

# Rapport de stage de M2 : Modélisation de la variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 1

Erwan Scornet

23 septembre 2012



## Table des matières

<b>1</b>	<b>Description de l'étude et recueil des données</b>	<b>4</b>
1.1	Traitement des données . . . . .	5
<b>2</b>	<b>Premier objectif : Étude de l'amélioration de l'HbA1c à trois mois en fonction des paramètres cliniques</b>	<b>8</b>
2.1	Description des variables présentes dans l'analyse . . . . .	8
2.2	Analyse principale . . . . .	9
2.3	Analyse secondaire . . . . .	21
<b>3</b>	<b>Deuxième objectif : examen des indicateurs de variabilité glycémique</b>	<b>22</b>
3.1	Descriptions des indicateurs de variabilité glycémique . . . . .	22
3.1.1	Indicateurs de risque . . . . .	22
3.1.2	Indicateurs de stabilité . . . . .	23
3.1.3	Indicateurs descriptifs . . . . .	24
3.2	Interprétation des résultats . . . . .	24
3.3	Rôle clinique des indicateurs glycémique : groupe d'instabilité . . . . .	25
3.4	Conclusion . . . . .	25

## Cadre du stage

J'ai effectué mon stage au sein de l'Unité de Recherche Clinique (URC) de l'hôpital Robert Debré (Paris 19ème) sous la direction de Sophie Guilmin-Crépon de février 2012 à août 2012. Je tiens à la remercier pour son attention, son écoute, et pour avoir trouvé le temps de répondre à mes nombreuses questions ainsi que Corinne Alberti qui m'a fourni une aide précieuse notamment en ce qui concerne le choix des analyses statistiques. Je tiens aussi à remercier Priscilla Boizeau, Béatrice Andriess et Mohamed Damir qui m'ont éclairé quant aux fonctionnalités du logiciel SAS et de manière générale toute l'équipe de l'URC pour son chaleureux accueil et pour sa bonne ambiance.

## Présentation du sujet

Le diabète est une maladie chronique qui touche plus de 350 millions de personnes dans le monde. Il s'agit d'une anomalie du métabolisme glucidique, conséquence de la mauvaise production ou de la mauvaise utilisation de l'insuline (hormone régulant la quantité de sucre dans le sang) par l'organisme.

Ainsi le patient diabétique présente des concentrations de sucre dans le sang en dehors des valeurs normales (80 à 120 mg/dL). Le plus souvent, il est sujet à des hyperglycémies (concentration de sucre trop élevée par rapport à la normale) car l'organisme ne peut pas assimiler correctement le sucre. Il peut également être sujet à des hypoglycémies (concentrations de sucre trop faible par rapport à la normale) qui sont le plus souvent la conséquence d'une trop grande quantité d'insuline injectée dans l'organisme. Plus généralement, le sujet diabétique a de grandes difficultés à contrôler sa glycémie car le système de régulation produisant l'insuline, le pancréas, ne fonctionne pas correctement.

Il est donc fréquent que le patient diabétique ait une concentration de sucre dans le sang plus élevée que la normale (hyperglycémie). Les hyperglycémies ont de graves effets à long terme sur la santé du patient, en particulier sur les vaisseaux sanguins (50% des diabétiques meurent d'une maladie cardiovasculaire), sur les reins (10 à 20% des diabétiques meurent d'insuffisance rénale), ainsi que sur les nerfs (50% des diabétiques en sont affectés), les yeux (10% présentent des atteintes visuelles graves après 15 ans de maladie) et le cœur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>.

L'hypoglycémie quant à elle a des effets immédiats (malaise, voire perte de connaissance en cas d'hypoglycémie dite sévère) et un retentissement potentiel sur le développement social de l'enfant chez qui ces épisodes sont volontiers plus fréquents.

Il existe plusieurs types de diabètes dont les deux principaux sont :

1. le diabète de type 1 : l'organisme ne produit plus d'insuline par destruction irréversible des cellules du pancréas qui en régulent la sécrétion. Il apparaît principalement chez l'enfant.
2. le diabète de type 2 : l'insuline n'est plus utilisée correctement par l'organisme. Ce type de diabète est le plus fréquent, il apparaît principalement chez les personnes âgées et/ou obèses.

La prise en charge des patients diabétiques comporte plusieurs volets indissociables :

- une autosurveillance de la concentration de sucre dans le sang pluriquotidienne et régulière;
- une hygiène de vie équilibrée et une alimentation contrôlée;
- l'administration d'injections par voies sous cutanées d'insuline.

Le patient (et/ou ses parents) sont formés à ce traitement pour apprendre à l'adapter à ses contraintes de vie de façon la plus autonome possible. L'objectif de la prise en charge étant de se rapprocher le plus possible de valeurs de glycémie correctes, ni trop basse, ni trop élevée.

Le principal indicateur clinique pour évaluer l'état d'un sujet diabétique est son pourcentage d'hémoglobine glyquée (HbA1c) résultant de l'interaction entre le glucose dans le sang et l'hémoglobine. Plus ce pourcentage est élevé, plus la glycémie du patient a été élevée au cours des trois derniers mois. Une HbA1c élevée traduit donc un mauvais contrôle glycémique alors qu'une HbA1c faible peut être le résultat d'un bon contrôle glycémique (chez le patient bien équilibré) mais aussi d'hypoglycémies trop fréquentes. L'objectif pour un patient diabétique de type 1 est une HbA1c inférieure à 7.5%

D'autre part, malgré l'amélioration du traitement par insuline au cours de ces dernières décennies, qui est l'un des piliers du traitement, la valeur de l'HbA1c reste trop élevée chez les patients diabétiques. Une amélioration plus récente des techniques d'autosurveillance du glucose, un autre des piliers du traitement, semble prometteuse et mérite d'être évaluée sur le plan clinique. Ces techniques consistent, par l'intermédiaire de capteurs sous cutanés, à mesurer la concentration de glucose toutes les cinq minutes (288 mesures par jours) au lieu de 5 à 7 mesures au maximum par l'intermédiaire de l'autosurveillance

conventionnelle (prélèvement capillaire sanguin).

À ce titre, une étude clinique Start-in (Study of insulin Therapy Augmented by Real-Time sensors IN type 1 diabetes) a été effectuée par l'équipe d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré entre 2009 et 2012, soutenue par un PHRC 2007 (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), et initiée par le Dr Tubiana et par le Dr Guilmin-Crépon.

Par ailleurs, une étude analysant les complications à long terme des hyperglycémies selon la valeur de l'HbA1c suggère l'implication d'autres paramètres (étude DCCT et EDIC, années 90). On peut donc chercher s'il existe d'autres indicateurs que l'HbA1c qui permettent de mieux rendre compte du contrôle glycémique du patient soit à des fins diagnostiques (évaluer l'état du patient) soit à des fins thérapeutiques (déterminer le profil glycémique du patient afin de le corriger).

Une multitude d'indicateurs a été créée entre les années 1960 et les années 2010 mais aucune méthodologie pour le diagnostic utilisant ces indicateurs n'a été proposée. Bien souvent les études choisissent arbitrairement d'étudier tel ou tel indicateur et les praticiens, n'ayant pas d'informations claires sur ces derniers, ne les utilisent que très peu, voire pas du tout. Récemment, le développement des appareils de mesure en continu du glucose a permis la mise à disposition d'un nombre de données journalières beaucoup plus important et par conséquent une analyse beaucoup plus fine de ces indicateurs de variabilité glycémique.

Ainsi, le but de ce stage a été double :

- **Évaluer l'amélioration de l'HbA1c à trois mois** au regard des facteurs cliniques (âge, sexe, durée de la maladie...) et les pratiques des patients (type de traitement, insulinothérapie intensive...) sur une population d'enfants et d'adolescents diabétiques de type 1 portant un capteur mesurant la glycémie en temps réel afin
  - d'établir des profils cibles de patients pouvant tirer un bénéfice de la mesure du glucose en continu ;
  - d'observer les pratiques permettant d'améliorer le contrôle glycémique.
- **Analyser les indicateurs de variabilité glycémique** afin de proposer aux praticiens une méthode pour qualifier la dysrégulation glycémique d'un sujet diabétique.

# 1 Description de l'étude et recueil des données

## Objectifs

L'étude START-IN a pour but :

Évaluation à long terme de l'efficacité de deux stratégies de mesure en continue du glucose en temps réel comparativement à l'autosurveillance glycémique chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1.

C'est une étude multicentrique (11 centres ouverts en France), randomisée en 3 groupes parallèles, d'une durée de 12 mois. Les trois groupes sont définis comme suit :

1. Mesure continue du glucose en temps réel avec alarmes pendant trois mois, puis autosurveillance glycémique conventionnelle pendant neuf mois ;
2. Mesure continue du glucose en temps réel avec alarmes pendant douze mois ;
3. Mesure continue du glucose en temps réel avec alarmes pendant trois mois puis stratégie de mesure discontinuée (environ 40% de port pendant neuf mois en alternance avec autosurveillance glycémique conventionnelle).

L'étude est décomposée en deux temps et donc en deux objectifs :

1. un objectif à moyen terme (trois mois) : déterminer les facteurs influençant l'amélioration de l'HbA1c à trois mois ;
2. un objectif à long terme (douze mois) : évaluer l'intérêt des différentes stratégies de mesure de la glycémie dans l'amélioration de l'HbA1c à un an.

Mon stage a porté sur le premier objectif : comme l'étude n'était pas terminée, seules les données à trois mois étaient recueillies et saisies.

## Recueil des données

Cette étude comporte deux types de données :

- ✓ les données recueillies sur papier (Case Report Form, CRF) à V1 (première visite) ou à V2 (deuxième visite, trois mois plus tard) à propos de la maladie du patient ou de certaines caractéristiques physiologiques ;
- ✓ les données récupérées à V2 grâce au capteur qu'a porté le patient pendant les trois mois. Certaines données sont repérées par les caractères M1, M2, M3 suivant qu'elles correspondent au premier, deuxième ou troisième mois de l'étude.

**Le recueil des données papier** a été effectué avant mon arrivée dans l'unité. Leur saisie a mobilisé une assistante de recherche clinique, Tania Rilcy, afin d'assurer la centralisation des questionnaires remplis par les patients, des observations recueillies par les médecins mais également pour vérifier la lisibilité, la cohérence des données entre elles et contacter les différents investigateurs si tel n'était pas le cas.

**Le recueil des données du capteur de glycémie** est réalisé grâce à l'interface web carelink. Cette interface se décline de deux façons :

- l'une, carelink clinical, est l'interface de référence pour l'étude, dans laquelle les médecins devaient télécharger les données du capteur du patient lorsque celui-ci effectuait sa deuxième visite ;
- l'autre, carelink personal, permet au patient d'avoir plus de détails sur sa glycémie (dépassement de certains seuils, données récapitulatives sur la semaine...) en téléchargeant lui-même ses données sur cette interface.

Ces deux facettes ne diffèrent que par leur utilisation, les données sont disponibles sous le même format dans l'une et dans l'autre. Elles contiennent une interface permettant de visualiser la courbe de glycémie mais également de télécharger les données du capteur sous forme de tableau. Pour chaque patient, on a étudié les données recueillies lors de la deuxième visite, c'est-à-dire les données des trois premiers mois. Comme le capteur mesure la glycémie 288 fois par jours, on a obtenu un tableau de plus de 6 millions de ligne (une ligne par valeur de glycémie et par patient) ce qui constitue un nombre considérable de données.

## Critères d'inclusion des patients

152 patients, répondant aux critères suivants, ont été inclus dans cette étude :

- âge compris entre 2 ans et 17 ans et 11 mois inclus ;
- Durée de la maladie supérieure à 1 an ;
- HbA1c supérieure à 7,5% et strictement inférieure à 11% ;
- Insulinothérapie intensive (pratique de multi-injections ou utilisation d'une pompe) ;
- Suivi dans le centre en question depuis plus de 3 mois ;
- Auto surveillance glycémique supérieure à 2 fois par jour ;

- Pas de modification significative du schéma d’insulinothérapie depuis au moins trois mois ;
- Patient bénéficiant d’un régime de sécurité sociale ;
- Enfant dont les titulaires de l’autorité parentale ont signé un consentement.

Sur ces 152 patients, seuls 141 ont effectués leur deuxième visite (V2) , 3 mois après la première (V1) : les patients pouvaient choisir de retirer leur consentement à n’importe quel moment de l’étude, les données n’étant alors plus exploitables à partir de cet instant. L’analyse porte donc sur ces 141 patients.

## 1.1 Traitement des données

### Données recueillies sur CRF

Le traitement des données récupérées à partir des CRF remplis par les patients à V1 et à V2 a été fait par Béatrice Andriss, l’une des datamanagers de l’unité. Je n’ai eu qu’à créer certaines variables simples à partir de celles déjà existantes.

### Données recueillies grâce au capteur

La première partie de mon travail consistait à m’assurer que nous possédions bien toutes les données des 141 patients ayant effectué leur deuxième visite. À mon arrivée dans l’unité INSERM de l’hôpital Robert Debré, nous nous sommes aperçus que les données que la société Medtronic ( société ayant conçu le capteur et chargée d’en recueillir les données ) nous avait envoyées étaient incomplètes. En effet, Medtronic avait envoyés deux jeux de données, l’un en 2010, l’autre en 2011, contenant respectivement 84 et 72 patients. Aucun des deux jeux de données n’était inclus dans l’autre. Il s’est avéré que 41 patients ne figuraient sur aucune des deux bases de données. N’en comprenant pas la raison, nous avons demandé d’extraire à nouveau les données présentes sur le web : l’extraction manuelle de ces données représentant pour nous un travail considérable (on ne pouvait extraire manuellement les données que semaine après semaine pour chaque patient).

L’extraction a été demandée début mars 2012 et les données nous sont parvenues mi-avril 2012. Cela étant les données n’étaient ni complètes ni cohérentes avec les données que nous attendions :

- ✓ certains patients possédaient de mauvais identifiants, ce qui peut s’expliquer par une mauvaise saisie des données par les personnels hospitaliers ou par un problème au niveau du traitement informatique des patients ;
- ✓ certains patients possédaient des données incomplètes, ce qui peut être dû à un mauvais téléchargement au moment de la deuxième visite (V2) ou bien à un mauvais traitement des données.

En ce qui concerne les identifiants, comme nous avions notre propre base de données, nous avons pu comparer nos identifiants à ceux exportés par Medtronic afin d’identifier ceux posant problème. Comme la plupart d’entre eux ne différaient que par un caractère, il était plutôt facile de les corriger, à ceci près que ce travail a dû être fait pour chaque patient. Les modifications sont récapitulées dans le tableau suivant.

Username	PID	Correction proposée
1003CA	100396	PID = 1003CA
0703GF	0706GF	PID = 0703GF
0805TE	0804TE	PID = 0805TE
JOMNI	0404SJ	Suppression
0516AF	05116A	PID = 0516AF
0713SD	0703SD	PID = 0713SD
Dollez	250898	Suppression
1001YA	1001YA	Suppression
0129EB	0129BE	PID = 0129EB
0801PS	0108PS	PID = 0801PS

FIGURE 1 – Récapitulatifs des identifiants incorrects et des corrections proposées

De plus, chez certains patients, plusieurs jours, voire plusieurs semaines étaient manquantes. Comme il est difficile de savoir si au cours des trois mois, les données absentes de l’export de Medtronic le sont à cause d’acheminement des données ou à cause de la non-utilisation de l’appareil par le patient, nous avons décidé de nous intéresser seulement aux problèmes survenus aux alentours de V1 et de V2. Nous sommes partis de l’hypothèse que le patient avait porté son capteur tout de suite après V1 (à sept jours près) mais aussi juste avant V2 (à sept jours près). On a ainsi pu comparer les premières et dernières mesures du capteur avec les dates de V1 et de V2 afin de mettre en exergue les données absentes pouvant

être corrigées. Seules les différences supérieures à sept jours sont présentées dans les deux tableau suivants.

Identifiant	Date de la première mesure enregistrée par le capteur	Date de V1	Nombre de jours manquants
0307GL	03/04/2010	02/02/2010	60
0313TJ	03/06/2010	08/03/2010	87
0314AC	30/05/2010	15/03/2010	76
0315TP	08/04/2010	24/03/2010	15
0316LM	10/04/2010	24/03/2010	17
0401LG	04/03/2010	24/02/2010	08
0601SM	23/03/2010	24/02/2010	27
0607NM	24/05/2010	19/04/2010	35
0801PS	22/10/2009	14/10/2009	08
0804NH	13/01/2010	16/11/2009	58
1102MW	06/05/2011	22/04/2011	14
1103CB	06/05/2011	23/04/2011	13

FIGURE 2 – Nombre de jours de données manquantes juste après V1

Identifiant	Date de la dernière mesure enregistrée par le capteur	Date de sortie (si prématurée)	Date de V2	Nombre de jours manquants
0102CB	09/10/2009		04/12/2009	56
0112EC	01/02/2010	01/03/2010	27/04/2010	28
0206WM	22/01/2010		16/02/2010	25
0213AM	26/05/2010	05/05/2010	26/05/2010	21
0233SL	06/07/2011		26/07/2011	20
0302VH	14/12/2009		05/03/2010	81
0305PP	18/01/2010		12/04/2010	84
0308SH	30/04/2010		10/05/2010	10
0311LV	10/04/2010		05/05/2010	25
0316LM	10/06/2010		25/06/2010	15
0410CJ	02/05/2011		07/06/2011	36
0518AC	05/06/2011		28/06/2011	23
0605LM	19/05/2010		14/06/2010	26
0612RB	04/10/2010		07/12/2010	64
0710ET	29/05/2011		14/06/2011	16

FIGURE 3 – Nombre de jours de données manquantes juste avant V2

J'ai ensuite vérifié si les données manquantes ne pouvaient pas être récupérées grâce à l'interface web que ce soit sur carelink clinical ou sur carelink personal.

Identifiant	Période manquante	État des données sur l'interface web	Remarques
0102CB	Du 09/10/2009 au 04/12/2009		Patient ayant arrêté de porter le capteur
0112EC	Du 01/02/2010 au 01/03/2010		Patient ayant arrêté de porter le capteur
0206WM	Du 22/01/2010 au 16/02/2010	Données présentes sur le web du 22/01 au 25/01	
0213AM	Du 05/05/2010 au 26/05/2010		21 jours de mesures après le retrait de consentement
0233SL	Du 06/07/2011 au 26/07/2011	Données sur clinical	
0302VH	Du 14/12/2009 au 05/03/2010	Données présentes sur personal	
0305PP	Du 18/01/2010 au 12/04/2010	Données présentes sur personal	
0307GL	Du 02/02/2010 au 03/04/2010	Données présentes sur personal	
0308SH	Du 30/04/2010 au 10/05/2010	Données présentes sur personal et clinical	
0311LV	Du 10/04/2010 au 05/05/2010	Données présentes sur personal	
0313TJ	Du 08/03/2010 au 03/06/2010	Données présentes sur personal	
0314AC	Du 15/03/2010 au 30/05/2010	Données présentes sur personal	
0315TP	Du 24/03/2010 au 08/04/2010	Données présentes sur personal	
0316LM	Du 24/03/2010 au 10/04/2010	Données présentes sur personal	
0316LM	Du 10/06/2010 au 25/06/2010	Données présentes sur personal	
0401LG	Du 24/02/2010 au 04/03/2010	Données présentes sur personal	
0410CJ	Du 02/05/2011 au 07/06/2011	Rien sur clinical ni sur personal	
0518AC	Du 05/06/2011 au 28/06/2011	Rien sur clinical ni sur personal	
0601SM	Du 24/02/2010 au 23/03/2010	Données présentes sur personal	
0605LM	Du 19/05/2010 au 14/06/2010	Données présentes sur personal	
0607NM	Du 19/04/2010 au 24/05/2010	Données présentes sur personal	
0612RB	Du 04/10/2010 au 07/12/2010	Données présentes sur personal	
0710ET	Du 29/05/2011 au 14/06/2011	Rien sur clinical ni sur personal	
0801PS	Du 14/10/2009 au 22/10/2009	Données présentes sur personal	
0804NH	Du 16/11/2009 au 13/01/2010	Données présentes sur personal	
0804NH	Du 22/01/2010 au 16/02/2010	Rien sur clinical ni sur personal	
1102MW	Du 22/04/2011 au 06/05/2011	Rien sur clinical ni sur personal	
1103CB	Du 23/04/2011 au 06/05/2011	Rien sur clinical ni sur personal	

FIGURE 4 – Récupération des données manquantes sur carelink

Grâce à ce travail, le maximum de données a pu être récupéré : 980 jours de données étaient absents des exports avant cette analyse. Il n'y en avait plus que 142 après soit un peu plus de 1 jour par patient.

## 2 Premier objectif : Étude de l'amélioration de l'HbA1c à trois mois en fonction des paramètres cliniques

Pour cette étude, le critère de jugement principal est l'amélioration de l'hémoglobine glyquée entre la première visite et la deuxième visite, trois mois plus tard.

**Objectif** : Étudier la dépendance de l'amélioration de l'HbA1c en fonction des paramètres cliniques et du type de traitement du patient.

**Critère de jugement principal** : il y a amélioration si le taux d'HbA1c à trois mois diminue de strictement plus de 0.2 par rapport au taux d'HbA1c à l'inclusion.

### 2.1 Description des variables présentes dans l'analyse

Plusieurs catégories de variables sont prises en compte dans l'analyse :

- les caractéristiques du patient à V1 (physiologie du patient et historique de la maladie) ;
- \* les caractéristiques du traitement du patient à V1 ;
- \* les caractéristiques du traitement du patient à V2 ;
- ◇ l'utilisation du dispositif par le patient ;
- les caractéristiques de la courbe de glycémie entre V1 et V2.

Nous donnons dans cette partie, quelques informations permettant de mieux appréhender ces différentes variables.

#### Caractéristiques du patient à V1

- Le taux d'HbA1c à V1 est le pourcentage d'hémoglobine glyquée rapporté à l'hémoglobine totale. Pour un patient non diabétique, il est compris entre 4% et 6%. L'objectif thérapeutique pour les patients diabétiques de type I est un taux en dessous de 7.5%.
- L'âge du patient à l'inclusion et au diagnostic du diabète est exprimé en années.
- La durée de la maladie à l'inclusion qui représente le temps depuis lequel le patient a connaissance de sa maladie est exprimée en années.
- Le type de traitement possède deux modalités : les multi-injections ou la pompe. La pompe permet au patient de s'injecter de l'insuline en continu par un dispositif sous cutané. Certains appareils possèdent une fonction permettant de calculer et de délivrer la quantité optimale d'insuline en fonction de l'alimentation et de l'activité physique du patient, sous réserve de validation par ce dernier de l'injection (assistant bolus). Les multi-injections permettent l'administration d'insuline par plusieurs injections quotidiennes sous-cutanées en particulier avant chaque repas.
- Le Body Mass Index (BMI) correspond à l'indice de masse corporelle (IMC) : c'est le poids divisé par la taille au carré. Il est calculé en déviation standard par rapport aux courbes de références données en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant.
- Les parents et les enfants (s'ils étaient âgés de plus de 8 ans) ont dû noter leur motivation et leur intérêt concernant le dispositif sur une échelle de 1 à 10.
- Le sexe, le niveau d'étude des parents, le stade pubertaire sont toutes des variables qualitatives.

#### Caractéristique du traitement avant V1

Trois types d'insuline existent et ont des utilisations différentes :

1. l'insuline basale, qui est à action lente, est utilisée pour fournir à l'organisme un seuil minimal d'insuline ;
2. les bolus d'insuline sont à action rapide et sont faits avant chaque repas afin de préparer l'organisme à assimiler le glucose que le patient va ingérer ;
3. les correctifs sont également à action rapide et sont utilisés en complément des bolus afin de corriger sa glycémie au cours de la journée.

Les variables dans cette catégorie sont :

- \* La dose totale d'insuline exprimée en unités/kg/jours et la dose basale exprimée en pourcentage du totale d'insuline délivrée ont été calculées en moyenne sur les 7 jours précédant V1, comme le nombre de bolus rapides par jour. Le nombre de correctifs est calculé sur les 4 semaines précédant V1.
- \* Le nombre d'hypoglycémies sévères est mesuré pendant l'année précédant V1.
- \* Le nombre d'hypoglycémies est mesuré pendant les 30 jours précédant V1.
- \* Le nombre d'autosurveillances pendant les 14 jours précédant V1 correspond au nombre de fois où le patient a mesuré sa glycémie manuellement, à l'aide d'un appareil à dextro (piqûre au bout du doigt)



- \* L'insulinothérapie fonctionnelle est une variable binaire valant 1 si le patient ajuste la dose d'insuline qu'il s'administre en bolus en fonction des aliments qu'il va manger pendant le repas suivant.
- \* L'assistant bolus vaut 1 si le patient l'a utilisé, 0 sinon. C'est une fonction optionnelle du dispositif.
- \* Les différentes cibles pour améliorer l'équilibre glycémique ont été définies par les médecins à V1 en fonction du patient. Ils pouvaient choisir de concentrer leurs efforts sur l'alimentation, l'activité physique, ... Plusieurs cibles pouvaient être définies pour un même patient.

### Caractéristiques du patient à V2

Ce sont exactement les mêmes qu'à V1 à deux variables près qui viennent se rajouter à celles déjà existantes :

- \* Le nombre de jours d'absences scolaires entre V1 et V2 liées au diabète;
- \* Le nombre de jours d'hospitalisation depuis V1.

Pour les variables suivantes, on a également considéré la différence entre la valeur à V2 et la valeur à V1, l'amélioration de l'HbA1c étant potentiellement plus liée à l'évolution de ces paramètres plutôt qu'à leurs valeurs à V1 et à V2 :

- \* Les doses totales d'insuline
- \* Le nombre de correctifs 4 semaines avant V1/V2
- \* Le nombre d'hypoglycémies 30 jours avant V1/V2
- \* Le nombre de bolus avant V1/V2.

### L'utilisation du dispositif

Les variables suivantes permettent de mesurer l'assiduité des patients à porter le dispositif. Les variables peuvent provenir du CRF ou être générées à partir des données de carelink, ce qui donne deux valeurs pour une variable.

- ◇ Le nombre de jours de port du dispositif entre V1 et V2;
- ◇ Le taux de port du dispositif (nombre de jours portés/ nombre de jours entre V1 et V2);
- ◇ L'observance est une variable binaire valant 1 si le taux de port du dispositif est supérieur à 80%, 0 sinon;
- ◇ Le taux de port du dispositif calculé à la manière de [por09] : si une mesure a été recueillie un jour donné alors on considère que le dispositif a été porté toute la journée;
- ◇ Le taux d'utilisation du dispositif au cours de M1/M2/M3 (temps de port du dispositif / durée de M1/M2/M3) et l'observance associée.

### Les variables liées à la courbe de glycémie

- Le temps passé en normoglycémie au cours du premier mois correspond au nombre de valeurs de glycémie comprises entre 70 et 180 mg/dL divisé par le nombre de valeurs recueillies au cours du premier mois. Afin que cette variable ne dépende pas de l'utilisation du dispositif, on la renormalise en divisant par le taux d'utilisation du dispositif au cours du premier mois. De manière générale, toutes les variables seront rapportées au taux d'utilisation correspondant.
- Le temps passé en hypoglycémie (valeurs inférieures à 60 mg/dL) au cours des deux premières semaines (S1/S2) et des deux dernières semaines (S9/S10) en pourcentage du temps total : la deuxième visite devant être effectuée 3 mois après la première à plus ou moins 15 jours près, on choisit d'arrêter l'analyse à la dixième semaine afin de conserver un maximum de patient.
- Le temps passé en normoglycémie (valeurs comprises entre 60 et 200 mg/dL) au cours des deux premières semaines (S1/S2) et des deux dernières semaines (S9/S10) en pourcentage du temps total.
- Le temps passé en hyperglycémie (valeurs supérieures à 200 mg/dL) au cours des deux premières semaines (S1/S2) et des deux dernières semaines (S9/S10) en pourcentage du temps total.
- L'aire entre la courbe et la "droite d'hypoglycémie" ( $y = 60$  mg/dL) lorsque la courbe est en dessous de ladite droite. Par commodité on notera cette variable aire sous la courbe d'hypoglycémie.
- L'aire entre la courbe et la "droite d'hyperglycémie" ( $y = 200$  mg/dL) lorsque la courbe est au-dessus de ladite droite. Par commodité on notera cette variable aire sous la courbe d'hyperglycémie, ce qui a déjà plus de sens que la précédente définition.
- Le nombre d'événements hypoglycémiques mesurés sur carelink. Les événements hypoglycémiques (resp. hyperglycémiques) sont définis comme les événements correspondant à au moins deux valeurs consécutives de glycémies inférieures à 60 mg/dL (resp. supérieures à 200 mg/dL).

## 2.2 Analyse principale

Afin d'avoir un premier aperçu des facteurs liés à l'amélioration de l'HbA1c à trois mois, on a effectué une régression logistique univariée (pour chaque facteur cité précédemment) en ajustant à chaque fois par rapport aux variables ayant servi à effectuer la minimisation : taux de HbA1c, âge à l'inclusion, type de traitement ([NWS]) .

Rappelons le modèle de la régression logistique. Prenons le cas d'une régression logistique univariée où le paramètre explicatif est le BMI et le paramètre à expliquer est la variable binaire "amélioration". Comme le modèle est ajusté sur l'HbA1c, l'âge à l'inclusion et le type de traitement, ces trois variables sont présentes dans l'analyse comme des variables explicatives :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 * BMI + \beta_2 * HbA1c + \beta_3 * \text{âge} + \beta_4 * \text{type de traitement}$$

Dans ce modèle,  $p$  représente la probabilité qu'un individu s'améliore au bout de trois mois. Les  $\beta_i$  sont les coefficients qu'on cherche à estimer. Il est plus facile d'interpréter les odd ratio associés que ces coefficients. Pour cela, on peut réécrire le modèle avec l'exponentielle :

$$\begin{aligned} \left(\frac{p}{1-p}\right) &= \exp(\beta_0 + \beta_1 * BMI + \beta_2 * HbA1c + \beta_3 * \text{âge} + \beta_4 * \text{type de traitement}) \\ &= e^{\beta_0} e^{\beta_1 * BMI} e^{\beta_2 * HbA1c} e^{\beta_3 * \text{âge}} e^{\beta_4 * \text{type de traitement}} \end{aligned}$$

L'odd ratio associé au coefficient  $\beta_i$  est  $e^{\beta_i}$ . Il s'interprète de la façon suivante : si l'HbA1c augmente de 1, le rapport des cotes, c'est-à-dire la probabilité de s'améliorer sur la probabilité de ne pas s'améliorer est multiplié par l'odd ratio  $e^{\beta_2}$ .

Pour déterminer ces coefficients, on calcule d'abord la vraisemblance du modèle qui s'écrit (en notant  $a$  l'amélioration) :

$$\begin{aligned} L &= \prod_{\text{individus}} \mathbb{P}(a_i = 1 | BMI_i, HbA1c_i, \text{âge}_i, \text{type de traitement}_i)^{a_i} \\ &\times \prod_{\text{individus}} \mathbb{P}(a_i = 0 | BMI_i, HbA1c_i, \text{âge}_i, \text{type de traitement}_i)^{1-a_i} \end{aligned}$$

On obtient ensuite l'expression de la vraisemblance en fonction des coefficients  $\beta_i$ . L'estimateur du maximum de vraisemblance  $\hat{\beta}$  est déterminé numériquement (par exemple, en utilisant l'algorithme de Newton-Raphson).

Pour déterminer si les variables sont significativement importantes dans le modèle, on dispose du test de Wald : sous l'hypothèse  $H_0 : \beta_i = 0$ , la statistique

$$W = \frac{\hat{\beta}_i^2}{\text{Var}(\hat{\beta}_i)}$$

suit une loi du  $\chi^2$  à 1 degré de liberté. Dans les tableaux présentés ci-après, la p-valeur présentée est celle associée à ce test.

Variable explicative	Odd Ratio (Intervalle de confiance à 95%)	p-valeur	Données manquantes
Taux de HbA1c à l'inclusion (en %)	4.3 (2.3 ; 8.1)	< 0.0001	0
Age à l'inclusion (en années)	1.2 (1.0 ; 1.3)	0.02	0
Age au diagnostic du diabète (en années)	4.4 (2.2 ; 8.9)	0.20	0
Durée de la maladie à l'inclusion (en années)	1.2 (1.1 ; 1.3)	0.19	0
Traitement			
Pompe vs Multi-injection	3.6 (1.3 ; 9.8)	0.01	0
Sexe			
Féminin vs masculin	1.0 (0.5 ; 2.3)	0.92	1
Groupe de randomisation			4
2 vs 1	0.6 (0.2 ; 1.5)	0.28	
3 vs 1	0.6 (0.2 ; 1.5)	0.28	
Niveau d'étude du père			3
Jamais allé à l'école	1	-	
Etude primaire/secondaire/diplôme professionnels	0.9 (0.4 ; 2.0)	0.78	
Etudes secondaires	0.5 ( 0.1 ; 1.6)	0.24	
Etude supérieures	1.6 (0.7 ; 3.6)	0.26	
Niveau d'étude de la mère			2
Jamais allé à l'école	1	-	
Etude primaire/secondaire/diplôme professionnels	0.7 (0.2 ; 2.0)	0.52	
Etudes secondaires	1.1 ( 0.4 ; 2.8)	0.81	
Etude supérieures	1.1 (0.5 ; 2.7)	0.77	
BMI à V1 (en DS)	1.5 ( 1.0 ; 2.2)	0.06	1
Stade pubertaire			11
avant	1	-	
pendant	0.9 (0.4 ; 2.4)	0.88	
après	1.2 (0.3 ; 4.5)	0.75	
Motivation des parents à V1	1.0 ( 0.7 ; 1.3)	0.97	25
Motivation de l'enfant à V1	0.9 (0.7 ; 1.1)	0.36	2
Intérêt des parents à V1	1.0 (0.7 ; 1.4)	0.95	25
Intérêt de l'enfant à V1	0.9 (0.7 ; 1.1)	0.35	2
Dose totale d'insuline à V1 (/kg/jrs)	1.4 (0.3 ; 6.6)	0.64	4
Dose basale à V1 (en % du total d'insuline)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.91	4
Nombre de bolus à V1 (/jrs sur 7 jours)	1.0 (0.7 ; 1.4)	0.94	4
Nombre de correctifs 4 semaines avant V1	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.64	31
Nombre d'hypoglycémies sévères 1 an avant V1	1.4 (0.8 ; 2.4)	0.22	0
Nombre d'hypoglycémies 30 jours avant V1	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.82	11
Nombre d'autosurveillance 14 jours avant V1	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.91	6
Insulinothérapie fonctionnelle			
Oui vs Non	1.3 (0.5 ; 3.1)	0.61	1
Assistant bolus V1			
Oui vs Non	1.8 (0.5 ; 6.5)	0.40	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : alimentation	0.7 (0.3 ; 1.5)	0.33	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : activité physique	2.6 (0.9 ; 8.0)	0.08	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : insuline	0.3 (0.1 ; 1.6)	0.17	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : hypoglycémie	2.3 (1.0 ; 5.5)	0.05	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : lipodystrophie	0.9 (0.3 ; 3.4)	0.93	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : autosurveillance	1.2 (0.4 ; 3.2)	0.78	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : problèmes techniques	-	-	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : psychologiques	1.9 (0.7 ; 5.2)	0.21	1
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : autonomisation	-	-	1

Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : autre	-	-	1
Dose totale d'insuline à V2 (/kg/jrs)	2.0 (0.5 ; 8.7)	0.36	9
Dose basale à V2 (en % du total d'insuline)	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.20	9
Nombre de bolus à V2 (/jrs sur 7 jours)	0.9 (0.6 ; 1.3)	0.61	8
Nombre de correctifs 4 semaines avant V2	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.61	29
Nombre d'hypoglycémies sévères 1 an avant V2	1.4 (0.3 ; 7.7)	0.68	3
Nombre d'hypoglycémies 30 jours avant V2	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.63	13
Nombre d'autosurveillance 14 jours avant V2	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.51	8
Insulinothérapie fonctionnelle			
Oui vs Non	1.3 (0.5 ; 3.1)	0.55	0
Assistant bolus V2			
Oui vs Non	1.2 (0.3 ; 4.2)	0.78	0
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : alimentation	0.4 (0.2 ; 1.1)	0.08	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : activité physique	1.6 (0.4 ; 5.9)	0.49	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : insuline	0.5 (0.1 ; 1.4)	0.17	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : hypoglycémie	1.0 (0.4 ; 2.3)	0.93	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : lipodystrophie	3.1 (0.6 ; 15.0)	0.16	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : autosurveillance	1.2 (0.4 ; 3.2)	0.78	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : problèmes techniques	0.5 (0.1 ; 3.0)	0.44	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : psychologiques	0.1 (0.0 ; 0.4)	< 0.01	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : autonomisation	-	-	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : dispositif	0.8 (0.3 ; 2.7)	0.77	2
Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : autre	-	-	2
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : alimentation	1.2 (0.5 ; 2.9)	0.76	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : activité physique	6.1 (1.8 ; 20.4)	< 0.01	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : insuline	5.6 ( 1.2 ; 26.9)	0.03	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : hypoglycémie	1.5 (0.6 ; 3.4)	0.36	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : attentif, motivé	1.6 (0.1 ; 19.7)	0.71	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : autonomie	1.2 (0.4 ; 3.2)	0.78	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : anticipation	-	-	3
Evaluation diabétologique - adaptation du traitement : aucune	0.1 (0.0 ; 0.9)	0.04	3
Nombre d'absences scolaire depuis V1 (en jours)	1.1 (0.8 ; 1.5)	0.45	6
Nombre d'hospitalisation depuis V1 (en jours)	0.5 (0.1 ; 4.1)	0.49	7
Différence des doses totales d'insuline entre V1 et V2 (/kg/jrs)	1.3 (0.2 ; 8.2)	0.76	9
Différence du nombre d'hypoglycémie précédant V1 et précédant V2	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.66	21
Différence du nombre de correctifs 4 semaines avant V1 et avant V2	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.25	48

Différence du nombre de bolus avant V1 et avant V2	1.0 (0.7 ; 1.3)	0.80	14
Nombre de jours de port du dispositif entre V1 et V2 (crf)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.95	4
Nombre de jours entre V1 et V2 (crf)	1.0 (0.9 ; 1.0)	0.39	0
Taux de port du dispositif (crf)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.60	4
Observance (crf)	1.3 (0.5 ; 3.5)	0.61	4
Taux d'utilisation du dispositif entre V1 et V2 (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.79	0
Observance (carelink)	1.1 (0.5 ; 2.7)	0.78	0
Taux de port du dispositif entre V1 et V2 calculé à la manière de [por09] (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.90	0
Taux d'utilisation du dispositif au cours de M1 (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.87	0
Taux d'utilisation du dispositif au cours de M2 (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.89	0
Taux d'utilisation du dispositif au cours de M3 (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.69	0
Observance au cours de M1 (carelink)	0.8 (0.3 ; 1.9)	0.62	0
Observance au cours de M2 (carelink)	0.8 (0.3 ; 1.7)	0.52	0
Observance au cours de M3 (carelink)	1.2 (0.5 ; 3.0)	0.63	0
Temps passé en normoglycémie au cours de M1	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.10	1
Temps passé en hypoglycémie au cours de S1/S2 (carelink)	1.1 (0.5 ; 2.4)	0.89	2
Temps passé en hypoglycémie au cours de S9/S10 (carelink)	2.1 (1.1 ; 4.0)	0.02	6
Différence des temps passé en hypoglycémie entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)	1.9 (1.0 ; 3.6)	0.04	8
Temps passé en normoglycémie au cours de S1/S2 (carelink)	1.1 (0.8 ; 1.4)	0.65	2
Temps passé en normoglycémie au cours de S9/S10 (carelink)	1.8 (1.3 ; 2.6)	< 0.01	6
Différence des temps passé en normoglycémie entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)	1.3 (1.0 ; 1.7)	0.04	8
Temps passé en hyperglycémie au cours de S1/S2 (carelink)	0.9 (0.7 ; 1.2)	0.62	2
Temps passé en hyperglycémie au cours de S9/S10 (carelink)	0.5 (0.3 ; 0.7)	< 0.01	6
Différence des temps passé en hyperglycémie entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)	0.7 (0.5 ; 0.9)	< 0.01	8
Aire sous la courbe hypo pendant les deux premières semaines (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.89	2
Aire sous la courbe hypo pendant les deux dernières semaines (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.13	6
Différence des aires sous les courbes hypo entre S1/S2 et S9/S10	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.12	8
Aire sous la courbe hyper pendant les deux premières semaines (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.37	2
Aire sous la courbe hyper pendant les deux dernières semaines (carelink)	1.0 (1.0 ; 1.0)	< 0.01	6
Différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10	1.0 (1.0 ; 1.0)	< 0.01	8
Nombre d'hypoglycémies mesurées			

à S1/S2 (carelink)	1.0 (1.0; 1.1)	0.36	2
Nombre d'hypoglycémies mesurées à S9/S10 (carelink)	1.1 (1.0; 1.1)	< 0.01	6
Différence du nombre d'hypoglycémies entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)	1.0 (1.0; 1.1)	0.02	8
Nombre d'hyperglycémies mesurées à S1/S2 (carelink)	1.0 (1.0; 1.0)	0.41	2
Nombre d'hyperglycémies mesurées à S9/S10 (carelink)	1.0 (1.0; 1.0)	0.34	6
Différence du nombre d'hyperglycémies entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)	1.0 (1.0; 1.0)	0.91	8

On va ensuite effectuer une régression logistique multivariée en prenant comme variable d'entrée dans le modèle, celles ayant une p-valeur univariée inférieure à 0.20. Avant cela, on étudie les résultats précédents, en considérant qu'une variable est pertinente si sa p-valeur est inférieure à 0.20.

### Commentaires

On peut donner quelques justifications aux résultats précédents :

- ✓ La forte dépendance de l'amélioration en l'HbA1c initiale est attendue : plus l'individu est malade, plus il a de chances de s'améliorer.
- ✓ La régression multivariée permettra de déterminer le facteur le plus pertinent entre la durée de la maladie (plus le patient a eu connaissance de sa maladie tôt, plus il a de chances de s'améliorer, on peut supposer qu'il connaît mieux sa maladie et est donc plus à même de tirer profits des informations du capteur) et l'âge du patient (plus le patient est vieux, plus il a de chances de s'améliorer, on peut alors supposer que d'autres caractéristiques physiologiques influencent l'amélioration).
- ✓ Les patients sous pompe ont plus de chances de s'améliorer : cela peut être dû au fait que la pompe permette une prise en charge plus facile de l'insulinothérapie fonctionnelle; ainsi le patient peut plus facilement adapter son insuline aux informations fournies par le capteur.
- ✓ Le groupe de randomisation ne semble pas influencer l'amélioration : le fait que le patient sache qu'il allait garder le capteur 1 an en continu/discontinu ou seulement trois mois n'a pas eu de répercussion sur son amélioration
- ✓ Le BMI influence l'amélioration : plus il est élevé, plus le patient a de chances de s'améliorer.
- ✓ La motivation et l'intérêt des parents/enfants ne semblent pas influencer l'amélioration : il est probable que les questionnaires ne permettent pas de mesurer avec précision la motivation. De plus, les personnes participant à cette étude sont déjà fortement motivé ce qui biaise les résultats.
- ✓ Les indicateurs relatifs à la maladie (dose d'insuline, nombre d'hypoglycémie, de correctifs ...) avant V1 ne semblent pas influencer l'amélioration : il est probable qu'il faille faire intervenir ces variables de manière longitudinale (en considérant par exemple la différence de dose d'insuline entre V1 et V2) pour qu'elles soient corrélées à l'amélioration au cours des trois premiers mois.
- ✓ Les indications des médecins à V1 et à V2 ne semblent pas influencer l'amélioration : même si certaines indications semblent être des facteurs explicatifs de l'amélioration, que ce soient des facteurs à V1 (comme l'activité physique, l'insuline, l'hypoglycémie) ou à V2 (comme l'alimentation, l'insuline, la lipodystrophie, la psychologie), ils restent difficilement interprétables.
- ✓ Les indicateurs relatifs à la maladie à V2 ne sont pas plus explicatifs que ceux à V1 (cf remarque précédente)
- ✓ L'évolution des indicateurs liés à la maladie (différence des doses d'insuline, du nombre d'hypoglycémies, du nombre de correctifs, du nombre de bolus entre V1/avant V1 et V2/avant V2) n'est pas relié à l'amélioration de l'HbA1c ce qui tend à prouver que le seul fait d'augmenter les doses d'insuline, de réduire le nombre d'hypoglycémie, d'augmenter le nombre de correctifs ou d'augmenter le nombre de bolus entre V1 et V2 ne permet pas d'améliorer significativement l'HbA1c à trois mois. En particulier, il est étonnant qu'une augmentation des doses d'insuline entre V1 et V2 ne conduise pas à une amélioration de l'HbA1c à trois mois.
- ✓ Le taux d'utilisation du dispositif n'est pas relié à l'amélioration contrairement à ce qui a été montré dans [por09]. Cela peut être dû à un taux de port du dispositif plus élevé que celui de l'étude citée précédemment, ce qui peut constituer un biais.
- ✓ Le temps passé en normoglycémie au cours du premier mois est significativement relié à l'amélioration, ce qui corrobore les résultats publiés dans [por09]
- ✓ Les temps passés en hypo/normo/hyperglycémie au cours des semaines S9/S10 sont reliés à l'amélioration mais ne sont pas très pertinents. Ces résultats nous montrent que l'amélioration à trois

mois est reliée à un fort temps passé en hypo/normoglycémie et un faible temps passé en hyperglycémie. Comme l'HbA1c correspond à la moyenne de la glycémie au cours des trois derniers mois, il est logique qu'une des indications thérapeutiques pour réduire l'HbA1c soit de passer moins de temps en hyperglycémie et donc plus de temps en normo/hypoglycémie.

- ✓ La différence entre les temps passés en hypo/normo/hyper au cours de S9/S10 et au cours de S1/S2 est significative : plus le patient augmente son temps passé en hypo/normo ou diminue son temps passé en hyper, plus il s'améliore. Comme dit précédemment, ces remarques n'ont que peu d'intérêt.
- ✓ Les différences des aires sous les courbes hypo/hyper entre S9/S10 et S1/S2 sont significatives, elles sont reliées à l'amélioration de la même manière que les différences des temps passés en hypo/hyper entre S9/S10 et S1/S2.
- ✓ La différence du nombre d'hypoglycémies mesurées entre S1/S2 et S9/S10 est significativement reliée à l'amélioration contrairement à la différence du nombre d'hyperglycémie sur la même période : plus le patient fait d'hyperglycémie, plus il a de chances de s'améliorer.

### Validation de l'hypothèse de linéarité

Afin de déterminer les effets les plus déterminants, on effectue une régression logistique multivariée. Afin de prendre en compte d'éventuels effets non linéaires dans la régression logistique, on a cherché à modéliser la dépendance de l'amélioration en chaque variable pour vérifier si l'hypothèse de linéarité pour cette variable est plausible.

On a donc effectué une régression logistique univariée avec des splines cubiques pour chacune des variables explicatives. Voici deux exemples de courbes produites par R (le reste des courbes étant disponible dans le premier rapport en annexe), l'une pour laquelle les splines donnent une droite, l'autre pour laquelle les splines donnent une courbe non-linéaire.

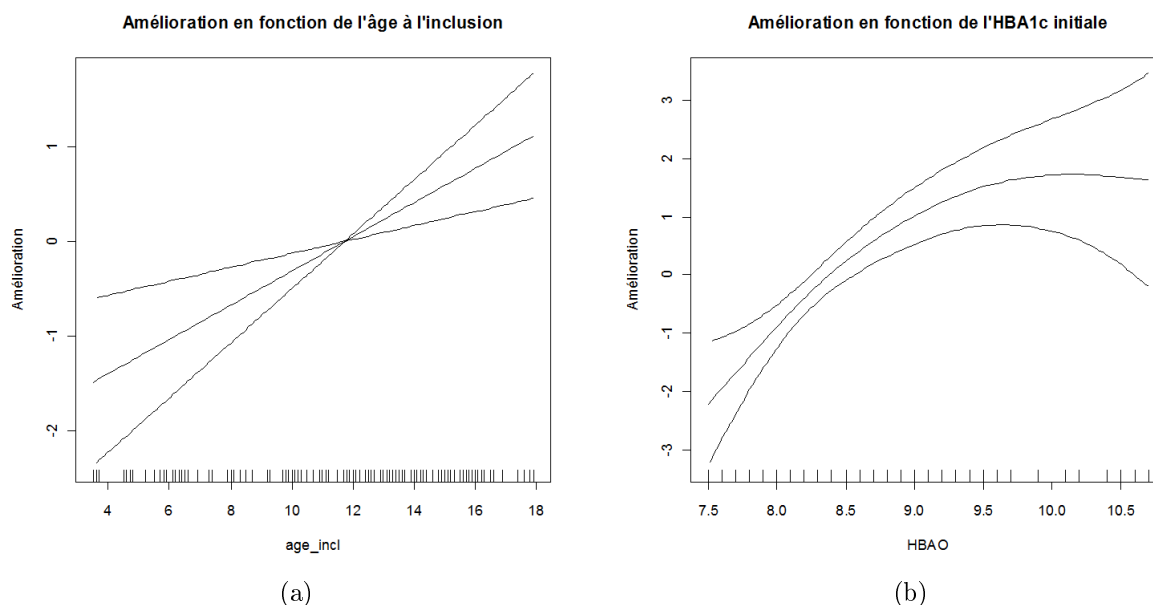


FIGURE 5 – (a) Estimation de la courbe "amélioration = f(âge)" (b) Estimation de la courbe "amélioration = f(HbA1c)"

Même si les splines liés à l'HbA1c donnent un résultat non linéaire, on peut modéliser l'HbA1c de manière linéaire sans faire trop d'erreurs ce qui nous permet de simplifier le modèle par rapport à l'utilisation des splines. De manière générale, on a utilisé les splines pour deux raisons :

1. Sélectionner les variables pertinentes pour l'analyse en s'affranchissant de l'hypothèse de linéarité présente dans le modèle de régression logistique. En effet, la p-valeur fournie par la méthode des splines traduit plus la dépendance réelle en le paramètre explicatif que la p-valeur fournie par une régression classique.
2. Déterminer si les variables pertinentes ont besoin d'être mises sous une autre forme pour la régression logistique multivariée. En effet, il est plus simple d'interpréter des droites que des splines cubiques, c'est pourquoi on préfère découper les variables explicatives pour les approcher par des fonctions affines par morceaux plutôt que de les rentrer dans le modèle sous la forme de spline cubique.

Comme la majorité des variables ne nécessitait pas de découpage, et que les variables sélectionnées avec les splines l'étaient aussi avec la méthode linéaire, il a été décidé que les variables seraient rentrées dans le modèle de manière linéaire.

Voici la liste des variables sélectionnées.

Variable explicative	Devenir de la variable	Justification
Taux de HbA1c à l'inclusion	Forcée	Utilisée pour la randomisation
Age à l'inclusion	Forcée	Utilisée pour la randomisation
Age au diagnostic du diabète	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Durée de la maladie à l'inclusion	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Traitement	Forcée	Utilisée pour la randomisation
Groupe de randomisation	Forcée	Liée à la randomisation
BMI à V1	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Dose basale à V2	Rejetée	La variable n'a pas été sélectionnée à V1
Temps passé en normoglycémie au cours du premier mois (carelink)	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Temps passé en hypoglycémie au cours de S9/S10	Rejetée	La différence des valeurs entre V2 et V1 a été privilégiée
Différence du temps passé en hypoglycémie entre S1/S2 et S9/S10	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Temps passé en normoglycémie au cours de S9/S10	Rejetée	La différence des valeurs entre V2 et V1 a été privilégiée
Différence du temps passé en normoglycémie entre S1/S2 et S9/S10	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Temps passé en hyperglycémie au cours de S9/S10	Rejetée	La différence des valeurs entre V2 et V1 a été privilégiée
Différence du temps passé en hyperglycémie entre S1/S2 et S9/S10	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Aire sous la courbe hypo pendant les deux premières semaines	Rejetée	La différence des valeurs entre V1 et V2 a été privilégiée
Aire sous la courbe hypo pendant les deux dernières semaines	Rejetée	La différence des valeurs entre V1 et V2 a été privilégiée
Différence des aires sous la courbe hypo entre S1/S2 et S9/S10	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Aire sous la courbe hyper pendant les deux dernières semaines ( $> 200$ )	Rejetée	La différence des valeurs entre V1 et V2 a été privilégiée
Différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$
Nombre d'hypoglycémie mesurées sur carelink à S9/S10	Rejetée	La différence des valeurs entre V1 et V2 a été privilégiée
Différence du nombre d'hypoglycémie mesurées sur carelink entre S1/S2 et S9/S10	Sélectionnée	p-valeur $\leq 0.20$

FIGURE 6 – Variables sélectionnées pour la régression logistique multivariée

### Test de colinéarité

La deuxième hypothèse à tester est l'hypothèse d'indépendance des variables explicatives. Pour tester cela, on effectue un test de colinéarité sur les variables sélectionnées.



Condition. Index	Proportion de variation									
	Intercept	HbA1c	âge à l'inclusion	âge au diagnostic	durée du diagnostic	traitement	groupe de rando 2 vs 1	groupe de rando 3 vs 1	BMI	Temps passé en normo au cours de M1
1.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
1.6	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
2.1	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
2.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.20	0.25	< 0.05	< 0.05
3.7	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.06	< 0.05	0.78	< 0.05
4.1	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.06	< 0.05	< 0.05	< 0.05
4.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.45	0.42	< 0.05	< 0.05
5.2	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.10	0.10	0.09	< 0.05
6.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
6.6	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
7.2	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.07	< 0.05	0.11	< 0.05	< 0.05
10.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
15.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.59	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.46
17.8	< 0.05	0.09	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.30	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.14
63.0	0.95	0.90	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.35
971.4	< 0.05	< 0.05	0.99	0.99	0.99	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

Condition Index	Proportion de variation					
	différence du temps passé en hypo	différence du temps passé en normo	différence du temps passé en hyper	différence d' aire hypo	différence d' aire hyper	différence du nombre d'hypo
1.0	< 0.05	< 0.05	0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
1.6	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
2.1	< 0.07	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
2.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
3.7	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
4.1	0.60	< 0.05	< 0.05	0.06	< 0.05	0.12
4.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
5.2	< 0.21	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.07
6.0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.63	< 0.05	0.55
6.6	< 0.05	0.21	< 0.05	0.07	0.56	0.13
7.2	< 0.05	0.05	< 0.05	< 0.05	0.14	< 0.05
10.0	< 0.05	0.63	0.87	0.16	0.11	< 0.05
15.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
17.8	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
63.0	< 0.05	< 0.05	0.06	< 0.05	< 0.05	< 0.05
971.4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

La colinéarité entre plusieurs variables peut poser problème lorsqu'on effectue des régressions car l'inversion de la matrice de régression ne peut se faire que si les vecteurs correspondant sont non colinéaires. Il est rare en pratique que des vecteurs soient effectivement colinéaires mais même lorsque deux vecteurs ne le sont pas tout à fait, l'inversion peut poser des problèmes. Afin de voir si tel est le cas dans notre étude, et pour éventuellement pallier ce problème le cas échéant (en retirant certaines variables colinéaires par exemple), nous utilisons la méthode empirique suggérée par Belsley, Kuh, and Welsch (1980). Lorsque l'index de condition dépasse 10, de faibles dépendances entre les variables peuvent commencer à affecter la précision de la régression. Lorsqu'il est beaucoup plus grand que 100, la justesse des résultats peut en être grandement affectée. L'index de condition ne suffit pas à lui seul à déterminer la qualité de la régression. Il faut qu'il soit associé à deux variables (ou plus) possédant une proportion de variance expliquée supérieure à 0.50. Dans ce cas, la pseudo-colinéarité des variables peut entraîner des problèmes dans la régression. Ces critères sont purement empiriques et il semble qu'aucun critère rigoureux ne soit utilisé pour étudier l'influence de la colinéarité des variables dans les problèmes de régression.

Compte-tenu du tableau précédent, trois groupes de variables semblent poser problème :

- ✓ La différence des aires hypo est reliée à la différence des événements hypo avec un Condition Index de 6 : la relation était plutôt prévisible et ne pose pas de problème puisque le condition index est inférieur à 10
- ✓ L'HbA1c est reliée au coefficient fixe (Intercept) avec un condition index de 63 : cette relation est étonnante. On décide de laisser dans la régression ces deux variables : supprimer l'intercept reviendrait à ce que l'HbA1c serve de coefficient fixe, supprimer l'HbA1c n'est pas envisageable car c'est une des variables les plus pertinentes d'un point de vue clinique.
- ✓ L'âge à l'inclusion, l'âge au diagnostic et la durée de la maladie sont reliés avec un Condition Index de 971 : le résultat est là aussi attendu. En effet, une personne plus vieille aura plus de chance d'avoir eu connaissance tôt de sa maladie. Par conséquent, la durée de la maladie sera plus élevée pour elle. Ces trois variables sont intimement liées, comme elles n'interagissent pas avec les autres, on les laisse dans le modèle. On prendra garde à ce que deux de ces variables ne sortent pas comme des variables significatives : les deux variables pourraient se compenser et produire des effets indésirables.

### Régression multivariée

On effectue ensuite une régression logistique avec les variables précédentes. On utilise la méthode stepwise avec un seuil d'entrée à 0.20 et un seuil de rejet à 0.05. Les résultats sont présentés dans la table précédente.

Variables	Odd Ratio (Intervalle de confiance à 95%)	p-valeur
Taux de HbA1c à l'inclusion	10.1 (3.8; 27.1)	0.0001
Age à l'inclusion (en années)	1.1 (1.0; 1.3)	0.10
Type de traitement	2.4 (0.8; 7.5)	0.12
BMI à V1	1.7 (1.1; 2.7)	0.02
Groupe de randomisation		
2 vs 1	0.6 ( 0.2; 1.8)	0.37
3 vs 1	1.0 ( 0.3; 3.2)	0.98
Pourcentage de temps passé en normoglycémie au cours du premier mois	1.1 ( 1.0; 1.2)	0.003
Différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10 (divisé par 20)	0.9 ( 0.9; 1.0)	0.0001

FIGURE 7 – Régression logistique multivariée sur l'échantillon initial

Les capacités prédictives du modèle sont rassemblées dans le tableau suivant :

Statistiques évaluées	Valeur des statistiques
Aire sous la courbe ROC	0.86
Statistique de Hosmer Lemeshow	0.43
Pourcentage de concordance entre les données et les prédictions du modèle	86.5%

On décide de valider ces résultats par bootstrap. On tire 1000 échantillons de taille  $n = 141$  à partir de l'échantillon d'origine (tirage avec remise à partir de l'échantillon contenant les 141 patients). On effectue une régression logistique pour chacun de ces échantillons et on calcule les médianes, premiers quartiles, troisième quartiles de chacune des estimées des coefficients. Les résultats de cette méthode sont rassemblés dans le tableau suivant.

Variables	Nombres d'occurrences de la variable dans les modèles	Odd Ratio (Intervalle de confiance à 95%)
Taux de HbA1c à l'inclusion	-	8.7 ( 2.6 ; 29.5)
Age à l'inclusion	-	1.2 (1.0 ; 1.4)
Age au diagnostic	28	0.7 (0.5 ; 1.0)
Durée de la maladie	40	1.4 (1.1 ; 1.8)
Type de traitement	-	3.1 (0.7 ; 14.5)
BMI à V1	250	2.2 (1.1 ; 4.4)
Groupe de randomisation		
2 vs 1	-	0.5 ( 0.1 ; 2.2)
3 vs 1	-	0.7 (0.2 ; 3.1)
Pourcentage de temps passé en normoglycémie au cours du premier mois	575	1.1 ( 1.0 ; 1.2)
Différences de temps passé en hypo entre S1/S2 et S9/S10	34	3.6 (1.1 ; 11.4)
Différences de temps passé en normo entre S1/S2 et S9/S10	35	0.4 (0.2 ; 0.9)
Différences de temps passé en hyper entre S1/S2 et S9/S10	99	0.5 (0.3 ; 0.8)
Différence des aires sous les courbes hypo entre S1/S2 et S9/S10	84	1.1 ( 1.0 ; 1.2)
Différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10 (divisé par 20)	721	0.9 ( 0.9 ; 1.0)
Différence du nombre d'épisodes hypoglycémiques entre S1/S2 et S9/S10	162	1.1 (1.0 ; 1.1)

FIGURE 8 – Résultat du bootstrap dans le cadre de la régression logistique multivariée

L'aire sous la courbe ROC associée à ces modèles est en médiane de 0.88 avec un intervalle de confiance à 95% de [0.85, 0.90] en médiane.

Le modèle retenu est donc celui composé des variables suivantes :

1. les variables forcées à cause de la randomisation
  - ✓ le taux d'HbA1c à l'inclusion
  - ✓ l'âge à l'inclusion
  - ✓ le type de traitement
  - ✓ le groupe de randomisation
2. les variables sélectionnées grâce au bootstrap
  - ✓ le pourcentage de temps passé en normoglycémie au cours du premier mois
  - ✓ la différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10

Appliquons ce modèle à l'échantillon initial.

Variable	OR	p-valeur
HbA1c à l'inclusion	7.7 (3.1 ; 19.2)	0.0001
Age à l'inclusion	1.2 (1.0 ; 1.4)	0.03
Type de traitement	2.3 (0.8 ; 6.9)	0.14
Groupe de randomisation		
2 vs 1	0.6 (0.2 ; 1.8)	0.39
3 vs 1	0.9 (0.3 ; 2.6)	0.80
Pourcentage du temps passé en normoglycémie au cours du premier mois	1.1 (1.0 ; 1.2)	0.006
Différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10 (divisée par 20)	0.9 (0.9 ; 1.0)	0.0001

FIGURE 9 – Validation du modèle sur l'échantillon initial

L'amélioration de l'HbA1c à trois mois est donc reliée (en ne considérant que les variables n'ayant pas servi à effectuer la minimisation) :

- ✓ au pourcentage de temps passé en normoglycémie au premier mois ( $70 < . < 180 \text{mg/dL}$ ) : plus il est élevé, plus le patient a de chances de s'améliorer au bout de trois mois. Autrement dit, les patients ayant un bon équilibre glycémique durant le premier mois auront plus de chance d'améliorer leur taux d'HbA1c
- ✓ à la différence des aires sous les courbes hyper entre S1/S2 et S9/S10 ( $> 200 \text{mg/dL}$ ) : plus le patient diminue son aire hyper, plus il s'améliore. Ainsi, la bonne mesure de l'amélioration de l'HbA1c n'est pas le temps passé en hypo/normo/hyper, ni la fréquence des événements hypo/normo/hyper mais bien l'aire sous courbe (dans ce cas, l'aire sous la courbe hyper)

## 2.3 Analyse secondaire

Dans cette partie, on cherche à déterminer les facteurs prédictifs de l'amélioration de l'HbA1c à trois mois. Autrement dit, on cherche les facteurs mesurables à V1 reliés à cette amélioration. Afin de sélectionner les variables pertinentes, on effectue des régressions logistiques univariées sur les variables explicatives (les mêmes que celles utilisées dans la partie précédente) mais sans ajuster par rapport aux variables ayant servi à faire la randomisation. Les résultats sont sensiblement les mêmes que ceux du tableaux de la partie précédente. Afin de ne pas alourdir le rapport, ce tableau est disponible en annexe.

On sélectionne les variables ayant une p-valeur inférieure ou égale à 0.20. Ces variables seront ensuite rentrées dans le modèle de régression logistique multivarié. Voici les variables à rentrer dans le modèle.

Variable	p-valeur	Devenir de la variable dans le modèle
HbA1c à l'inclusion	< 0.01	Sélectionnée
Age à l'inclusion	< 0.01	Sélectionnée
Durée de la maladie	< 0.01	Sélectionnée
Type de traitement	0.23	Forcée
BMI	0.25	Forcée
Groupe de randomisation		Forcée
2 vs 1	0.43	
3 vs 1	0.52	

FIGURE 10 – Variables à rentrer dans la régression logistique multivariée

Afin de sélectionner les variables pertinentes, on effectue ensuite un bootstrap à partir de l'échantillon d'origine ( $n=137$  patients). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Variable	Nombre d'occurrence de la variable dans le modèle	OR
HbA1c à l'inclusion	1000	4.7 (2.0; 11.2)
Age à l'inclusion	144	1.2 (1.0; 1.4)
Durée de la maladie	381	1.2 (1.0; 1.4)
Type de traitement	278	5.6 (1.4; 21.6)
BMI	176	2.0 (1.1; 3.5)
Groupe de randomisation		
2 vs 1	6	0.3 (0.1; 0.9)
3 vs 1	13	0.3 (0.1; 0.9)

FIGURE 11 – Résultats du bootstrap dans le cadre de la régression logistique multivariée (deuxième analyse)

L'aire sous la courbe ROC des modèles associés au bootstrap est en médiane de 0.80 avec un intervalle de confiance à 95% de [0.77, 0.83] en médiane.

Les variables explicatives significatives sont donc :

- l'HbA1c à l'inclusion : plus elle est élevée, plus le patient a de chances de s'améliorer
- la durée de la maladie à l'inclusion : plus le patient a connaissance de sa maladie tôt, plus il a de chances de s'améliorer

Dans ce modèle, la droite séparant les patients améliorés des patients non améliorés a pour équation

$$HbA1c = -0.104 * \text{Durée de la maladie} + 9.298$$

### 3 Deuxième objectif : examen des indicateurs de variabilité glycémique

Depuis les années 1960, de nombreux indicateurs ont été créés afin de rendre compte de la variabilité glycémique. Plusieurs études ont montré que si le taux d'HbA1c reflétait la glycémie moyenne sur les trois derniers mois, il était légitime de penser que cette variable seule ne permet pas de rendre compte de la situation du patient diabétique (étude DCCT et EDIC).

Le principal problème de ces indicateurs est qu'ils ne sont pas facilement interprétables par le praticien souvent parce qu'ils ne possèdent pas de norme et qu'il est donc difficile de décrire la maladie du patient grâce à cet indicateur.

Le but de ce travail est de cibler les indicateurs de variabilité glycémique les plus pertinents pour le suivi des patients, avec pour but final de proposer au médecin une méthodologie claire utilisant ces indicateurs.

Tout d'abord, nous allons établir une bibliographie de ces indicateurs, en précisant le rôle de l'indicateur s'il est clairement défini et sa formule. Puis nous comparerons notre population aux populations présentées dans différents articles afin de voir si les normes des indicateurs coïncident avec leurs valeurs dans la population de l'étude Start-In. Enfin, après avoir défini plusieurs types d'instabilité qui semblent pertinents d'un point de vue clinique, nous déterminerons si ces indicateurs permettent de différencier les patients stables et instables selon ces catégories.

#### 3.1 Descriptions des indicateurs de variabilité glycémique

Les principaux indicateurs de variabilité glycémique peuvent être catégorisés de la manière suivante :

1. Les indicateurs de risque créés à partir d'une fonction de risque pour prédire des événements indésirables ;
2. Les indicateurs de stabilité reflétant la variation de la glycémie pendant une heure, deux heures, quatre heures ou une journée ;
3. Les indicateurs purement descriptifs créés pour faciliter l'interprétation de l'évolution de la glycémie au cours du temps.

Sauf mention du contraire, les indicateurs ont été créés grâce à des données fournies par des dispositifs d'autosurveillance glycémique conventionnelle (5 à 7 mesures par jour). La variable SBG correspond au Sugar Blood Glucose, c'est-à-dire à la valeur de glycémie exprimée en mmol/L.

##### 3.1.1 Indicateurs de risque

###### M-value

La M-value a été inventée en 1964 ([JS65]).

Elle a été créée pour être un "indice quantitatif du manque d'efficacité du traitement reçu par le patient" et peut par conséquent permettre de déterminer la qualité du contrôle glycémique du patient.

Les profils glycémiques de 20 patients ont été recueillis pendant 6 jours. Pendant ces six jours la glycémie a été mesurée à heure fixe (6 fois par jour). Les profils ont été montrés à 9 praticiens qui les ont classés du meilleur au moins bon. La moyenne des rangs a été calculée pour chaque patient et la M-value est l'indice qui correspond le mieux au rang moyen : plus elle est élevée, moins le contrôle est bon. Sa formule est la suivante :

$$Mvalue = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| 10 \log \left( \frac{18 * SBG_i}{120} \right) \right|^3 + \frac{18 * (max_{SBG} - min_{SBG})}{20}$$

Les M-value calculées ont été équitablement réparties en trois groupes, ce qui a permis de définir les patients fortement à risque.

M-value	0 - 18	18 - 31	> 31
Qualité du contrôle glycémique	Bon	moyen	mauvais

###### Grade (Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation)

Le GRADE a été créé en 2006 pour déterminer le degré du diabète chez le malade ([NH07]). 40 profils glycémiques ont été proposés à 50 professionnels de la santé spécialisés dans le diabète. Ils ont noté chacune des 40 valeurs de glucose. Une fonction de risque a ensuite été construite à partir de ces résultats et testée sur des mesures continues de glucose. La formule du GRADE est la suivante :

$$425(\log(\log x) + 0.16)^2$$

Cette formule a été testée sur 134 patients (dont 62 patients diabétiques). Les patients non diabétiques possédaient un GRADE inférieur à 5 contrairement aux patients diabétiques (que ce soit des diabétique de type 1 ou de type 2). Cependant, il n'a pas été prouvé que le GRADE avait la capacité de différencier les patients diabétiques selon la gravité de leur maladie.

Grade	0 - 5	> 5
Patients	non diabétiques	diabétiques

### Low Blood Glucose Index/ High Blood Glucose Index (LBGI / HBGI)

Le LBGI et le HBGI ont été créés en 1998 ([BPKa]). Ils reposent tout deux sur une transformation des valeurs de glycémie visant à rendre les valeurs glycémiques symétriques par rapport aux valeurs de référence. En effet, cliniquement, les valeurs de glycémie sont réparties comme suit :

20 - 60 mg/dL	60 - 200 mg/dL	200 - 600 mg/dL
hypoglycémie	normoglycémie	hyperglycémie

Les appareils de mesure étant limités, la glycémie mesurée est comprise entre 20 mg/dL et 600 mg/dL. L'inconvénient de cette échelle est que le centre de l'intervalle [20 , 600] n'est pas une valeur de normoglycémie : l'intervalle est décalé vers les valeurs de glycémie élevées ce qui peut poser des problèmes, notamment dans l'interprétation de la moyenne glycémique.

Afin de pallier cette difficulté, on transforme cette échelle de la façon suivante ([BPKb]) : à chaque valeur de glycémie  $x$ , on associe la valeur de glycémie  $\tilde{x}$  définie par

$$\tilde{x} = 1.509 \left( (\log x)^{1.084} - 5.381 \right)$$

Cette nouvelle échelle glycémique est utilisée pour créer un risque hypoglycémique, noté  $rl$  (pour risk low) et un risque hyperglycémique, noté  $rh$  (pour risk high) :

$$\begin{aligned} rl(\tilde{x}) &= 10 \tilde{x}^2 && \text{si } \tilde{x} \leq 0 \\ &= 0 && \text{si } \tilde{x} \geq 0 \\ rh(\tilde{x}) &= 10 \tilde{x}^2 && \text{si } \tilde{x} \geq 0 \\ &= 0 && \text{si } \tilde{x} \leq 0 \end{aligned}$$

La pertinence de ces indicateurs a été testée sur 96 patients et le LBGI semble fortement lié aux épisodes d'hypoglycémies sévères. Trois catégories ont été créées pour séparer les patients grâce à leurs valeurs de LBGI (resp. HBGI).

LBGI	0 - 2.5	2.5 - 5	> 5
Episodes d'hypoglycémie sévère	quasiment inexistant	peu fréquent	très fréquent

HBGI	0 - 4.5	4.5 - 9	> 9
Risque pour les patients	faible	normal	élevé

### Average Daily Risk Ratio (ADRR)

L'ADRR a été créé à partir du LBGI et du HBGI en novembre 2006 ([BPKc]). Il correspond à la somme des risques maximum hypoglycémique et hyperglycémique au cours d'une journée. On prend ensuite la moyenne de ces sommes sur sept jours. Comme pour le LBGI et le HBGI, on dispose de trois catégories

ADRR	0 - 20	20 - 40	> 40
Risque pour les patients	faible	normal	élevé

#### 3.1.2 Indicateurs de stabilité

Le MODD et le CONGA ([CM]) tentent de répondre à la question des variations glycémiques inter et intra journalières. Le MODD est calculé en prenant la différence en valeurs absolues des valeurs glycémiques à un instant donné et 24h avant : c'est la moyenne de toutes ces différences. Le CONGA est l'écart-type associé au MODD. On parle également de CONGA1 ce qui s'interprète aisément comme l'écart-type du MODD1 (où on a remplacé des valeurs distantes de 24h par des valeurs distantes de 1h). L'avènement des dispositifs de mesure en continu du glucose a permis de calculer d'autre CONGA : le CONGA 1, 2 et 4 qui sont les écart-types associés aux différences des glycémies séparées de 1h, 2h ou 4h.

### 3.1.3 Indicateurs descriptifs

#### Moyenne, SD, J-index

La moyenne et l'écart-type (ou Standard Deviation) ont été les deux premiers indicateurs à être utilisés bien qu'ils ne rendent pas compte précisément de l'évolution de la glycémie. Il est couramment admis que ce ne sont pas de bons indicateurs, la moyenne glycémique étant relié à l'HbA1c. Le J-index a été créé plus récemment et combine la moyenne et l'écart-type :

$$\text{J-index} = 0.324(\text{Moyenne} + \text{SD})^2$$

On peut catégoriser les patients selon leur J-index.

J-index	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 <
Qualité du contrôle glycémique	Idéal	Très bon	Moyen	Mauvais

#### BG rate of change, lability index

Le taux de variation de la glycémie (ou Blood Glucose rate of change) et le Lability Index ([EAR]) permettent tout deux de mesurer l'évolution instantanée de la glycémie. Ils sont définis par les formules suivantes :

$$\text{Taux de variation} = \frac{1}{N} \sum_1^N \frac{|BG_{i+1} - BG_i|}{t_{i+1} - t_i}$$

$$\text{Lability Index} = \frac{1}{N} \sum_1^N \frac{(BG_{i+1} - BG_i)^2}{t_{i+1} - t_i}$$

#### Mean Amplitude Glycemic Excursion

Le MAGE a été créé en 1970 ([JS]). Seuls les pics correspondant à plus de 1 écart-type sont pris en compte dans le calcul. On convient généralement de ne prendre que les pics et non les pics et les creux (seules les parties où la glycémie est croissante nous intéresse). On fait la moyenne de tous ces sauts de plus de 1 écart-type et ceci donne le MAGE.

### 3.2 Interprétation des résultats

On cherche maintenant à savoir si les valeurs des indicateurs glycémiques de Start-in sont caractéristiques d'une population diabétique. Á ce titre, on compare la population de Start-in à une population non diabétique. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Indicateurs de variabilité glycémique	Données Startin (n=141) Moyenne (écart-type)	D'après Hill, DTT 2011 (n=70) Patients non diabétiques Moyenne (écart-type)
Moyenne	9.8 (1.8)	5.1 (0.5)
Ecart-type	4.3 (1.0)	1.5 (0.7)
MAGE	7.4 (1.9)	1.4 (0.7)
LI	0.04 (0.02)	*0.4 (2.2)
BG rate of change	0.06 (0.01)	1.3 (0.4)
MODD	4.4 (1.1)	*0.8 (1.4)
CONGA(1)	2.2 (0.5)	4.6 (0.5)
CONGA(2)	2.9 (0.7)	
CONGA(4)	3.5 (0.9)	
CONGA	3.5 (1.0)	
J-index	65.9 (24.9)	14.3(4.7)
LbGI	5.1 (2.6)	3.1 (1.9)
HBGI	14.3 (5.6)	*0.2(3.8)
ADRR	57.2 (14.9)	*0.5 (4.1)
M-value	40.2 (15.5)	4.7 (3.8)
Grade	11.1 (3.5)	0.4 (2.1)

La majorité des indicateurs permet de faire une différence entre les patients diabétiques et les patients sains :

- ✓ La moyenne, l'écart-type, le mage et le MODD ont tous des différences notables selon qu'on considère les patients diabétiques ou les patients non diabétiques
- ✓ les indicateurs de risques sont tous dans les bons intervalles : par exemple, l'ADRR est de 0.5 pour les patients sains (< 20 : bon contrôle) et de 57.2 pour les patients diabétiques (> 40 : mauvais contrôle).



- ✓ certains indicateurs fournissent des résultats inattendus : le lability index, le BG rate of change et le CONGA 1 ont des valeurs plus faibles chez les patients diabétiques. Il est possible que cela résulte d'une erreur de calcul pour le BG rate of change et pour le LI : les calculs de ces indicateurs n'étant pas universels.

Cependant, on cherche à en savoir plus, on aimerait que les indicateurs nous permettent de déterminer la sévérité de la maladie pour que le patient sache comment il peut améliorer son profil glycémique.

### 3.3 Rôle clinique des indicateurs glycémique : groupe d'instabilité

Afin de choisir les indicateurs les plus efficaces, nous avons créé trois groupes d'instabilité à l'aide de critères cliniques. Pour chacun de ces groupes, voici les patients définis comme instables :

1. les patients ayant une HbA1c à V1 > 7.5% (toute la population à V1) et ayant fait au moins une hypoglycémie sévère pendant l'année précédent V1
2. patients ayant une HbA1c à V2 > 7.5 % et ayant fait un nombre d'hypoglycémie supérieur à la médiane
3. patients ayant un nombre supérieur à la médiane de (hypoglycémie + hyperglycémie) entre V1 et V2

Ces instabilités ont été définies ainsi pour les raisons suivantes :

1. pour le groupe 1, le recueil des données sont mesurables sans capteur. Les patients instables sont ceux enclin aux hyperglycémies (HbA1c élevée) et aux hypoglycémies sévères.
2. pour le groupe 2, le recueil des données nécessitent la pose d'un capteur mais peut aussi être envisagée par questionnaire (on peut demander au patient son nombre d'hypoglycémie au cours des trois derniers mois). Les patients instables possèdent une variabilité glycémique importante : présence d'événements hypoglycémiques associée à des événements hyperglycémique (sans quoi l'HbA1c serait plus basse)
3. pour le groupe 3, le recueil des données nécessitent la pose d'un capteur. Le patient instable correspond à la définition intuitive d'un patient mal équilibré : il a couramment des événements hypoglycémiques ou hyperglycémiques.

Pour chaque groupe d'instabilité, les indicateurs glycémiques des patients instables ont été comparés à ceux des patients stables afin de déterminer si certains indicateurs permettaient de bien différencier les patients selon l'instabilité correspondante. À titre d'exemple, la description des indicateurs de variabilité glycémique pour le groupe d'instabilité 2 est présentée en annexe. Aucun lien n'a ainsi pu être établi entre certains indicateurs de variabilité glycémique et l'un ou l'autre des groupes d'instabilité définis précédemment.

### 3.4 Conclusion

Certains indicateurs, pour ne pas dire tous, souffrent du manque de consensus dans les formules à utiliser pour les calculer. La comparaison entre les données de plusieurs études peut donc s'en trouver fortement compromise. À titre d'exemple,

- ✓ le lability index est calculé comme étant une somme sur une semaine ([EAR]), il est donc difficile d'utiliser cette valeur de manière instantanée. Il est donc plus judicieux de calculer la moyenne de ces valeurs sur une semaine plutôt que la somme.
- ✓ Le deuxième terme correctif dans la M-value est omis d'un article à l'autre. Il est présent dans l'article fondateur ([JS65]) mais absent dans l'article récapitulatif des différents indicateurs ([NRH11])
- ✓ Le Mage est calculé parfois des creux aux pics, parfois des pics aux creux [NRH11], parfois en considérant les deux simultanément [RAR11], [JS].
- ✓ Le taux de variation du glucose est parfois calculé sans valeur absolue ([ALM06]) ce qui revient à soustraire la première à la dernière valeur de glycémie lorsque le pas de temps est fixe, ce qui n'a donc aucun intérêt

Enfin, ce qui manque le plus dans les études cliniques est un but aux différents indicateurs créés. Il y en a maintenant beaucoup trop, chaque étude utilisant ceux qu'elle préfère car il n'y a pas de recommandation sur leur utilisation. Nous n'avons pas réussi à trouver de relation entre certains indicateurs glycémiques et des groupes d'instabilité clinique que nous avons créés. C'est pourtant une des voies à explorer pour arrêter de créer d'autres indicateurs inutiles et pour essayer de les intégrer dans le diagnostic en cherchant à les relier à des réalités cliniques.

## Références

- [ALM06] John Crean Maury Gloster Boris P. Kovatchev Anthony L. McCall, Daniel J. COX. A novel analytical method for assessing glucose variability : using cgms in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 8(6), 2006.
- [BPKa] Daniel J. Cox David Schlundt Linda A. Gonder-Frederick William Clarke Boris P. Kovatchev, Deborah Young-Hyman. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with iddm. *Diabetes Care*, 21(11), november.
- [BPKb] Daniel J. Cox William Clarke Boris P. Kovatchev, Linda A. Gonder-Frederick. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabetes Care*, 20(11), november.
- [BPKc] Erik Otto William Clarke Daniel J. Cox Boris P. Kovatchev, Linda A. Gonder-Frederick. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*, 29(11), november.
- [CM] S.I.Vidmar G.A. Werther F.J. Cameron C.M. McDonnell, S.M. Donath. A novel approach to continuous glucose analysis utilizingglycemic variation. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 7(2).
- [EAR] Kristy Green Breay W. Paty PEter A. Senior David Bigam James Shapiro Marie-Christine Vantghem Edmond A. Ryan, Tami Shandro. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*, 53, avril.
- [JS] John W. Rosevear Eugene Ackerman Lael C. Gatewood Willliam F. Taylor John Service, George D. Molnar. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, 19(9), september.
- [JS65] M. Jersild J. Schlichtkrull, O. Munck. The m-value, an index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Medica Scandinavica*, 177(1), 1965.
- [NH07] R.J. Stevens I.M. Stratton J.C. Levy D.R. Matthews N.R. Hill, P.C. Hindmarsh. A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabetic Medicine*, 24(753-758), 2007.
- [NRH11] Pratik Choudhary Jonathan C. Levy Peter Hindmarsh David R. Matthews Nathan R. Hill, Nick S. Oliver. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 13(9), 2011.
- [NWS] Craig R. Ramsay Marion K. Campbell Neil W. Scott, Gladys C. McPherson. The method of minimization for allocation to clinical trials : a review. *Controlled Clinical Trials*, 23(662-674), july.
- [por09] Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32(11), 2009.
- [RAR11] Lo-Hua Yuan William Brehm Rodica Pop-Busui Patrick W. Nelson Renata A. Rawlings, Hang Shi. Translating glucose variability into the clinic via continuous glucose monitoring : a graphical user interface for diabetes evaluation (cgm-guide). *Diabetes Technology and Therapeutics*, 13(12), 2011.

## Annexes

- ✓ Tableau présentant les résultats de la régression logistique univariée pour chaque variable dans le cadre de la deuxième analyse, sans ajustement par rapport à l'HbA1c, à l'âge ni au type de traitement ;
  
- ✓ Récapitulatif des analyses effectuées pour le groupe d'instabilité numéro 2 afin d'identifier les indicateurs cliniques discriminants

<b>Amélioration du taux de l'Hba1c à 3 mois</b>	<b>OR (IC 95%) univariée</b>	<b>p</b>
<b>Taux de Hba1c à l'inclusion (%)</b> <i>unités = 1%</i>	4.3 (2,3 ; 8,1)	<0.0001
<b>Age à l'inclusion (années)</b> <i>unités = 1 année</i>	1.2 (1.1 ; 1.3)	0.004
<b>Age au diagnostic du diabète (années)</b> <i>unités = 1 année</i>	1.0 (0.9 ; 1.1)	0.67
<b>Durée de la maladie à l'inclusion (années)</b> <i>unités = 1 année</i>	1.2 (1.1 ; 1.3)	0.005
<b>Traitement</b> <i>MDI</i> <i>Pompe</i>	1,6 (0.7 ; 3,6)	0.23
<b>Sexe</b> <i>Féminin</i> <i>Masculin</i>	1.00 (0.5 ; 2.0)	1.00
<b>Groupe de randomisation</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>	 0.7 (0.4 ; 1.5) 0.8 (0.4 ; 1.6)	 0.43 0.52
<b>Niveau d'étude du père</b> <i>Jamais allé à l'école</i> <i>Etude primaire/secondaires/diplômes</i> <i>professionnels (CAP, BEP)</i> <i>Etudes secondaires (BAC)</i> <i>Etudes supérieures</i>	 1 1.1 (0.6 ; 2.2) 0.5 (0.2 ; 1.5) 1.3 (0.6 ; 2.5)	  0.82 0.21 0.49
<b>Niveau d'étude de la mère</b> <i>Jamais allé à l'école</i> <i>Etude primaire/secondaires/diplômes</i> <i>professionnels (CAP, BEP)</i> <i>Etudes secondaires (BAC)</i> <i>Etudes supérieures</i>	 1 1.2 (0.6 ; 2.7) 1.2 (0.6 ; 2.7) 0.7 (0.4 ; 1.5)	  0.57 0.57 0.39
<b>BMI à V1</b> <i>En DS</i>	1,2 (0,9 ; 1,6)	0,25
<b>Stade pubertaire</b> <i>S1 ou G1</i> <i>S2 S3 S4 ou G2 G3 G4</i> <i>S5 ou G5</i>	 1 1.5 (0.7 ; 3.1) 1.5 (0.6 ; 3.9)	  0.27 0.39
<b>Motivation des parents à V1</b> <i>De 0 à 10</i>	1.0 (0,8 ; 1,3)	0,94
<b>Motivation de l'enfant à V1</b> <i>De 0 à 10</i>	1.0 (0,8 ; 1,2)	0,57
<b>Intérêt des parents à V1</b> <i>De 0 à 10</i>	1.0 (0,7 ; 1,3)	0,96
<b>Intérêt de l'enfant à V1</b> <i>De 0 à 10</i>	0,9 (0,8 ; 1,1)	0,48
<b>Dose totale d'insuline à V1 (MDI, POMPE)</b> <i>par kg et par jours</i>	3.5 (1.0 ; 12.0)	0.04

<b>Dose Basale à V1 (MDI, POMPE)</b> <i>en % du total</i>	1.0 (1.0 ; 1,0)	0,99
<b>Nombre de bolus à V1 (MDI et pompe)</b> <i>Par jours sur 7jrs</i>	1.0 (0,8 ; 1,3)	0,99
<b>Nombre de correctifs 4 semaines avant V1</b>	1,0 (0,99 ; 1,03)	0,49
<b>Nombre d'hypo sévères 1 an avant V1</b>	1.2 (0,8 ; 1.8)	0,31
<b>Nombre d'hypo 30 jours avant V1</b>	0,97 (0,92 ; 1,01)	0,12
<b>Nombre d'autosurveillance 14 jours avant V1</b>	0,99 (0,98 ; 1,00)	0,09
<b>Insulinothérapie fonctionnelle V1</b> <i>Oui / Non</i>	1,00 (0,5 ; 2,0)	0,99
<b>Assistant bolus V1</b> <i>Oui/non</i>	2.1 (0.7 ; 6.3)	0,20
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : alimentation</b> <i>Oui/non</i>	0,9 (0,5 ; 1,9)	0,86
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : activité physique</b> <i>Oui/non</i>	1,5 (0,7 ; 3,6)	0,33
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : insuline</b> <i>Oui/non</i>	0,5 (0,1 ; 2,1)	0,388
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : hypoglycémie</b> <i>Oui/non</i>	1,2 (0,6 ; 2,3)	0,67
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : lypodystrophie</b> <i>Oui/non</i>	1,5 (0,5 ; 4,2)	0,46
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : autosurveillance</b> <i>Oui/non</i>	2,2 (1.0 ; 4,8)	0,05
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : problèmes techniques</b> <i>Oui/non</i>	Non convergent	0,99
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : psychologiques</b> <i>Oui/non</i>	2,5 (1,0 ; 5,8)	0,04
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : autonomisation</b> <i>Oui/non</i>	Non convergent	0,98
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V1 : autre</b> <i>Oui/non</i>	-	-
<b>Nombre de jours de port de capteur</b> <i>Entre V1 et V2</i>	1,01 (0,99 ; 1,03)	0,46
<b>Taux de port du capteur (CRF)</b> <i>En %</i>	1,01 (0,99 ; 1,03)	0,45
<b>Taux de port du capteur (carelink)</b> <i>En %</i>	0,99 (0,98 ; 1,01)	0,43
<b>Taux de port du capteur entre V1 et V2 calculé à la manière de JDRF (carelink)</b>	0.7 (0.1 ; 4.1)	0.69
<b>Observance (crf)</b> <i>Oui/non</i>	1,3 (0,6 ; 2,9)	0,47

<b>Observance (carelink)</b> <i>Oui/non</i>	0.8 ( 0.4 ; 1.5)	0.43
<b>Nombre de jours entre V1 et V2 (crf)</b>	1.00 (0.96 ; 1.04)	0.82
<b>Dose totale d'insuline à V2 (MDI, POMPE)</b> <i>par kg et par jours</i>	2.5 (0,8 ; 7.7)	0,13
<b>Différence des doses totales d'insuline entre V1 et V2 (MDI, POMPE)</b> <i>par kg et par jours</i>	0.6 (0.1 ; 2.7)	0.50
<b>Dose Basale à V2 (MDI, POMPE)</b> <i>en % du total</i>	1.02 (0,99 ; 1,06)	0,19
<b>Nombre de bolus à V2 (MDI et pompe)</b> <i>par jours sur 7jrs</i>	0,9 (0,7 ; 1,2)	0,42
<b>Nombre de correctifs 4 semaines avant V2</b>	1.00 (0,98 ; 1,03)	0,91
<b>Différence du nombre de correctifs 4 semaines avant V2 – 4 semaines avant V1</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.18
<b>Nombre d'hypo sévères 1 an avant V2</b>	2.1 (0.6 ; 7.9)	0,26
<b>Nombre d'hypo 30 jours avant V2</b>	1,01 (0,98 ; 1,03)	0,62
<b>Nombre d'autosurveillance 14 jours avant V2</b>	0,99 (0,98 ; 1,01)	0,25
<b>Différence du nombre d'hypoglycémies précédent V2 / précédent V1 (V2 – V1)</b>	1.02 (0.99 ; 1.05)	0.14
<b>Utilisation du dispositif au cours de M1 (en %) (carelink)</b>	1.00 (0.99 ; 1.02)	0.80
<b>Observance du patient au cours de M1 (carelink)</b> <i>Oui</i> <i>Non</i>	1 0.8 (0.4 ; 1.6)	- 0.56
<b>Temps passé en hypoglycémie (&lt; 70 mg/dL) au cours de M1 en % (carelink)</b>	4.1 (3.3 ; 1.6)	0.21
<b>Temps passé en normoglycémie (70 ≤ SBG ≤ 180 ) au cours de M1 en % (carelink)</b>	1.5 (0.1 ; 23.6)	0.79
<b>Temps passé en hyperglycémie au cours de M1 (&gt;180 mg/dL) en % (carelink)</b>	0.8 (0.1 ; 10.6)	0.83
<b>Insulinothérapie fonctionnelle V2</b> <i>Oui/non</i>	1.0 (0,5 ; 2,1)	0,99
<b>Assistant bolus V2</b> <i>Oui/non/na</i>	1.3 (0.4 ; 3.7)	0.69
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : alimentation</b> <i>Oui/non</i>	0,7 (0,4 ; 1,5)	0,37
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : activité physique</b> <i>Oui/non</i>	1,5 (0,5 ; 1,4)	0,51
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : insuline</b> <i>Oui/non</i>	0,6 (0,2 ; 1,7)	0,32

<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : hypoglycémie</b> <i>Oui/non</i>	0,7 (0,4 ; 1,6)	0,43
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : lipodystrophie</b> <i>Oui/non</i>	4,2 (1,1 ; 16,4)	0,04
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : autosurveillance</b> <i>Oui/non</i>	1.0 (0,4 ; 2,7)	0,96
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : problèmes techniques</b> <i>Oui/non</i>	0,8 (0,2 ; 3,6)	0,80
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : psychologiques</b> <i>Oui/non</i>	0,5 (0,2 ; 1,2)	0,09
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : autonomisation</b> <i>Oui/non</i>	-	-
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : dispositif</b> <i>Oui/non</i>	1,2 (0,5 ; 3.0)	0,70
<b>Principales cibles pour améliorer l'équilibre glycémique à V2 : autre</b> <i>Oui/non</i>	-	-
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : alimentation</b> <i>Oui/non</i>	1,2 (0,6 ; 2,5)	0,69
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : activité physique</b> <i>Oui/non</i>	3,6 (1,4 ; 9,6)	0,01
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : insuline</b> <i>Oui/non</i>	3.6 (1.0 ; 13.1)	0,06
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : hypoglycémie</b> <i>Oui/non</i>	0,9 (0,5 ; 1,8)	0,80
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : attentif, motivé</b> <i>Oui/non</i>	0,5 (0,1 ; 4,4)	0,49
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : autonomie</b> <i>Oui/non</i>	2,8 (0,3 ; 31,9)	0,40
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : anticipation</b> <i>Oui/non</i>	Non probant	0,98
<b>Evaluation diabétologique – adaptation du traitement : aucune</b> <i>Oui/non</i>	0,2 (0,0 ; 1.9)	0,16
<b>Nombre d'absences scolaires depuis V1</b> <i>en jours</i>	1,1 (0,9 ; 1,3)	0,30
<b>Nombre d'hospitalisation depuis V1</b>	2,2 (0,4 ; 13,3)	0,41
<b>Taux d'utilisation du dispositif entre V1 et V2 (carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.57

<b>Taux de port du capteur entre V1 et V2 calculé à la manière de JDRF (carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.69
<b>Taux d'utilisation du capteur au cours de M1 (carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.99
<b>Taux d'utilisation du capteur au cours de M2 (carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.47
<b>Taux d'utilisation du capteur au cours de M3 (carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.43
<b>Observance au cours de M1 (carelink) Supérieure à 80% Inférieure à 80%</b>	0.8 (0.4 ; 1.6)	0.56
<b>Observance au cours de M2 (carelink) Supérieure à 80% Inférieure à 80%</b>	0.7 (0.3 ; 1.3)	0.25
<b>Observance au cours de M3 (carelink) Supérieure à 80% Inférieure à 80%</b>	0.9 (0.4 ; 1.7)	0.66
<b>Temps passé en normoglycémie au cours du premier mois (70 &lt; &lt;180, carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.96
<b>Temps passé en hypoglycémie au cours de S1/S2 (carelink)</b>	1.3 (0.7 ; 2.3)	0.45
<b>Temps passé en hypoglycémie au cours de S9/S10 (carelink)</b>	2.0 (1.2 ; 3.3)	0.01
<b>Différence du temps passé en hypoglycémie entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)</b>	1.7 (1.1 ; 2.8)	0.03
<b>Temps passé en normoglycémie au cours de S1/S2 (carelink)</b>	0.9 (0.8 ; 1.1)	0.39
<b>Temps passé en normoglycémie au cours de S9/S10 (carelink)</b>	1.2 (0.9 ; 1.5)	0.20
<b>Différence du temps passé en normoglycémie entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)</b>	1.2 (1.0 ; 1.5)	0.10
<b>Temps passé en hyperglycémie au cours de S1/S2 (carelink)</b>	1.1 (0.9 ; 1.3)	0.46
<b>Temps passé en hyperglycémie au cours de S9/S10 (carelink)</b>	0.8 (0.6 ; 1.0)	0.03
<b>Différence du temps passé en hyperglycémie entre S1/S2 et S9/S10 (carelink)</b>	0.8 (0.6 ; 1.0)	0.02
<b>Aire sous la courbe pendant les deux premières semaines (&lt; 60, carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.84
<b>Aire sous la courbe pendant les deux dernières semaines (&lt; 60, carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.10



<b>Différence des aires sous les courbes hypo entre S1/S2 et S9/S10</b>	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.08
<b>Aire sous la courbe pendant les deux premières semaines(&gt; 200, carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.26
<b>Aire sous la courbe pendant les deux dernières semaines(&gt; 200, carelink)</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.01
<b>Différence des aires sous les courbes hypo entre S1/S2 et S9/S10</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.001
<b>Différence du nombre d'hypoglycémie mesurées sur carelink (&lt;60 ) entre S1/S2 et S9/S10</b>	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.02
<b>Nombre d'hypoglycémie mesurées sur carelink (&lt;60 ) à S1/S2</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.83
<b>Nombre d'hypoglycémie mesurées sur carelink (&lt;60 ) à S9/S10</b>	1.0 (1.0 ; 1.1)	0.01
<b>Différence du nombre d'hyperglycémie mesurées sur carelink (&lt;60 ) entre S1/S2 et S9/S10</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.46
<b>Nombre d'hyperglycémie mesurées sur carelink &gt; 200 ) à S1/S2</b>	1.0 (1.0 ; 1.0)	0.69
<b>Nombre d'hyperglycémie mesurées sur carelink &gt; 200 ) à S9/S10</b>	1.0 ( 1.0 ; 1.0)	0.90

## Etude de l'instabilité numéro 2

On choisit de décrire les paramètres de variabilité glycémique pour les deux groupes (patients stables vs patients instables) de manière longitudinale sur les 3 mois.

Le groupe stable correspond à grp\_instable3 = 0. Le groupe instable à grp\_instable3 = 1.

Les effectifs sont les suivants :

64 patients sont stables

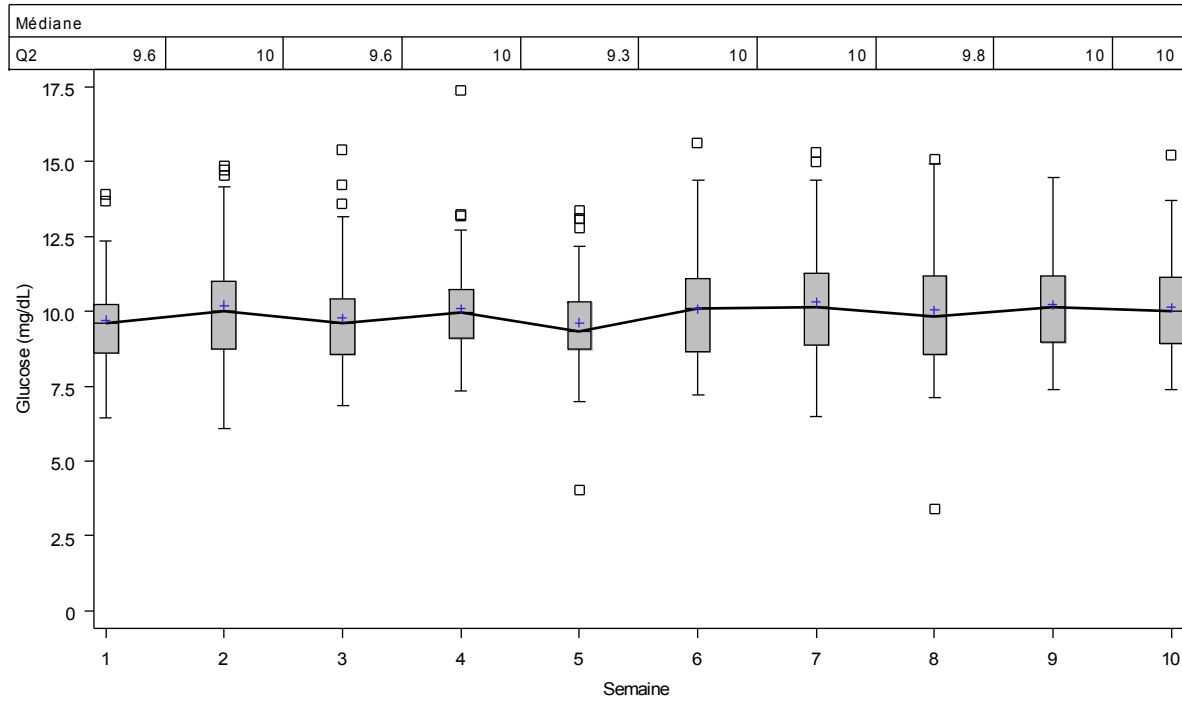
65 patients sont instables

Voici une description des variables cliniques principales (ayant servi à effectuer la randomisation) selon les groupes auxquels appartiennent les patients :

	Groupe stable	Groupe instable
HbA1c initiale		
Médiane (Q1 ; Q3)	8.6 (8.0 ; 9.3)	8.4 (8.0 ; 8.8)
Min ; Max	7.5 ; 10.7	7.5 ; 10.5
Age à l'inclusion		
Médiane (Q1 ; Q3)	13.6 (9.9 ; 15.3)	11.5 (9.2 ; 14.3)
Min ; Max	3.5 ; 17.8	3.5 ; 17.9
Traitement		
MDI	17/64	17/65
Pompe	47/64	48/65

## Evolution de la glycémie

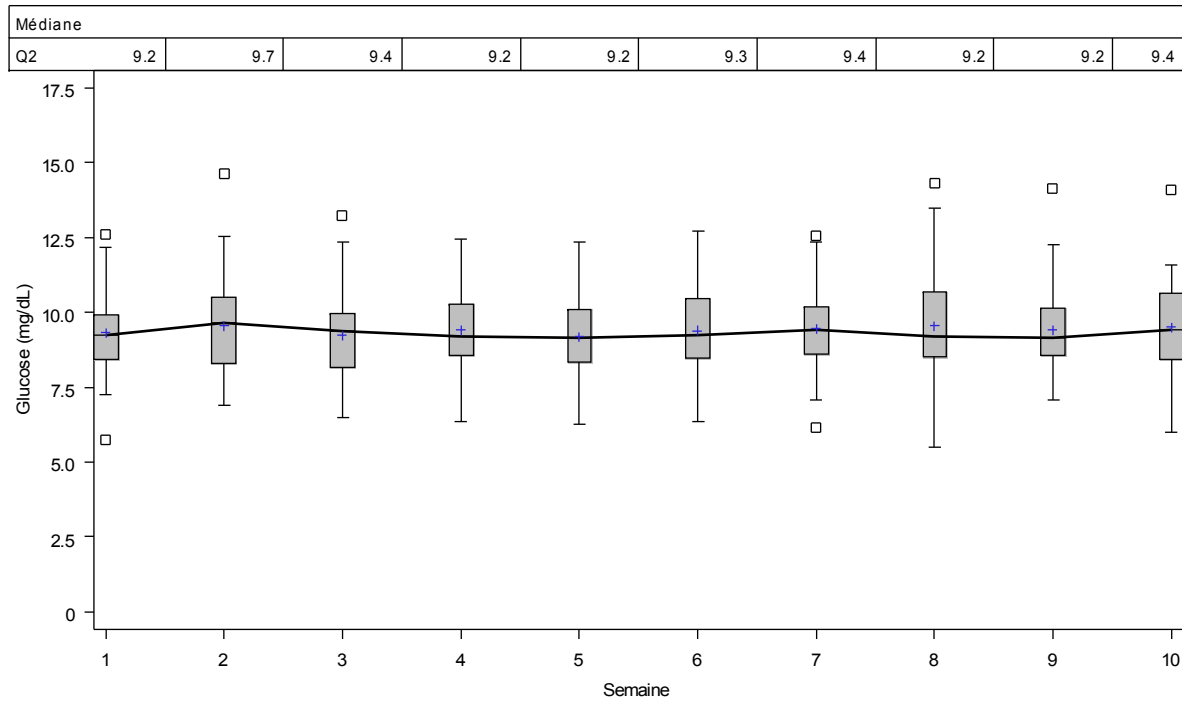
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	57	57	54	54	55	53

## Evolution de la glycémie

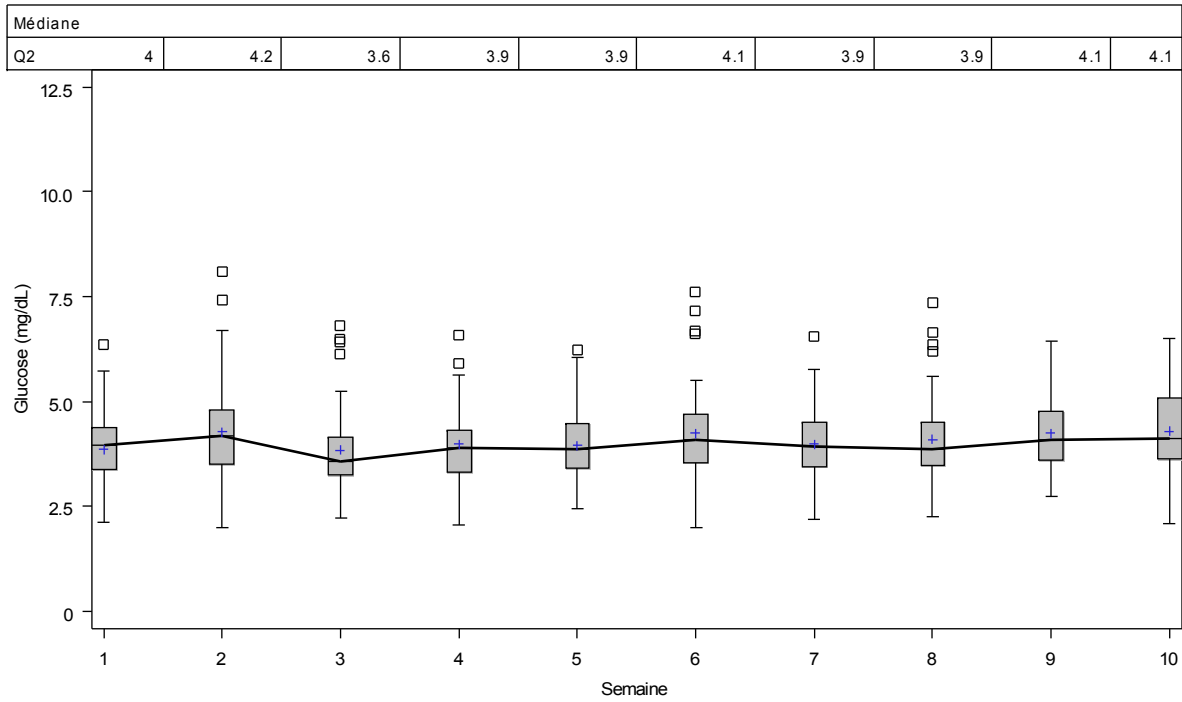
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62

## Evolution de la SD

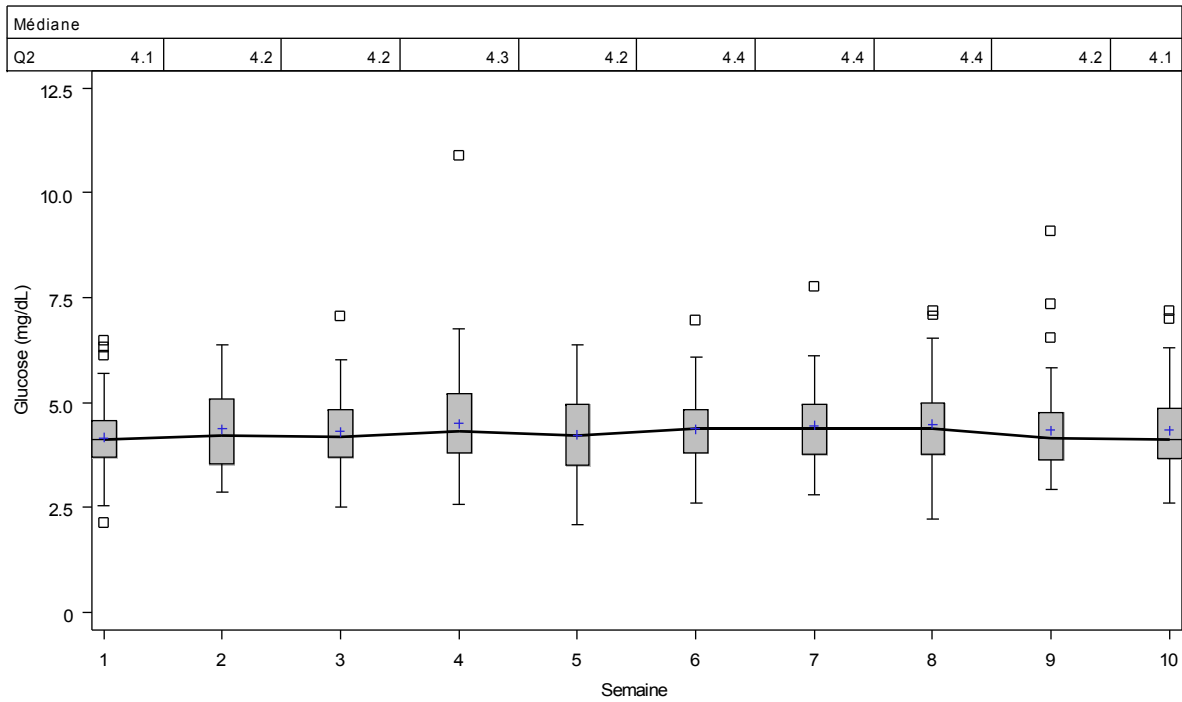
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	56	56	53	52	55	53

## Evolution de la SD

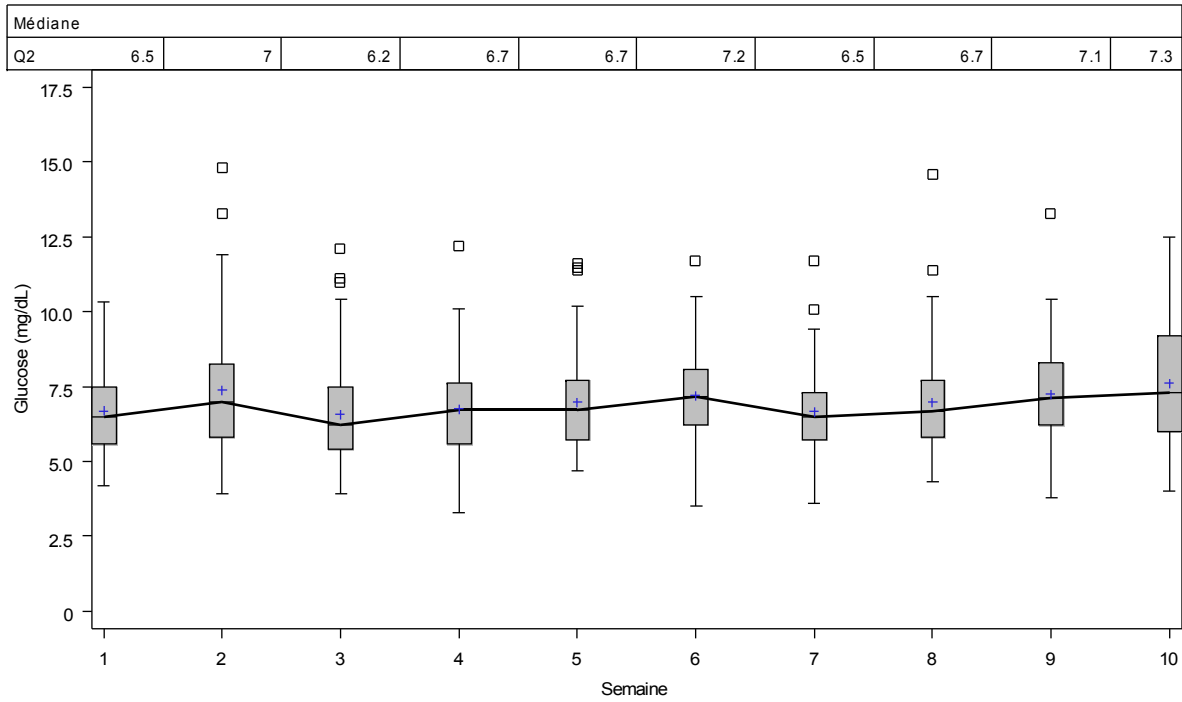
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62

## Evolution du mage

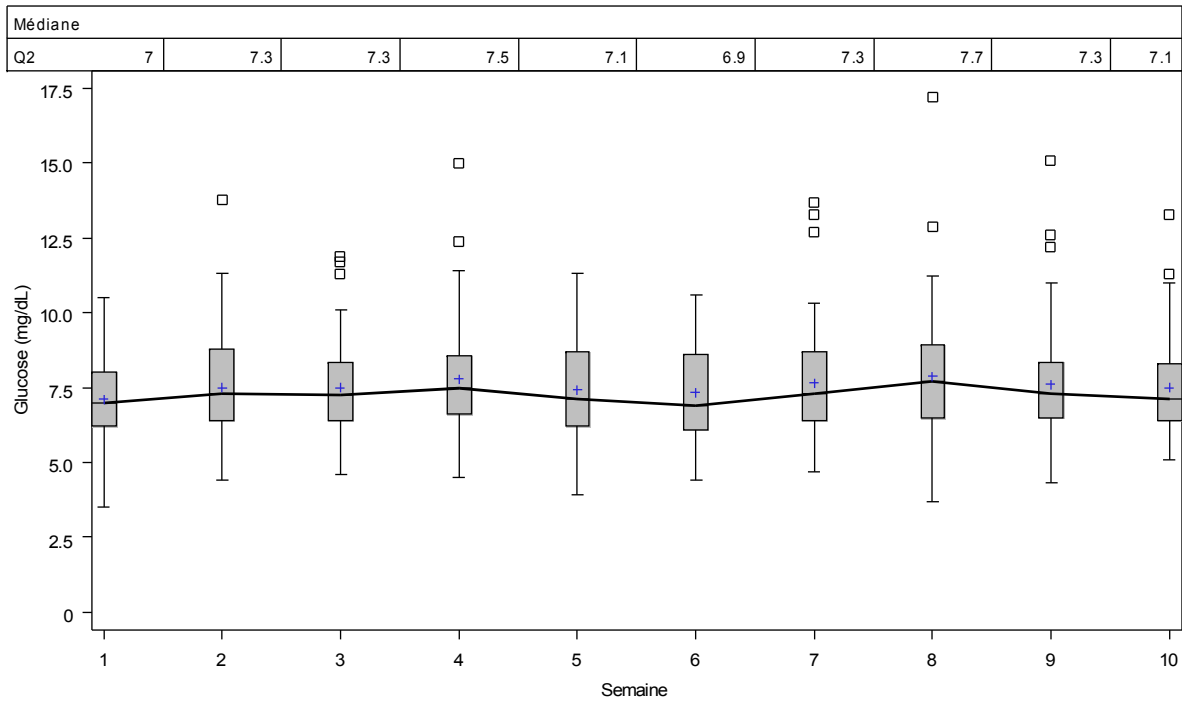
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	56	56	53	52	55	53

## Evolution du mage

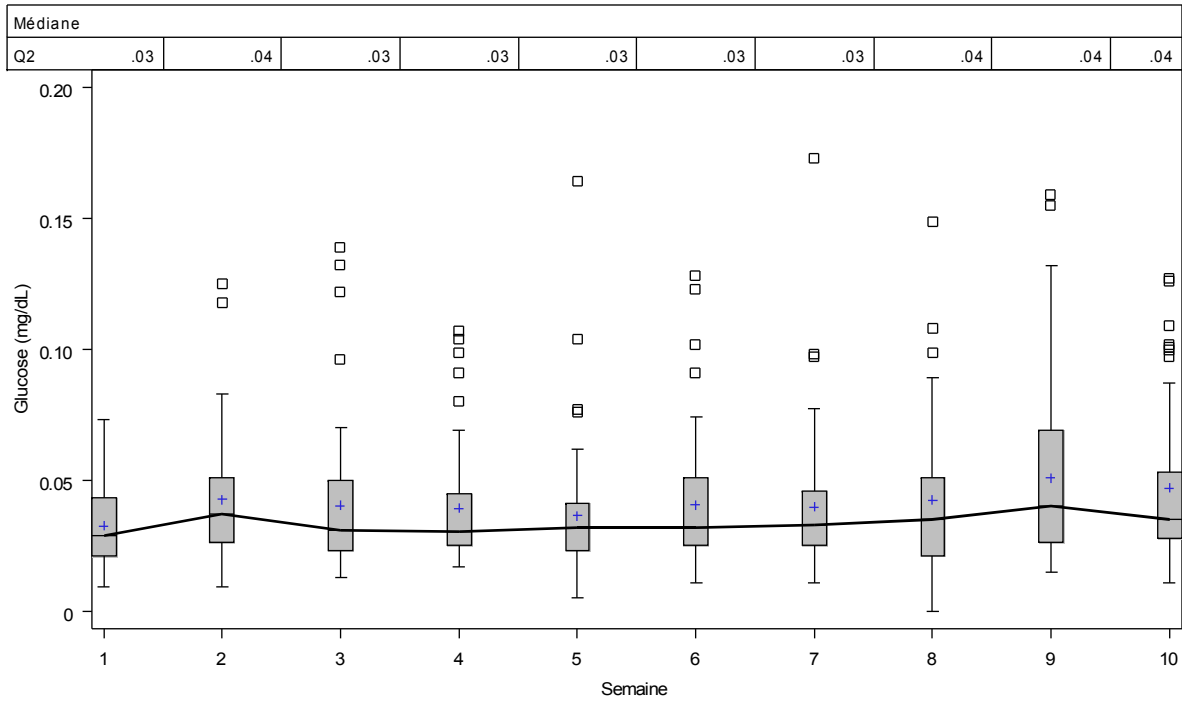
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62

## Evolution du Lability Index

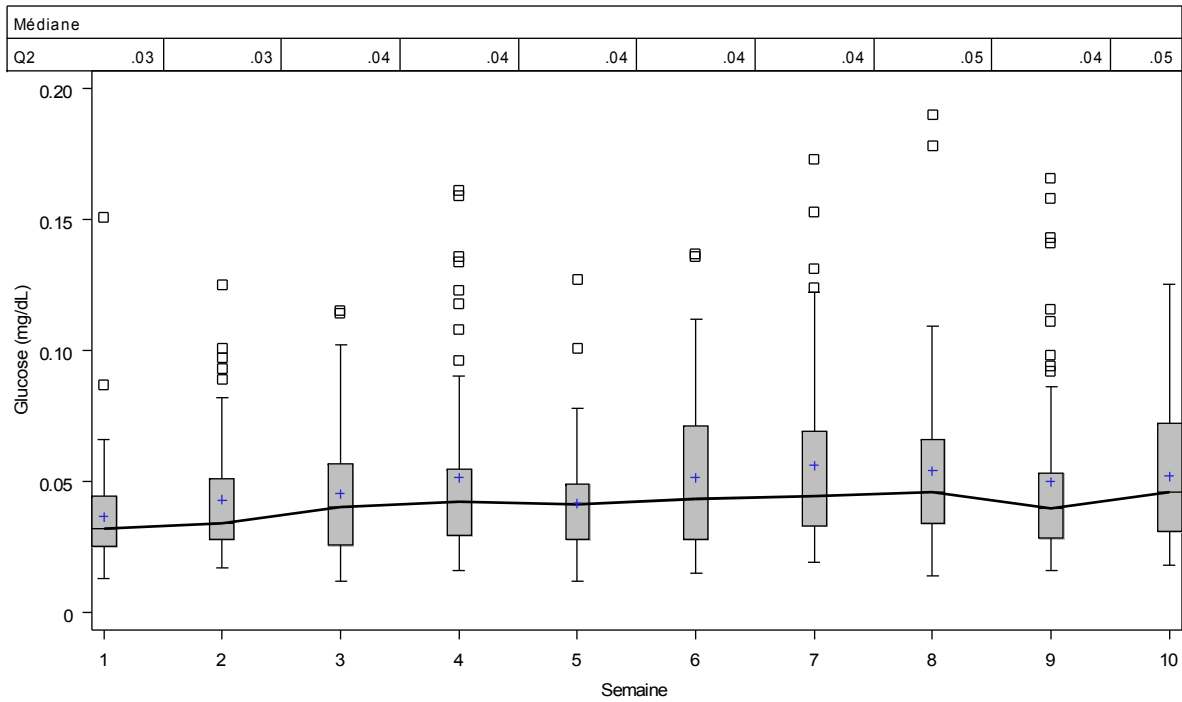
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	57	57	54	54	55	53

## Evolution du Lability Index

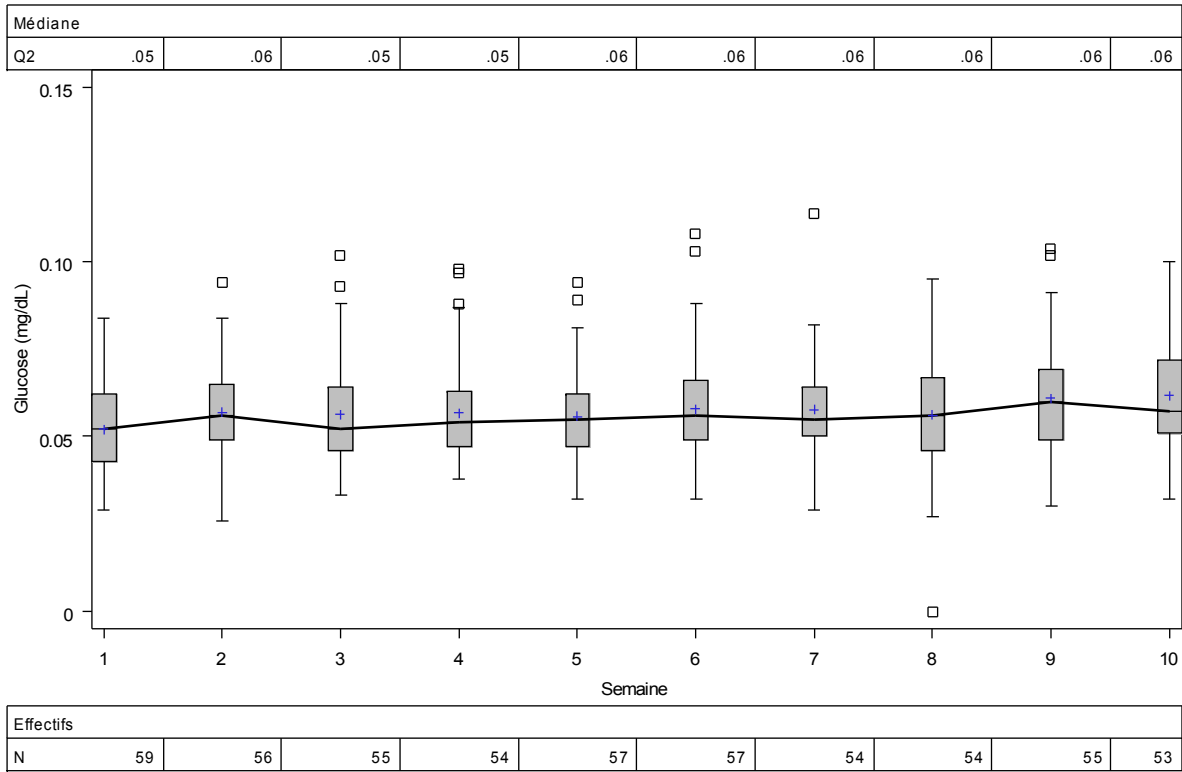
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62

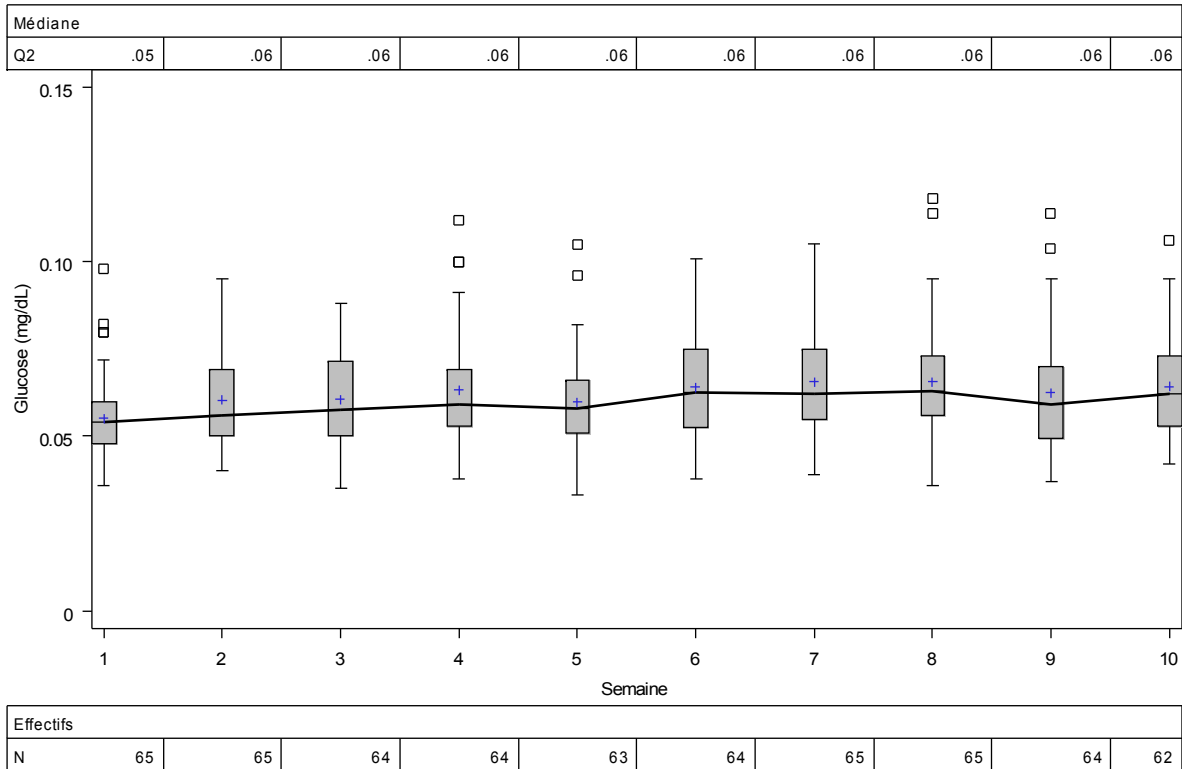
## Evolution du BGrate

grp\_instable3=0



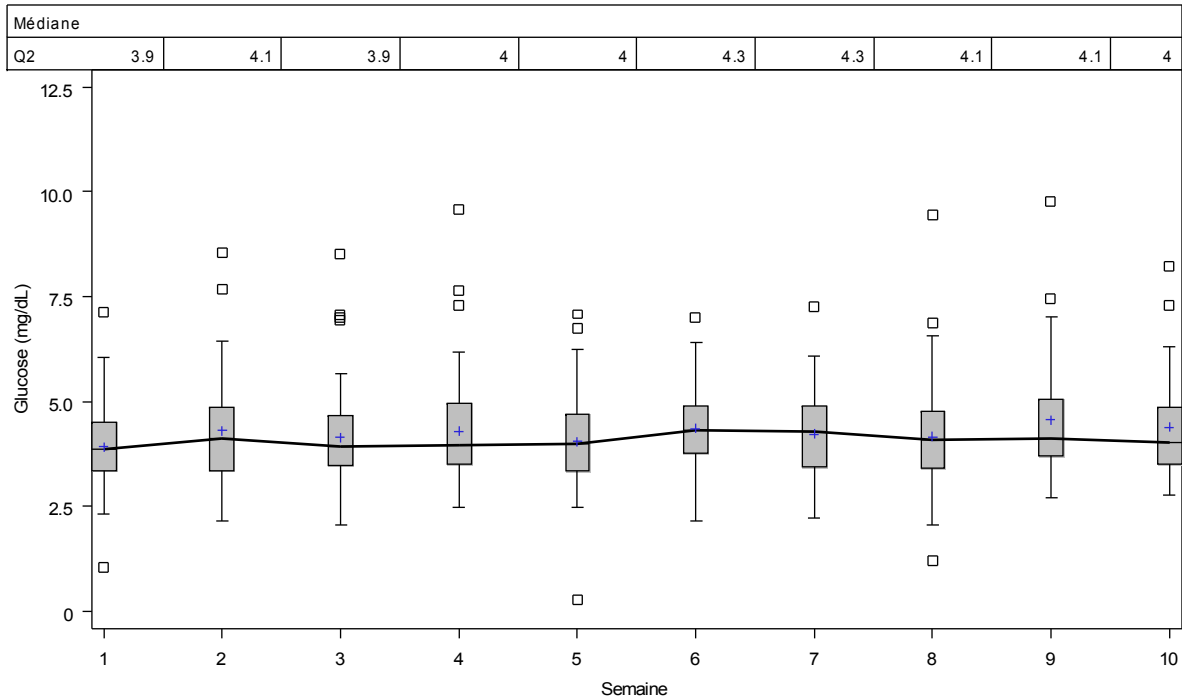
## Evolution du BGrate

grp\_instable3=1



## Evolution du MODD\_24

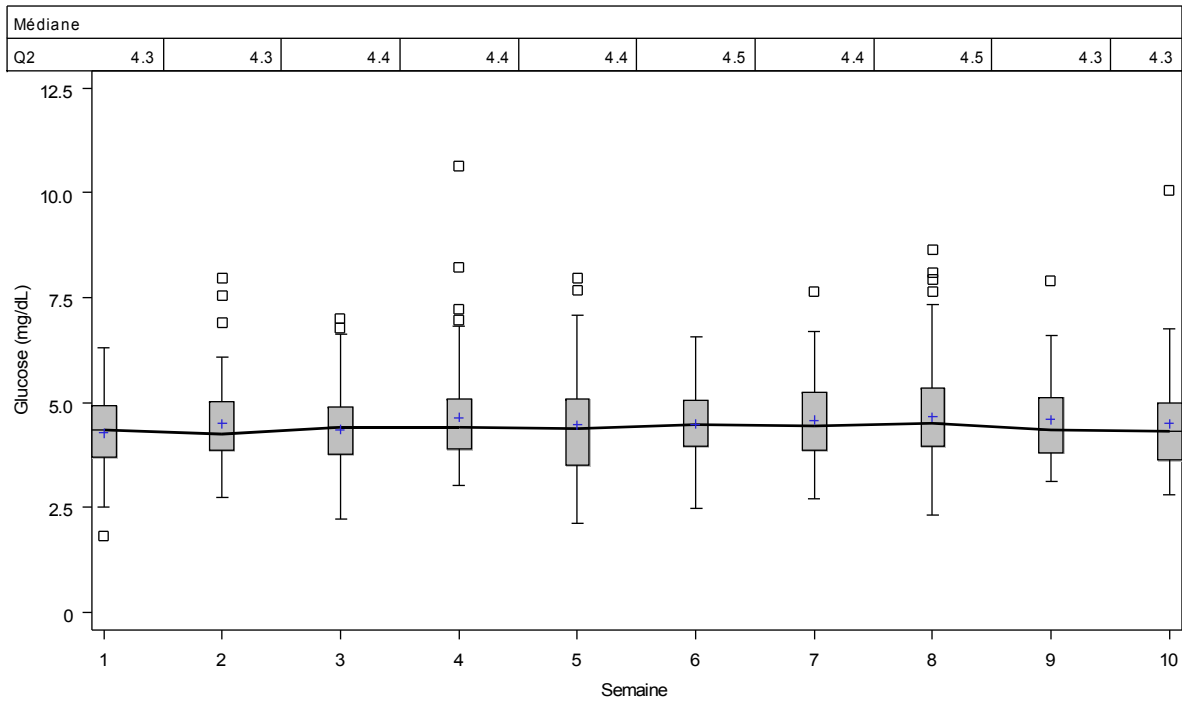
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	58	56	55	54	56	56	53	53	53	53

## Evolution du MODD\_24

grp\_instable3=1

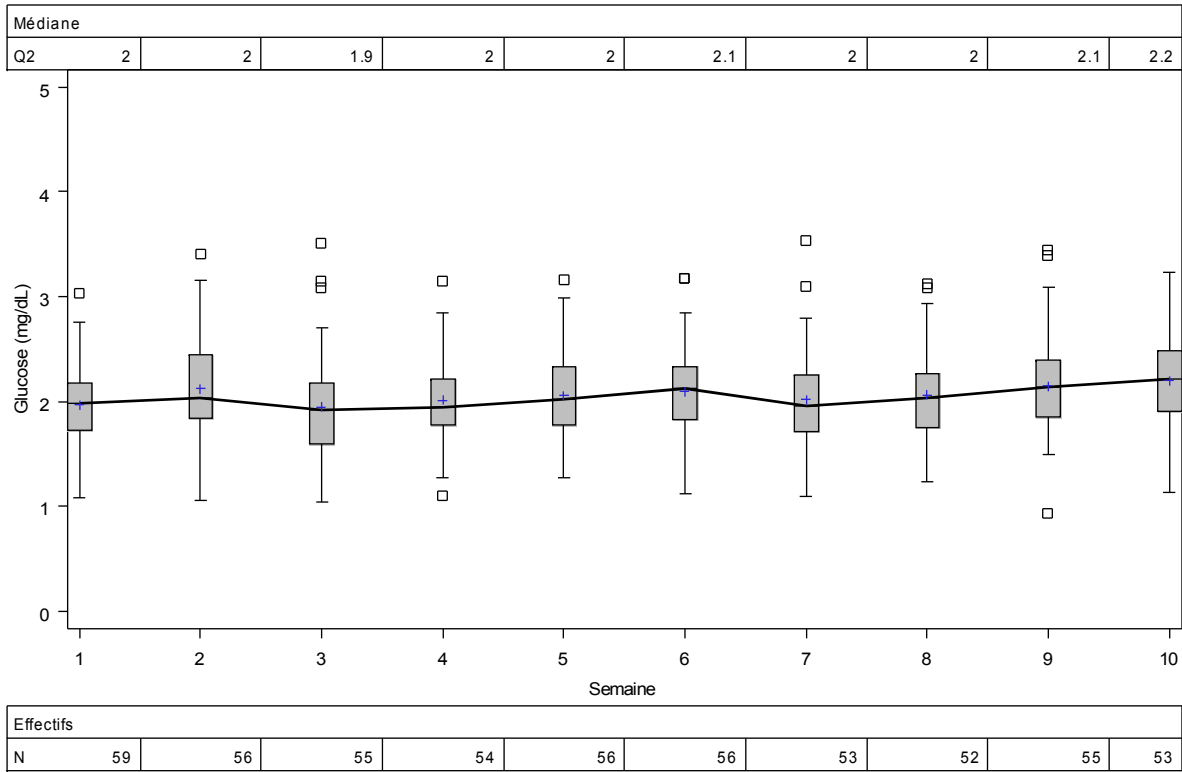


Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	60



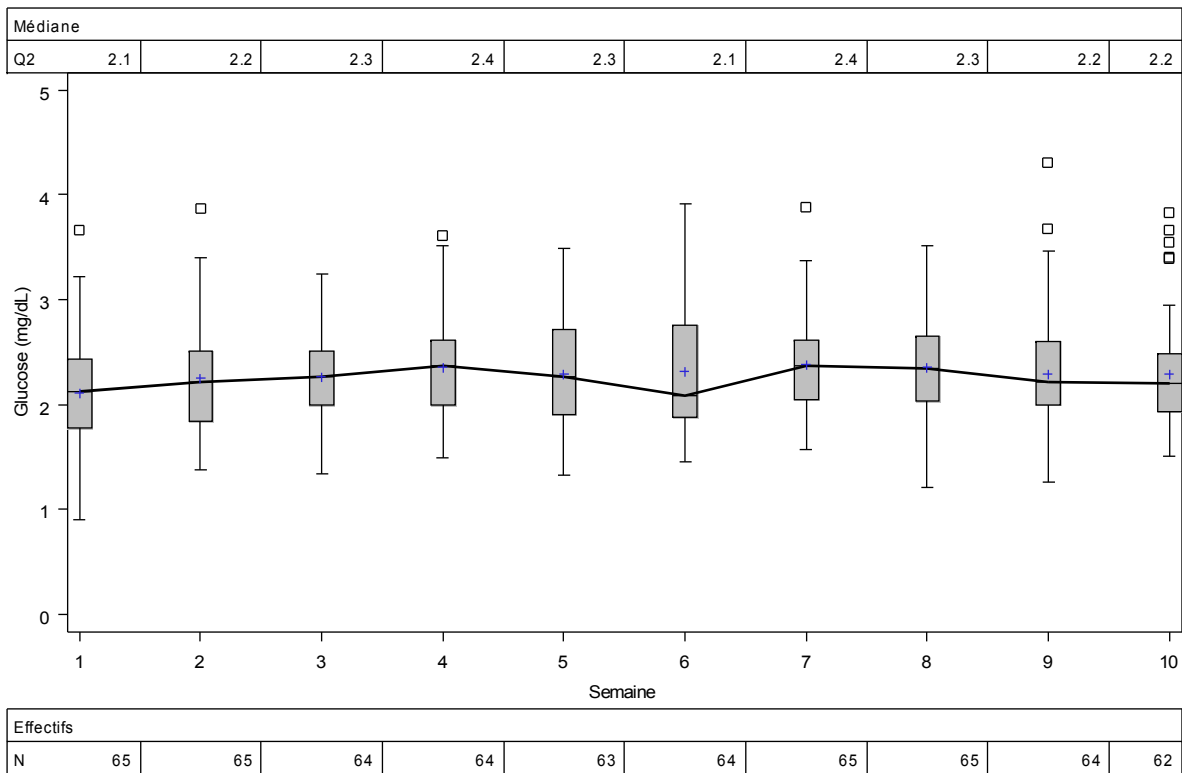
## Evolution du CONGA\_1

grp\_instable3=0



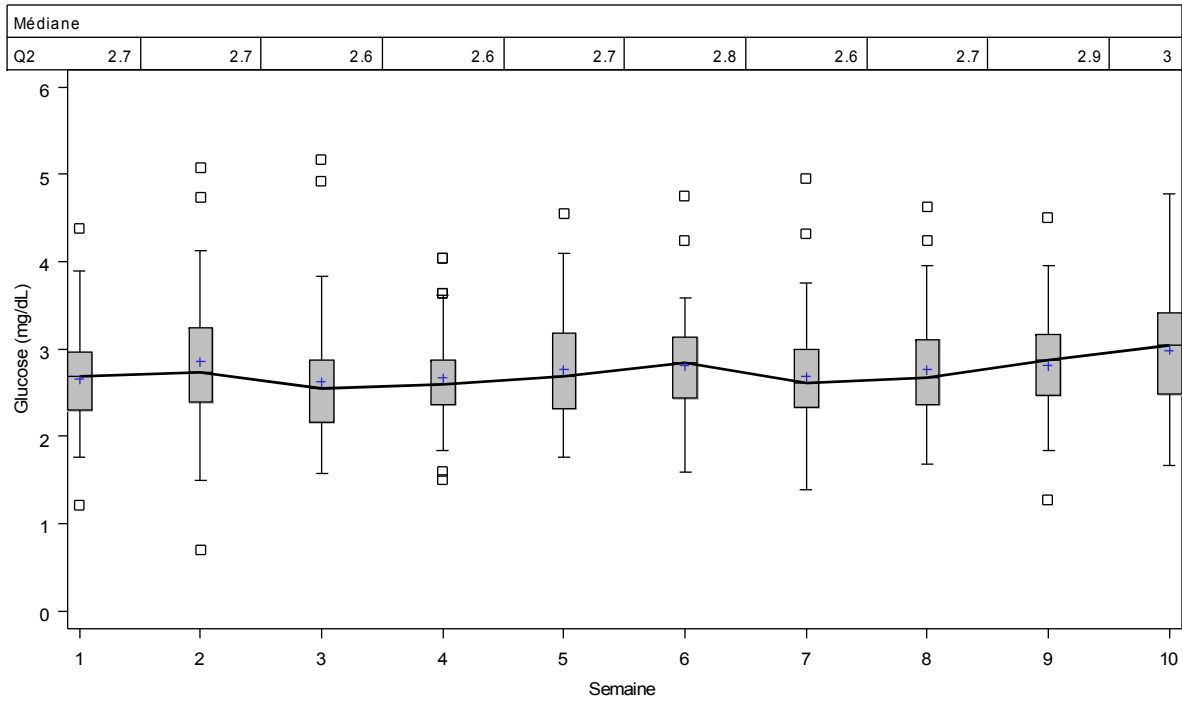
## Evolution du CONGA\_1

grp\_instable3=1



## Evolution du CONGA\_2

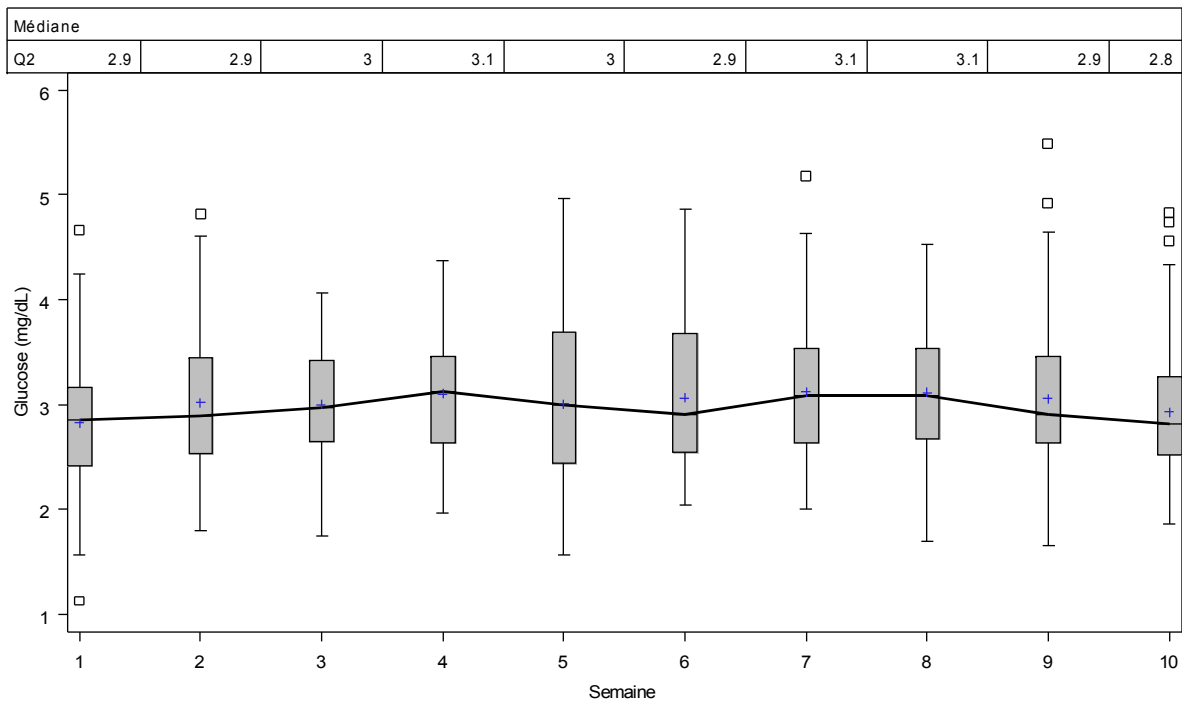
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	56	56	53	52	55	53

## Evolution du CONGA\_2

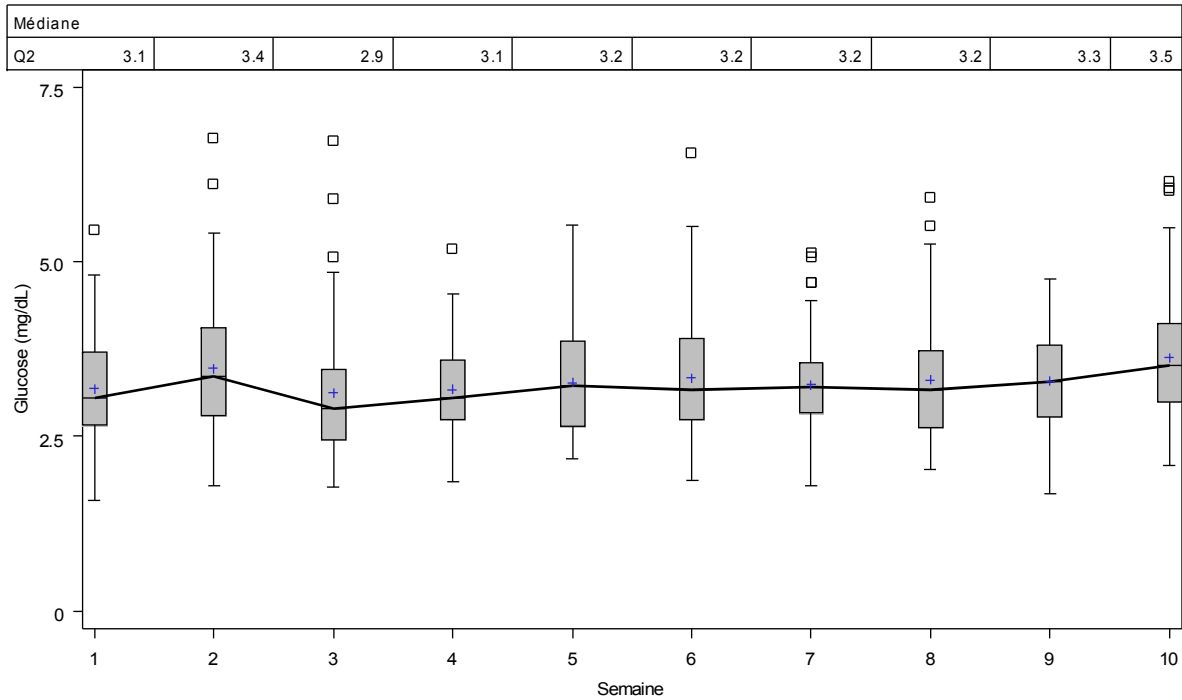
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62

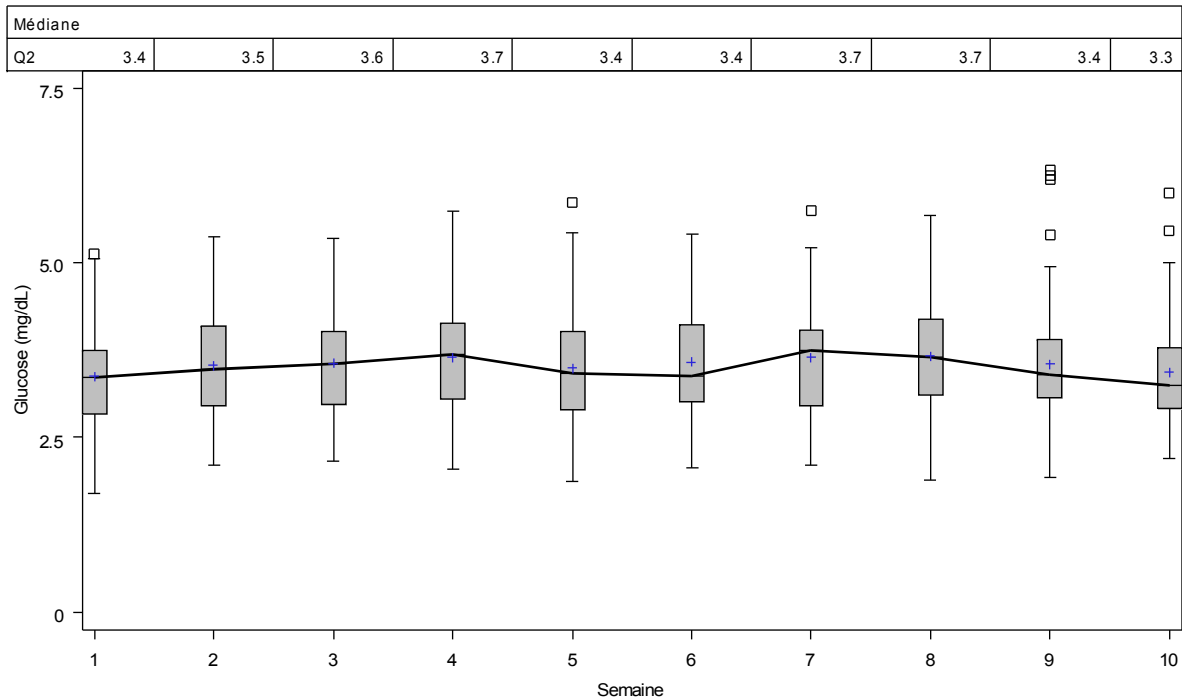
## Evolution du CONGA\_4

grp\_instable3=0



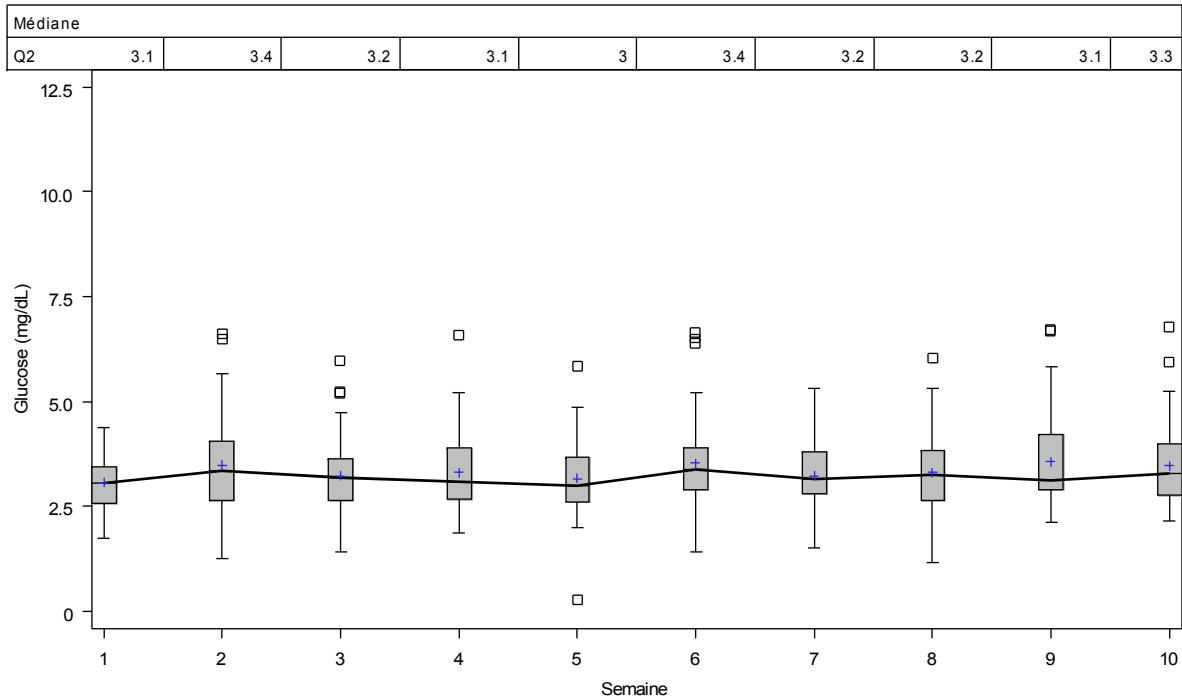
## Evolution du CONGA\_4

grp\_instable3=1



## Evolution du CONGA\_24

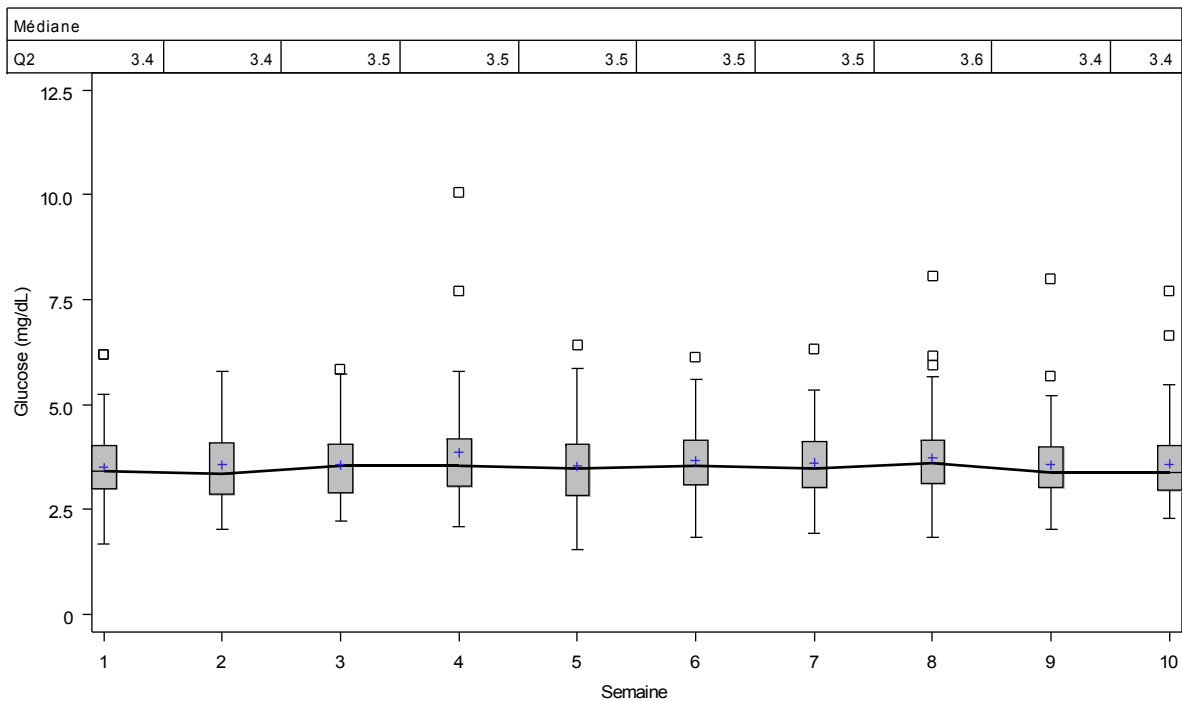
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	57	56	55	54	56	56	53	52	53	53

## Evolution du CONGA\_24

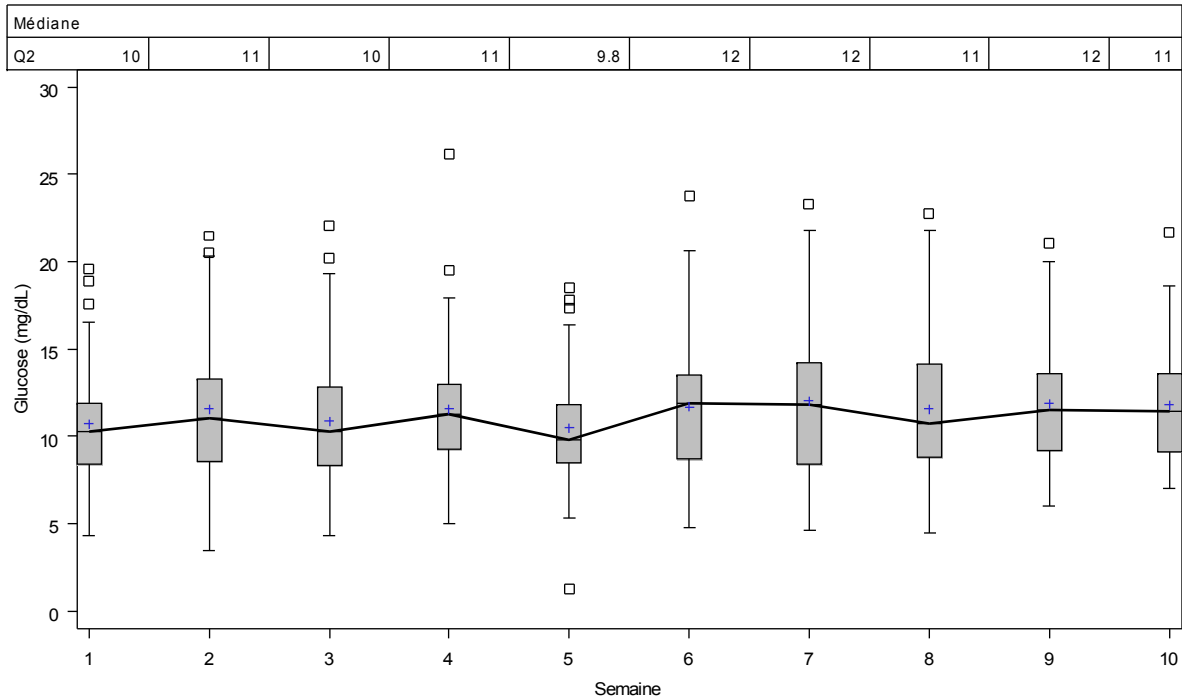
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	60

## Evolution du GRADE

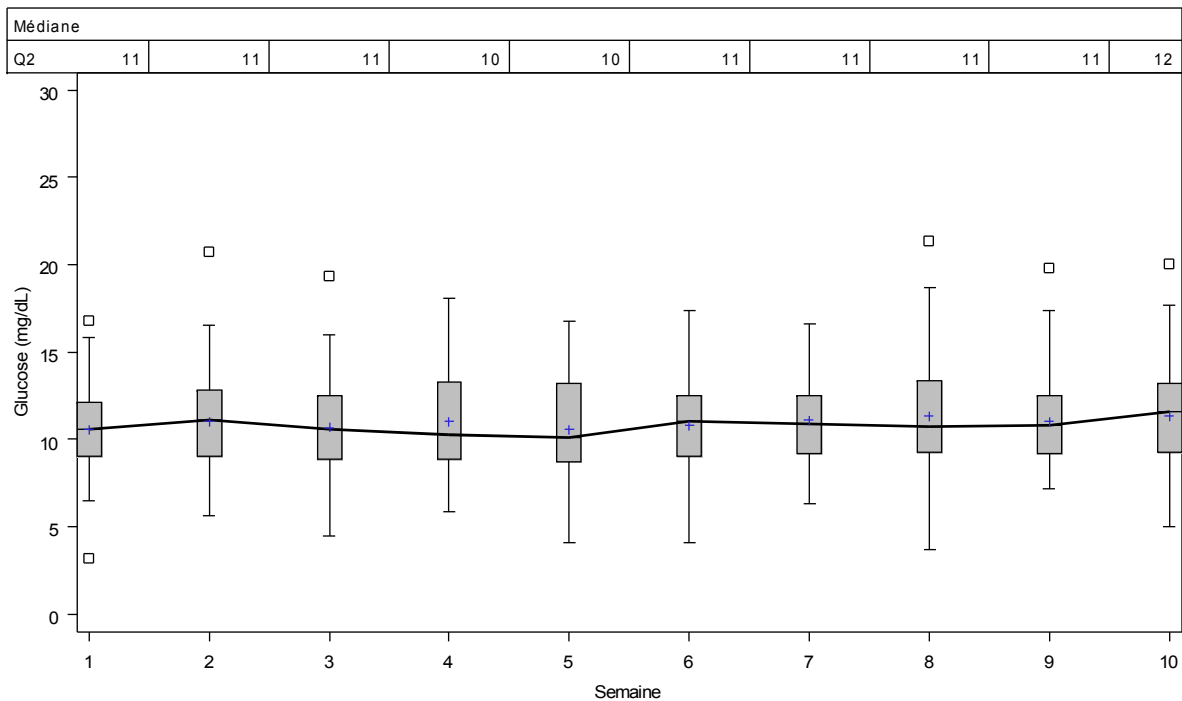
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	57	57	54	54	55	53

## Evolution du GRADE

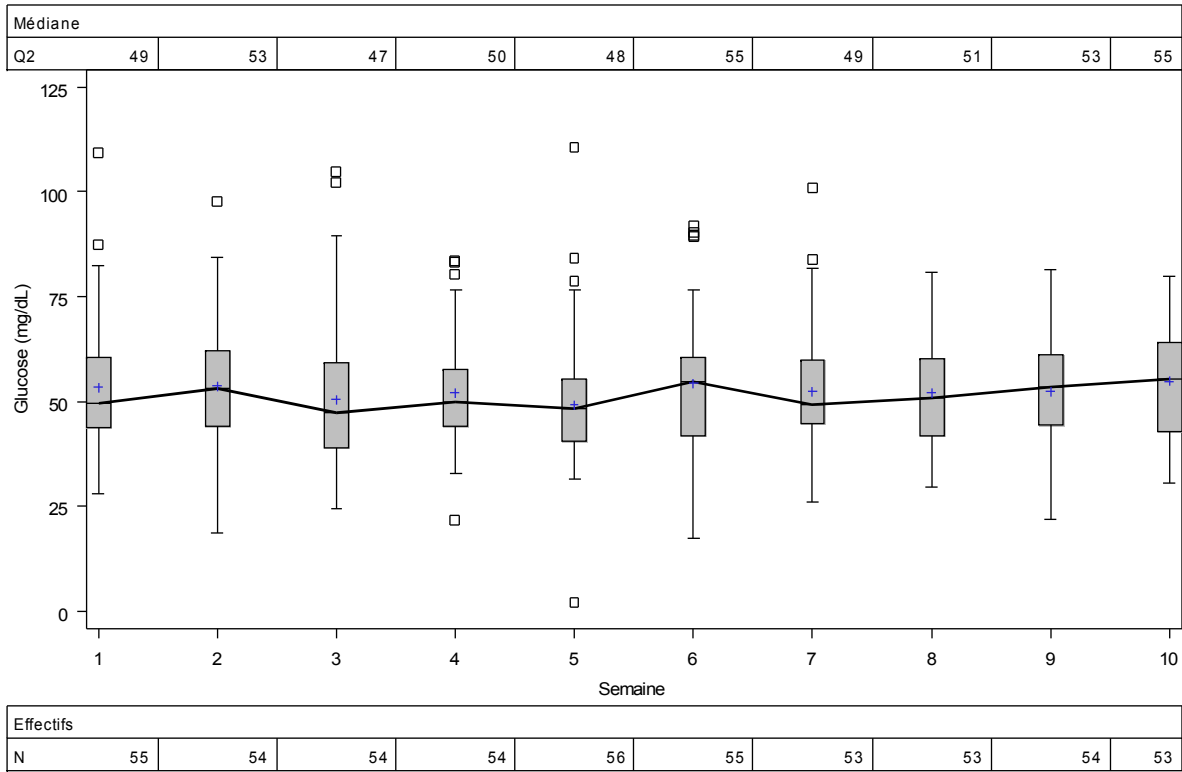
grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62

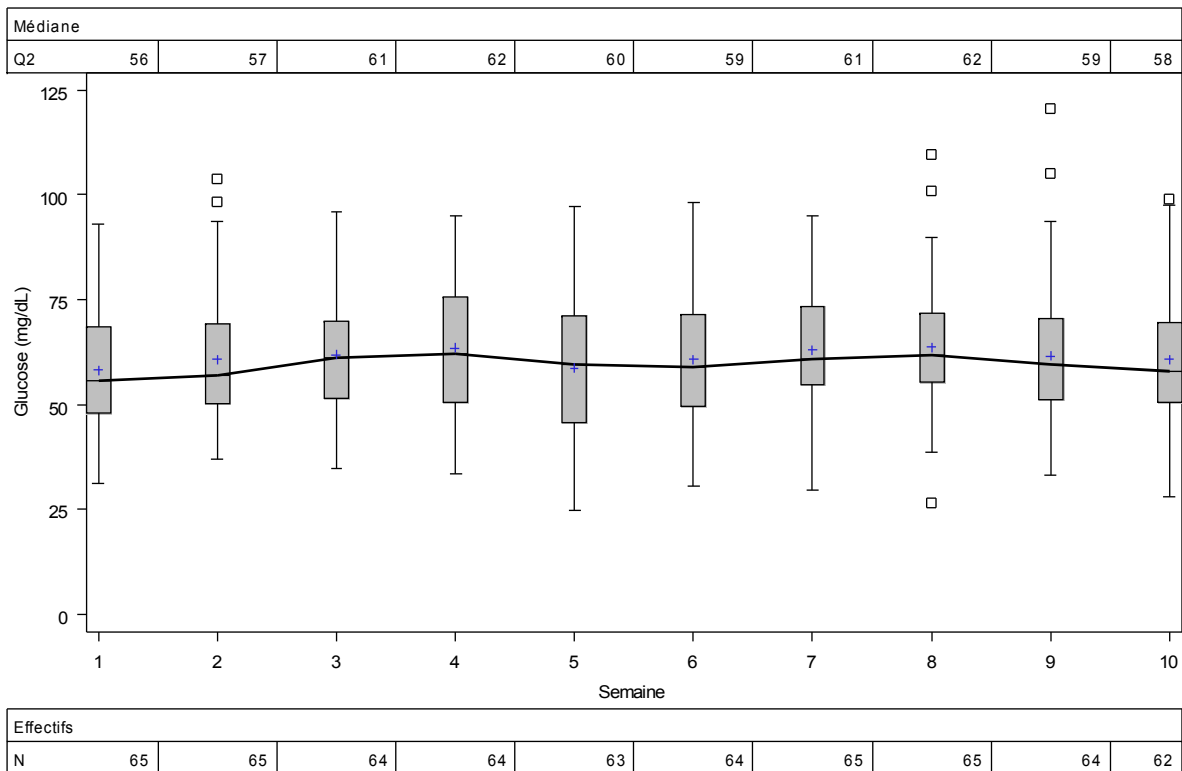
## Evolution de l adrr

grp\_instable3=0



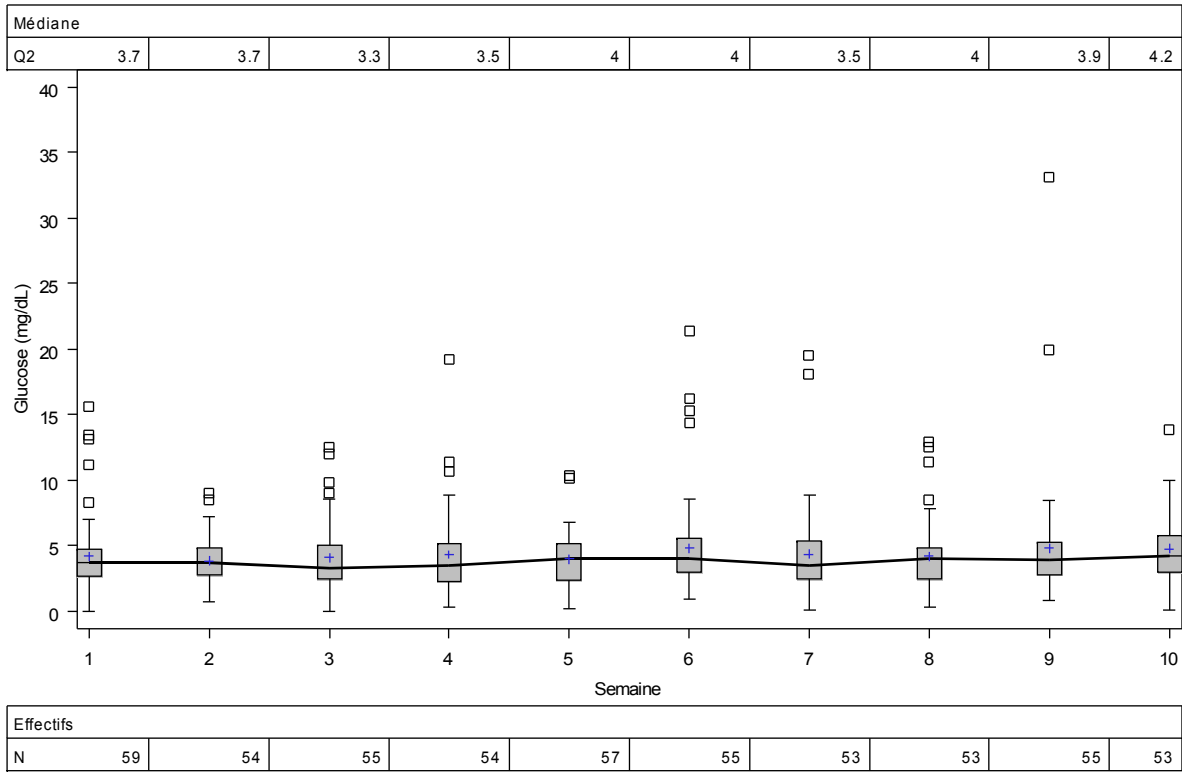
## Evolution de l adrr

grp\_instable3=1



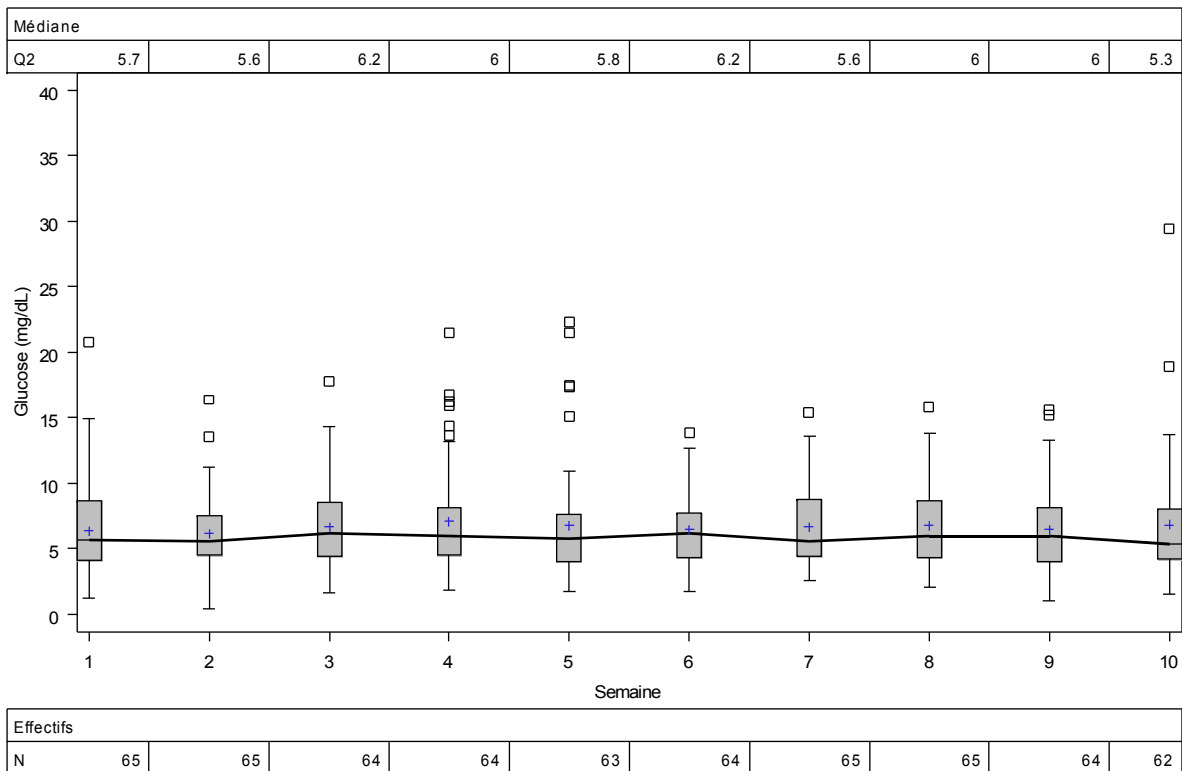
## Evolution du Ibg1

grp\_instable3=0



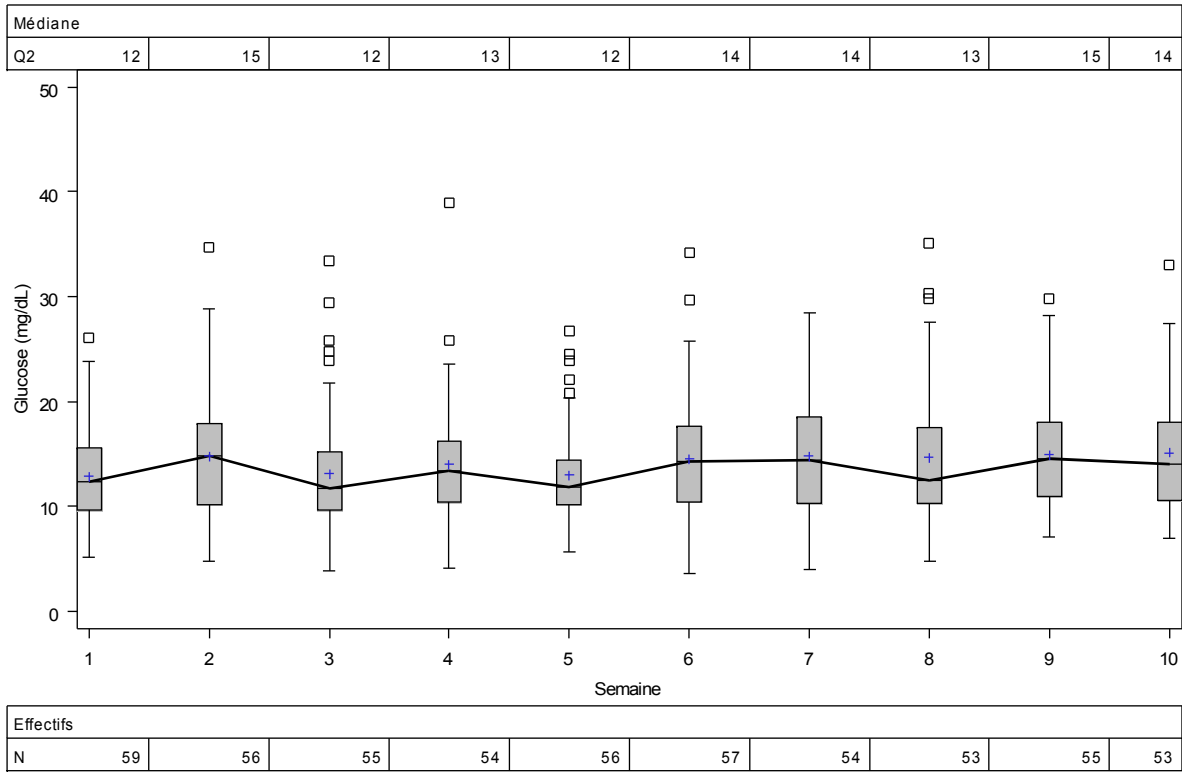
## Evolution du Ibg1

grp\_instable3=1



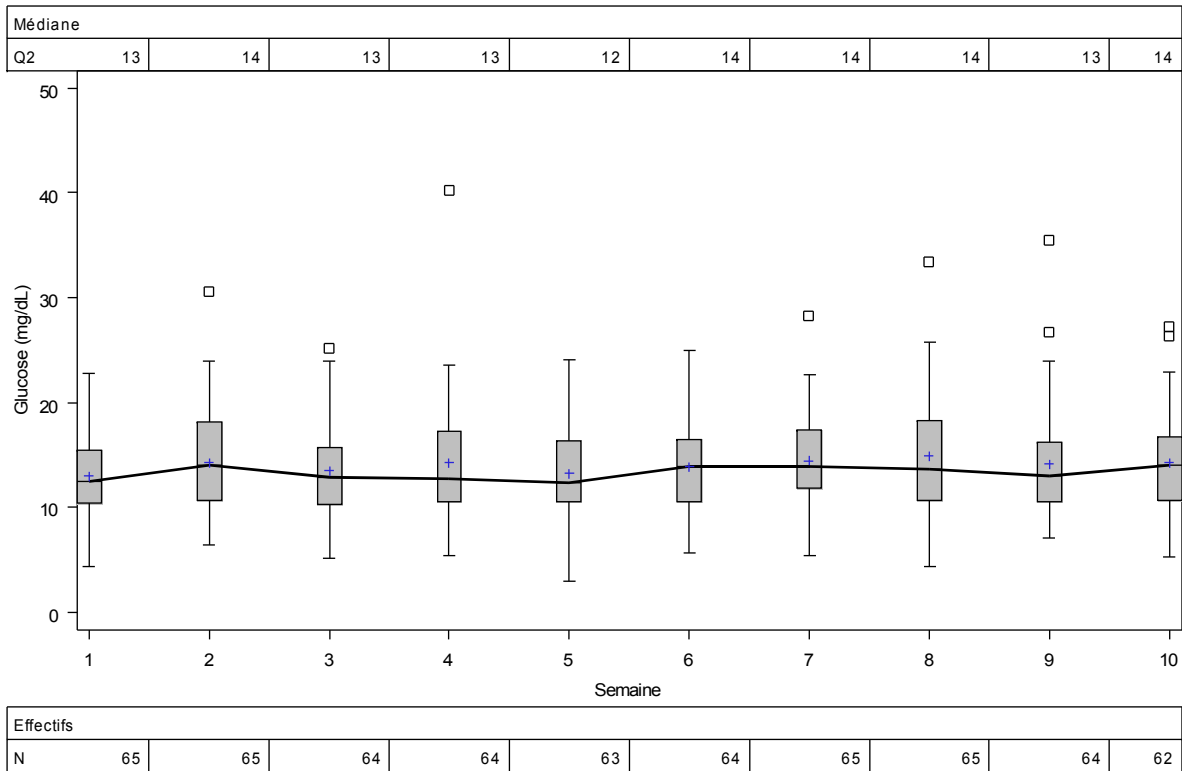
## Evolution du hbgi

grp\_instable3=0



## Evolution du hbgi

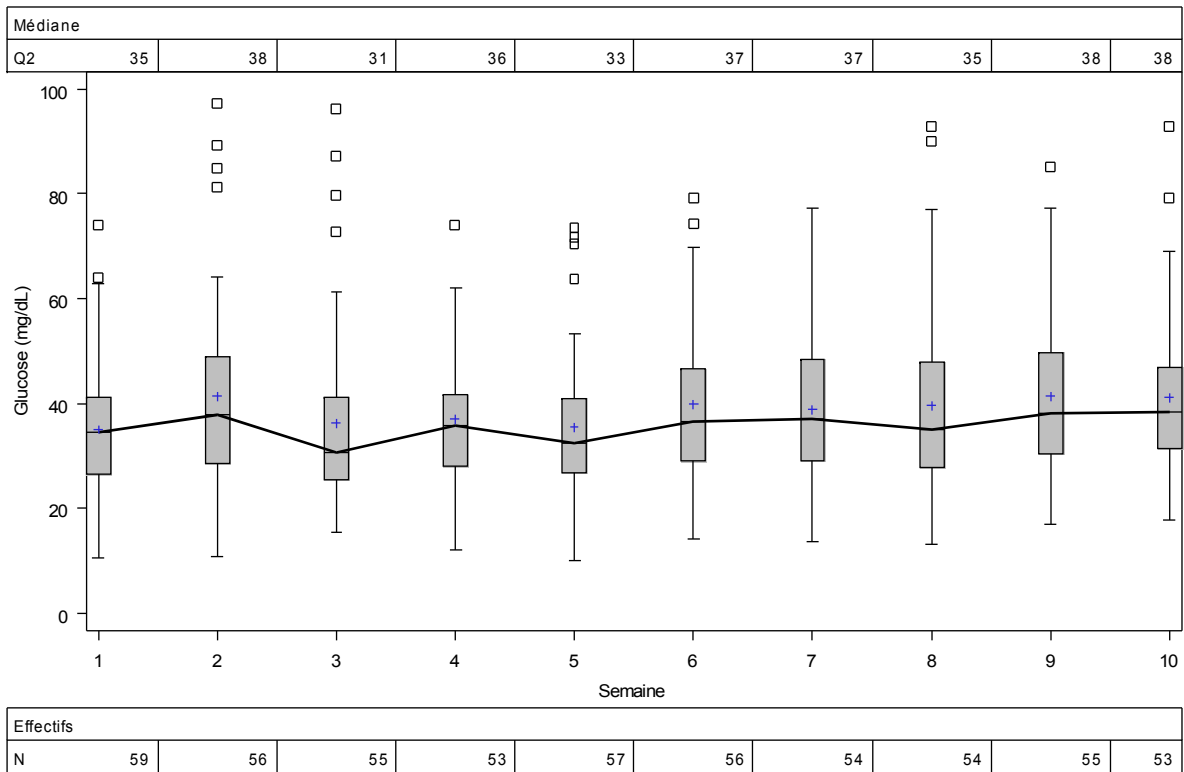
grp\_instable3=1





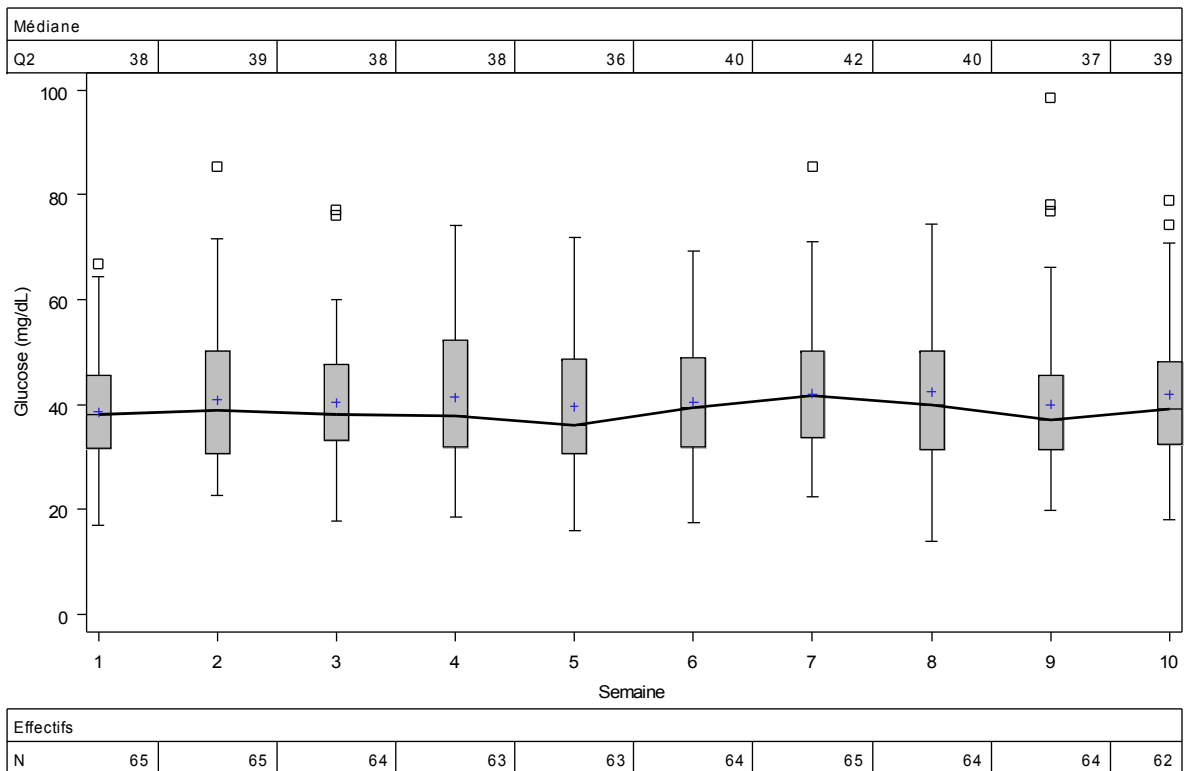
## Evolution de la mvalue

grp\_instable3=0



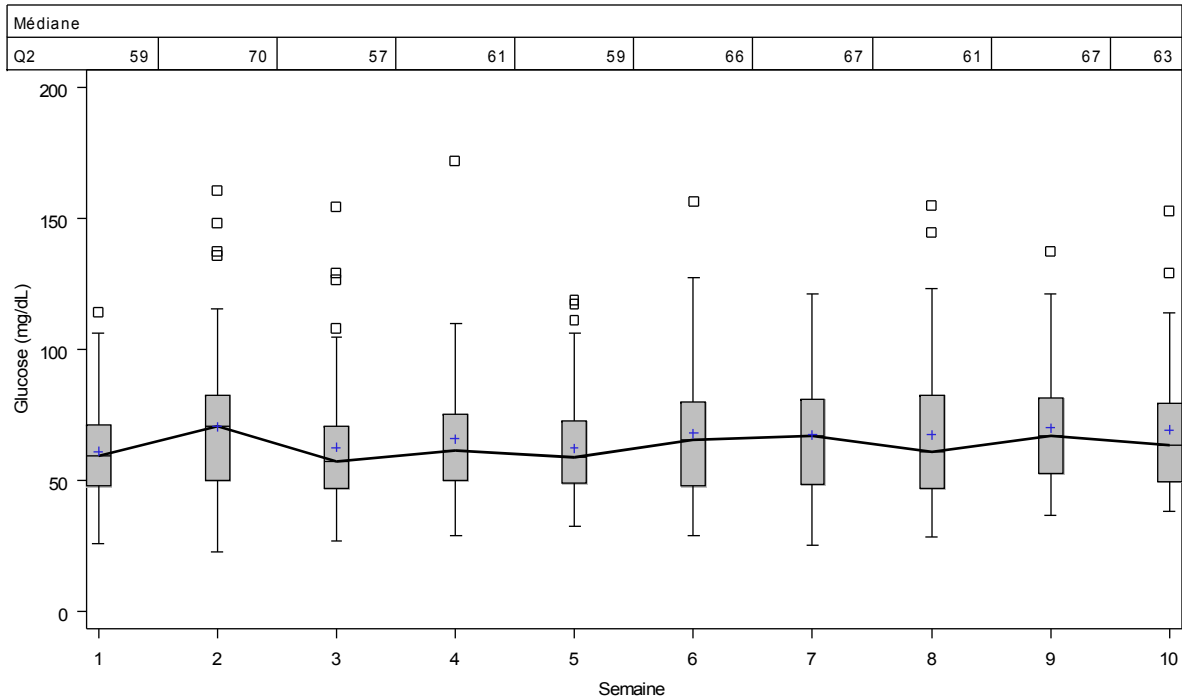
## Evolution de la mvalue

grp\_instable3=1



## Evolution du J\_index

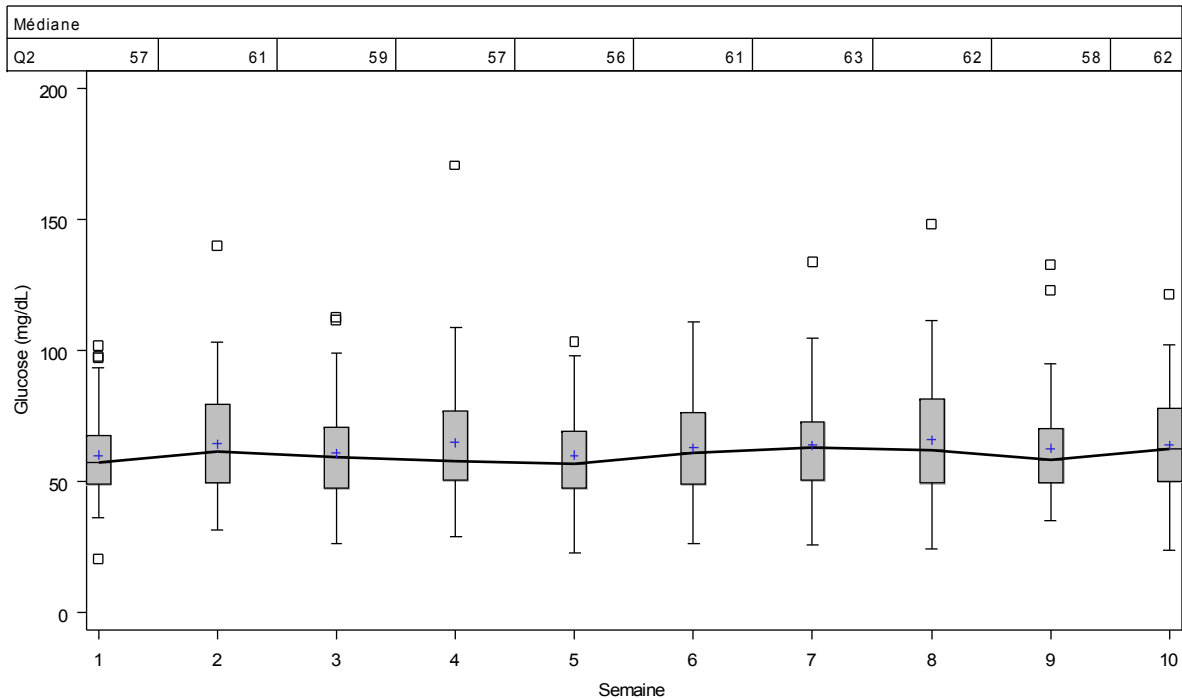
grp\_instable3=0



Effectifs										
N	59	56	55	54	56	56	53	52	55	53

## Evolution du J\_index

grp\_instable3=1



Effectifs										
N	65	65	64	64	63	64	65	65	64	62