein G, 2000 ; Davidson L et *al.*, 2003). Enfin, Zini et *al.* ont montré en 2009 que les mesures de glycémie obtenues lorsque la glycémie était faible était moins fiable que lorsque la glycémie est dans les normes de références. En effet, l'étude des couples de valeurs dans la grille d'analyse de Clarke a révélé que 100% des mesures étaient dans les zones A et B. Elles correspondent à des mesures précises permettant une décision thérapeutique adéquate (Clarke W et *al.*, 2002). En revanche, pour des glycémie plus élevée, les mesures dans les zones A et B représentaient 97% des mesures réalisées et seulement 90% lors de glycémies faibles (inférieures à 0,80 g/L).

(3) Délai d'obtention des valeurs de concentration interstitielle en glucose par rapport à la glycémie sanguine

Dans les études cliniques, les délais sont toujours restés en dessous des 15 minutes (Zini E et *al.*, 2009 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I. , 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005). Ce délai est d'autant plus faible qu'un filtre digital permet de le diminuer significativement ; le coefficient de corrélation entre le suivi classique et la mesure interstitielle passe de 0,81 à 0,90 (Rebring K et *al.*, 1999 ; Guerci B et *al.*, 2003). Ce délai faible d'acquisition des données est important, dans la mesure où les fluctuations de glycémie d'un animal diabétique sont fréquentes et peuvent être rapides.

(4) Obtention de courbes de glycémie et interprétation

L'obtention de tracés exploitables par les cliniciens des études est bonne. En effet, 31/36 des courbes, ont permis de conclure sur le statut glycémique de l'animal et d'ajuster son traitement (Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I., 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005). En revanche, seule la deuxième étude compare les traitements proposés d'après la courbe de glycémie obtenue par vénipuncture classique et celui par mesure en continue de la glycémie (Davidson L et *al.*, 2003) Sur les 10 cas étudiés, le traitement proposé était le même dans 50 % (5/10) des cas pour le premier clinicien interrogé, et de 70 % (7/10). Les modifications lorsqu'elles n'étaient pas similaires, n'étaient pas contradictoires (augmentation de la posologie d'insuline ou diminution). Elles portaient majoritairement soit sur des changements de type d'insuline soit sur des posologies différentes ; par exemple : augmentation de 10% ou de 20 % de la dose d'insuline. Une étude réalisée dans l'espèce féline, utilisant le Guardian REAL-Time® (Medtronic, Switzerland), a montré que toutes les mesures enregistrées dans des valeurs de glycémie normale étaient toutes dans les zones A et B dans la grille d'analyse d'erreur de Clarke (Ristic J et *al.*, 2005).

b) Intérêts du holter

Les intérêts de cette technique sont

- de limiter les manipulations de l'animal,
- d'obtenir un suivi en continu de la glycémie avec un moyen mini invasif, donc un suivi diurne et nocturne,
- de faciliter la réalisation des courbes de glycémie, connaître le nadir et la glycémie la plus élevée,

- de permettre dans certains cas un suivi partiel à domicile (Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I. , 2003).

2. Mise en place pratique du holter glycémique chez l'animal diabétique

a) Suivi usuel d'un animal diabétique avant la pose d'un holter glycémique

Nous avons déjà rappelé à plusieurs reprises, le fait que le holter est un outil complémentaire du suivi glycémique chez l'animal diabétique. Il ne doit en aucun cas se substituer aux examens complémentaires utilisés pour juger de la qualité du contrôle glycémique. La mesure de la glycémie à jeun, le dosage des fructosamines, la réalisation d'un examen urinaire (glycosurie, cétonurie, leucocyturie, bactériurie...) et, sans oublier le plus fondamental, l'examen clinique de l'animal lui-même sont absolument requis pour juger de la qualité du contrôle glycémique.

b) Mise en place du capteur

La mise en place du capteur est un peu différente de ce qui est réalisé chez l'homme. En effet, il faut veiller à ce que le capteur bouge le moins possible et soit facilement mis en place sur l'animal. La paroi thoracique a donc été jugée la plus adaptée pour répondre à ces impératifs.

(1) Préparation de la paroi thoracique

La peau des animaux est recouverte d'une grande quantité de poils, il est donc nécessaire de les tondre afin de fixer le capteur. Celui-ci comporte en effet une pastille collante particulièrement adaptée à la peau de l'homme. Cette surface collante est très peu efficace sur une peau de chiens ou de chats même si cette dernière est tondue. La tonte doit être la plus courte possible sans être irritante pour la peau ; on minimise ainsi les risques d'inconfort de l'animal. La tonte doit être suffisamment large pour permettre la fixation ultérieure du capteur (Davidson L et *al.*, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003) [Photographie 2].

Une désinfection cutanée de type préparation chirurgicale afin d'assurer l'asepsie du site d'implantation n'est pas recommandée par le fabricant. Le site est simplement nettoyé avec une

solution d'alcool médical. Il faut également s'assurer que le site d'application du capteur soit sec avant son insertion.

[Photographie 2] : *Tonte de la paroi thoracique. Service de médecine ENVA.*



(2) Insertion et mise en place du capteur

Le holter est livré avec un appareil qui permet sa mise en place. Il s'agit d'un injecteur automatique qui facilite et rend la pose du capteur aisée. Son orientation à 45 degrés permet une implantation sous cutanée simple et rapide. L'implantation est similaire à celle réalisée chez l'homme (Davidson L et *al.*, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005) [Photographie 3].

[Photographie 3] : *Insertion du capteur à l'aide de l'injecteur automatique - Service de médecine ENVA*

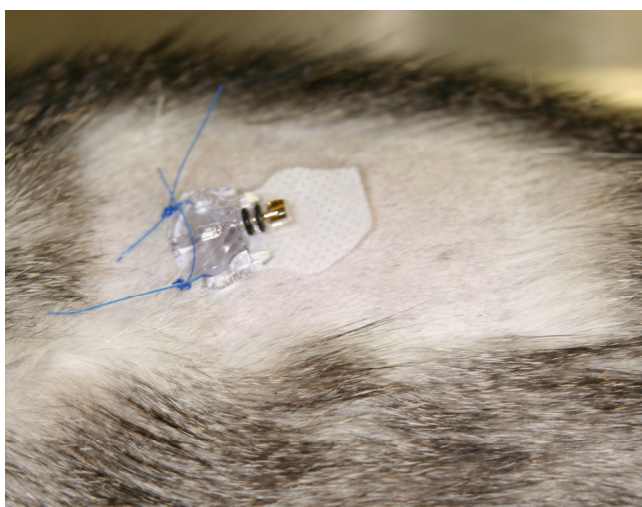


Le capteur est inséré sans difficulté. Chez les animaux un peu réactifs, il faut veiller à bien les maintenir à ce moment là car l'injecteur émet lors de son fonctionnement un bruit sec qui peut les surprendre. Dans les études, la mise en place n'a pas posé de difficultés particulières (Davidson L et *al.*, 2003) ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I., 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005). Le choix des animaux candidats au holter glycémique est important. Il faut s'assurer que toutes les étapes de la procédure de mise en place, de calibration et de retrait sont réalisables sans trop de difficultés.

(3) Fixation du capteur

La fixation est l'étape clef. En effet, cela conditionne en partie la réussite des mesures du système de mesure continue de la glycémie. Le capteur possède une base collante qui suffit à son maintien sur une peau glabre. En médecine vétérinaire, cette base ne suffit pas à assurer la stabilité du capteur. Plusieurs techniques ont ainsi été décrites afin de permettre un bon maintien. Tout d'abord, la pose de bandages de protection seule qui évite tout retrait spontané ou volontaire par l'animal (mordillement, grattage, ...). Cette technique est la plus utilisée (Davidson L et *al.*, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I., 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005). L'utilisation de colle chirurgicale (3M Vetbond®) pour fixer la pastille adhésive a aussi été utilisée avec succès (Ristic J et *al.*, 2005). La fixation du capteur à la peau à l'aide de fils de suture est le moyen le plus fiable [Photographie 4]. Il a pour inconvénient d'être douloureux pour l'animal. L'usage d'anesthésiques locaux sous forme de topique facilite sa réalisation.

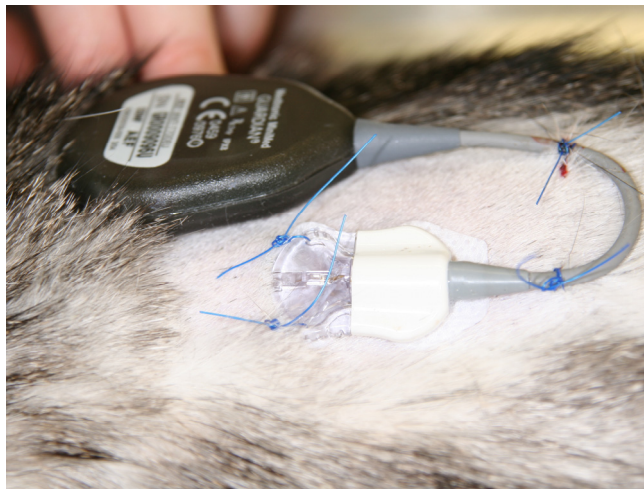
[Photographie 4] : *Fixation du capteur à l'aide de fils de suture. Service de médecine ENVA*



c) Calibration

La calibration s'effectue de la même manière que chez l'homme. Lorsqu'un holter glycémique wireless est utilisé, les fournisseurs recommandent d'attendre environ 5 minutes après la pose du capteur pour le relier au transmetteur pour s'assurer de l'absence de saignements qui nécessiterait la pose d'un autre capteur (Paradigm, notice d'utilisation, 2006) (Medtronic MiniMed Coll, 2009) [Photographie 5].

[Photographie 5] : Connexion du capteur au transmetteur, puis fixation à l'aide de fils de suture à l'animal. Service de médecine ENVA



Une fois la connexion capteur/transmetteur réalisée, il faut attendre la première phase d'initialisation du holter (environ 1 à 2 heures) puis entrer une première valeur de glycémie. Cette valeur est obtenue à partir d'un prélèvement de sang veineux ou capillaire (selon la préférence du clinicien et/ ou des manipulateurs). D'autres prélèvements sanguins pour la calibration devront être effectués au cours du monitoring pour la calibration du holter glycémique (Davidson L et *al.*, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005).

d) Retrait du capteur

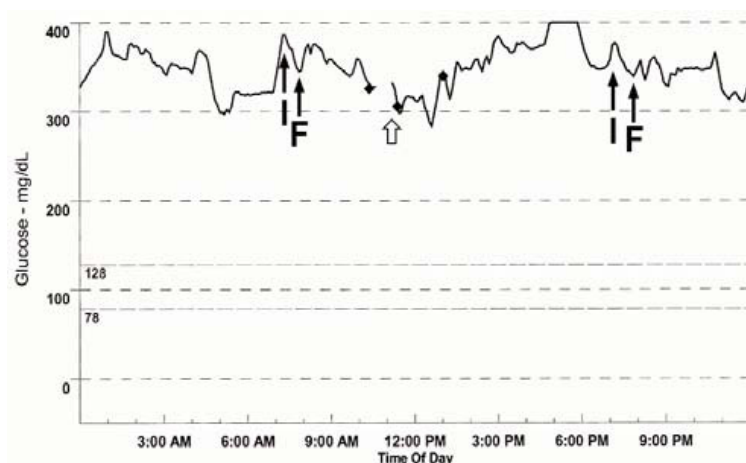
Le retrait du capteur ne nécessite pas de précautions particulières. Il suffit de déconnecter le capteur du transmetteur lorsqu'il s'agit du modèle sans fil. Ensuite, le retrait s'effectue par traction douce dans le sens inverse à son insertion.

e) Obtention, lecture et interprétation des courbes

Comme nous l'avons vu précédemment, l'obtention des courbes peut être réalisée sur le boîtier avec les modèles les plus récents de holter glycémique. Dans tous les cas les valeurs de

glycémie interstitielle mesurée sont enregistrées et peuvent ensuite être téléchargées vers le logiciel d'exploitation du holter. Ces courbes permettent de situer tous les éléments relatifs au suivi de la glycémie (prise alimentaire, exercice, injection d'insuline, heure des calibrations). Le programme propose de nombreuses fonctionnalités (calcul du temps passé en dessous d'une certaine valeur de glycémie, temps de la perte de signal....) (Davidson L et *al.*, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005 ; Paradigm, notice d'utilisation, 2006 ; Medtronic MiniMed *Coll*, 2009).

[Figure 9] : Exemple d'une courbe de glycémie obtenue avec un holter glycémique chez un chat diabétique en hospitalisation. Les événements de la journée peuvent y être ajoutés afin d'en améliorer la compréhension. I : Injection d'insuline, F : Alimentation, ♦ prises de sang pour le contrôle de la glycémie sanguine, ↑ indique le début réel du suivi de glycémie



f) Problèmes les plus fréquemment rencontrés

Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont tout d'abord les problèmes relatifs à la mise en place du capteur ; sa fixation est fondamentale pour la réussite de l'enregistrement. Il faut s'assurer que sa position est bien sous cutanée (Davidson L et *al.*, 2003) (Wiedmeyers C et *al.*, 2003) (Switzer E et Nolte I, 2003) (Ristic J et *al.*, 2005).

Ensuite, le capteur sous sa forme sans fil ou « wireless » nécessite une proximité du boîtier d'enregistrement (inférieur à deux mètres mais idéalement un mètre). Des erreurs de transmission peuvent se produire si les deux éléments sont trop éloignés. Avec ce type de boîtier, l'idéal est le port d'un harnais ou l'hospitalisation de l'animal dans une cage avec le boîtier fixé dessus [Photographie 6] (Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

[Photographie 6] : *Exemple d'un chat en hospitalisation à l'ENVA pour un suivi de diabète sucré portant un holter glycémique avec un mode de transmission wireless. Service de médecine ENVA.*



De plus, quelque soit le type de boîtier d'enregistrement utilisé, le fait que l'animal se couche sur le capteur, s'agite et se déplace de manière excessive peut altérer la mesure de la concentration de glucose interstitiel sous-cutané (Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

3. Limites d'utilisation du holter chez l'animal

Cet outil de mesure ne peut être recommandé dans tous les cas. Il est important de connaître ses intérêts, ses avantages, ses limites d'utilisation et ses inconvénients.

a) Intervalles d'enregistrement des données et obtention de courbes exploitables

La mesure en continue de la glycémie a été développée pour le suivi des patients humains. Les capteurs sont donc adaptés aux mesures relevées chez ces patients. Il est rare dans des conditions de suivi clinique usuel (hors cas de complication en diabète acido-cétosique ou de coma diabétique par exemple) de se retrouver confronter à des valeurs de glycémie supérieure à 4 g/L. L'intervalle de mesure des holter est de 0,4 g/L à 4,0 g/L. Chez l'animal des variations

de glycémie supérieures à ces valeurs sont relativement fréquentes. Un contrôle préimplantatoire du capteur est donc nécessaire afin de vérifier la glycémie avant l'injection d'insuline et avant le début de la courbe de glycémie. Dans une étude, 53% des courbes seulement (8/15) ont été enregistrées en totalité. Les autres, n'étaient pas complètes, majoritairement à cause de concentrations interstitielles en glucose en dehors de la plage de mesure du capteur. Plus 70% (5/7) des valeurs étaient supérieures à 4,0g/L et les autres (2/7) étaient des valeurs inférieures à 0,4g/L (De Clue A et *al.*, 2004).

b) Calibration

Après la pose du capteur, il y a toujours une phase d'initialisation. Au cours de celle-ci aucune mesure n'est enregistrée, aucune calibration n'est possible. Ce délai, compris entre 40 minutes et 1 heure, est pour le moment incompressible.

Une fois ce délai passé, la calibration de l'appareil peut commencer. Elle doit être réalisée plusieurs fois par jour. La valeur de référence la plus communément admise est la mesure de la glycémie plasmatique. Un prélèvement sanguin est donc nécessaire à chaque calibration. La phase de mise en fonctionnement du holter peut donc sembler un peu longue et fastidieuse (De Clue A et *al.*, 2004).

c) Suivi a posteriori ou en temps réel de la glycémie

Le Minimed Medtronic[®], est le premier à avoir été utilisé en médecine vétérinaire (Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I , 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003). Ce modèle ne permet qu'une lecture *a posteriori* des variations de glycémie de l'animal. En effet, la courbe n'est obtenue qu'après le transfert des données dans le logiciel d'exploitation du holter. On ne peut donc adapter au cours du monitoring le dosage ou le type d'insuline injectée sur la base des mesures effectuées par le holter glycémique. Cette fonctionnalité est particulièrement intéressante chez des animaux ayant diabète acido-cétosique par exemple qui nécessite un suivi glycémique très étroit.

Des holter glycémiques donnant la glycémie en temps réel existent et deviennent un standard en médecine humaine. Ils sont néanmoins plus onéreux, mais grâce à cette lecture en temps réel, il tend à se développer aussi en médecine vétérinaire. L'utilisation de la pompe à insuline n'a pas encore été étudiée chez l'animal.

d) Tolérance de la procédure par les animaux

Dans les études présentées, la docilité des animaux est bonne. Cela n'est pas toujours le cas. Tous les animaux ne tolèrent pas aussi bien les manipulations réalisées par le personnel vétérinaire. La contention pour la pose du capteur, pour la réalisation de bandage de protection, pour la mise en place du harnais est anxiogène pour l'animal. Les manipulations ultérieures pour la calibration sont moins contraignantes que pour la réalisation d'une courbe de glycémie usuelle, mais sont néanmoins indispensables. L'utilisation du holter est plus aisée dans l'espèce canine que dans l'espèce féline. On peut également envisager une sédation pour la première phase chez les animaux tolérant relativement bien les ponctions sanguines. Cela aurait aussi pour conséquence de modifier au moins temporairement le métabolisme glucidique (Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Wiedmeyers C et *al.*, 2003).

La coopération des animaux est absolument nécessaire pour une utilisation optimale du holter glycémique (De Clue AE et *al.*, 2004).

e) Coût et disponibilité

Le coût du holter est non négligeable. Le boîtier coûte environ 4000 euros hors taxes (HT). Le transmetteur est commercialisé à 400 euros HT. Les capteurs sont vendus par boîte de dix à 55 euros l'unité, soit 550 euros HT la boîte. A cela, il faut ajouter les frais d'usuels d'hospitalisation de l'animal. N'oublions pas le personnel requis pour l'ensemble du protocole.

4. Indications thérapeutiques présentes et futures d'un suivi en continu de la glycémie

a) Des enjeux de contrôles glycémiques différents entre la médecine vétérinaire et la médecine humaine

Les enjeux du contrôle glycémiques chez les animaux diabétiques sont moins importants que chez l'homme. En effet, la réussite du traitement d'un animal diabétique est déjà évaluée par la disparition des signes cliniques (PUPD par exemple), par la reprise de l'activité et par la stabilité du poids et de la prise alimentaire. La recherche de l'euglycémie n'est pas l'objectif primaire de traitement. Le suivi glycémique à l'aide d'un holter est réalisé en association avec les autres techniques de suivi, lorsque ces dernières se relèvent insuffisantes, trop contraignantes ou lorsque l'état général du patient le nécessite (DAC par exemple ; Mathes M, 2002 ; De Clue A et *al.*, 2004).

b) Suivi en continu de la glycémie complémentaire à la prise en charge usuelle de l'animal diabétique

La prise en charge classique pour le suivi des animaux diabétiques est effectuée au sein de la clinique vétérinaire. Une évaluation clinique est réalisée ainsi que la mesure de paramètres biochimiques (fructosamines par exemple) et l'examen des urines (recherche glycosurie, cétonurie). La suite du contrôle glycémique requiert la réalisation d'une courbe de glycémie. Cette courbe est fastidieuse à réaliser et des informations importantes peuvent ne pas être mise en évidence (nadir et effet Somogyi par exemple) (Mathes M, 2002).

On comprend ainsi l'intérêt d'un outil permettant un suivi continu de la glycémie en médecine vétérinaire :

- moins de prélèvements pour l'animal, moins de stress
- outil mini invasif (infraction de la barrière cutanée sans contact vasculaire) diminution des risques de phlébites (ponctions répétées)
- facilité d'organisation du travail
- courbe continue, suivi nocturne possible, recherche d'hypoglycémie
- suivi de longue durée (jusqu'à 72 h) (Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003).

c) Indications présentes du holter glycémique en médecine vétérinaire

En premier lieu, l'utilisation du holter est destinée aux animaux déjà diagnostiqués comme étant diabétiques. Les valeurs de mesure du holter glycémique sont comprises entre 0,40 g/L et 4,0 g/L. Le holter est utilisé lorsque la glycémie de l'animal est comprise entre ces deux valeurs. Si un doute existe, il faut vérifier la glycémie capillaire avant l'implantation du capteur.

Les indications du holter glycémique chez les carnivores domestiques sont :

(1) La prise en charge des animaux particulièrement stressés et/ou agressifs

En diminuant le nombre de manipulation et de contention de ces animaux, on peut, en partie, espérer diminuer les facteurs de stress. Malheureusement, des prises de sang sont quand même nécessaires pour la calibration du holter. Les calibrations *in vitro* ne sont pas assez performantes pour le moment. En ce qui concerne les animaux particulièrement agressifs, cette

technique semble intéressante pour la sécurité des manipulateurs (diminution des risques de morsures ou griffures) mais dans ce cas aussi, une contention est nécessaire. Dans tous les cas un bilan pré implantation est nécessaire : mesure de la glycémie à jeun, des fructosamines (Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; De Clue A et *al.*, 2004 ; Ristic J et *al.*, 2005 ; Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

(2) La prise en charge des animaux souffrant d'un diabète sucré acido-cétosique

La prise en charge des animaux souffrant de diabète acido-cétosique nécessite un suivi très régulier (toutes les heures) afin d'adapter l'insulinothérapie. Cela est d'autant plus vrai que l'insulinothérapie est réalisée en continue par voie intraveineuse. Les prélèvements sanguins peuvent ainsi être limités à ceux nécessaires pour la calibration du capteur. La limitation de cette utilisation est l'intervalle de mesure permis par l'électrode. Il se situe pour la majorité des modèles commercialisés entre 0,40g/L et 4g/L. Les animaux souffrants d'un diabète acido-cétosique sont fréquemment au delà de ces valeurs au moment de leur prise en charge. Rapidement après la mise en place de l'insulinothérapie et de la fluidothérapie, la glycémie est comprise dans les valeurs limites de mesure du holter glycémique (Ristic J et *al.*, 2005 ; Wiedmeyers C et DeClue A, 2008). Dans le futur, l'utilisation de la pompe à insuline couplé au holter est envisageable. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour la mise en place de ce système.

(3) La prise en charge des animaux anorexiques ou agressifs en hospitalisation au domicile des propriétaires

Un retour à la maison est envisageable avec un holter relié au capteur par un fil et porté dans un harnais. Ce retour à la maison peut être envisagé uniquement la nuit ou dans la journée après les phases de calibration de l'appareil. Pour des propriétaires les plus investis dans la maladie de leur animal, on peut aussi imaginer leur apprendre le fonctionnement du holter et de les laisser réaliser les calibrations eux-mêmes. L'intérêt de cette manière de procéder est de conserver autant que possible la routine quotidienne de l'animal afin d'avoir une image de la glycémie la plus proche possible de son évolution au cours de la journée (Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005).

(4) La prise en charge des animaux sujets à des crises probables d'hypoglycémie

Lorsque des signes de faiblesse fréquents sont rapportés par le propriétaire, il est nécessaire de le confirmer pour adapter l'insulinothérapie. Un suivi en continu permet précisément d'étudier ce phénomène. Le capteur enregistre les données pendant 72 heures, on peut donc réaliser un suivi au plus long court (Switzer E et Nolte I, 2003).

(5) La réalisation de suivi pour une durée plus longue

En clientèle privée, le suivi glycémique usuellement proposé se déroule sur une période de 12 heures. Cette durée est très courte lorsque le diabète n'est pas équilibré. De plus, les contrôles nocturnes difficilement pas réalisables. Les valeurs ponctuelles obtenues au cours de la journée n'offrent qu'une 'image partielle' de l'évolution de la glycémie. Le holter est donc un outil particulièrement adapté à la réalisation d'un suivi en continu jusqu'à 72 heures d'enregistrement (Wiedmeyers C et *al.*, 2003 ; Davidson L et *al.*, 2003 ; Switzer E et Nolte I, 2003 ; Ristic J et *al.*, 2005).

(6) Le suivi initial au moment de la prise en charge par insulinothérapie

On peut aussi envisager l'utilisation du holter glycémique au cours de la mise en place d'une insulinothérapie et pour les premiers contrôles de glycémie pendant l'équilibration du diabète sucré. Les mesures réalisées de manières très proches sont utiles pour détecter un effet Somogyi ou des anomalies de cinétiques de l'insuline. Cette modalité de suivi est également séduisante (Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

d) Indications potentielles futures du holter glycémique en médecine vétérinaire

Le développement du holter glycémique avec un suivi en temps réel de la glycémie a débouché sur d'autres perspectives d'utilisation en médecine vétérinaire. Son utilisation est possible pour tous les cas où un suivi glycémique est nécessaire.

(1) Prise en charge des patients en néo-natalité

Les nouveaux-nés sont sujets à l'apparition d'hypoglycémie. Il sont en effet dépourvus de réserves métaboliques et y sont particulièrement sensibles. Le suivi glycémique de ces patients est difficile à cause de leur taille, et de la difficulté à réaliser des prises de sang. Le volume de sang prélevé doit être limité afin d'éviter toute anémie ou hypovolémie. Le holter

glycémique est un outil qui permet de remédier à ces problèmes. Le suivi en continu et en temps réel de la glycémie est une réelle avancée pour la stabilisation des nouveaux nés (Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

(2) Prise en charge des animaux en sepsis

La prise en charge des animaux en sepsis est de plus en plus étudiée. En effet, chez l'homme, l'hyperglycémie et l'insulino-résistance sont fréquentes chez les patients en phase critique et particulièrement ceux en sepsis (Marik P et Raghavan M, 2004). Depuis les années 2000, des études cliniques ont montré que chez des patients en sepsis, un bon contrôle glycémique influence positivement le pronostic. La mortalité peut chuter jusqu'à 50% chez l'homme avec un bon contrôle glycémique (Rusavy Z et *al.*, 2004). L'influence de la glycémie et de l'insuline sur la production de médiateurs de l'inflammation est importante. Des données récentes suggèrent que l'hyperglycémie potentialise la réponse pro-inflammatoire et que l'insuline possède un effet inverse (Marik P et Raghavan M, 2004). Ces patients nécessitent donc un suivi accru de leur glycémie afin de préserver au maximum leur pronostic vital.

En 2004, Brady C et ses collaborateurs ont montré qu'une hyperglycémie chez des chiens souffrant d'insuffisance cardiaque congestive assombrissait le pronostic vital. C'est pourquoi, un contrôle régulier de la glycémie est nécessaire (toutes les heures ou demi-heures) (Wiedmeyers C et DeClue A, 2008). Pour les animaux en soins intensifs, les mesures de glycémies sont souvent réalisées moins fréquemment (toutes les 2 à 6 heures). Le holter glycémique peut tout à fait compléter le suivi glycémique de ces animaux dans la mesure où leur glycémie correspond aux intervalles de mesure du holter glycémique (Connally H, 2002).

Des affections, où la réalimentation parentérale totale ou partielle est nécessaire, peuvent également bénéficier de ce suivi en continu de la glycémie. Les principales affections considérées sont les pancréatites, les babésioses, les maladies néoplasiques, les affections hépatiques, les traumatismes crâniens (Connally H, 2002 ; Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

(3) Monitoring chirurgical (pré, per et post opératoire)

L'anesthésie d'un animal diabétique représente une source d'inquiétude pour les praticiens vétérinaires et les propriétaires. En effet, l'animal doit être à jeun et avoir reçu une demi dose d'insuline. Il faut également veiller au maintien de l'homéostasie glycémique au cours de l'acte chirurgical. Il n'y a pas que les patients diabétiques qui nécessitent un suivi de leur glycémie au cours d'une anesthésie. Tout animal sujet à des modifications de son métabolisme glucidique encourt un risque potentiel d'hyper- ou d'hypoglycémie. Des hypoglycémies per-opératoire, par exemple suite à une ligature de shunt congénital porto-systémique, conduisent à des dommages cérébraux et à des crises convulsives (Torisu S et *al.*, 2006).

D'autres maladies nécessitent un suivi accru de la glycémie. Il s'agit des animaux souffrant par exemple d'insulinome, d'un phénomène infectieux ou sepsis. Le suivi des ces animaux à l'aide du holter est très intéressant car la mesure en temps réel augmente la qualité du suivi. Les prélèvements sanguins nécessaires pour la calibration sont effectués avant la chirurgie et permettent une autonomie suffisante (Connally H, 2002 ; Wiedmeyers C et DeClue A, 2008).

5. Conclusion de l'utilisation du holter chez l'animal

Le holter glycémique est une technologique novatrice qui ne peut être remplacée actuellement par aucun autre procédé. L'accès à une cinétique de la glycémie d'abord *a posteriori* puis en temps réel 'révolutionne' les modalités de suivi glycémique des animaux diabétiques. Les cliniciens peuvent dorénavant avoir accès à des données parfois difficiles à obtenir en médecine vétérinaire. La mise en évidence d'effet rebond ou Somogyi, d'hypoglycémie asymptomatique est dorénavant envisageable.

Cet outil n'est cependant pas encore parfait pour son usage en médecine vétérinaire. D'abord, son coût et la nécessité d'avoir un personnel formé constituent un premier obstacle. Le second, qui n'en est pas moins important, est l'existence de valeurs limites de mesures ; limites fréquemment dépassées chez les animaux dont le diabète sucré est mal contrôlé. Ensuite, la mise en place n'est toujours aussi aisée que chez l'homme, et une sédation est parfois nécessaire (particulièrement chez le chat). Des pertes de données ou de signaux sont aussi rapportées avec les modèles sans fil.

Le champ d'utilisation de la mesure en continue de la glycémie ne se limite pas au suivi des patients diabétiques, mais également aux animaux en soins intensifs et aux animaux dont le suivi n'est pas aisé par un autre moyen (néo-natalité par exemple).

L'apport futur du holter glycémique dans la prise en charge des patients souffrant de diabète acido-cétosique n'est pas à négliger ; son utilisation dans cette indication pourra être couplée à une pompe à insuline pour faciliter la réalisation de l'insulinothérapie. Malheureusement, du chemin reste à parcourir pour y parvenir. La première étape est de perfectionner encore cette technologie : augmentation de la tolérance des tissus au capteur, précision, fiabilité et reproductibilité, durée de vie et une miniaturisation de tous les composants. La deuxième est de définir des algorithmes permettant d'adapter l'insulinothérapie à la glycémie mesurée par le capteur. La troisième et dernière étape consiste à adapter une pompe à insuline pour l'usage en médecine vétérinaire, car la tolérance des animaux au procédé est fondamentale pour la réussite de leur prise en charge.

L'utilisation au long court de ce dispositif serait l'avènement de nouvelles perspectives concernant la qualité de soins et la qualité de vie de ces animaux et de leurs propriétaires.

CONCLUSION

Le diabète est la maladie endocrine la plus fréquente dans le monde que cela soit chez l'homme ou chez les carnivores domestiques. Son diagnostic peut être facilement réalisé. Son suivi est plus délicat et nécessite un réel investissement médical et personnel. En ce qui concerne le diabète sucré de type 1, l'avènement de l'insulinothérapie a été une réelle avancée thérapeutique pour les patients. Malheureusement, le diabète sucré de type 2, lui, continue de progresser dans le monde. Les prévisions sont alarmantes (plus de 350 millions de diabétiques dans le monde dont plus de 300 millions de type 2 prévus en 2025) (WHO, 2006). La prévention et l'éducation des populations sont donc fondamentales.

Depuis les années 1950, les moyens disponibles pour son suivi ainsi que le traitement de la maladie n'ont cessé de s'améliorer. Ils permettent maintenant une augmentation de la durée de vie et une diminution des complications. Les traitements et les suivis glycémiques quotidiens restent astreignants et ne sont pas toujours parfaitement suivis. C'est pourquoi l'idée de créer un outil de suivi en continu de la glycémie est née dans les années 1960. Il a abouti à la fin du 20^{ème} siècle au holter glycémique. Ce holter n'est qu'une étape dans l'amélioration du traitement et du suivi des patients diabétiques.

L'idée de son utilisation en médecine vétérinaire s'est faite tout naturellement, puisque les premières études expérimentales ont été réalisées sur des animaux (chiens et rats majoritairement). Il était presque normal qu'ils puissent en bénéficier à leur tour. Le procédé a donné de bons résultats d'utilisation mais ces derniers restent encore perfectibles.

A court terme, son utilisation pour d'autres indications devrait se développer : en néonatalité, pour la gestion du diabète acido-cétosique, en soins intensifs. Enfin, à plus long terme, il sera possible d'aboutir au 'Saint Graal' du traitement du diabète sucré de type 1, c'est-à-dire à la création d'un pancréas artificiel grâce à sa connexion à une pompe à insuline et à un boîtier permettant, à l'aide d'un algorithme spécifique, d'adapter en continue l'insulinémie à la glycémie mesurée par le capteur. Le but est ainsi d'établir une euglycémie durable, capable de prévenir les complications, avec le risque le plus faible possible d'hypoglycémie, mais aussi d'assurer aux malades diabétiques de type 1 une meilleure qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie périodiques et ouvrages

- ALT N, KLEY S, TSCHUOR F, ZAPF J ET REUSCH C (2007). Evaluation of IGF-1 levels in cats with transient and permanent diabetes mellitus. *Res. Vet. Sciences.*, **83**, 331-335
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (A.D.A.) (2008). Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*, **31**, 596-615
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2010a). Standards of medical care in diabetes mellitus - 2010. *Diabetes Care*, **33**, Suppl 1, S11-S61
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2010b). Diagnosis and classification of diabetes mellitus- 2010. *Diabetes Care*, **33**, Suppl 1, S62-S69
- APPLETON DJ, RAND J ET SUNVOL D (2001). Insuline sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *J. Feline Med. and Surg.*, **3**, 211-228
- ARMOUR J, LUCISANO J, MCKEAN B ET GOUGH D (1990). Application of chronic intravascular blood glucose sensor in dogs. *Diabetes*, **39**, 1519-1526
- AUSSEDAT B, DUPIRE-ANGEL M GIFFORD R, KLEIN J, WILSON G ET REACH G (2000). Interstitial glucose concentration and glycemia : implication for continuous subcutaneous glucose. *Am. J. Physiol.Endocrinol. Metab.*, **278**, E716-E728
- BAILEY T. (2007) Reduction in hemoglobin A1c with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol. Ther.*, **9**, 203-210
- BAILIFF N, NELSON R, FELDMAN E, WESTROPP J ET LING G. (2006). Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *J. Vet. Intern. Med.*, **20**, 850-855
- BANKAR S, BULE M, SINGHAL R ET ANANTHANARAYAN L (2009). Glucose oxidase – an overview. *Biotechnol. Adv.*, **27**, 489-501
- BARAL R, RAND J, CATT M ET FARROW H (2003). Prevalence of feline diabetes mellitus in feline private practice. *J. Vet. Intern. Med.*, **17**, 433-434
- BARKER J, GOEHRIG S, BARRIGA K, HOFFMAN M ET SLOVER R (2004). Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*, **27**, 1399-1404
- BENNETT N, GRECO D ET PETERSON M (2006). Comparaison of a low-carbohydrate low fiber diet and a moderate-carbohydrate high-fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *J. Feline Med. Surg.*, **8**, 73-84
- BENNETT N (2002). Monitoring techniques for diabetes monitoring in the dog and in the cat. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, **17**, 65-69
- BIRCHARD S, SHERDING R ET GRECO D (2006). Diabetes mellitus. In: *Saunders manual of small animal practice*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders, 376-389

- BLAXTER A, CRIPPS P ET GRUFFY-JONES T (1990). Dietary fiber and post prandial hyperglycemia in normal and diabetic dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **31**, 229-233
- BOLAND E, MONSOD T ET DELUCIA M (2001). Limitations of conventional methods of self monitoring of blood glucose : Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, **24**, 1858-1862
- BRADY C, HUGHES D ET DROBATZ K (2004). Outcome in dogs with congestive heart failure. *J. Vet. Emergency Crit. Care*, **14**, 1771-1782
- BRIGGS C, NELSON R, FELDMAN E, ELLIOTT D ET NEAL L (2000). Reliability of history and physical examination findings for assessing control of glycemia in dogs with diabetes mellitus : 53 cases (1995-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **217**, 48-53
- BRUSKIEWICZ K (1997). Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats : 42 cases (1980-1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **211**, 388-392
- BURKHOLDER W ET TOLL P (2000). Obesity. In: Hand M, Thatcher C et Remillard R. *Eds Small Animal clinical Nutrition*, 4th ed. Topeka KS, Mark Morris Institutes, 401-420
- CASELLA M, HÄSSIG M ET REUSCH C (2005). Home- monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: evaluation over a 4 month period. *J. Feline Med. and Surg.* **7**, 163-171
- CASELLA M, WESS G ET REUSCH C (2002). Measurement of capillary blood glucose concentration by pet owners: a new tool in the management of diabetes mellitus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **38**, 239-245
- CASELLA M, WESS G, HÄSSIG M ET REUSCH C (2003). Home monitoring of blood glucose concentration by owner of diabetic dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **44**, 298-305
- CENZIG E ET TAMBORLANE W (2009). A tale of two compartments : Intertitial versus bloog glucose monitoring. *Diabetes Technol. Ther.*, **11**, S11-S16
- CHASE H, KIM L, OWEN S, MACKENZIE T, KLINGENSMITH S ET MURTFELDT L (2001). Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*, **107**, 222-226
- CHETTY V, ALMULLA A, ODUEYUNGBO O ET THABANE L (2008). The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diab. Res. Clin. Pract.* **81**, 79-87
- CHICO A, VIDAL-RIOS P, SUBIRA M ET NOVIALS A (2003). The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*, **26**, 1153-1157
- CHITAYAT L, ZISSER H ET JOVANOVI L (2009). Continuous glucose monitoring during pregnancy. *Diabetes Technol. Ther.*, **11**, suppl. 1, S105-S111
- CHOLEAU C ET REACH G (2003). Mesure en continue de la glycémie : différents sites, différentes ambitions. *Diabetes Metab.*, **209**, 15-20
- COHN LA, MCCAWE D, TATE DJ ET JOHNSON J (2000). Assessment of five portable blood glucose

meters, a point-of-care analyzer and color test strips for measuring blood glucose concentration in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **61**, 198-202

- CONNALLY H (2002). Critical care monitoring considerations for the diabetic patient. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, **17**, 73-78
- COUCHOUD C, VILLAR E, FRIMAT L, FAGOT-CAMPAGNA A ET STENGEL B. (2008) L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France, 2006. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire- IVS*, **43**, 414-417
- CRENSHAW K, PETERSON M (1996). Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **209**, 943-949
- DAVIDSON L, SLATER L, HERRTAGE M, CHURCH D, JUDGE S ET RISTIC J (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **44**, 435-442
- DAVIDSON L, WALDING B, HERRTAGE M ET CATCHPOLE B (2008). Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *J. Vet. Intern. Med.*, **22**, 1317-1325
- DAVISON L, RISTIC J, HERRTAGE M, RAMSEY I ET CATCHPOLE B (2003). Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Vet. Immunology and Immunopathology*, **91**, 53-60
- DECLUE A, COHN L, KERL M ET WIEDMEYER C (2004). Use of continuous blood glucose monitoring for animals with diabetes mellitus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **40**, 171-173
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long term complications in insuline-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **329**, 977-986
- DiBARTOLA S (2006). *Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders*. In: Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 3rd edition. Saunders elseviers, St Louis, 328-369
- DICTIONNAIRE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES ET DES PRODUITS DE SANTE ANIMALE COMMERCIALISE EN FRANCE (DMV) 15EME EDITION (2009). Caninsulin[®], *Les éditions du point vétérinaire*, 432-434
- EIGENMANN J (1983). Diabetes mellitus in the bitch. *Tierartzt. Prax.*, **11**, 361-368
- ELLIOTT D, NELSON R ET FELDMAN E (1997). Glycosylated hemoglobin concentration for assessment of glycemic control in diabetic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **11**, 161-165
- ELLIOTT D, NELSON R ET REUSCH E (1998). Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus. *J. Vet. Intern. Med.*, **12**, 1794-1198
- ETTINGER S ET FELDMAN E (2005). Diabetes Mellitus. In : *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th edition. Philadelphia : Saunders, 1563-1591
- FALL T, HAMLIN H, HEDHAMMAR A, KAMPE O ET EGENVALL A (2007). Diabetes mellitus in population of 180 000 insured dogs : incidence, survival and breed distribution. *J. Vet. Intern. Med.*, **21**, 1209-1216

- FARROW H, RAND J ET SUNVOLD G (2002). Diets high in protein are associated with lower postprandial glucose and insulin concentrations than diets high in either fat or carbohydrate in normal cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **16**, 360-366
- FELDMAN E ET NELSON R. (2004a) Canine Diabetes Mellitus. In : *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd edition. Philadelphia : Saunders, 486-538
- FELDMAN E ET NELSON R (2004b). Feline Diabetes Mellitus. In : *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd edition. Philadelphia : Saunders, 538-572
- FELDMAN E ET NELSON R (2004c). Diabetic ketoacidosis. In : *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd edition. Philadelphia : Saunders, 580-615
- FELDMAN E, NELSON R ET MARTIN G (1997). Insulin sensitivity in normal and diabetic cats and normal cats under stress. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **210**, 778-782
- FELDMAN E, NELSON R ET FELDMAN M (1997). Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **210**, 772-777
- FELDMAN E (1980). Diabetic ketoacidosis in dogs. *Comp. Cont. Educ.*, **11**, 456-470
- FINCHAM S, DROBATZ K, GILLEPSIE T ET HESS R (2004). Evaluation of plasma-ionized magnesium concentration in 122 dogs with diabetes mellitus : A retrospective study. *J. Vet. Intern. Med.*, **18**, 612-617
- FISCHER-GHANASSIA P ET GHANASSIA E (2007). Le diabète In: *Endocrinologie-Nutrition 4ème édition*. Edition Vernazobres-Greco, 119-222
- FLAY N ET GORELICK F (2003a). Exocrine pancreas, in : *Encyclopedia of Gastroenterology* 3rd edition. Johnson LR, Memphis : Elsevier, 769-774
- FLAY N ET GORELICK F (2003b). Pancreas, anatomy in : *Encyclopedia of Gastroenterology* 3rd edition. Johnson LR, Memphis : Elsevier, 25-29
- FLEEMAN L ET RAND J (2003). Evaluation of day to day variability of serial blood glucose concentration curves in diabetic dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **222**, 313-321
- FLEEMAN L, RAND J ET MARKWELL P. (2009). Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes. *J. Small Anim. Pract.*, **50**, 604-614
- FORD S (1995). NIDDM in the cat: treatment with oral hypoglycemic medication, Glipizide. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, **25**(3), 599-615
- FOSSE S, JACQUEMINET S, DUPLAN H, HARTEMANN-HEURTIER ET HA VAN G. (2006). Incidence et caractéristiques des amputations de membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine, 2003. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire- IVS*, **10**, 71-73
- GARG S, ZISSER H, SCHWARTZ S, BAILEY T, KAPLAN R ET ELLIS S (2006). Improvement in glycemic excursions with transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, **29**, 44-50
- GARG S, POTTS R, ACKERMAN N, FERMI S, TAMADA J ET CHASE H (1999). Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, **22**, 1708-1714

- GERRITSEN M, JANSSEN J, KROA A, VRIEZEMA D, SOMMERDIJ N ET NOLTE R (2001). Influence of inflammatory cells of serum on the performance of implantable glucose sensors. *J. Biomed. Materials*, **54**, 69-75
- GORUS F (1997). Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependant diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.*, **13**, 247-259
- GRAHAM P, MASKELL I ET NASH A (1993). Canned high fiber diet and post prandial glycemia in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J. Nutrition*. **124**, 2712S-2715S.
- GRAHAM P (2004). The uncontrollable diabetic. In: *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. 3rd edition. Mooney CT et Peterson ME, 66-75
- GRECO D (1997). Endocrine emergencies. Part I. Endocrine pancreatic disorders. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **23**, 220-228
- GROSS T, BODE B ET EINHORN D. (2000). Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol. Ther.*, **2**, 49-56
- HABERER B ET REUSCH C (1998). Glycated haemoglobin in various pathological conditions. *J. Small Anim. Pract.*, **39**, 510-517
- HAUTE AUTORITE DE SANTE-SERVICE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS (HAS) (2007). Dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement. Rapport d'évaluation
- HAUTE AUTORITE DE SANTE-SERVICE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS (HAS) (2006). Holter glycémique : mesure ambulatoire de la glycémie en continue (CGMS) Rapport d'évaluation.
- HECHT H, KALISZ H, HENDLE J, SCHMID R ET SCHOMBURG D (1993). Crystal structure of glucose oxidase from *Aspergillus niger* refined at 2.3 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, **229**, 153-172
- HEISE T, KOSCHINSKY T, HEINEMANN L ET LODWIG V – GLUCOSE MONITORING STUDY GROUP (2003). Hypoglycemia warning signal and glucose sensors: requirements and concepts. *Diabetes Technol. Ther.*, **5**, 563-571
- HEIT J, LEIBSON C, ASHRANI A, PETTERSON T, BAILEY K ET MELTON L (2009). Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **29**, 1399-1405
- HENNIGER N, WODENER S, KLOETZER H, STEIB M ET GILLER R (2007). Tissue response to subcutaneous implantation of glucose-oxidase-based glucose sensors in rats. *Biosensors and Biotechnol.*, **23**, 26-34
- HESS R ET WARD C (2000a). Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **216**, 217-221
- HESS R, SAUNDERS H, VAN WINKLE T ET WARD C (2000b). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **217**, 1166-1172
- HOENING M (1995). Pathophysiology of canine diabetes. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, **25**, 553-561
- HORN B ET MITTEN R (2000). Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Aus. Vet. J.*, **78**, 831-83
- HOVORKA R, ALLEN J, ELLERI D, CHASSIN L, HARRIS J, XING D ET AL (2010). Manual closed-

loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes : a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet*, **375**, 743-751

- HUME D, DROBATZ K ET HESS R (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis : 127 dogs (1993-2003). *J. Vet. Intern. Med.*, **20**, 547-555
- ISCOE K, CAMPBELL J, JAMNIK V, PERKINS B ET RIDDELL M (2006). Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol. Ther.*, **8**, 627-635
- JADVISCOVA T, FAJKUSOVA Z, PALLAYOVA M, LUZA J ET KUZMINA G (2007). Occurrence of adverse events due continuous glucose monitoring. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, **151**, 263-266
- JENSEN B, BJERRING P, CHRISTIANSEN J ET ORSKOV H (1995). Glucose content in human skin : relation ship with blood levels. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **55**, 427-432
- KOSCHINSKY T, JUNGHEIM K ET HEINEMANN L (2003). Glucose sensors and the alternate site testing-like phenomenon : relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals. *Diabetes Technol. Ther.*, **5**, 829-842
- KRIKETOS A, GAN S, POYNTEN A, FURLER S, CHISHOLM D ET CAMPBELL L (2004). Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, **27**, 629-630
- KUBIAK T, WÖRLE B, KUHR B, NIED I, GLÄSNER G ET HERMANNNS N (2006). Microdialysis-based 48-hour continuous glucose monitoring with GlucoDay : clinical performance and patients' acceptance. *Diabetes Technol. Ther.*, **8**, 570-575
- KUSNIK-JOINVILLE O, WEILL A, RICORDEAU P ET ALLEMAND H (2008). Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire- IVS*, **43**, 409-413
- LANGER O, RODRIGUEZ D ET XENAKIS E (1994). Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **170**, 1036-1046
- LUDVIGSSON J ET HANAS R (2003). Continuous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes : a controlled crossover study. *Pediatrics*, **111**, 933-938
- LUTZ T ET RAND J (1995). Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, **25**, 527-552
- MARAN A, CREPALDI C, TIENGO A, GRASSI G, VITALI E ET PANAGO G (2002). Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetes Care*, **25**, 347-352
- MARIK P ET RAGHAVAN M (2004). Stress hyperglycemia, insulinomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.*, **30**, 748-756
- MARMOR M, WILLEBERG P, GLICKMAN L, PRIESTER W, CYPESS R ET HURVITZ A (1982). Epizootiologic pattern of diabetes mellitus in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **23**, 465-470
- MARTIN G ET RAND R (2001). Pharmacology of a 40 UI/mL porcine lente insulin preparation in diabetic cats : findings during the first week and after 5 and 9 weeks of therapy. *J. Feline Med. and Surg.*, **3**, 23-30
- MARTIN G ET RAND R (2007). Comparaisons of different measurements for monitoring diabetic

cats treated with porcine insuline zinc suspension. *Vet. Record*, **161**, 52-58

- MARTIN P ET CRUMP M (2003). The endocrine pancreas. In : *McDonald's veterinary endocrinology and reproduction*.. 5th edition. Pineda M and Dooley M, 141-162
- MASTROTOTARO J ET LEE S (2009). the integrates MiniMed Paradigm REAL-Time insulin pump and glucose monitoring system : implications for improved patient outcomes. *Diabetes Technol. Ther.*, **11** Suppl 1, S37- S43
- MASTROTOTARO J, COOPER K, SOUNDARARAJAN G, SANDERS J ET SHAH R (2006). Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/ insulin pump platform : a feasibility study. *Adv. Ther.*, **23**, 725-732
- MATHES M (2002). Home monitoring of the diabetic pet. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, **17**, 86-95
- MAYER-ROENNE B, GOLDSTEIN R ET ERB H (2006). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.*, **9**, 124-132
- MAZZAFERO A, GRECO D, TURNER A ET FETTMAN M (2003). Treatment of feline diabetes mellitus using an α -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *J. Feline Med. and Surg.* **5**, 183-189
- MCGARRAUGH G (2009). The chemistry of commercial continuous glucose monitors. *Diabetes Technol. Ther.*, **11**, S17-S24
- MCGARRAUGH G ET BERGENSTAL R (2009). Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using the Free Style Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol. Ther.*, **11**, 145-150
- MCGUIRE N, SCHULMAN R, RIDGWAY M ET BOLLERO G (2002). Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **38**, 541-544
- MELKI V, RENARD E ET LASSMANN-VAGUE V (1998). Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care*, **21**, 977-982
- METZGER M, LEIBOWITZ G, WAINSTEIN J, GLASER B ET RAZ I (2002). Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, **25**, 1185-1191
- MICHELS G, BOUDINOT F, FERGUSON D ET HOENIG M (2000). Pharmacokinetics of the insulin-sensitizing agent troglitazone in cats. *BSAVA. Am. J. Vet. Res.*, **61**, 775-778
- MINIZIN A, SHELTON G, BURGERS M, POWELL H ET CUDDON P (2002). Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J. Neuropathol. Exp. Neu.* **61**, 872-88
- NELSON R ET COUTO C (2008a). Disorders of the endocrine pancreas. In: *Small animal internal medicine*. 4th edition. Mosby, St Louis, 638-708
- NELSON R, DUESBERG C, FORD S, FELDMAN E, DAWENPORT D, KIERNAN C ET NEAL L (1998). Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **212**, 380-386
- NELSON R, FELDMAN E ET FORD S (1993). Effect of an orally administered sulfonylurea,

- glizipide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **203**, 821-826
- NELSON R, HIMSEL C ET FELDMAN E (1990b). Glucose tolerance and insuline response in normal-weight and obese cats. *Am. J. Vet. Res.*, **51**, 1357-1361
 - NELSON R, SPANN D, ELLIOTT D, BRONDOS A ET VULLIET R (2004). Evaluation of the oral antihyperglycemic drug metformin in normal and diabetic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **18**, 18-24
 - NELSON R (2000). Oral medication for treating diabetes mellitus in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.*, **41**, 486-490
 - NELSON R (2002). Stress hyperglycemia and diabetes mellitus in cats. *J. Vet. Inter. Med.*, **16**, 121-122
 - NELSON R (2004). Canine diabetes mellitus. In: *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. 3rd edition. Mooney CT et Peterson ME, 112-128
 - NELSON R (2008b). Electrolyte imbalances. In: *Small animal internal medicine*. 4th edition. Mosby, St Louis, 828-869
 - NORRIS C, NELSON R ET CHRISTOPHER M (1999). Serum total ionized magnesium concentration and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **215**, 1455-1459
 - NUTTAL F (1993). Dietary fiber in the management of diabetes. *Diabetes*. **42**, 503-508
 - PANCIERA D, THOMAS C, EICKER S ET ATKINS C (1990). Epizootiologic patters of diabetes mellitus in cats. 333 cases (1980-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **197**, 1504-1508
 - PETERSON M (1995). Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. *Vet. Clin. North Am. : Small Anim. Pract.*, **25**, 691-712
 - PINEDA M ET DOOLEY M (2003). The endocrine pancreas. In : *Veterinary endocrinology et reproduction*. 5th edition. Mc Donald's Ames, Iowa, 35-72
 - PLOTNICK A ET GRECO D (1995). Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats: Contrast and Comparaison. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, **25**, 563-570
 - POITOUT V, MOATTI-SIRAT D ET REACH G (1992). Calibration in dogs of a subcutaneous miniaturized glucose sensor using a glucose meter for blood glucose determination. *Biosensors and bioelectronics*, **7**, 587-592
 - RAND R ET MARSHALL R (2004). Feline diabetes mellitus. In : *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. 3rd edition. Mooney CT and Peterson ME, 129-141
 - RAND R (1997). Understanding feline diabetes. *Aus. Vet. Pract.*, **27**, 17-26
 - REBRING K ET STEIL G (2000). Can interstitial glucose assesment replace blood glucose measurement? *Diabetes Technol. Ther.*, **2**, 461-472
 - REBRING K, STEIL G, VAN ANTWERP W ET MASTROTOTARO J (1999). Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin : implications for continuous monitoring. *Am. J. Physiol.*, **267**, E561-E571
 - RENARD E, COSTALAT G ET BRINGER J (2002a). De la pompe externe à la pompe implantable, la fermeture de la boucle est-elle possible ? *Diabetes Metab.*, **28**, 2S19-2S25

- RENARD E, JOVANOVIC L, COSTALAT G (2001). First implantations of a long term glucose sensor connected to insulin pumps in diabetic humans (Abstract). *Diabetologia*, **44** (Suppl 1), A45, 169
- RENARD E, SHAH R, MILLER M (2002b). Pompe à insuline implantée avec détecteur de glucose IV à long terme : exactitude de la mesure glycémique et premiers essais de perfusion d'insuline "en boucle fermée" (Abstract). *Diabetes Metab.*, **28**, 1S31-1S62
- REUSCH C, KLEY S ET CASELLA M (2006). Home monitoring of the diabetic cat. *J. Feline Med. and Surg.*, **8**, 119-127
- REUSCH C, LIEHS MR, HOYER M ET VOCHER P (1993). Fructoamines, a new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **7**, 177-182
- RISTIC J M, HERRTAGE M, WALTI-LAUGER S, SLATER L, CHURCH D ET DAVIDSON L (2005). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. *J. Feline Med. and Surg.*, **7**, 153-162
- ROE J ET SMOLLER B (1998). Bloodless glucose measurements. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **15**, 199-211
- ROSENBERG D, BENCHEKROUN R ET DE FORNEL-THIBAUD P (2008). Diabète sucré canin et félin. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Vétérinaire, Endocrinologie*, 0900
- RUSAVY Z, SRAMEK V, LACIGOVA S, NOVAK I, TESINSKY P ET MACDONALD I. (2004). Influence of insuline on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit. Care*, **8**, R213-R220
- SACHEDINA N ET PICKUP J (2003). Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects (Abstract). *Diabet. Med.*, **20**, 1012-1015
- SKYLER J (2009). Continuous monitoring - an overview of its development. *Diabetes Technol. Ther.*, **11**, suppl. 1, S5-S10
- SPARKES A (1999). Cats, diabetes and stress! *J. Feline. Med. Surg.*, **1**, 197-203
- STEIL G, PATELEON A ET REBRING K (2003). Closed-loop insulin delivery- the path to physiological glucose control. *Nutrition Res.*, **26**, 403-408
- STEIL G, REBRING K ET MASTROTOTARO J (2003b). Determination of plasma glucose glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous sensor. *Diabetes Technol. Ther.*, **5**, 27-31
- STEIL G, REBRING K, HORII F, JINAGONDA S, DARWIN C ET SAAD MF (2005). Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetologia*, **48**, 1833-2840
- STEIN J ET GRECO D (2002). Portable blood glucose meters as a mean of monitoring blood glucose concentrations in dogs and cats with diabetes mellitus. *Cl. Tech. Small Anim. Pract.*, **17**, 70-72
- STERNBERG F, MEYERHOFF C, MENNEL F, MAYER H, BISCHOF F ET PFEIFFER E (1996). Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose? *Diabetologia*, **39**, 609-612
- SWITZER E ET NOLTE I (2003). Aufzeichnung und interpretation von blutglukoseprofilen bei diabetischen hunden and katzen: neue möglichkeiten anhand der 24-stunden-langzeitmessung. *Tierärztl. Prax.*, **31**, 373-376

- THORENSEN S ET BREDAL W (1996). Clinical usefulness of fructoamine measurements in diagnosing and monitoring feline diabetes mellitus. *J. Small Anim. Pract.*, **37**, 64-68
- TIERNEY M, TAMADA J, POTTS R, EASTMAN R, PITZER K, ACKERMAN N ET FERMI S (2000). GlucoWatch biographer : a frequent automatic and noninvasive glucose monitor. *Ann. Med.*, **32**, 632-641
- TIERNEY M, TAMADA J, POTTS R, JOVANOVIĆ L ET GARG S, BEHALF OF CYGNUS RESEARCH TEAM (2001). Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer : a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens. Bioelectron.*, **16**, 621-629
- TORISU S, WASHIZU M ET HASEGAWA D (2006). Sustained severe hypoglycemia during surgery as a genesis of global brain damage in post ligation seizure of congenital portosystemic shunts dogs. *J. Vet. Med. Assoc.*, **20**, 753-756
- TUBIANA-RUFFI N, RIVELINE J ET DARDARI D (2007). Real-time continuous glucose monitoring using Gardian[®] RT: from research to clinical practice. *Diabetes and metabolism*, **33**, 415-420
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (1998). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, **252**, 837-853
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 35) (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. *Brit. Med. J.*, **321**, 405-412
- UPDIKE S ET HICKS G (1967). The enzyme electrode. *Nature*, **214**, 986-988
- VALLIER N, WEILL A, BOURREL R, CAYLA M, SUAREZ M, RICORDEAU P ET ALLEMAND H (2006). Coût des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004. *Prat. Organ. Soins*, **37**, 267-283
- VAN ANTWERP W (1999). Polyurethane/polyurea compositions containing silicone for biosensor membranes. *US Patent*, 5882494
- VAN DE MAELE H, ROGIER N ET DAMINET S (2005). Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *Can. Vet. J.*, **46**, 718-723
- VANDERWEEL D (1993). Insulin and satiety from feeding in pancreatic-normal and diabetic rats. *Physiology and behavior*, **54**, 477-485
- WAGNER A, RISSE A, BRILL H, WIENHAUSEN-WILKE V, ROTTMAN M ET SONDERN K (1999). Therapy of severe diabetic ketoacidosis : zero-mortality under very-low-dose insuline application. *Diabetes Care*, **22**, 674-678
- WALLACE A, WILLIS J, MONRO J, FRAMPTON C, HEDDERLEY D ET SCOTT R (2008). The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.*, **10**, 266-272
- WEBB C (2002). Troubleshooting the diabetic small animal patient. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*, **17**, 79-85
- WEI C, LUNN D, ACERINI C, ALLEN J, LARSEN A ET WILINSKA M (2010). Measurement delay associated with the Guardian RT continuous glucose monitoring system. *Diabet. Med.*, **27**, 117-122

- WEINSTOCK R ET LEVINE R (1988). The role of dietary fiber in management of diabetes mellitus. *Nutrition*, **4**, 187-193
- WESS G ET REUSCH C (2000a). Evaluation of five portable blood glucose meters for use in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **61**, 203-209
- WESS G ET REUSCH C (2000b). Capillary blood sampling from the ear of dogs and cats and use of portable meters to measure glucose concentration. *J. Small Anim.Pract.*, **41**, 60-66
- WIEDMEYERS C ET DECLUE A (2008). Continuous glucose monitoring in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **22**, 2-8
- WIEDMEYERS C, JOHNSON P, COHN L ET MEADOWS R (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats and horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **223**, 987-992
- WINTER W, HARRIS N ET SCHATZ D (2002). Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. *Clinical Diabetes*, **20**, 183-191
- WITT S, WOHLFAHRT G, SCHOMBURG D, HECHT H ET KALISZ H (2000). Conserved arginine of *Penicillium amagasakiense* glucose oxidase is essential for the efficient binding of β -D-glucose. *J. Biochem.*, **347**, 553-559
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : Report of World Health Organization / International Diabetes Federation . WK 810
- ZICKER S, FORD R ET NELSON R (2000). Endocrine and lipid disorders. In : *Eds Small Animal clinical Nutrition*, 4th ed. Topeka KS, Mark Morris Institutes, 849-885
- ZIERLER K (1999) Whole body glucose metabolism. *Am. J. Physiol.*, **277**, E409-E426
- ZINI E, MORETTI S, TSCHUOR F, OSTO M, FRANCHINI M ET ACKERMANN M (2009). Evaluation of a novel continuous glucose-monitoring system adopted for use in cats (Abstract) *Proceedings 19th ECVIM-CA Congress - Porto 2009*

Bibliographie Internet

- MEDTRONIC MINIMED COLL (2009a).
[<http://www.medtronicdiabetes.com/products/gu/guardian/coponents.html>] Consulté en ligne le 14 août 2009
- MEDTRONIC MINIMED COLL (2009b). [<http://www.medtronicdiabetes.com/products/gu/guardian/>]
Consulté en ligne le 14 août 2009
- MURPHY H, RAYMAN G, LEWIS K, KELLY S, JOHAL B ET DUFFIELD K (2008). Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *Brit. Med. J.*, 337, a1680. [http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/sep25_2/a1680] Consulté en ligne le 2 septembre 2009
- PARADIGM[®], FONCTIONS DES CAPTEURS DES POMPES 522 ET 722, NOTICE D'UTILISATION (2006). [http://www.dinnosante.fr/media/download/Mode_d_emploi_capteur_522.pdf] Consulté en ligne

le 2 août 2009

- RADERMECKER J, SÉLAM J ET SCHEEN A. (2003). Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. *Revue Médicale Suisse*, 553. [<http://revue.medhyg.ch/articlephp3?sid=23192>] Consulté en ligne, le 15 septembre 2009
- STOCKER N (2006). Vers le pancréas artificiel. [http://www.medtronic-dabtes.co.uk/tl_files/hcp/content_my_resources_presentations/Symposia/France_2006/Vers_pancreas_artificial_Stoker_Renard_Tamborlane.pdf] Consulté en ligne le 30 août 2009

APPORT DU HOLTER GLYCEMIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CHIENS ET DES CHATS DIABETIQUES

NOM et Prénom : TRIBOULIN Claire

Résumé

Le diabète sucré est une maladie endocrine chronique fréquemment diagnostiquée chez l'homme comme chez les animaux de compagnie. Sa prise en charge nécessite un suivi médical étroit afin de prévenir ses complications aiguës. La réalisation de courbes de glycémie est un élément clé du suivi du diabète sucré chez l'animal. Sa réalisation est cependant laborieuse puisque nécessitant des prélèvements sanguins relativement rapprochés.

Cette thèse est une étude bibliographique portant sur un outil de mesure en continue de la glycémie, ou holter glycémique, nouvellement disponible en médecine vétérinaire. Il permet de mesurer les concentrations en glucose interstitiel sous-cutané. Cette concentration, finement corrélée à la glycémie, offre la possibilité d'une réduction drastique des prélèvements sanguins effectués lors de courbe tout en augmentant le nombre de mesures effectuées.

Après des rappels généraux concernant le diabète sucré dans l'espèce humaine, canine et féline, ce manuscrit présente le principe de la mesure en continue de la glycémie sous-cutanée, puis décrit son utilisation clinique en médecine humaine avant de d'aborder sa mise en œuvre en médecine vétérinaires, ses principales applications et ses limites.

Mots clés : DIABETE, DIABETE SUCRE, GLYCEMIE, GLYCEMIE INTERSTITIELLE, GLYCEMIE CAPILLAIRE, HOLTER GLYCEMIQUE, CARNIVORE, CHIEN, CHAT

Jury :

Président : Pr

Directeur : Dr ROSENBERG Charles

Assesseur : Dr TISSIER Renaud

Adresse de l'auteur :

TRIBOULIN Claire

13 D, Allée d'Honneur

92 330 SCEAUX

FRANCE

APPLICATION OF THE CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM FOR THE DIABETIC DOGS AND CATS

SURNAME : TRIBOULIN

Given name : Claire

Summary

Diabetes mellitus is a commonly diagnosed chronic endocrine disease in Human and in pets. Its requieres continuing medical care and education to prevent acute complications. Blood glucose curves are essential for the monitoring of diabetic animals. The realisation of this curves could be laborious because its requieres blood glucose samples quite close.

This doctoral thesis is a bibliographic study of a Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) that has recently been introduced in veterinary medicine. This technology is designed to mesured subcutaneous interstitial glucose. Subcutaneous interstitial fluid glucose concentrations have good correlation to blood glucose concentrations. CGMS permises to decrease blood samples and in the same time to increase the number of records.

After general introduction about diabetes mellitus in human, canine and feline species, this manuscrit presents the principe of the CGMS, then describes the clinical use of this technology in human medicine before to present the principal applications and the limits in veterinary medicine.

**Keywords : DIABETES MELLITUS, GLYCEMIA, INTERTITIAL GLYCEMIA,
CAPILLARY GLYCEMIA, HOLTER GLYCEMIC, CARNIVORE, DOG, CAT**

Jury :

President : Pr

Director : Dr ROSENBERG Charles

Assessor : Dr TISSIER Renaud

Author's address:

TRIBOULIN Claire

13 D, Allée d'Honneur

92 330 SCEAUX

FRANCE