

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2023

Par Ariane DEPRADE, née le 09 mars 1996 à Limoges

Influence de la nutrition artificielle sur la variabilité glycémique des patients diabétiques : étude rétrospective de 46 patients suivis en 2021 sur le CHU de Limoges

Thèse dirigée par Madame le Docteur Laurence SALLE et Monsieur le Professeur Pierre JESUS

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT,
M. le Professeur Pierre JESUS,
Mme le Docteur Laurence SALLE,
M. le Docteur Philippe FAYEMENDY,
Mme le Docteur Yara NASSER,

Présidente
Directeur de thèse
Directeur de thèse
Assesseur
Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 octobre 2023

Par Ariane DEPRADE, née le 09 mars 1996 à Limoges

Influence de la nutrition artificielle sur la variabilité glycémique des patients diabétiques : étude rétrospective de 46 patients suivis en 2021 sur le CHU de Limoges

Thèse dirigée par Madame le Docteur Laurence SALLE et Monsieur le Professeur Pierre JESUS

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT,
M. le Professeur Pierre JESUS,
Mme le Docteur Laurence SALLE,
M. le Docteur Philippe FAYEMENDY,
Mme le Docteur Yara NASSER,

Présidente
Directeur de thèse
Directeur de thèse
Assesseur
Membre invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

Remerciements

Au jury,

Au **Professeur Marie-Pierre TEISSIER**, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Merci pour votre bienveillance et votre accompagnement tout au long de mon internat. Je garde précieusement tous vos conseils. Merci pour le partage de votre expérience.

Au **Professeur Pierre JESUS** et au **Docteur Laurence SALLE**, merci à vous deux pour avoir accepté d'encadrer ma thèse.

Pierre, merci pour ton accueil dans l'unité de Nutrition, pour ta gentillesse au cours de ces 6 mois de stage dans le service. Merci pour les connaissances que tu m'as transmises.

Laurence, ta rigueur et tes connaissances sont un exemple pour moi. Merci pour ton enseignement tout au long de l'internat.

Au **Docteur Philippe FAYEMENDY**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. T'intégrer à celui-ci me paraissait évident compte tenu de mon sujet d'étude. Ton implication dans la prise en charge des patients et ton perfectionnisme sont des exemples à suivre. Merci pour ces 6 mois de nutrition passés à tes côtés.

Au **Docteur Yara NASSER**, comment ne pas t'intégrer à mon jury, toi qui as été présente dès le début de mon internat... Sans toi, l'apprentissage de l'Endocrinologie n'aurait pas été pareil. C'est un plaisir de travailler, d'apprendre à tes côtés... en s'amusant ! Ton investissement dans ton travail et ta persévérance forcent l'admiration.

A l'ensemble des praticiens hospitaliers du service d'Endocrinologie du CHU de Limoges,

Merci aux **Docteurs Maud BERTHEAS, Anne DRUTEL, Sophie GALINAT, Camille PLAS et Pauline VITAL**. Vous avez chacune contribué à mon apprentissage de la Diabétologie et de l'Endocrinologie, et ce toujours dans la bienveillance. Je remercie chacune d'entre vous pour les connaissances que vous m'avez transmises.

Au Service de Médecine Polyvalente de Saint-Yriex-La-Perche,

Merci aux **Docteurs Anne VALETTE-SIRVEN, Armen BABAKHANYAN, Mathieu LAUMONT et Nicolas SIGNOL**. Ces 6 mois de stage ont été enrichissants. Merci pour votre confiance et votre bonne humeur au quotidien. J'ai adoré travaillé à vos côtés.

Au Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,

Merci au **Professeur MONTEIL** de m'avoir reçue dans son service, ainsi qu'**aux Docteurs Asmae EL BADAoui, Guillaume LADES, Diana RASOLONIRINA et Sandrine VERBEKE** pour m'avoir chacun appris de votre belle discipline. Les connaissances acquises lors de ce stage me seront toujours précieuses pour exercer l'Endocrinologie.

Au Service de Diabétologie Endocrinologie du CH de Périgueux,

Merci au **Docteur COFFIN-BOUTREUX** pour m'avoir accueillie, intégrée si rapidement au sein de l'équipe et m'avoir fait confiance. Votre dynamisme et votre envie d'aller toujours plus vite en Diabétologie m'ont permis de découvrir tant de choses.

Merci aux **Docteurs Christelle GUEMAS, Pharel OPOKO, Anès REMACHE et Marie-Laure RODES**, j'ai particulièrement aimé travailler à vos côtés.

A mes co-internes,

- A **Florine, Camille S., Simon** (Sigmund), **Elise**. Sans vous, mon premier semestre (et mon premier jour !) n'aurait pas été le même. Grâce à vous, j'ai débuté mon internat dans les meilleures dispositions.

- A **Marine et Amélie**, j'ai beaucoup apprécié ces 6 mois de Nutrition en votre compagnie.

- A **Pauline et Jean(-jean)**, vous êtes pour moi comme ma deuxième fratrie, je suis encore nostalgique de ce semestre passé à vos côtés.

- A **Mohamed (momo)**, mon acolyte de médecine nucléaire.

- A **Camille L., Mathilde, Romane**, notre semestre ensemble a été riche de RCP au sommet, de moments de doutes et de beaucoup de rires.

- A **Robin, Tiffany, Léa, Capucine**, j'espère avoir le plaisir de travailler à vos côtés dans le futur.

- A **Yémi**, j'ai découvert la vie en colocation ainsi que le meilleur cocktail de l'Univers.

- A **Alexandra**, le piano nous a fait rencontrer, l'Endocrinologie nous aura soudés. J'espère continuer à travailler à tes côtés le plus longtemps possible.

A mes chers amis,

- **Clara, Thelma, Alexis, Thomas, Nora, Antoine, Xavier, Thibault**, les années passent et vous êtes toujours là... Je ne saurais vous remercier des bons moments passés ensemble.

- A **Joséphine et Elsa** avec qui j'ai commencé cette grande aventure qu'est la médecine... Je n'oublierai jamais cette première année passée à vos côtés avec **Cyrielle**.

- A **Lina**, 25 ans d'amitié et ce n'est pas fini. Malgré la distance, merci d'être là depuis toujours. Beaucoup de souvenir en tête et des milliers d'autre à créer.

A ma famille,

- A **ma grand-mère** et à **ma grande tante**, de là-haut, j'espère vous rendre fières.
- A **mes tantes**, merci pour votre soutien.
- A **mes parents**, merci d'avoir toujours cru en moi. Votre soutien m'a toujours poussée à donner le meilleur de moi-même.
- A **mon frère** et **ma sœur**, malgré les embrouilles (parfois), je n'aurais pu espérer meilleure équipe.

A **Simon**. Comment te remercier de ta patience au quotidien et de ton soutien indéfectible. Tu as participé grandement à la réussite de cette thèse, et tu participes quotidiennement à mon épanouissement. Merci à tes parents pour leur gentillesse à mon égard.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADO : anti-diabétiques oraux

CGM : *continuous glucose monitoring* (mesure continue du glucose)

CV : coefficient de variabilité

GLP1 : *Glucagon like peptide 1*

DPP4 : *dipeptidyl peptidase 4*

MACE : *major acute cardiovascular events* (événements cardiovasculaires majeurs)

SCA : syndrome coronarien aigu

SGLT2 : co-transporteur sodium/glucose 2

SRI : syndrome de renutrition inapproprié

TAR : *Times above range* (temps au-dessus de la cible)

TBR : *Times below range* (temps en dessous de la cible)

TIR : *Times in range* (temps dans la cible)

Table des matières

Introduction.....	22
I. Le diabète.....	23
I.1. Critères diagnostiques.....	23
I.2. Epidémiologie.....	23
I.3. Physiopathologie.....	24
I.3.1. Insuline.....	24
I.3.2. Les différents types de diabète.....	24
I.4. Traitement.....	25
I.5. Hyperglycémie chronique.....	27
I.5.1. Complications microvasculaires.....	28
I.5.2. Complications macrovasculaires.....	28
I.5.3. Autres.....	30
I.6. Hypoglycémie.....	31
I.7. Diabète et cancers.....	31
I.8 Diabète et hospitalisation.....	32
II. La nutrition artificielle.....	34
II.1. Indications.....	34
II.2. Dénutrition.....	34
II.3. Arbre décisionnel.....	36
II.4. Nutrition entérale.....	37
II.5. Nutrition parentérale.....	38
II.6. Syndrome de renutrition inappropriée.....	39
III. Glycémies et Nutrition artificielle.....	40
III.1. Hyperglycémies.....	41
III.2. Gestion des glycémies.....	41
IV. Variabilité glycémique.....	44
V. Etude.....	51
V.1. Matériels et méthodes.....	51
V.2. Résultats.....	52
V.3. Discussion.....	72
Conclusion.....	80
Références bibliographiques.....	81

Annexes.....	88
Serment d'Hippocrate.....	89

Table des illustrations

Figure 1 : Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation, étude Drouin et al.....	23
Figure 2 : Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 – 2021.....	27
Figure 3 : HbA1c et complications micro et macrovasculaires chez le patient diabétique de type 2, étude UKPDS.....	29
Figure 4 : Evolution du risque de complications en fonction du type de traitement instauré, étude UKPDS.....	30
Figure 5 : Mécanismes de l'hyperglycémie induite par le stress, étude de Davidson et al.....	33
Figure 6 : Diagnostic, prise en charge et surveillance de la dénutrition, d'après les recommandations HAS 2019 et 2021.....	35
Figure 7 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel proposé par la SFNCM en 2021.....	37
Figure 8 : Types de sondes entérales.....	38
Figure 9 : Critères de NICE permettant d'évaluer le risque de SRI, d'après la SFNCM.....	39
Figure 10 : Syndrome de renutrition inapproprié, selon la SFNCM.....	40
Figure 11 : Prévalence de l'hyperglycémie sous Nutrition Parentérale, étude d'Alchaer et al.....	41
Figure 12 : Les différents dispositifs de MCG disponibles en France. De gauche à droite, le Guardian Sensor, le Dexcom ainsi que le Freestyle libre.....	44
Figure 13 : Objectif « Temps dans la cible » définis par les consensus internationaux.....	45
Figure 14 : Le triumvirat du contrôle glycémique, étude de Monnier et al.....	46
Figure 15 : Les différentes formules utilisées dans le calcul de la variabilité glycémique.....	47
Figure 16 : Temps passé en hypoglycémie (%) en fonction du coefficient de variabilité (cut off à 36%).....	49
Figure 17 : Représentation des glycémies sur 15 jours chez 2 patients ayant une HbA1c identique avec une variabilité glycémique différente, étude de Kovatchev et al.....	50
Figure 18 : Variabilité glycémique (CV%) avant et pendant la nutrition (entérale ou parentérale).....	68
Figure 19 : Variabilité glycémique (CV%) avant et pendant la nutrition entérale.....	68
Figure 20 : Variabilité glycémique (CV%) avant et pendant la nutrition parentérale.....	69
Figure 21 : Coefficient de corrélation entre différentes variables recueillies au cours de l'étude.....	71

Figure 22 : Corrélation entre l'albuminémie et la fréquence de survenue d'hypoglycémie au cours de la nutrition artificielle.....	72
Figure 23 : Résultats de l'étude de Mesejo et al. évaluant l'impact d'une nouvelle formule de nutrition entérale spéciale diabétique comparativement à une formule spécifique habituelle et une formule standard.....	75
Figure 24 : Diagramme de Forest de l'étude de Eckert et al mettant en évidence la moyenne glycémique (A), le coefficient de variabilité glycémique (B) et la dose quotidienne d'insuline (C) selon le type de formule entérale utilisée.....	76
Figure 25 : Recommandations de différentes sociétés savantes concernant la gestion de l'hyperglycémie lors de la nutrition parentérale, selon la revue de Drincic et al.....	77
Figure 26 : Recommandations de diverses sociétés savantes pour la prise en charge de l'hyperglycémie associée à la nutrition entérale par bolus selon la revue de Drincic et al.....	77
Figure 27 : Recommandations de diverses sociétés savantes pour la prise en charge de l'hyperglycémie associée à la nutrition entérale continue selon la revue de Drincic et al.....	77

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients de l'étude.....	53
Tableau 2 : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète avant l'instauration de la nutrition.....	56
Tableau 2 bis: Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète lors de l'instauration de la nutrition.....	57
Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients en fonction du type de nutrition artificielle instaurée.....	58
Tableau 3bis : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète avant l'instauration de la nutrition selon le type de nutrition.....	60
Tableau 3ter : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète lors de l'instauration de la nutrition selon le type de nutrition.....	61
Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients en fonction du CV (cut-off à 36%).....	63
Tableau 4bis : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète avant l'instauration de la nutrition selon le CV (cut-off 36%).....	64
Tableau 4ter : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète lors de l'instauration de la nutrition selon le CV (cut-off 36%).....	66
Tableau 5 : Résultats des régressions logistiques univariées du risque de présenter une variabilité glycémique supérieure à 27% pendant la nutrition artificielle.....	70

Introduction

Le diabète représente un ensemble de maladies métaboliques hétérogènes se traduisant par un état d'hyperglycémie (excès de glucose dans le sang) chronique à l'origine de multiples complications (1). Celles-ci sont liées à la durée d'évolution et à l'équilibre du diabète. Sa prise en charge (notamment dans le diabète de type 2 du fait de sa prévalence) est donc un enjeu majeur de santé publique.

La nutrition artificielle intervient comme un élément fondamental des patients dénutris ou à risque de dénutrition dont les apports per os (malgré un enrichissement alimentaire et la prise de compléments nutritionnels oraux) ne suffisent pas pour une stabilisation ou reprise pondérale.

La nutrition artificielle qu'elle soit entérale ou parentérale est à l'origine dans 30 et 50% des cas respectivement d'hyperglycémie, et favorise de ce fait un déséquilibre glycémique chez le patient diabétique. Cela majore le risque de complications chez un patient souvent fragile, polyopathologique et dénutri.

Nous souhaitons dans notre étude, évaluer l'impact de la nutrition artificielle sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques, notamment en caractérisant la variabilité glycémique, paramètre de plus en plus étudié dans l'approche thérapeutique du diabète.

I. Le diabète

I.1. Critères diagnostiques (Figure 1)

Le diagnostic de diabète est posé en présence de :

- Deux glycémies veineuses à jeun (absence d'apport calorique \geq 8h) \geq 1,26g/L (7mmol/L),

Ou

- Une glycémie quel que soit le moment de la journée \geq 2,00 g/L (11mmol/L) associée à des signes d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma),

Ou

- Une glycémie \geq 2,00 g/L (11mmol/L) 2h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale. (2)

L'ADA (*American Diabetes Association*) considère également dans les critères diagnostiques une HbA1c \geq 6,5%. (1)

Concentration en glucose	g/L**	(mmol/L)**
<i>Diabète</i>		
- à jeun	\geq 1,26	(7,0)
ou		
- 2 h après charge en glucose ou les deux*	\geq 2,00	(11,1)
<i>Intolérance au glucose (I.T.G.)</i>		
- à jeun (si mesurée)	$<$ 1,26	(7,0)
et		
- 2 h après charge en glucose	\geq 1,40	(7,8)
<i>Hyperglycémie modérée à jeun (H.M.J.)</i>		
- à jeun	\geq 1,10	(6,1)
et	$<$ 1,26	(7,0)
- 2 h après charge en glucose (si mesurée)	$<$ 1,40	(7,8)

* La charge en glucose lors de l'HGPO sera de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant.

** Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux.

Figure 1 : Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation.

D'après Drouin et al, Diabetes et metabolism 1999 (2)

I.2. Epidémiologie

Il concerne plus de 450 millions de personnes dans le monde (3), avec une prévalence qui ne cesse d'augmenter. En France, 3,5 millions de personnes ont un traitement médicamenteux pour le diabète, mais on estime en 2016 qu'1,7% des 18-74 ans avaient un diabète méconnu (4).

I.3. Physiopathologie

Le diabète est secondaire à une insuffisance pancréatique endocrine liée à une inadéquation entre la sécrétion en insuline et les besoins, par insulino-pénie (baisse de la sécrétion), et/ou par insulino-résistance (augmentation des besoins).

I.3.1. Insuline

L'insuline joue un rôle fondamental dans l'homéostasie glucidique et participe également au métabolisme protéidique et lipidique (5).

Sa structure : il s'agit d'une hormone constituée de 2 chaînes polypeptidiques reliées entre elles par 2 ponts disulfures.

Son rôle :

Il s'agit d'une hormone :

- **Anabolisante** : elle permet le stockage du glucose apporté par l'alimentation sous forme de glycogène dans les muscles et le foie, et sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux.
- **Hypoglycémiant** : cela s'explique par le stockage du glucose d'origine alimentaire et l'arrêt de la production de glucose par le foie (néoglucogénèse).

Classiquement, sa sécrétion augmente au moment des repas et diminue à distance favorisant la glycogénolyse (relargage du glucose à partir des stocks de glycogène dans la circulation) ainsi que la néoglucogénèse afin de maintenir une glycémie normale dans le sang.

Elle est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans qui représentent 1 à 2% de la masse pancréatique.

I.3.2. Les différents types de diabète

On oppose habituellement le diabète de type 2 (90% de l'ensemble des diabètes) au diabète de type 1 (auto-immun, 6% des cas), bien qu'il existe d'autres étiologies.

Le **diabète de type 1** est une maladie auto-immune qui se caractérise par une destruction des cellules β des îlots de Langerhans. Dans le diabète de type 1, il existe habituellement une carence absolue en insuline, la maladie se déclarant lors que 70 à 80% des îlots de Langerhans sont atteints. Ce processus est secondaire à une réaction auto-immune à médiation cellulaire. La présence d'auto-anticorps (anticorps anti-insuline, IA2, GAD, ZnT8), habituellement dosés pour confirmer l'étiologie du diabète, n'est qu'un marqueur de cette atteinte, ils ne sont pas directement impliqués dans la survenue de la maladie. Dans ce contexte, les symptômes apparaissent de manière rapidement progressive avec une entrée « bruyante » dans la maladie.

Le **diabète de type 2** est lié à un épuisement des cellules β du pancréas à l'origine d'une carence relative de l'insuline, au moins au stade initial. Cela s'explique classiquement par la mise en place préliminaire d'une insulino-résistance des tissus périphériques (foie, tissu adipeux, muscles) à l'origine d'un hyperinsulinisme pancréatique (baisse de la sensibilité des

tissus à l'insuline à l'origine d'une augmentation compensatrice de la sécrétion d'insuline). Il survient dans un contexte de surpoids/obésité avec fréquemment une histoire familiale de diabète. Se développe dans un second temps une insulino-pénie progressive et donc l'élévation de la glycémie dans le sang, le plus souvent de façon insidieuse et donc pouvant passer inaperçue pendant des mois voire des années.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge de survenue	< 30 ans mais possible après	> 30 ans mais possible avant
Antécédents familiaux	Rarement	Fréquent
Mode de survenue	Brutal, symptomatologie bruyante	Progressive, peu/asymptomatique
Glycémie au diagnostic	> 3g/L	+/- 2 g/L
IMC	Normal (perte de poids au diagnostic)	Surpoids/obésité
Comorbidités	Maladies auto-immunes (dysthyroïdie, maladie d'Addison...)	Cardiovasculaires, Cancers, SOPK, SAOS...
Pronostic	Insuffisance rénale	Cardiopathie

On constate aujourd'hui que la distinction de ces 2 entités n'est plus aussi évidente : il n'est plus exceptionnel de retrouver des authentiques diabètes de type 2 chez l'adulte jeune voire l'adolescent du fait d'une diffusion mondiale du mode de vie « occidental ». De même il arrive de diagnostiquer des diabètes de type 1 chez l'adulte d'âge « mûr », survenant sur un mode moins bruyant que l'acido-cétose initiale. Il existe des formes frontières de diabète, notamment le LADA (*Latente Auto-immune Diabetes in Adults*). Celui-ci se déclarant après l'âge de 30 ans, associé à la présence d'anticorps (plus fréquemment les anticorps anti-GAD) et sans nécessité de recourir à l'insulinothérapie dans les six premiers mois suivants le diagnostic.

Le diabète se rencontre dans de nombreuses autres situations : pancréatopathie (cancer du pancréas, pancréatite chronique calcifiante), médicaments (corticothérapie, immunosuppresseurs...), maladie génétique (mucoviscidose, diabète lipotrophique...) etc

I.4. Traitement

L'objectif du traitement est d'aider ou suppléer à la fonction endocrine du pancréas, en agissant sur l'insulinorésistance et/ou l'insulinosécrétion. Cela permettra le passage du

glucose en intracellulaire qui pourra donc être utilisé comme source d'énergie ou alors être stocké.

Physiologiquement, la sécrétion d'insuline est continue tout au long du nyctémère, s'accompagnant de pics sécrétés au moment des repas.

Dans le diabète de type 1 ou dans les pancréatopathies évoluées, il est primordial d'instaurer une insulinothérapie afin de remplacer la fonction déficiente. Afin de se rapprocher au mieux d'une sécrétion insulinique, diverses insulines ont été produites, d'une part les insulines basales ou « lentes » reproduisant la sécrétion de « base » et des insulines rapides d'action courte permettant de couvrir l'apport de glucides lors des repas.

Il existe maintenant des dispositifs appelés « pompe à insuline » permettant de faire varier le débit basal au cours du nyctémère avec le développement récent de systèmes semi-automatisés qui grâce à des algorithmes modifient la diffusion d'insuline en fonction de la glycémie à venir et des données glycémiques précédemment enregistrées.

Dans le diabète type 2 à un stade peu évolué, le pancréas conserve une sécrétion insulinique même si celle-ci ne répond pas aux besoins nécessaires. Il a donc été développé des traitements pharmacologiques permettant d'équilibrer le diabète. On peut les classer selon leur mode d'action :

- Les insulinosensibilisateurs : biguanides entraînant notamment une diminution de la néoglucogénèse hépatique.
- Les insulinosécréteurs : sulfamides hypoglycémiant, glinides.
- Les incrétinomimétiques : analogues du GLP1, inhibiteurs DPP4, qui reproduisent l'effet « incrétine ». Cela correspond à la stimulation de la sécrétion insulinique lors d'un l'apport oral de glucose.
- Les inhibiteurs du iSGLT2 : plus récents, qui inhibent la réabsorption rénale du glucose.
- Les inhibiteurs de l'α-glucosidase : diminuant l'absorption digestive du glucose sont aujourd'hui moins utilisés.

Les thérapeutiques présentées ci-dessus peuvent s'associer entre elles dans l'espoir d'optimiser l'équilibre glycémique.

La société française de diabétologie actualise régulièrement ses recommandations quant à la gestion des anti-diabétiques oraux (6) (Figure 2). La stratégie a évolué. Alors qu'auparavant l'algorithme de prise en charge était identique d'un patient à l'autre, il semble aujourd'hui primordial de se diriger vers une médecine « personnalisée ». Le choix des anti-diabétiques oraux se fait en fonction du profil cardiovasculaire, rénal et métabolique du patient.

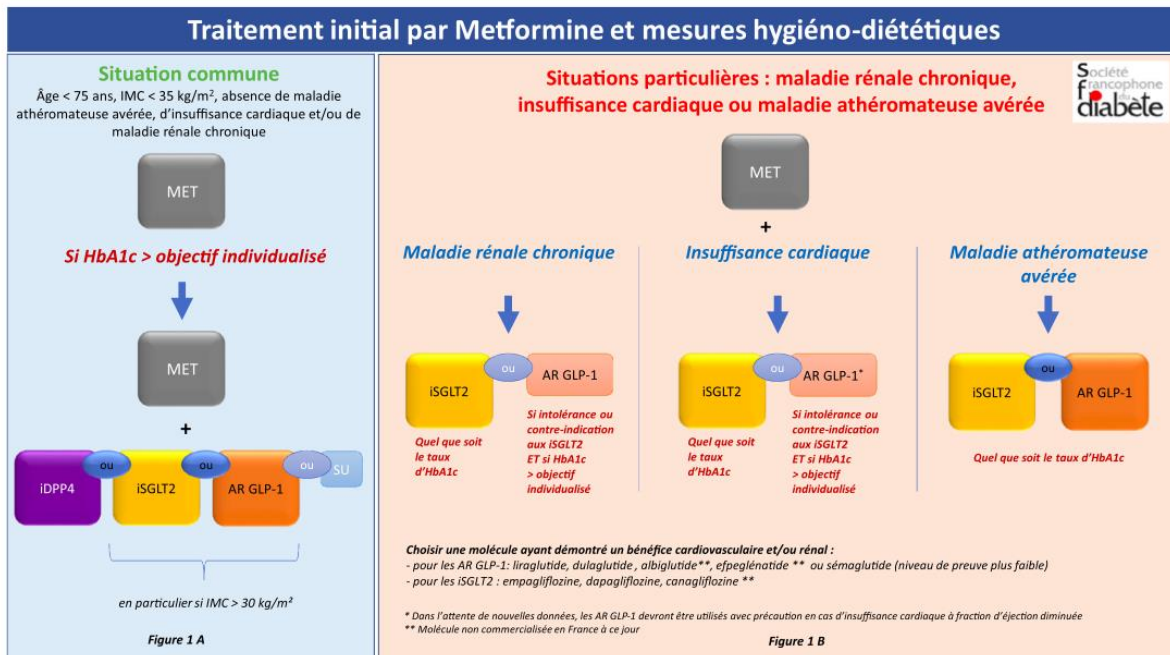


FIGURE 1

A. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

Figure 2 : Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 – 2021.

A un stade plus évolué, le passage à insuline est nécessaire. La mise en place de règles hygiéno-diététiques reste cependant indispensable tout au long de l'évolution de la maladie.

I.5. Hyperglycémie chronique

Les principales complications du diabète se divisent en complications « microvasculaires » et « macrovasculaires ». Elles sont la conséquence directe de l'hyperglycémie chronique.

L'étude UKPDS (7), réalisée chez les patients diabétiques de type 2 a montré que chaque réduction de 1 % de l'HbA_{1c} s'associait à une diminution de 37 % du risque de complications microvasculaires (Figure 3). L'association avec la glycémie était moins marquée pour les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque, pour lesquels la pression artérielle est un facteur contributif majeur. Cette étude a également montré l'effet de l'hyperglycémie elle-même sur l'excès de risque cardiovasculaire observé chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques.

L'étude UKPDS a été prolongée par la suite (8), permettant de voir également l'émergence d'un bénéfice de la baisse d'HbA_{1c} sur l'apparition des complications macrovasculaires (Figure 4).

I.5.1. Complications microvasculaires

Les principaux mécanismes lésionnels sont liés à l'hyperglycémie chronique. Celle-ci entraînant une glycation des protéines, un stress oxydant, un déséquilibre des systèmes d'agression et de défense, un dépassement des voies du métabolisme glucidique et donc une accumulation des métabolites, nuisibles aux cellules.

Les principaux organes touchés sont l'œil (rétinopathie et maculopathie diabétique), le rein (néphropathie diabétique décrite en 5 stades) et le nerf (atteinte périphérique sensitivo-motrice, et autonome). (7)

I.5.2. Complications macrovasculaires

Elles sont favorisées par l'athérosclérose elle-même en lien avec l'ajout d'autres facteurs de risque cardiovasculaires. Elles sont à l'origine de cardiopathie ischémique et d'artériopathie des membres inférieurs.

Le diabète étant considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière, le développement des molécules antidiabétiques est soumis à l'heure actuelle à la réalisation systématique d'études de sécurité cardiovasculaire. Le but étant de favoriser l'émergence de thérapeutiques apportant une protection cardiovasculaire.

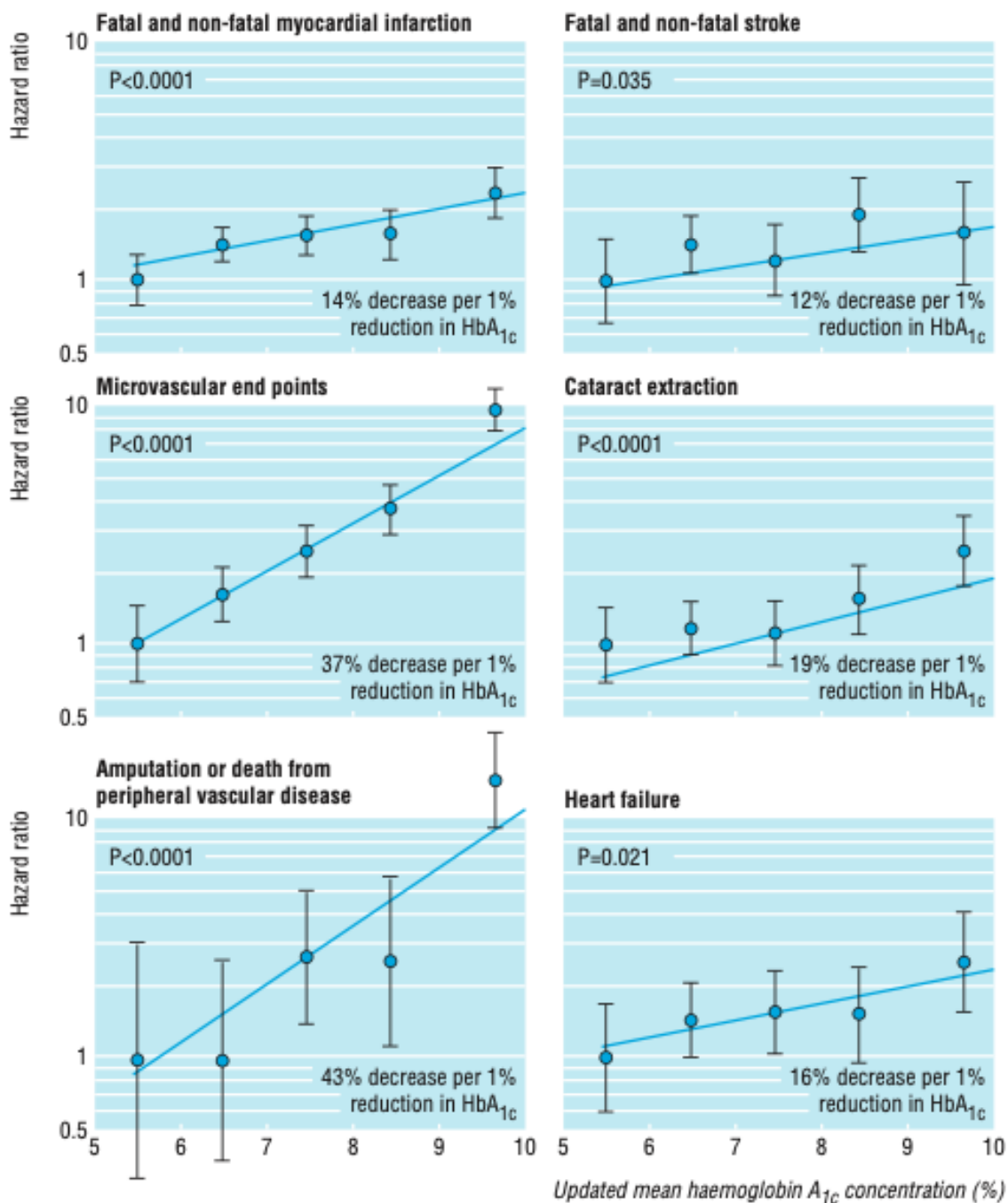


Figure 3 : HbA_{1c} et complications micro et macrovasculaires chez le patient diabétique de type 2, d'après l'étude UKPDS (7)

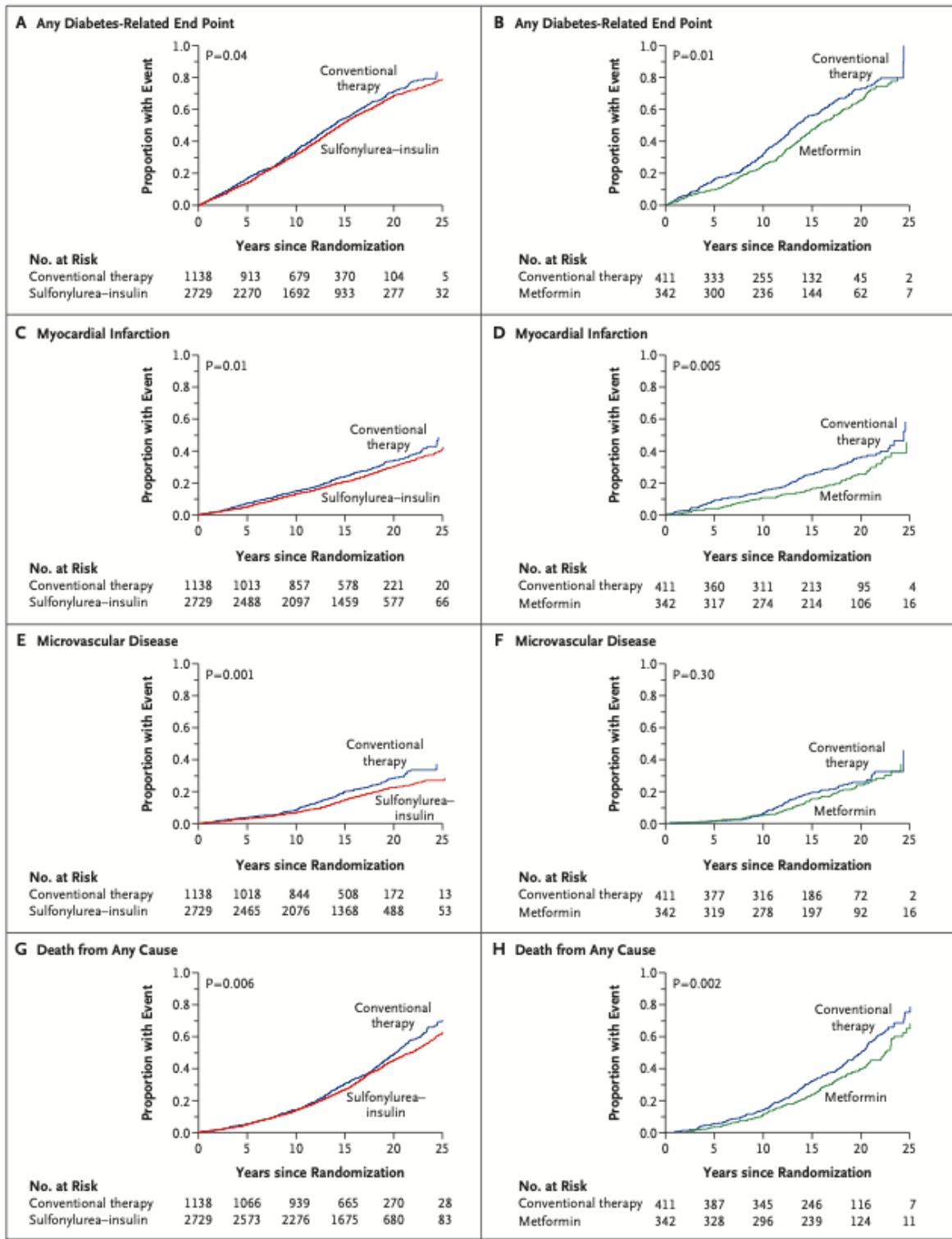


Figure 4 : Évolution du risque de complications en fonction du type de traitement instauré. D'après l'étude d'UKPDS (8).

I.5.3. Autres

Du fait d'une baisse de l'immunité, les patients diabétiques sont également plus sensibles aux infections, celles-ci entraînant un déséquilibre glycémique.

Au total, l'hyperglycémie chronique est à l'origine d'une morbi-mortalité élevée. Un moyen simple de mesurer l'équilibre glycémique est la mesure dans le sang de l'hémoglobine glyquée ou « HbA1c » (correspond à la fixation irréversible du glucose sur l'hémoglobine par un mécanisme non enzymatique). La durée de vie des globules rouges étant d'environ 3 mois, elle permet d'estimer l'équilibre du diabète sur les 3 derniers mois.

Comme dit précédemment les études réalisées s'accordent sur le fait qu'une diminution de l'HbA1c permettait de diminuer ou de retarder l'apparition de ses complications (9–11). L'étude ACCORD a révélé cependant qu'un traitement trop intensif, avec le risque d'hypoglycémie qu'il engendre pouvait entraîner une prise de poids et une mortalité plus importante.

I.6. Hypoglycémie

Complication fréquente du diabète insulinorequérant ou sous certains antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémifiants, glinides), elle traduit un abaissement de la glycémie en dessous du seuil de 0,70 g/L.

Elle s'accompagne de signes adrénergiques, qui peuvent disparaître lors d'hypoglycémies répétées dans le temps, et parfois de signes neuroglucopéniques, lorsque l'hypoglycémie est plus profonde.

L'hypoglycémie sévère est définie par une hypoglycémie ayant nécessité l'intervention d'un tiers.

I.7. Diabète et cancers

Outre les complications « classiques », il est suggéré depuis de nombreuses années, un lien entre survenue de cancer et diabète, et plus particulièrement le diabète de type 2.

Parmi les cancers dont l'incidence est plus importante chez le patient diabétique, on peut mentionner le cancer du pancréas, hépatique, colorectal, mammaire, des voies urinaires ainsi que de l'endomètre.

Les hypothèses physiopathologiques sont nombreuses :

- Y-a-t-il un lien direct entre hyperglycémie et cancer ?
- L'insuline étant une hormone anabolisante, est-ce que l'insulinorésistance et donc l'hyperinsulinémie qui en découle favorise le phénomène de tumorigénèse ?
- Y-a-t-il un rôle joué par les insulines exogènes plus que par l'insuline endogène ?

Les études sur le sujet sont nombreuses et les résultats contradictoires (12). Pour exemple :

- La cohorte de Vicentini et al (13) a évalué l'incidence de plusieurs cancers dans la population générale, chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2, ces derniers séparés entre les patients sous insuline ou sous règles hygiéno-diététiques. Ils ont mis en évidence un surrisque

chez le diabétique de type 2 comparativement à la population générale tout type de cancers confondus, avec notamment un surrisque de 20% chez les patients insulinés. On note l'absence de surrisque démontré chez le diabétique de type 1 mais peut être en rapport avec un manque de puissance devant un faible effectif.

- Certaines études soumettent également l'idée que les biguanides pourraient avoir un effet protecteur sur la survenue des cancers (14).

- La cohorte de Hemkens et al (15) a évalué le risque de survenue de cancers chez des patients diabétiques en fonction du type d'insuline. Il est apparu un risque majoré de cancers dans le groupe insuline glargine qui semblait dose dépendant. En 2009, Home et al (16) rassemble les 31 essais randomisés sur le sujet cancer et insuline glargine, et ne retrouve finalement pas d'association.

Le risque de cancer chez le patient diabétique de type 2 est en partie lié au surpoids/obésité associé du fait de l'insulinorésistance qui en découle. Pour autant est-ce l'insuline elle-même qui intervient dans la carcinogénèse ?

Nous savons que l'insuline en se liant à ses récepteurs active différentes voies métaboliques. Des études menées in vitro ont montré qu'une activation anormale de la voie MAP kinase entraînait une stimulation excessive de la prolifération cellulaire et donc un risque accru de tumorigénèse. In vivo, les constatations ne sont pas aussi simples, d'autant que certaines études (voir ci-dessus) se sont penchées sur le rôle des différents types d'insuline exogène, chacune ayant un potentiel mitogène différent et donc peut être un rôle différent dans le développement de cancers.

Ce qui a été conclu à l'heure actuelle est que l'insulinothérapie aurait un effet bivalent. A doses physiologiques, elle exercerait plutôt une action anti-inflammatoire et anti-oxydante. A doses supra-physiologiques (ce qui peut être le cas chez des patients très insulinorésistants), elle pourrait être pro-athérogène et pro-cancérogène.

Cela permet aussi de conclure que le recours à l'insulinothérapie chez le diabète de type 2 ne doit pas être retardé mais lorsqu'elle est initiée, cela doit s'associer à une prise en charge diététique afin de contrôler les doses administrées.

La présence d'un diabète chez un patient atteint de cancer participe également à modifier le pronostic : on décrit une mortalité par cancer majorée de 30% par rapport à la population générale (17).

I.8. Diabète et hospitalisation

La majorité des études s'accorde à dire que la survenue d'hyperglycémie au cours de l'hospitalisation est facteur de mauvais pronostic (18). Elle survient chez le patient diabétique connu favorisée par des facteurs de décompensation de la maladie. Néanmoins elle est également mise en évidence chez des patients indemnes de tout diabète. On parle alors d'« hyperglycémie induite par le stress ». Elle implique plusieurs phénomènes notamment la sécrétion d'hormones de contre-régulation (cortisol, catécholamines...) ainsi que de cytokines

pro-inflammatoires participant à créer une insulino-résistance avec augmentation de la néoglucogénèse hépatique.

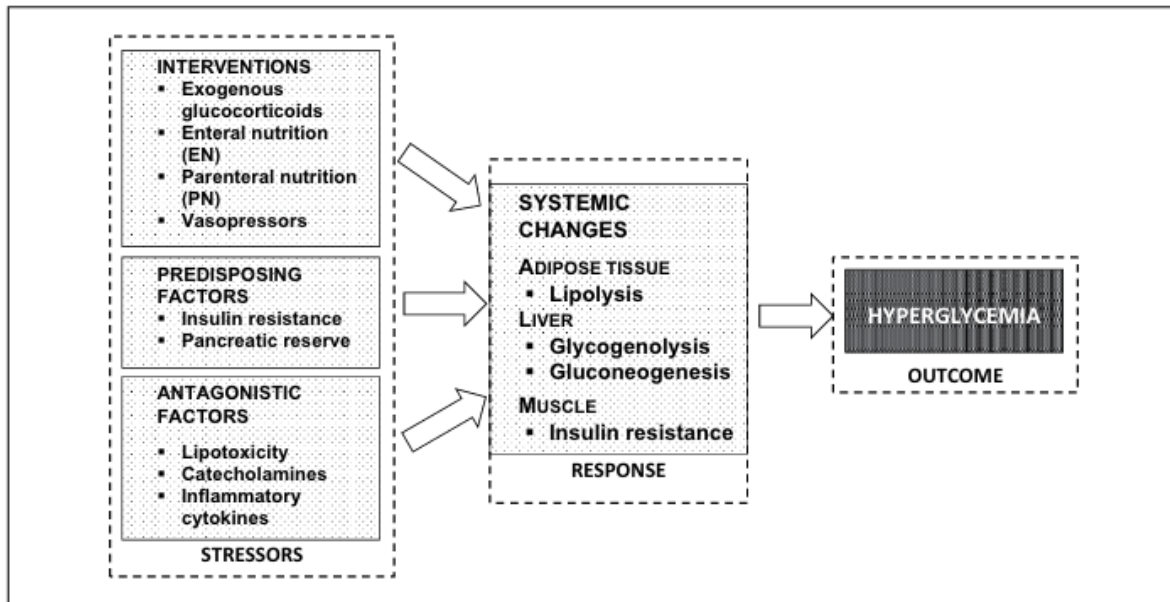


Figure 5 : Mécanismes de l’hyperglycémie induite par le stress, d’après Davidson et al, 2015(19)

Dans ces 2 situations, cet état d’hyperglycémie entraîne une augmentation de la durée de séjour, de la mortalité et la survenue plus fréquente de complications au cours de l’hospitalisation.

La review de Pasquel et al publiée en 2021 (20) fait la synthèse des propositions thérapeutiques chez les patients présentant des hyperglycémies. Alors que l’insulinothérapie semble être la thérapeutique de choix en cas de maladie grave ou d’hospitalisation en soins intensifs, la prise en charge n’est pas consensuelle dans les autres situations sur le passage à l’insuline systématique ou le maintien et/ou mise en route d’antidiabétiques oraux. En revanche, un traitement trop intensif est délétère du fait des hypoglycémies qu’il peut entraîner (21). L’hypoglycémie favoriserait la survenue de complications chez les patients hospitalisés et augmente le coût des soins. Elle n’est pas un facteur de risque direct de décès mais plutôt un marqueur de morbidité (22).

II. La nutrition artificielle

II.1. Indications

La nutrition artificielle intervient comme un élément fondamental des patients dénutris ou à risque de dénutrition dont les apports per os (malgré un enrichissement alimentaire et la prise de compléments nutritionnels oraux) ne suffisent pas pour une stabilisation ou reprise pondérale.

II.2. Dénutrition

La dénutrition concerne environ 5 à 10% de la population en Europe (23). On estime que cela concerne 5% de patients vivants à domicile, 30% en EHPAD et jusqu'à 50% voire plus en milieu hospitalier.

Celle-ci est souvent méconnue, et pourtant elle a de lourdes conséquences socio-économiques car elle augmente la morbi-mortalité. Elle aggrave le pronostic des patients quelle que soit la pathologie initiale, entraîne un retard de cicatrisation des plaies, une plus mauvaise tolérance des médicaments, une altération de l'immunité.

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence conjointe de 2 entités : 1 critère phénotypique + 1 critère étiologique (24,25), c'est-à-dire l'association d'un critère clinique de dénutrition associé à un contexte favorisant. L'importance de la perte pondérale permettra de définir la dénutrition comme « modérée » ou « sévère ».

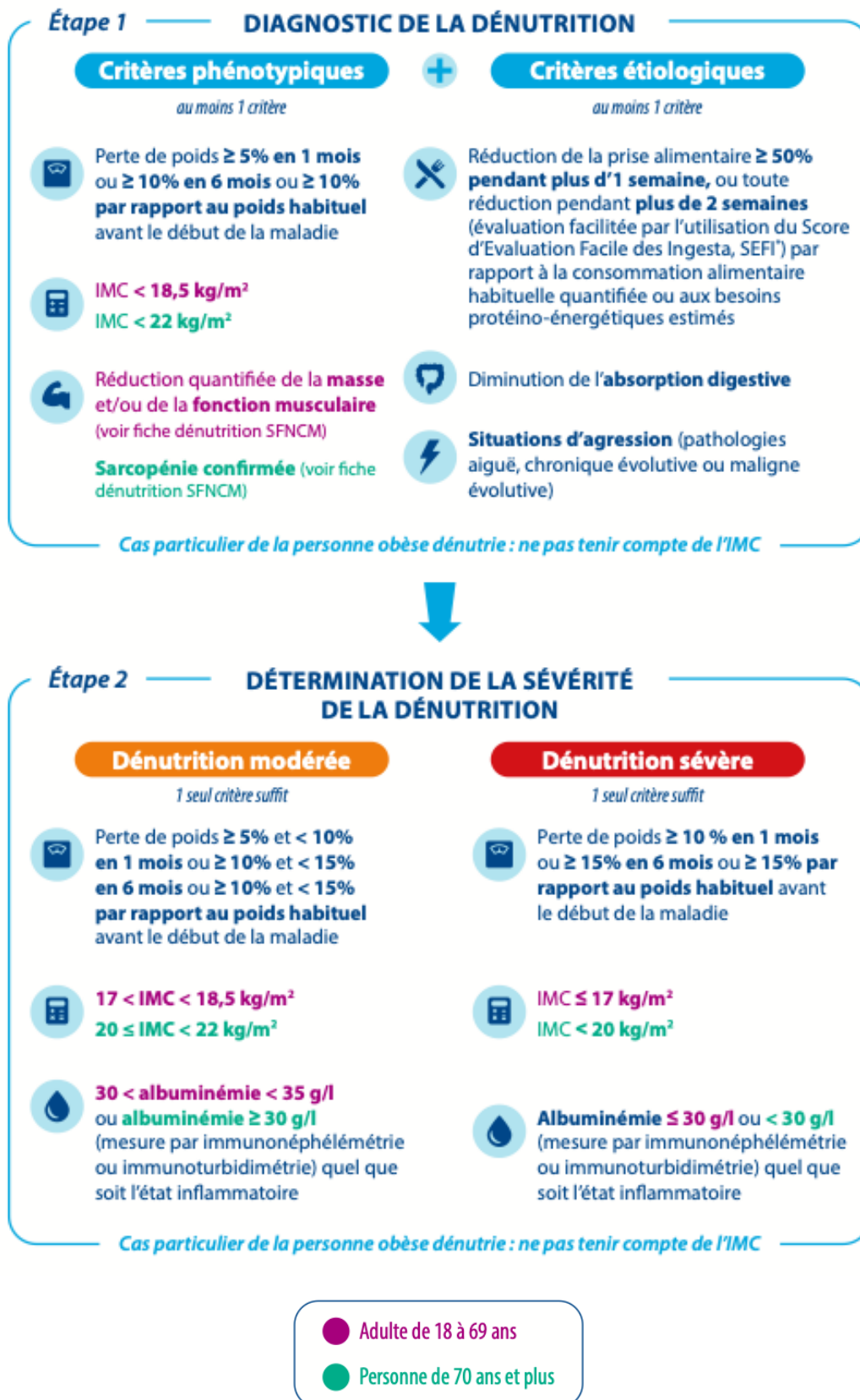


Figure 6 : Diagnostic, prise en charge et surveillance de la dénutrition, d'après les recommandations HAS 2019 et 2021.

La dénutrition survient lorsqu'il existe une inadéquation entre les apports et les besoins alimentaires. Les mécanismes impliqués sont :

- Une **carence d'apport**, d'origine médicale (pathologie aiguë ou chronique à l'origine d'une anorexie) ou non médicale (précarité, manque de ressource).
- Une **augmentation des besoins** : liée à une pathologie à l'origine d'une augmentation de la dépense énergétique.
- Une **augmentation des pertes** : lors de malabsorption digestive (insuffisance intestinale, insuffisance pancréatique exocrine, entéropathie exsudative), syndrome néphrotique, brûlures étendues...

Plusieurs mécanismes peuvent être intriqués. Pour exemple, dans les états cancéreux, on retrouve souvent une carence d'apport qui peut s'expliquer par anorexie secondaire (26), des douleurs, une dépression, des troubles digestifs. On constate également un phénomène d'hypercatabolisme avec augmentation des besoins souvent difficilement couverts par le patient.

II.3. Arbre décisionnel

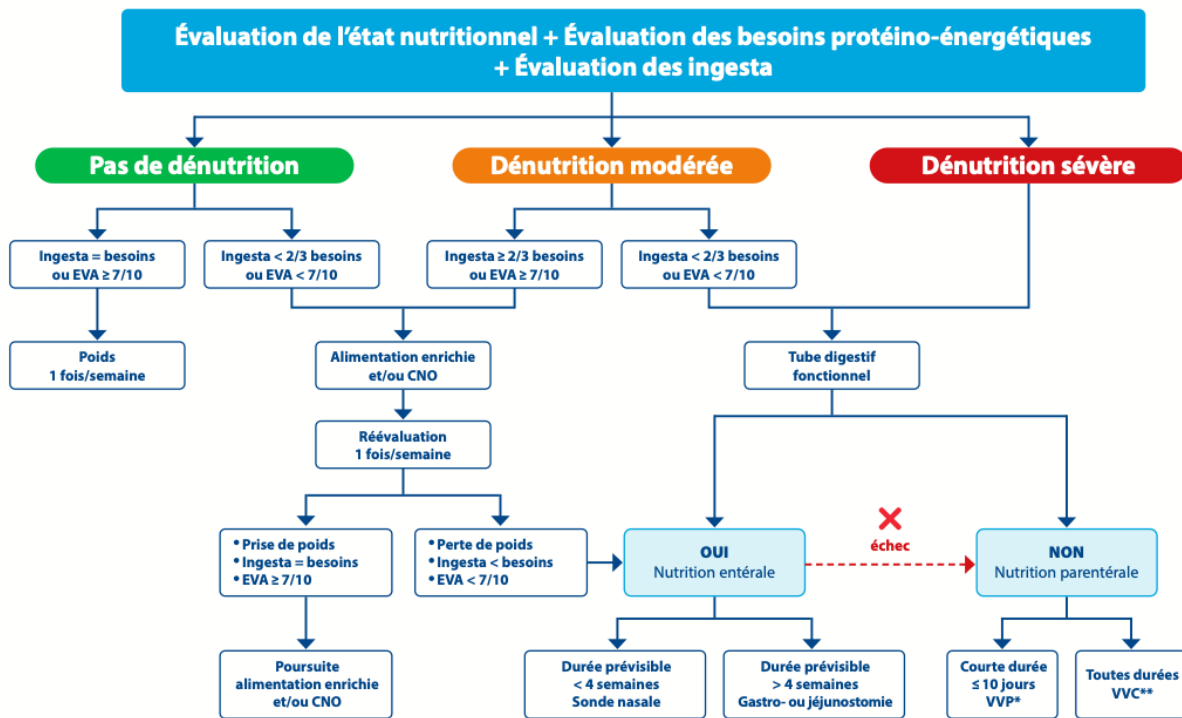
Quelle que soit la pathologie impliquée, il est nécessaire de prendre en charge la dénutrition. Une amélioration du statut nutritionnel participera à améliorer l'état général du patient, à favoriser la tolérance et une meilleure efficacité des traitements.

La SFNCM a proposé un algorithme de prise en charge en fonction de la sévérité de la dénutrition et en fonction de la quantification des apports per os (27) (Figure 7).

Les différentes alternatives (qui peuvent plus ou moins être associées entre elles) sont :

- Une prise en charge diététique avec la mise en place d'un enrichissement alimentaire et de compléments nutritionnels oraux.
- L'instauration d'une nutrition artificielle lorsque la prise en charge diététique est insuffisante ou lorsque la dénutrition est d'emblée sévère.

■ Prise en charge : arbre décisionnel du soin nutritionnel proposé par la SFNCM³



*Permet rarement de couvrir la totalité des besoins énergétiques

**Sauf PICC (peripherally inserted central catheter) : durée d'utilisation limitée à 6 mois

Figure 7 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel proposé par la SFNCM en 2021

Il est habituel de diviser la nutrition artificielle en 2 catégories :

II.4. Nutrition entérale

Il s'agit du type de nutrition artificielle le plus physiologique car utilisant le tube digestif et donc la technique la plus utilisée lorsque celui-ci est fonctionnel (28).

Il existe plusieurs modes d'administration :

- Soit par **sonde**, habituellement positionnée dans l'estomac en passant par l'orifice nasal. Chez les patients atteints de gastroparésie sévère, il est possible par voie endoscopique de glisser la sonde en site duodénal ou jéjunal, permettant de passer au-delà de l'estomac.
- Soit par **stomie** : sonde d'alimentation placée au travers de la paroi abdominale afin de se positionner dans l'estomac ou le jéjunum. Celle-ci peut être mise par voie endoscopique, radiologique ou chirurgicale en fonction des centres.

Les sondes naso-gastriques ou naso-jéjunales sont généralement choisies lorsque l'on estime que l'indication de nutrition artificielle n'excédera pas 1 mois. Au-delà, il est licite de proposer une stomie d'alimentation, souvent plus confortable pour le patient.

Concernant les modalités de passage, on exige aujourd'hui que les produits de nutrition artificielle soient perfusés à l'aide d'une pompe qui permettra de déterminer un débit de

passage adéquat, et que le patient soit en position demi assise et jamais allongé afin d'éviter des RGO avec risque de pneumopathies d'inhalation.

Au choix du patient, elle peut se dérouler le jour ou la nuit, avec ou sans fractionnement et le patient peut bien entendu continuer à s'alimenter per os si cela est possible.

Il existe 2 contre-indications principales :

- Un tube digestif non fonctionnel, par exemple lors d'un syndrome occlusif.
- Un patient non compliant notamment lors de troubles cognitifs pouvant rendre la nutrition dangereuse si non-respect des consignes de sécurité.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs qui pourront être pris en charge en adaptant le produit de nutrition entérale et les modalités de passage de celle-ci, ainsi qu'en mettant en place si besoin des traitements symptomatiques. Les stomies d'alimentation peuvent se compliquer d'abcès de paroi.

La nutrition entérale peut être initiée à l'hôpital et dans certains cas à domicile.

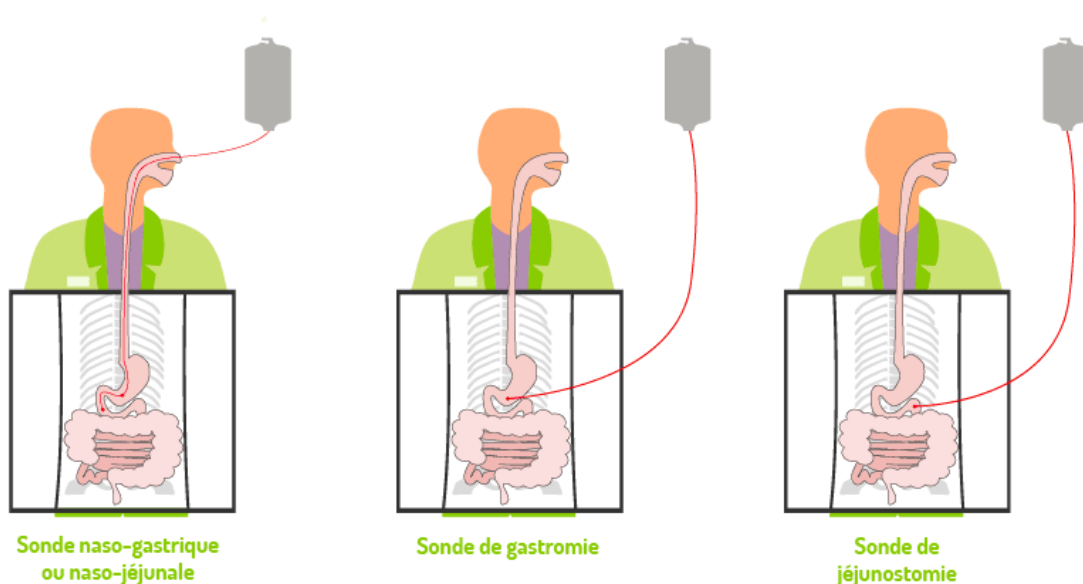


Figure 8 : Types de sondes entérales (source : aub-sante.fr)

II.5. Nutrition parentérale

« Parentérale » c'est-à-dire « autrement que par le tube digestif », la seule autre voie d'abord possible pour alimenter un patient est la voie d'abord veineuse (28). Cette dernière n'est indiquée que lorsque le tube digestif n'est pas fonctionnel (exemple : occlusion, pseudo obstruction intestinale chronique, syndrome du grêle court) ou lorsque la nutrition entérale est mal tolérée. Les indications de nutrition par voie veineuse périphérique sont très limitées, une voie d'abord centrale est préconisée (Picc Line compris).

En dessous d'une durée de 8 à 15 jours, la nutrition parentérale n'est pas indiquée au vu d'un rapport bénéfice risque défavorable.

La nutrition parentérale se débute exclusivement en milieu hospitalier et implique que les branchements et débranchements de la nutrition se fassent en conditions stériles.

Les risques principaux sont la thrombose veineuse, d'où la nécessité de privilégier une voie d'abord centrale, et une infection de la voie favorisée par le non-respect des mesures d'hygiène.

II.6. Syndrome de renutrition inappropriée

La mise en place d'une nutrition artificielle implique une surveillance clinico-biologique à l'instauration devant le risque de syndrome de nutrition inappropriée (SRI).

Le SRI se définit par l'ensemble des manifestations clinico-biologiques survenant lors de la renutrition orale, entérale ou parentérale de patients dénutris, ou ayant subits un jeûne ou restriction alimentaire prolongée (29).

Il associe des troubles hydro-électrolytiques (hypomagnésémie, hypophosphorémie, hypokaliémie), à une surcharge hydrosodée et des défaillances d'organe.

L'évaluation du risque par les critères de NICE à l'initiation de la nutrition est primordiale afin de le prévenir. De manière systématique, sera mise en place une supplémentation en vitamines et oligo-éléments ainsi qu'une normalisation de la kaliémie, phosphorémie et magnésémie avant sa mise en route.

Toutes les pathologies sont concernées, d'où l'importance de l'évaluation nutritionnelle itérative.

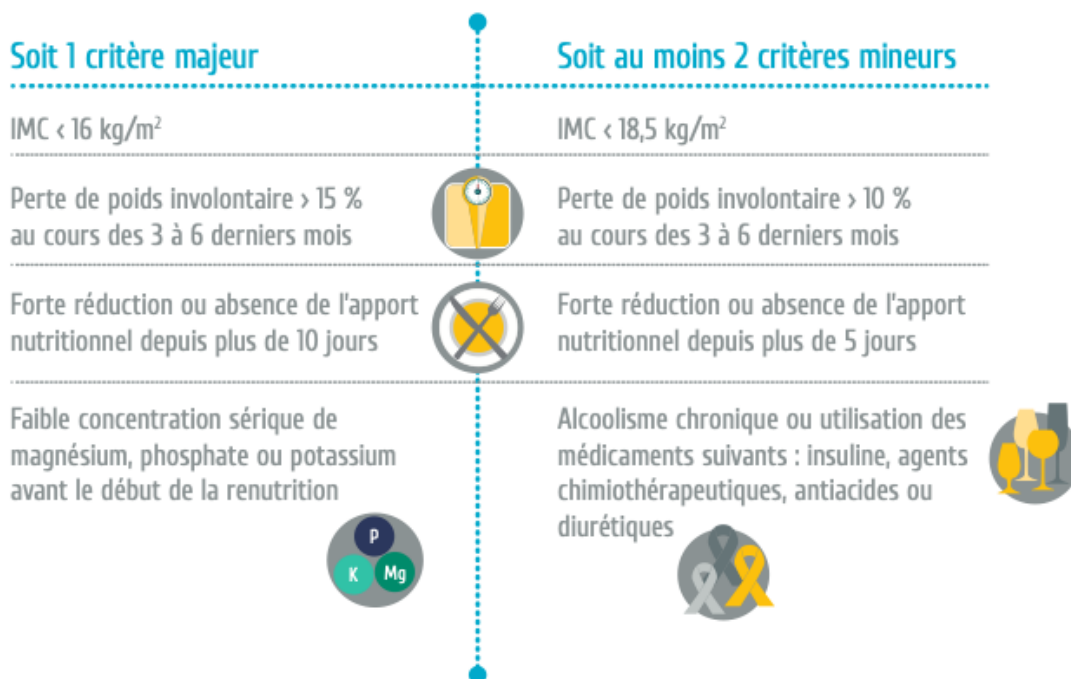


Figure 9 : Critères de NICE permettant d'évaluer le risque de SRI, d'après la SFNCM

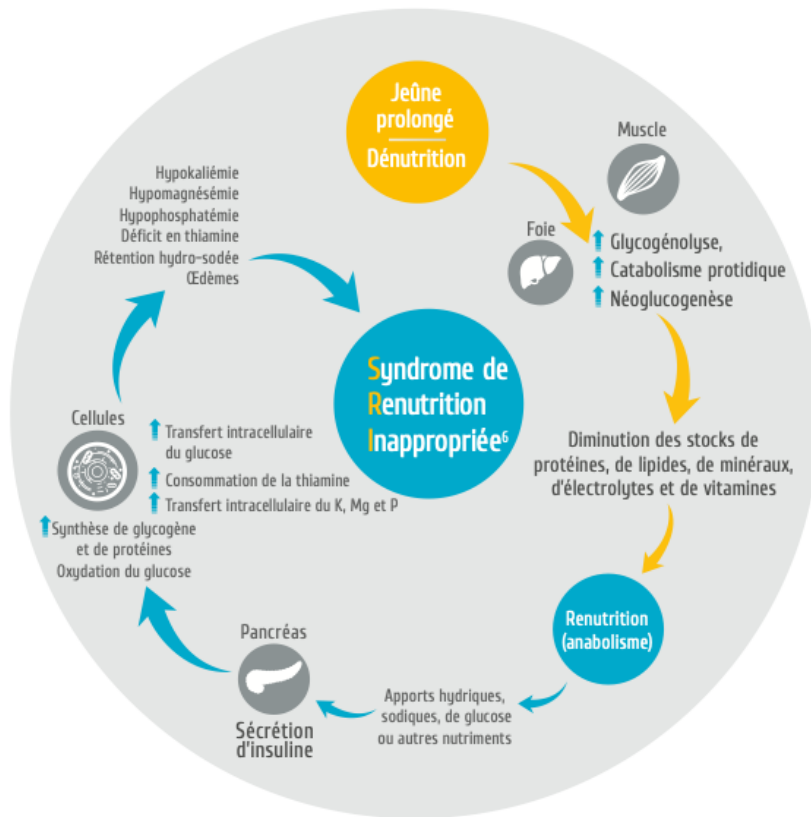


Figure 10 : Syndrome de renutrition inapproprié, selon la SFNCM

III. Glycémies et Nutrition artificielle

III.1. Hyperglycémies

Elles peuvent survenir chez des patients diabétiques ou non.

Dans les études, on estime la survenue d'hyperglycémie chez environ 30% des patients sous nutrition entérale et 50% des patients sous nutrition parentérale rendant donc nécessaire la surveillance glycémique (30,31). Effectivement, l'hyperglycémie est à l'origine d'une augmentation des complications, qu'elles soient cardiaques, infectieuses ou rénales et entraîne une mortalité significativement plus importante (32,33).

TABLE 3. COMPARING OUR STUDY WITH PREVIOUS RELATIVE STUDIES IN LITERATURE

Study	Study design	n	Type of patients	Hyperglycemia cutoff	Hyperglycemia prevalence (%)
Lee et al. ¹¹	Retrospective	88	ICU patients	Mean blood glucose ≥ 140 mg/dL	67
Pleva et al. ⁸	Retrospective	50	non-ICU patients	>200 mg/dL	44
Our study	Retrospective	142	All patients	>180 mg/dL	29.6
Dodds et al. ⁹	Retrospective	2747	All patients	>200 mg/dL	27.7
Llop et al. ⁷	Prospective	119	non-ICU patients	>180 mg/dL	21
Sarkisian et al. ¹⁰	Retrospective	100	non-ICU patients	Mean blood glucose ≥ 180 mg/dL	17

Studies are ordered based on the hyperglycemia prevalence from the highest to the lowest. This study, in *bold* text, is comparable to other studies that included all patients.

Figure 11 : Prévalence de l'hyperglycémie sous nutrition parentérale selon Alchaer et al, 2019.

Comment expliquer l'hyperglycémie sous nutrition artificielle ? Celle-ci est d'origine multifactorielle(30,34). Outre l'hyperglycémie induite par le stress dans le contexte hospitalier (qui explique en partie que celle-ci soit plus importante en soins intensifs qu'en soins courants), on retrouve :

- des facteurs liés au patient : présence d'un diabète, antécédent de pancréatite, médicaments type corticostéroïdes, IMC > 25 .
- des facteurs liés au support nutritionnel : durée de la nutrition, formule utilisée (les glucides habituellement présents sont des maltodextrines à index glycémique haut, c'est-à-dire proche de celui du glucose), débit de passage glucidique (> 4 mg/kg/min sous nutrition parentérale, correspondant à la capacité d'oxydation du glucose), type de nutrition (parentérale $>$ entérale).

III.2. Gestion des glycémies

Plusieurs équipes ont proposé des objectifs glycémiques dans le contexte de nutrition artificielle :

- L'ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) (34) propose en 2013 un intervalle entre 1,40 g/L et 1,80 g/L chez les patients sous support nutritionnel hospitalisés en évitant les objectifs $<1,10$ g/L car difficilement atteignables et avec une augmentation de la mortalité (probablement en lien avec des hypoglycémies plus fréquentes). Le seuil d'hypoglycémie est défini à 0,70 g/L. Elle ne recommande pas l'utilisation de produits nutritionnels dédiés aux diabétiques pour les patients hospitalisés en l'absence d'étude suffisamment solide ayant montré un impact bénéfique. Ces produits permettraient de

diminuer le recours à l'insuline, pour autant, la mise en place de l'insulinothérapie serait associée à un meilleur statut nutritionnel (probablement expliqué par son pouvoir anabolisant).

- En 2016, Quilliot et al (35), évoquait des objectifs post-prandiaux plus stricts < 1,60g/L du fait d'une période prandiale prolongée, ou < 2,00g/L si patient fragile.

- En 2017, un consensus d'expert a été publié dans Nutrition concernant les objectifs glycémiques chez les patients sous nutrition entérale, à savoir entre 1,40g/L et 1,80g/L durant la nutrition et 1,10-1,40g/L en pré prandial en évitant les objectifs stricts (36).

Il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir concernant la prise en charge thérapeutique des hyperglycémies sous support nutritionnel. De multiples schémas d'insulinothérapie ont été proposés : basal bolus classique, l'utilisation d'insuline NPH qui pourrait permettre une meilleure couverture des glycémies lors du passage de la nutrition. Certains proposent même l'ajout d'insuline rapide directement au sein des formules de nutrition afin que celle-ci diffuse en même temps que le passage de la nutrition, seulement nous n'avons actuellement aucune certitude sur sa biodisponibilité.

Comme exemple :

- L'étude de Hsia et al (37), est une étude rétrospective sur 22 patients diabétiques recevant au moins 3 jours de nutrition entérale continue avec 3 protocoles différents d'insulinothérapie : basal/bolus, insuline biphasique 70/30 2xjour et insuline biphasique 70/30 3xjour. L'objectif glycémique était une cible entre 1,40 et 1,80g/L. 69% des glycémies capillaires relevées étaient dans la cible dans le 3^{ème} groupe contre 24% dans le 1^{er} et 22% dans le 2^{ème} faisant penser que le schéma le plus optimal était celui de l'insuline biphasique 3xjour.

- L'étude de Korytkowski et al (38) est un essai randomisé ayant pour critère de jugement principal de comparer l'effet d'une stratégie basal/bolus à une stratégie bolus seul chez des patients définis comme diabétiques au cours d'une nutrition entérale. Les doses d'insuline étaient similaires entre les 2 groupes (27 UI environ, $p = 0,33$). 50 patients ont été inclus. La cible glycémique était 1,00 à 1,80g/L. Les résultats de glycémie capillaire étaient similaires entre les 2 groupes.

La prise en charge la plus optimale semble être la mise en place d'une pompe à insuline en boucle semi fermée, comme le propose l'étude de Boughton et al en 2019 (39). L'essai randomisé a inclus 43 patients présentant des hyperglycémies sous nutrition entérale et parentérale. Les diabétiques de type 1 étaient exclus. Les patients étaient soit randomisés dans le groupe « boucle semi fermée » soit dans le groupe « insulinothérapie en multi-injections » avec un critère de jugement principal représenté par le temps dans la cible (TIR). Alors que le premier groupe présente un TIR à 68,4%, le second n'atteint que 36,4% montrant un avantage considérable de l'insulinothérapie par pompe en système semi fermé. Bien qu'il y ait une tendance à la diminution de la variabilité glycémique, la différence entre les coefficients de variabilité n'est pas significative entre les 2 groupes. En pratique, les systèmes de boucle semi-fermée ne sont actuellement mis en place que dans le contexte de diabète de type 1 ayant au préalable bénéficié d'une pompe à insuline pendant 6 mois.

Le risque de complications secondaires à la survenue d'hyperglycémie étant bien réel, des formules « adaptées » ont été développées afin de prévenir ou d'améliorer le profil glycémique sous support nutritionnel.

Plusieurs éléments ont été suggérés pour améliorer les glycémies :

- l'adjonction de fibres et la modulation des glucides intégrés dans les formules en favorisant des glucides complexes (type amidon amylosique) permettant une digestion plus lente.
- la diminution de la proportion de glucides en augmentant celle des lipides (notamment mono insaturés - MUFA), comme le propose l'étude de Pohl et al (31). Il s'agissait dans cette étude randomisée multicentrique de comparer l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 2 sous formule spécifique de nutrition entérale versus formule standard. La formule spécifique contenait donc moins de glucides, plus de lipides mais également plus de chrome et antioxydants. Bien qu'il n'y ait pas d'étude suffisamment robuste sur le sujet, l'adjonction de chrome et antioxydants pour améliorer l'équilibre du diabète (40).

Les études comparant le profil glycémique entre un support nutritionnel spécial diabétique et un support nutritionnel standard ont tendance à montrer un bénéfice significatif du premier. Cependant la plupart était de courte durée (<24h), parfois sur un seul repas, uniquement en centre hospitalier et donc d'interprétation délicate.

On retrouve 2 études effectuées sur 3 mois relativement anciennes et sans réactualisation à ce jour :

- l'étude de Craig et al, 1998 (41) : il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé en groupe parallèle avec un groupe nutrition entérale standard ou nutrition entérale formule diabétique : les résultats ont montré l'absence de différence significative sur la glycémie veineuse à jeun (même si tendance à l'amélioration) ainsi qu'une diminution significative sur la moyenne des glycémies capillaires. Cependant, le recours à l'insulinothérapie pourrait être évité dans 25 % des cas.
- Elia et al (42) ont conduit une revue de la littérature : ont été incluses notamment des études comparant les formules standards par rapport aux formules spécifiques au diabète avec des suivis allant de 6 jours à 3 mois : au total, les résultats ont montré que l'utilisation à court et à long terme de préparations spécifiques au diabète sous forme de compléments nutritionnels oraux et d'alimentation par sonde est associée à un meilleur contrôle de la glycémie que les préparations standards.

Au total, les produits pour diabétiques permettraient de diminuer significativement le delta glycémique (différence entre la glycémie avant et après ingestion du produit), en moyenne de 0,19 g/L, le pic glycémique de 0,29 g/L, l'aire sous la courbe glycémique de 31 à 45 % ainsi que les besoins en insuline. Cependant le facteur prédominant sur l'équilibre du diabète est le débit de passage de la nutrition plutôt que sa composition (35), notamment en parentérale avec la nécessité de ne pas dépasser la capacité d'oxydation du glucose (> 4mg/kg/min). L'équilibration des glycémies ne doit pas empêcher l'amélioration du statut nutritionnel en diminuant les apports notamment glucosés.

Par ailleurs, l'utilisation des produits dédiés aux diabétiques n'améliorerait pas le profil lipidique.

IV. Variabilité glycémique

Le suivi biologique du diabète repose depuis longtemps sur, d'une part, l'hémoglobine glyquée, témoin de l'équilibre glycémique « chronique » sur les 3 derniers mois, et d'autre part, sur les glycémies capillaires réalisées chaque jour, témoin de l'équilibre à un instant « t ».

Nous avons vu apparaître depuis quelques années, des systèmes de mesure continu du glucose (CGM) permettant d'enregistrer la glycémie en permanence, soit en temps réel (real time continuous glucose monitoring - rtCGM) ou après scan du capteur (intermittent continuous glucose monitoring - iCGM). En France, seuls les patients sous insulinothérapie peuvent bénéficier de ce type de système.



Figure 12 : Les différents dispositifs de MCG disponibles en France. De gauche à droite, le Guardian Sensor, le Dexcom ainsi que le Freestyle libre.

La CGM a révélé les limites de l'HbA1c, celle-ci ne permettant pas de mettre en évidence les fluctuations glycémiques intra et inter-journalières (43), mais également les limites des glycémies capillaires. Ces dernières améliorent certes le contrôle mais n'interviennent que de manière ponctuelle et ne permettent pas d'appréhender le profil glycémique sur l'ensemble du nyctémère.

Il ne faut pas oublier que l'HbA1c est également faussée dans de nombreuses situations (hémoglobinopathie, anémie, insuffisance rénale...) et que même en l'absence de ces conditions, elle peut ne pas refléter de manière fiable l'équilibre glycémique.

En conclusion, alors que l'HbA1c ne traduit que la glycémie moyenne sur les précédents mois, et les glycémies capillaires les fluctuations quotidiennes en fonction de la fréquence de l'autosurveillance, la mesure continue du glucose met en évidence la fluctuation glycémique à chaque minute avec une information concernant la tendance évolutive.

A partir de la mesure continue du glucose, de nouveaux « outils » ont été développés :

- Le « temps passé dans la cible » (Time in Range – TIR entre 0,70 et 1,80g/L) témoin plus précis et fiable de l'équilibre
- Le « temps passé en dessous de la cible » (TBR) (< 0,70 et < 0,54g/L)
- Le « temps passé au-dessus de la cible » (TAR) (entre 1,80 et 2,50g/L et > 2,50g/L)
- La variabilité glycémique (CV < 36%)

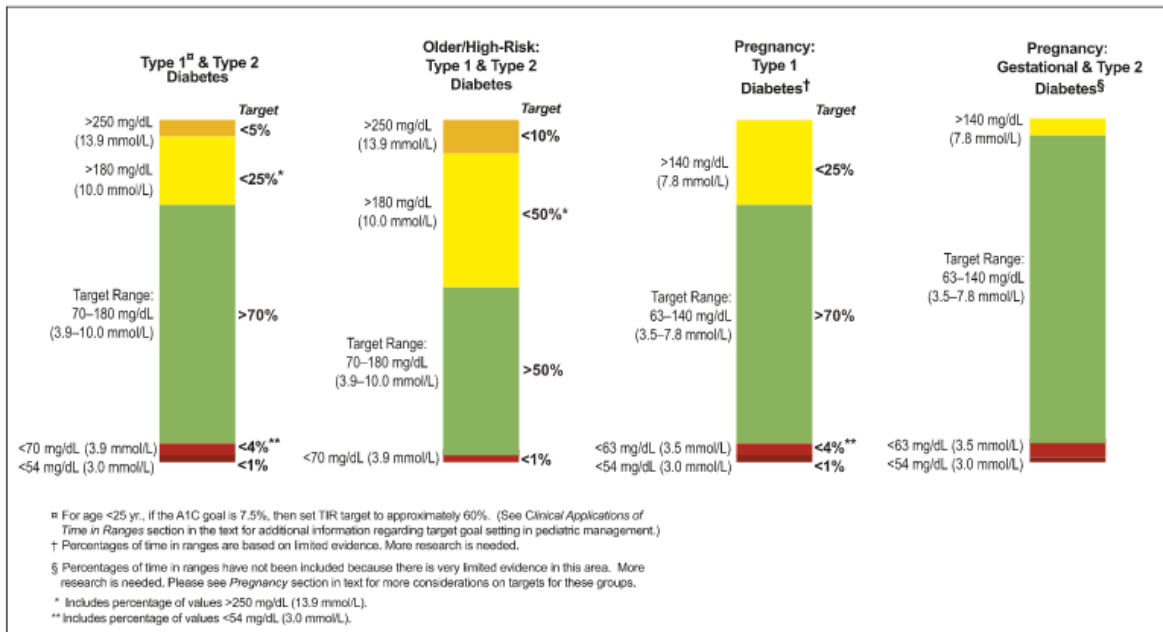


Figure 13 : Objectifs « Temps dans la cible » définis par les consensus internationaux (44,45).

Le concept de variabilité glycémique peut être défini simplement comme le degré de fluctuation de la glycémie d'un patient entre des niveaux élevés (pics) et faibles (nadir) (46). Elle peut se définir de 2 manières : la variabilité glycémique à long terme basée sur la variabilité de l'HbA1c et la variabilité glycémique à court terme, basée sur la variabilité journalière. Elle est devenue un élément majeur dans l'évaluation du contrôle glycémique comme le prouve Monnier et al en l'intégrant au « triumverat » des objectifs de la prise en charge du diabète, associée à la gestion des hypoglycémies et à l'objectif d'HbA1c < 7%.

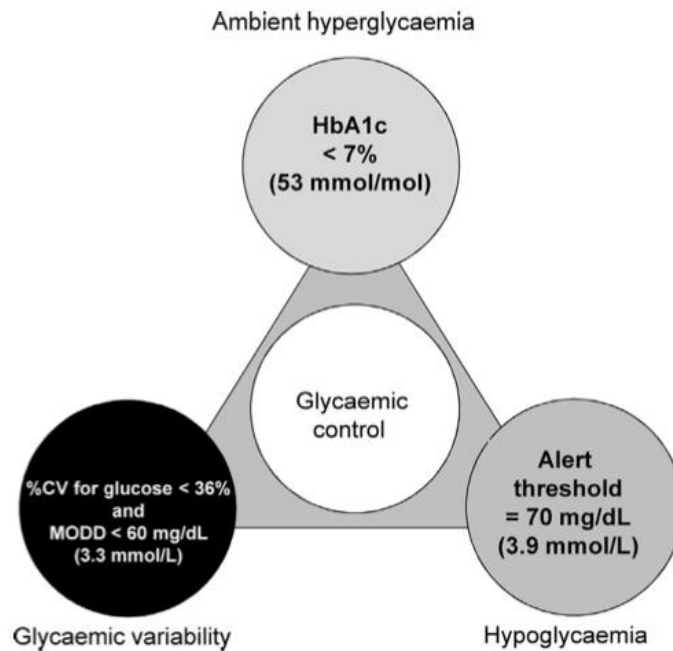


Figure 14 : Le triumvirat du contrôle glycémique par Monnier et al, 2018.

La variabilité glycémique peut être exprimée de plusieurs manières(47,48) :

- L'écart type (SD), traduisant la variation des fluctuations glycémiques autour de la moyenne.
- Le coefficient de variabilité (CV), intégré dans les systèmes de CGM. Il se calcule par le rapport de l'écart type sur la moyenne et reflète donc l'amplitude de variabilité rapportée à la moyenne. Selon Monnier et al 2017 (49) ainsi que Bergenstal et al (50), le coefficient de variabilité représente l'un des marqueurs les plus fiables pour évaluer l'amplitude de la variabilité glycémique, car il est ajusté à la valeur moyenne du glucose ne dépendant donc pas de ce paramètre.

D'autres calculs sont possibles :

- Le MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) : explore la variabilité glycémique sur une journée ou une période donnée.
- Le LBGI (Low Blood Glucose Index) : évalue le risque d'hypoglycémie tandis que le HBGI (High Blood Glucose Index) évalue le risque d'hyperglycémie.
- MODD (Mean of Daily différence) : estime la variabilité glycémique inter-journalière. Il se calcule en réalisant la moyenne des différences absolues entre les valeurs de glycémies réalisées au même moment de la journée à 24h d'intervalle.
- Le CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action) représentant la déviation standard des différences entre l'observation actuelle et l'observation n heures avant.
- ADRR (Average Daily Risk Range ») est un index composite de la variabilité glycémique intra- et inter- journalière.

Metric	Formula	Meaning
SD	$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$	Variation of BG fluctuations around the mean
CV	$\frac{SD}{Mean}$	Magnitude of variability relative to the mean
MAGE	$MAGE = \sum \lambda_i$, if $\lambda > SD$, where λ is each BG increase or decrease (absolute value) exceeding SD	The MAGE exceeding the SD of glucose variation
MAG change	$MAG = \frac{\sum x_i - x_{i+1} }{\Delta T}$	Summed absolute differences between sequential readings divided by the time between the first and last BG measurement (MAG includes a timing component and is not a purely amplitude metric)
LBGI	$LBGI = \frac{\sum r_l(x_i)}{n}$, where $r_l(x_i) = 22.77 \cdot f(x_i)^2$ if $f(x_i) < 0$, and 0 otherwise; $f(x_i) = (\ln(x_i)^{1.084} - 5.381)$ for several BG readings x_1, \dots, x_n	Measure of frequency and extent of hypoglycemia designed to amplify hypoglycemic excursions and ignore hyperglycemia
HBGI	$HBGI = \frac{\sum r_h(x_i)}{n}$, where $r_h(x_i) = 22.77 \cdot f(x_i)^2$ if $f(x_i) > 0$, and 0 otherwise; $f(x_i) = (\ln(x_i)^{1.084} - 5.381)$ for several BG readings x_1, \dots, x_n	Measure of frequency and extent of hyperglycemia designed to scale hyperglycemic excursions and ignore hypoglycemia
ADRR	$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M (LR^j + HR^j)$ where $LR^j = \max(r_l(x_1), \dots, r_l(x_k))$ and $HR^j = \max(r_h(x_1), \dots, r_h(x_k))$ for several BG readings x_1, \dots, x_k taken within day # j , $j = 1, 2, \dots, M$	Average of the maximal daily amplitudes of glucose excursions across several days, designed to be equally sensitive to hypo- and hyperglycemia

SD of the BG rate of change	$SD = \sqrt{\frac{\sum (R_i - \bar{R})^2}{n - 1}}$, where $R_i = \frac{x(i) - x(i-1)}{\Delta t}$ is the BG rate of change at time (i) and \bar{R} is the average BG rate of change	Variation of the speed of BG fluctuation; particularly applicable to BG readings that are equally spaced in time, such as CGM data
MODD	$\sum_{t=t_1}^{t_k} \frac{ x(t) - x(t-24h) }{k}$, where k is the number of available data pairs 24-h apart	Intraday GV computed from all 24-h time intervals where paired readings are available at the beginning and at the end of 24 h
CONGA	$\sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D(t) - \bar{D})^2}{k - 1}}$, where $D(t)$ is the difference between BG at time t and BG taken n hours earlier, and \bar{D} is the average of these differences	MAGE exceeding the SD of GV

In all formulas, x = BG level.

Figure 15 : Les différentes formules utilisées dans le calcul de la variabilité glycémique. (51)

Attention à l'interprétation de la variabilité glycémique car une baisse de la glycémie de x g/L n'a pas le même impact qu'une hausse de x g/L en fonction du niveau de départ, d'où l'émergence de la notion de variation de l'axe de la glycémie basse et de l'axe de la glycémie haute (51) et nécessité de prendre en compte le moment de la fluctuation.

Les études se contredisent sur l'impact de la variabilité glycémique dans la gestion du diabète :

- Concernant les complications microvasculaires : certaines études montrent un lien avec la variabilité à long terme basée sur HbA1c mais pas sur variabilité à court terme (52–55). Néanmoins, l'étude de Pan J et al (56) mettait en évidence une association entre variabilité glycémique (basée sur le CV et le SD sur 3 jours de données glycémiques) et polyneuropathie dans le diabète de type 2.

- Concernant les complications cardiovasculaires : résultats discordants entre les études (50,55,57–59), même si les plus récentes semblent montrer une association entre variabilité glycémique et MACE.

L'Etude de Gerbaud et al (58) a démontré que la variabilité glycémique basée sur le SD était un facteur prédictif indépendant du MACE à moyen terme chez les patients atteints de diabète et de SCA. Il s'agissait d'une étude observationnelle ayant inclus 327 patients atteints de diabète (type 1 et 2) et de SCA. Au total, 89 patients (27,2 %) au cours d'un suivi moyen de 16,9 mois ont présenté un événement du MACE. L'analyse de régression logistique multivariée a montré que la variabilité glycémique > 2,70 mmol/L (SD), était un facteur prédictif indépendant de MACE, OR de 2. 21 (IC 95 % 1,64-2,98 ; p < 0,001).

L'Etude de Waden et al (55) est une étude rétrospective évaluant l'impact de la variabilité de l'HbA1c sur la néphropathie diabétique et la survenue d'évènement cardiovasculaire, menée exclusivement chez des patients diabétiques de type 2. Bien que sur la durée de suivi, la moyenne d'HbA1c était similaire entre les patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire et ceux n'en ayant pas présenté, il y avait une différence significative sur la variabilité d'HbA1c. Les résultats étaient similaires concernant la néphropathie.

L'étude de Su et al (59) publiée en 2013 a montré une augmentation significative du MACE à un an d'un SCA lorsque la variabilité glycémique était élevée. Il s'agissait d'une étude prospective unicentrique. 222 patients ayant présenté un SCA ont été recrutés (diabétiques ou non). La variabilité glycémique était calculée à partir du MAGE grâce aux données glycémiques récupérées à l'aide d'un dispositif de CGM. Le seuil de MAGE était fixé à 3,9mmol/L. Les résultats ont montré un taux de MACE significativement plus élevé dans le groupe variabilité glycémique élevée (24,1%) contre 8,4% dans le groupe variabilité glycémique basse (p = 0,001). Cela restait significatif dans l'analyse multivariée (rapport de risque 2,419 [IC à 95 % 1,273-9,100] ; p = 0,017).

- Corrélation forte par rapport à la survenue des hypoglycémies comme le montre l'étude de Monnier et al (49). En 2017, il publie une étude observationnelle rétrospective à partir de données glycémiques obtenues par CGM sur 3 jours chez des patients diabétiques de type 2 répartis en 3 groupes en fonction de l'intensité du traitement, ainsi qu'un groupe concernant le diabète de type 1. A l'aide des données recueillies, il a été mis en évidence que le CV au seuil de 36% permettait de définir l'importance de la variabilité glycémique intra-journalière avec une corrélation forte aux hypoglycémies et au temps passé en hypoglycémie (TBR).

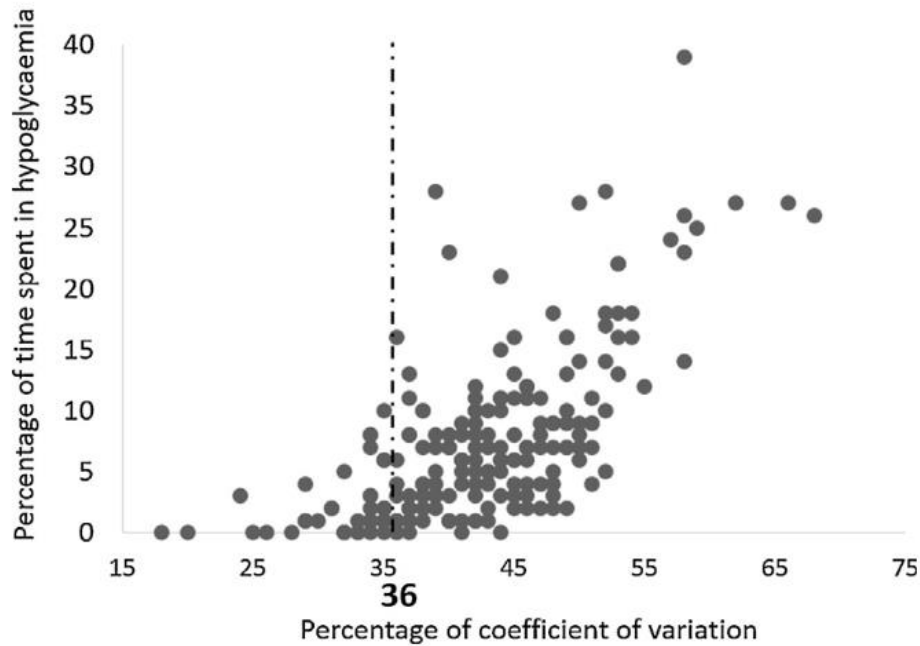


Figure 16 : Temps passé en hypoglycémie (%) en fonction du coefficient de variabilité (cut off à 36%). (60)

- Corrélation avec stress oxydatif chez les diabétiques de type 2. Monnier et al en 2006 (61) se basent sur l'hypothèse que l'activation du stress oxydatif induit par l'hyperglycémie joue un rôle dans le développement des complications du diabète. Ils mènent donc une étude rétrospective sur 21 patients diabétiques de type 2 associés à 21 témoins du même âge. Ils ont souhaité déterminer le rôle respectif de l'hyperglycémie chronique soutenue et des fluctuations aiguës du glucose sur l'activation du stress oxydatif estimée à partir de la mesure de l'excrétion urinaire quotidienne de l'isoprostane F2 8-iso prostaglandine F2 (8-iso PGF2). La variabilité glycémique était estimée à partir du MAGE sur 2 jours de glycémies obtenues par CGM, l'hyperglycémie chronique par l'HbA1c et les concentrations quotidiennes moyennes de glucose. Les résultats montrent que la production de 8-iso PGF2 était plus élevée chez les diabétiques que chez les témoins. De plus, les fluctuations aiguës du glucose étaient fortement corrélées à l'excrétion urinaire de 8-iso PGF2, alors qu'aucune relation n'a été observée lorsque les taux d'excrétion urinaire de 8-iso PGF2 ont été mis en relation avec les marqueurs d'hyperglycémie soutenue.

- Mortalité élevée en soins intensifs en l'absence de tout diabète. La review de Eslami et al (62), publiée en 2010 a inclus 12 études évaluant l'association entre la variabilité glycémique et mortalité chez des patients gravement malades. Bien que l'indicateur de variabilité glycémique le plus utilisé était l'écart-type, 13 indicateurs différents au total ont été utilisés parmi l'ensemble des études. Une association significative a été retrouvée dans chaque étude, cependant les potentiels facteurs de confusion n'ont pas toujours été pris en compte.

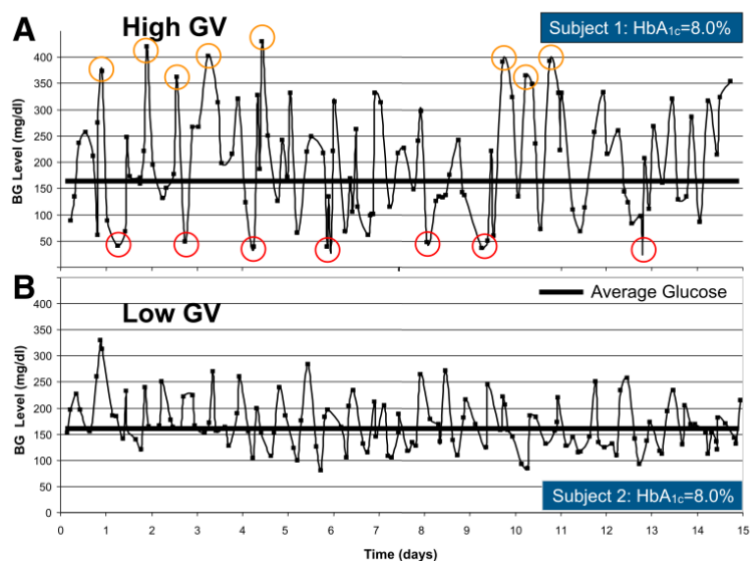


Figure 17 : Représentation des glycémies sur 15 jours chez 2 patients ayant une HbA_{1c} identique avec une variabilité glycémique différente (51).

Avant le terme de variabilité glycémique, on évoquait la notion de « brittle diabetes » (littéralement « diabète fragile ») se traduisant par un diabète avec une forte instabilité glycémique entraînant des hypoglycémies, des hyperglycémies à l'origine d'hospitalisation, de décompensations acido-cétosiques à répétition et une altération de la qualité de vie (63).

Les diabètes instables sont des diabètes insulino-dépendants, diabètes de type 1 dans la majorité des cas mais c'est également le cas dans les diabètes secondaires à une pancréatopathie puisque les lésions des îlots de Langerhans affectent la sécrétion des hormones des cellules β , α et du polypeptide pancréatique ; la combinaison d'un faible taux d'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique contribue à des fluctuations rapides de la glycémie (64).

Parmi les facteurs favorisant l'instabilité glycémique (65–68) on retrouve : une malabsorption, certains médicaments (alcool, antipsychotiques), un défaut d'absorption ou de dégradation de l'insuline, un défaut d'hormones hyperglycémiantes, notamment glucocorticoïdes (insuffisance surrénalienne) et glucagon (pancréatopathie), et surtout un retard de vidange gastrique dû à une neuropathie autonome (gastroparésie). Les facteurs psychosociaux jouent un rôle très important également. Les resucrages excessifs ou les corrections trop importantes des hyperglycémies participent également aux fluctuations glycémiques.

Les systèmes de CGM et surtout l'utilisation des pompes à insuline notamment en système semi-fermé permettent de diminuer la variabilité glycémique.

V. Etude

La gestion du diabète sous nutrition artificielle est complexe avec peu de données publiées sur le sujet. De ce constat découle notre étude. Nous souhaitons recueillir et analyser chez des patients diabétiques (quelle que soit la cause) l'ensemble des données relatives à l'équilibre glycémique, avant et lors de l'instauration d'une nutrition entérale ou parentérale.

V.1. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique.

Nous avons recruté des patients suivis en 2021 par l'unité de Nutrition du CHU de Limoges pour lesquels a été initié un support nutritionnel, entéral ou parentéral.

Les critères d'éligibilité étaient les suivants : âge ≥ 18 ans, patients diabétiques connus au moment du recrutement, ayant bénéficié de l'initiation ou de la réintroduction d'une nutrition artificielle au cours d'une hospitalisation. Les patients étaient inclus quels que soient le type de diabète, la durée d'évolution de celui-ci et son traitement (règles hygiéno-diététiques, antidiabétiques oraux, insulinothérapie).

Nous avons récupéré les données suivantes à partir des dossiers d'hospitalisation des patients :

- Les données anthropométriques qui permettaient d'établir le statut nutritionnel du patient (en utilisant les recommandations HAS 2019 chez l'adulte et 2021 chez le sujet âgé sur la dénutrition) (24,25). Concernant le statut nutritionnel des patients, nous avons réalisé 4 catégories : dénutrition, normal, surpoids, obésité. Nous n'avons pas précisé l'importance de la dénutrition (modérée ou sévère), et lorsque le patient présentait à la fois une dénutrition et un surpoids/obésité, celui-ci n'était pris en compte que dans la catégorie dénutrition.

- L'ensemble des glycémies disponibles avant l'initiation de la nutrition artificielle puis lors la nutrition artificielle lorsque celle-ci était à volume et quantité calorique/glucidique stable. Il s'agissait de glycémies capillaires (ou interstitielles si utilisation du système Freestyle Libre) relevées sur une durée de 1 à 4 jours pour chaque période (avant nutrition, pendant nutrition artificielle).

A noter que pour 10 patients, nous n'avons pas pu récupérer de données glycémiques avant la mise en place du support nutritionnel.

Les glycémies capillaires recueillies ont permis de calculer une moyenne glycémique pour chaque période, de mesurer l'étendue des glycémies, de calculer le coefficient de variabilité (écart-type/moyenne glycémique $\times 100$) et nous avons précisé le nombre d'épisode d'hyperglycémie $> 3,00$ g/L et d'hypoglycémie $< 0,70$ g/L. Le coefficient de variabilité correspond à la moyenne des coefficients de variabilité journaliers d'après les glycémies capillaires disponibles.

- Les informations relatives au type de nutrition employé, le contenu glucidique des formules de nutrition délivrées. Ont été précisés, la période de passage de la nutrition (jour, nuit, continue), la durée de passage (h) et le débit glucidique en g/heure.

- Les traitements liés au diabète ainsi que la présence ou non de médicaments hyperglycémisants (corticoïdes, immunosuppresseurs). Concernant l'insulinothérapie, celle-ci était divisée en mention « aucune », « basale seule », « bolus seul », « schéma basal bolus ».
- Le statut inflammatoire (CRP).

Les informations concernant l'évolution de l'état nutritionnel et la survie des patients ont été obtenues jusqu'au 31/10/2022.

Notre objectif principal était d'étudier l'évolution de la variabilité glycémique après instauration de la nutrition artificielle chez des patients diabétiques. L'objectif secondaire consistait à mettre en évidence les facteurs influençant la variabilité glycémique.

Analyse statistique

Des statistiques descriptives classiques ont été utilisées pour présenter les paramètres de la population d'étude à l'inclusion et après mise en place de la nutrition artificielle. Concernant le critère de jugement principal, après vérification à l'aide d'histogrammes et d'un test de Shapiro-Wilk que la CV pendant la renutrition suivait une loi normale, nous avons utilisé un test de Student apparié afin de comparer l'évolution du coefficient de variabilité glycémique avant et après la mise en place de la nutrition artificielle chez l'ensemble des patients. Nous avons utilisé le même test pour le sous-groupe des patients sous nutrition entérale. En raison des faibles effectifs, nous avons utilisé un test des rangs signés de Wilcoxon pour l'analyse en sous-groupe de ce même critère chez les patients sous nutrition parentérale. Nous avons ensuite comparé les principaux paramètres recueillis lors de cette étude observationnelle entre des sous-groupes définis en fonction du type de nutrition artificielle (entérale ou parentérale) et de la variabilité glycémique après mise en place de l'alimentation entérale (inférieure ou supérieure à 36) à l'aide de tests non paramétriques. Les variables quantitatives ont été comparées avec un test de Mann-Whitey et les variables qualitatives avec un test exact de Fisher. Des régressions logistiques univariées ont été utilisées à la recherche de variables permettant de prédire le risque de présenter une variabilité glycémique supérieure à 27 pendant la nutrition artificielle. Il a également été réalisé une analyse multivariée incluant les variables prédictives du modèle univariée dont le $p < 0.2$. Enfin, des coefficients r de Pearson ont été calculés afin de rechercher d'éventuelles associations entre la variabilité glycémique et d'autres variables recueillies au cours de l'étude. Ce travail étant essentiellement descriptif et exploratoire sur une petite population, nous n'avons pas appliqué de correction du risque alpha à l'analyse des critères secondaires. L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel RStudio (version 1.4.1103, Studio, PBC).

V.2. Résultats

Caractéristiques des patients de l'étude :

Sur la période de janvier à décembre 2021, nous avons inclus 46 patients (Tableau 1). La moyenne d'âge était de 67,5 ans +/- 10,2. 71,7% de l'effectif étaient des hommes. Le diabète de type 2 représentait le type de diabète le plus fréquent (76,1%) devant les diabètes

secondaire (10,9%), cortico-induit (8,7%) et de type 1 (4,3%). La durée moyenne d'évolution du diabète était de 10,7 ans +/- 10,5. 63% des patients présentaient un cancer (dont 13% de cancer du pancréas), et 19,5% une infection en cours. L'IMC moyen avant mise en place du support nutritionnel était de 23,5 +/- 4,9. On comptait 72,5% de patients dénutris et 6% en surpoids ou obèse.

La CRP moyenne était de 68,1 mg/L +/- 60,2 et 47,8mg/L respectivement avant et pendant la nutrition. (Tableau 2)

Au terme de l'année 2022, 63% des patients sont décédés.

Caractéristiques concernant la nutrition artificielle :

76,1% des patients recevaient une nutrition entérale et donc 11% une nutrition parentérale. 67,4% recevaient la nutrition la nuit, et la durée de passage moyenne était de 12,1h +/- 3,3 avec un débit glucidique moyen de 14,1g/h +/- 5,6 (Tableau 1 et 2).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients de l'étude.

Variables (1/2)	Population totale (n = 46)
Age	
Moyenne (SD)	67.5 (10.2)
Médiane [Min, Max]	69.0 [34.0, 85.0]
Sexe	
F	13 (28.3%)
M	33 (71.7%)
Type de diabète	
Affection pancréatique	5 (10.9%)
Cortico-induit	4 (8.7%)
Diabète type 1	2 (4.3%)
Diabète type 2	35 (76.1%)
Ancienneté du diabète (années)	
Moyenne (SD)	10.7 (10.5)
Médiane [Min, Max]	7.50 [0, 52.0]
HbA1c (%)	
Moyenne (SD)	7.47 (1.9)
Médiane [Min, Max]	7.00 [4.9, 14.0]
Pathologie principale	
Autre	5 (10.9%)
Autre cancer	6 (13.0%)
Autre cancer digestif/Pathologie digestive	17 (37.0%)
Cancer du pancréas	6 (13.0%)
Hémopathie	3 (6.5%)
Infection	9 (19.5%)

Variables (2/2)	Population totale (n = 46)
Poids avant nutrition (kg)	
Moyenne (SD)	67.0 (16.6)
Médiane [Min, Max]	65.7 [31.4, 112]
IMC (kg/taillé²)	
Moyenne (SD)	23.5 (4.9)
Médiane [Min, Max]	23.0 [11.5, 34.9]
Variation pondérale (%)	
Moyenne (SD)	-12.0 (9.0)
Médiane [Min, Max]	-12.5 [-31.6, 3.2]
Statut nutritionnel	
Dénutrition	29 (72.5%)
Normal	5 (12.5%)
Surpoids	4 (10%)
Obésité	2 (5%)
Albuminémie (g/L)	
Moyenne (SD)	26.7 (6.8)
Médiane [Min, Max]	25.0 [12.1, 38.8]
Apports oraux avant la nutrition*	
1-49%	23 (50.0%)
50%	4 (8.7%)
51-100%	6 (13.0%)
Aucun	13 (28.3%)
Type de nutrition	
Entérale	35 (76.1)
Parentérale	11 (23.9)
Heure d'alimentation	
Jour	13 (28.3%)
Nuit	31 (67.4%)
Continue	2 (4.3%)
Temps de passage de la nutrition (h)	
Moyenne (SD)	12.1 (3.4)
Médiane [Min, Max]	12.0 [6.0, 24.0]
Durée de séjour (j)	
Moyenne (SD)	43.5 (42.5)
Médiane [Min, Max]	29.5 [1.00, 206]
Décès	
Non	17 (37.0%)
Oui	29 (63.0%)

Abréviations : IMC : Indice de masse corporelle

Traitement antidiabétique :

Avant la mise en place de la nutrition artificielle, 38,9% des patients étaient traités par insulinothérapie basal bolus, et 41,3% avaient au moins un antidiabétique oral dans son traitement. Au cours de la nutrition artificielle, cela concernait 60,9% et 37% des patients respectivement.

La dose totale d'insuline journalière utilisée chez les patients concernés était de 11,1 UI +/- 14 en moyenne avant nutrition et 24 UI +/- 19,9 après nutrition.

25% des patients avaient un traitement favorisant les hyperglycémies (corticoïdes ou immunosuppresseurs) avant la nutrition, 28,3% après la nutrition.

Données glycémiques :

Avant nutrition, la moyenne glycémique était de 1,54 g/L +/- 0,40. 22,2% des patients présentaient au moins 1 épisode d'hyperglycémie > 3,00 g/L et 19,4% un épisode d'hypoglycémie. (Tableau 2)

Tableau 2 : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète avant l'instauration de la nutrition.

Variables	Population totale (n = 46)
Données avant nutrition artificielle	
Antidiabétique oraux	
Non	27 (58.7%)
Oui	19 (41.3%)
Médicaments hyperglycémiants	
Non	27 (75%)
Oui	9 (25%)
CRP avant nutrition artificielle (mg/L)	
Moyenne (SD)	68.1 (60.2)
Médiane [Min, Max]	53.5 [4.0, 239]
Quantité glucose (nutrition + voie périphérique) (g/24h)	
Moyenne (SD)	21.8 (34.1)
Médiane [Min, Max]	0 [0, 125]
Insulinothérapie	
Aucune	12 (33.3%)
Basal bolus	14 (38.9%)
Insuline basale	3 (8.3%)
Insuline rapide	7 (19.4%)
Dose totale d'insuline/24h	
Moyenne (SD)	11.1 (14.0)
Médiane [Min, Max]	9.4 [0, 66.0]
Glycémie minimum	
Moyenne (SD)	1.01 (0.35)
Médiane [Min, Max]	1.02 [0.34, 2.07]
Glycémie maximum	
Moyenne (SD)	2.34 (0.970)
Médiane [Min, Max]	1.94 [1.04, 5.00]
Etendue des glycémies	
Moyenne (SD)	1.33 (1.05)
Médiane [Min, Max]	1.12 [0.14, 4.18]
Moyenne glycémique	
Moyenne (SD)	1.54 (0.40)
Médiane [Min, Max]	1.44 [0.96, 2.53]
Hyperglycémie > 3.00g/L	
Non	28 (77%)
Oui	8 (22.2%)
Hypoglycémie < 0.70g/L	
Non	29 (80.6%)
Oui	7 (19.4%)

Pendant la nutrition, la moyenne glycémique était à 2,02g/L +/- 0,58. 47,8% des patients présentaient au moins 1 épisode d'hyperglycémie > 3,00 g/L et 13% un épisode d'hypoglycémie (Tableau 2 bis).

Tableau 2 bis: Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète lors de l'instauration de la nutrition.

Variables (1/2)	Population totale (n = 46)
Données lors de la nutrition artificielle	
Antidiabétique oraux	
Non	29 (63.0%)
Oui	17 (37.0%)
Médicaments hyperglycémifiants	
Non	33 (71.7%)
Oui	13 (28.3%)
Quantité glucose (nutrition + voie périphérique) g/24h	
Moyenne (SD)	171 (65.0)
Médiane [Min, Max]	162 [43.0, 314]
Insulinothérapie	
Aucune	9 (19.6%)
Basal bolus	28 (60.9%)
Insuline basale	4 (8.7%)
Insuline rapide	5 (10.9%)
Dose totale d'insuline/24h	
Moyenne (SD)	24.0 (19.9)
Médiane [Min, Max]	21.5 [0, 85.2]
Ratio glucidique	
Moyenne (SD)	7.66 (4.93)
Médiane [Min, Max]	6.57 [1.31, 21.3]
Débit glucidique (mg/h)	
Moyenne (SD)	235 (92.8)
Médiane [Min, Max]	252 [51.2, 385]
Glycémie minimum	
Moyenne (SD)	1.05 (0.39)
Médiane [Min, Max]	1.03 [0.40, 2.24]
Glycémie maximum	
Moyenne (SD)	3.17 (1.05)
Médiane [Min, Max]	3.00 [1.36, 5.40]
Étendue des glycémies	
Moyenne (SD)	2.11 (1.10)
Médiane [Min, Max]	1.77 [0.38, 4.42]
Moyenne glycémique	
Moyenne (SD)	2.02 (0.58)
Médiane [Min, Max]	1.84 [1.05, 3.68]

Variables (2/2)	Population totale (n = 46)
Données lors de la nutrition artificielle	
Hyperglycémie > 3.00 g/L	
Non	24 (52.2%)
Oui	22 (47.8%)
Hypoglycémie < 0.70 g/L	
Non	40 (87.0%)
Oui	6 (13.0%)

Les tableaux 3, 3bis et 3ter représentent respectivement les caractéristiques générales des patients ainsi que les données glycémiques en fonction du type de nutrition instaurée.

On constate qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les caractéristiques générales. Pour autant, on remarque que les apports oraux étaient moins importants voire inexistant dans le groupe « nutrition parentérale », ce fait est expliqué par l'indication de nutrition parentérale liée souvent à la dysfonction du tube digestif.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients en fonction du type de nutrition artificielle instauré.

Variable (1/2)	Entérale (n = 35)	Parentérale (n = 11)	p-value
Age			
Moyenne (SD)	68.4 (10.3)	64.8 (9.7)	0.231
Médiane [Min, Max]	70.0 [34.0, 85.0]	65.0 [48.0, 80.0]	
Sexe			
F	10 (28.6%)	3 (27.3%)	1
M	5 (71.4%)	8 (72.7%)	
Type de diabète			
Affection pancréatique	4 (11.4%)	1 (9.1%)	0.894
Cortico-induit	3 (8.6%)	1 (9.1%)	
Diabète type 1	1 (2.9%)	1 (9.1%)	
Diabète type 2	27 (77.1%)	8 (72.7%)	
Ancienneté du diabète (années)			
Moyenne (SD)	9.71 (8.45)	13.5 (14.9)	0.654
Médiane [Min, Max]	6.50 [1.00, 34.0]	10.5 [0, 52.0]	
HbA1c (%)			
Moyenne (SD)	7.59 (2.01)	7.00 (1.36)	0.815
Médiane [Min, Max]	7.00 [5.20, 14.0]	6.95 [4.90, 8.70]	
Pathologie principale			
Autre	4 (11.4%)	1 (9.1%)	0.139
Autre cancer	6 (17.1%)	0 (0%)	
Autre cancer digestif/Pathologie digestive	14 (40.0%)	3 (27.3%)	
Cancer du pancréas	2 (5.7%)	4 (36.4%)	
Hémopathie	2 (5.7%)	1 (9.1%)	
Infection	7 (20%)	2 (18%)	

Variable (2/2)	Entérale (n = 35)	Parentérale (n = 11)	p-value
Poids avant nutrition (kg)			
Moyenne (SD)	67.1 (18.0)	66.8 (11.0)	0.825
Médiane [Min, Max]	65.9 [31.4, 112]	65.6 [46.7, 85.0]	
IMC (kg/taille²)			
Moyenne (SD)	23.5 (5.1)	23.3 (4.4)	0.745
Médiane [Min, Max]	23.0 [11.5, 34.9]	20.9 [19.0, 29.7]	
Variation pondérale (%)			
Moyenne (SD)	-12.7 (9.3)	-9.7 (7.9)	0.379
Médiane [Min, Max]	-13.2 [-31.6, 3.2]	-8.60 [-22.8, 1.5]	
Statut nutritionnel			
Dénutrition	24 (80%)	5 (50%)	0.0646
Normal	3 (10%)	2 (20%)	
Surpoids	1 (3,3%)	3 (30%)	
Obésité	2 (6,6%)	0 (0%)	
Albuminémie (g/L)			
Moyenne (SD)	26.7 (6.8)	27.4 (7.4)	0.69
Médiane [Min, Max]	25.0 [12.1, 38.8]	25.5 [15.2, 39.8]	
Apports oraux avant la nutrition*			
1-49%	21 (60.0%)	2 (18.2%)	0.00163
50%	3 (8.6%)	1 (9.1%)	
51-100%	6 (17.1%)	0 (0%)	
Aucun	5 (14.3%)	8 (72.7%)	
Heure d'alimentation			
Jour	13 (37.1%)	0 (0%)	0.00386
Nuit	22 (62.9%)	9 (81.8%)	
Continue	0 (0%)	2 (18.2%)	
Temps de passage de la nutrition (h)			
Moyenne (SD)	11.3 (2.2)	14.7 (5)	0.0054
Médiane [Min, Max]	12.0 [6.0, 16.0]	14.0 [8.0, 24.0]	
Durée de séjour (j)			
Moyenne (SD)	44.9 (47.3)	39.0 (22.0)	0.528
Médiane [Min, Max]	28.0 [1.0, 206]	32.0 [10.0, 69.0]	
Décès			
Non	14 (40.0%)	3 (27.3%)	0.501
Oui	21 (60.0%)	8 (72.7%)	

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle

Avant la mise en route de la nutrition, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les glycémies avec une moyenne à 1,52g/L +/- 0,43 dans le groupe entéral et

1,76g/L +/- 0,40 (p = 0,145) dans le groupe parentéral. Il en est de même concernant les épisodes d'hypo et d'hyperglycémie.

Tableau 3bis : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète avant l'instauration de la nutrition selon le type de nutrition.

Variables (1/2)	Entérale (n = 35)	Parentérale (n = 11)	P-values
Données glycémiques avant nutrition artificielle			
Antidiabétique oraux			
Non	16 (57.1%)	6 (85.7%)	0.22
Oui	12 (42.8%)	1 (14.2%)	
Médicaments hyperglycémifiants			
Non	22 (78.6%)	5 (62.5%)	0.384
Oui	6 (21.4%)	3 (37.5%)	
CRP avant nutrition artificielle (mg/L)			
Moyenne (SD)	81.5 (62.2)	24.6 (21.1)	0.0083
Médiane [Min, Max]	68.5 [4.0, 239]	15.5 [4.0, 58.0]	
Insulinothérapie			
Aucune	11 (39.2%)	1 (12.5%)	0.0917
Basal bolus	11 (39.2%)	3 (37.5%)	
Insuline basale	3 (10.7%)	0 (0%)	
Insuline rapide	3 (10.7%)	4 (50%)	
Dose totale d'insuline/24h			
Moyenne (SD)	11.9 (15.5)	8.3 (6.4)	0.846
Médiane [Min, Max]	7.9 [0, 66.0]	10.0 [0, 19.0]	
Glycémie minimum			
Moyenne (SD)	0.95 (0.28)	1.21 (0.48)	0.0622
Médiane [Min, Max]	0.89 [0.50, 1.55]	1.17 [0.34, 2.07]	
Glycémie maximum			
Moyenne (SD)	2.27 (0.97)	2.60 (1.00)	0.493
Médiane [Min, Max]	1.91 [1.04, 5.00]	2.70 [1.34, 4.10]	
Etendue des glycémies			
Moyenne (SD)	1.32 (1.03)	1.39 (1.16)	0.924
Médiane [Min, Max]	1.12 [0.18, 4.18]	1.04 [0.14, 3.42]	
Moyenne glycémique			
Moyenne (SD)	1.52 (0.43)	1.76 (0.40)	0.145
Médiane [Min, Max]	1.40 [0.96, 2.54]	1.70 [1.27, 2.36]	
Hyperglycémie > 3.00 g/L			
Non	22 (78.6%)	6 (75%)	1
Oui	6 (21.4%)	2 (25%)	
Hypoglycémie < 0.70 g/L			
Non	22 (78.6%)	7 (87.5%)	1
Oui	6 (21.4%)	1 (12.5%)	

Variables (2/2)	Entérale (n = 35)	Parentérale (n = 11)	P-values
Données glycémiques avant nutrition artificielle			
SD			
Moyenne (SD)	0.31 (0.25)	0.35 (0.25)	0.607
Médiane [Min, Max]	0.3 [0.02, 1.0]	0.31 [0.01, 0.70]	
CV			
Moyenne (SD)	18.9 (12.3)	18.8 (13.4)	0.955
Médiane [Min, Max]	18.7 [1.3, 41.6]	17.5 [0.6, 41.4]	
CV > 36			
< 36	24 (85.7%)	7 (87.5%)	1
> 36	4 (14.3%)	1 (12.5%)	

Abréviations : SD : Déviation standard, CV : coefficient de variabilité

Lors de la nutrition, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans les données glycémiques, si ce n'est l'utilisation des ADO, plus importante dans le groupe nutrition entérale (45,7 vs 9,1%, $p = 0,0356$).

Bien qu'il n'existe pas de différence significative, la moyenne glycémique était plus élevée (1,98g/L +/-0,61 vs 2,13g/L +/-0,53, $p=0,354$) et les épisodes d'hyper (42,9% vs 63,6%, $p=0,307$) et d'hypoglycémie (8,6% vs 27,3%, $p=0,138$) plus nombreux dans le groupe nutrition parentérale. Il en est de même pour le coefficient de variabilité (médiane à 23,5 dans le groupe entéral et 33,9 dans le groupe parentéral, $p=0,175$).

Tableau 3ter : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète lors de l'instauration de la nutrition selon le type de nutrition.

Variables (1/2)	Entérale (n = 35)	Parentérale (n = 11)	P-values
Données lors de la nutrition			
Antidiabétique oraux			
Non	19 (54.3%)	10 (90.9%)	0.0356
Oui	16 (45.7%)	1 (9.1%)	
Médicaments hyperglycémisants			
Non	26 (74.3%)	7 (63.6%)	0.702
Oui	9 (25.7%)	4 (36.4%)	
CRP pendant la nutrition artificielle (mg/L)			
Moyenne (SD)	49.0 (50.6)	43.8 (58.8)	0.45
Médiane [Min, Max]	34.0 [2.0, 217]	18.0 [4.0, 207]	
Quantité glucose (nutrition + voie périphérique) en g/24h			
Moyenne (SD)	166 (59.0)	187 (82.3)	0.235
Médiane [Min, Max]	150 [61.5, 279]	197 [43.0, 314]	
Insulinothérapie			
Aucune	7 (20.0%)	2 (18.2%)	0.693
Basal bolus	21 (60.0%)	7 (63.6%)	
Insuline basale	4 (11.4%)	0 (0%)	
Insuline rapide	3 (8.6%)	2 (18.2%)	

Variables (2/2)	Entérale (n = 35)	Parentérale (n = 11)	P-values
Données lors de la nutrition			
Dose totale d'insuline/24h			
Moyenne (SD)	23.2 (20.7)	26.4 (17.9)	0.43
Médiane [Min, Max]	19.6 [0, 85.2]	23.7 [0, 54.5]	
Ratio glucidique			
Moyenne (SD)	8 (5.4)	6.7 (3.1)	0.83
Médiane [Min, Max]	7.1 [1.3, 21.3]	6.5 [2.6, 13.2]	
Débit glucidique g/h			
Moyenne (SD)	14.6 (5.4)	12.5 (6.2)	0.225
Médiane [Min, Max]	15.3 [3.8, 23.1]	15.0 [3.1, 21.5]	
Glycémie minimum			
Moyenne (SD)	1.07 (0.36)	1.00 (0.50)	0.315
Médiane [Min, Max]	1.03 [0.40, 2.01]	0.87 [0.41, 2.24]	
Glycémie maximum			
Moyenne (SD)	3.07 (1.02)	3.46 (1.14)	0.297
Médiane [Min, Max]	2.90 [1.51, 5.40]	3.46 [1.36, 5.00]	
Etendue des glycémies			
Moyenne (SD)	2.00 (1.05)	2.46 (1.25)	0.236
Médiane [Min, Max]	1.66 [0.38, 4.27]	2.44 [0.49, 4.42]	
Moyenne glycémique			
Moyenne (SD)	1.98 (0.61)	2.13 (0.53)	0.354
Médiane [Min, Max]	1.83 [1.05, 3.68]	2.07 [1.27, 2.80]	
Hyperglycémie > 3.00 g/L			
Non	20 (57.1%)	4 (36.4%)	0.307
Oui	15 (42.9%)	7 (63.6%)	
Hypoglycémie < 0.70 g/L			
Non	32 (91.4%)	8 (72.7%)	0.138
Oui	3 (8.6%)	3 (27.3%)	
SD			
Moyenne (SD)	0.5 (0.3)	0.7 (0.34)	0.172
Médiane [Min, Max]	0.5 [0.1, 1.15]	0.7 [0.2, 1.3]	
CV			
Moyenne (SD)	24.8 (11.1)	30.0 (12.4)	0.175
Médiane [Min, Max]	23.5 [4.9, 55.3]	33.9 [12.5, 46.4]	
Variation CV			
Moyenne (SD)	166 (548)	767 (1790)	0.193
Médiane [Min, Max]	49.1 [-68.3, 2920]	158 [-43.9, 5190]	
Variation CV			
Négative	8 (28.5%)	2 (25%)	1
Positive	20 (71.4%)	6 (75%)	

Abréviations : SD : Déviation standard, CV : coefficient de variabilité

La répartition des variables précédemment évoquées est également décrite selon le coefficient de variabilité sous nutrition artificielle (cut-off 36%) (Tableau 4, 4bis, 4ter).

Seule une caractéristique diffère entre les 2 groupes. Le poids était significativement plus bas dans le groupe CV > 36% (p = 0,0484). On note une tendance similaire concernant l'IMC (24,1 +/- 4,9 dans le groupe CV < 36% et 21,0 +/- 4,4 dans le groupe CV > 36%) bien que cela ne soit pas significatif (p = 0,0726).

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients en fonction du CV (cut-off à 36%).

Variable (1/2)	CV < 36% (n = 38)	CV > 36% (n = 8)	P value
Age			
Moyenne (SD)	67.8 (10.6)	66.4 (8.50)	0.592
Médiane [Min, Max]	70.0 [34.0, 85.0]	65.5 [53.0, 80.0]	
Sexe			
F	10 (26.3%)	3 (37.5%)	0.669
M	28 (73.7%)	5 (62.5%)	
Type de diabète			
Affection pancréatique	3 (7.9%)	2 (25.0%)	0.129
Cortico-induit	3 (7.9%)	1 (12.5%)	
Diabète type 1	1 (2.6%)	1 (12.5%)	
Diabète type 2	31 (81.6%)	4 (50.0%)	
Ancienneté du diabète (années)			
Moyenne (SD)	9.5 (8)	16.1 (17.7)	0.509
Médiane [Min, Max]	7.0 [1.0, 34.0]	15.0 [0, 52.0]	
HbA1c (%)			
Moyenne (SD)	7.2 (1.5)	9.4 (3.2)	0.0871
Médiane [Min, Max]	6.9 [4.9, 11.2]	8.3 [6.8, 14.0]	
Pathologie principale			
Autre	4 (10.5%)	1 (12.5%)	0.21
Autre cancer	5 (13.2%)	1 (12.5%)	
Autre cancer digestif/Pathologie digestive	16 (42.1%)	1 (12.5%)	
Cancer du pancréas	3 (7.9%)	3 (37.5%)	
Hémopathie	3 (7.9%)	0 (0%)	
Infection	7 (18,4%)	2 (25.0%)	
Poids avant nutrition (kg)			
Moyenne (SD)	69.3 (16.4)	57.7 (14.7)	0.0484
Médiane [Min, Max]	67.3 [31.4, 112]	54.9 [40.0, 85.0]	
IMC (kg/taille²)			
Moyenne (SD)	24.1 (4.9)	21.0 (4.41)	0.0726
Médiane [Min, Max]	23.1 [11.5, 34.9]	20.2 [16.0, 28.1]	
Variation pondérale (%)			
Moyenne (SD)	-11.3 (8.7)	-14.9 (10.5)	0.483
Médiane [Min, Max]	-11.8 [-26.9, 3.24]	-14.3 [-31.6, 1.52]	

Variable (2/2)	CV < 36% (n = 38)	CV > 36% (n = 8)	P value
Statut nutritionnel			
Dénutrition	24 (72.7%)	5 (71.4%)	1
Normal	4 (12.1%)	1 (14.3%)	
Surpoids	3 (9%)	1 (14.3%)	
Obésité	2 (6%)	0 (0%)	
Albuminémie (g/L)			
Moyenne (SD)	27.0 (7.2)	26.5 (6.3)	0.754
Médiane [Min, Max]	26.6 [12.1, 39.0]	24.7 [20.1, 39.8]	
Apports oraux avant la nutrition*			
1-49%	21 (55.3%)	2 (25.0%)	0.291
50%	3 (7.9%)	1 (12.5%)	
51-100%	4 (10.5%)	2 (25.0%)	
Aucun	10 (26.3%)	3 (37.5%)	
Type de nutrition			
Entérale	31 (81.6%)	4 (50.0%)	0.0789
Parentérale	7 (18.4%)	4 (50.0%)	
Heure d'alimentation			
Jour	11 (28.9%)	2 (25.0%)	0.463
Nuit	26 (68.4%)	5 (62.5%)	
Continue	1 (2.6%)	1 (12.5%)	
Temps de passage de la nutrition (h)			
Moyenne (SD)	12.1 (2.7)	12.1 (5.7)	0.575
Médiane [Min, Max]	12.0 [6.0, 24.0]	12.0 [6.0, 24.0]	
Durée de séjour (j)			
Moyenne (SD)	38.4 (35.6)	67.5 (64.0)	0.128
Médiane [Min, Max]	27.5 [1.0, 2]	41.0 [22.0, 206]	
Décès			
Non	15 (39.5%)	2 (25.0%)	0.691
Oui	23 (60.5%)	6 (75.0%)	

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle

Avant la nutrition artificielle, nous ne retrouvons pas de différence significative des variables entre les 2 groupes, sauf pour les épisodes d'hypoglycémie, plus nombreux dans le groupe CV > 36%.

Tableau 4bis : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète avant l'instauration de la nutrition selon le CV (cut-off 36%).

Variabiles (1/2)	CV < 36 (n = 38)	CV > 36 (n = 8)	P value
Données glycémiques avant nutrition artificielle			
Antidiabétique oraux			
Non	22 (57.9%)	5 (62.5%)	1
Oui	16 (42.1%)	3 (37.5%)	

Variables (2/2)	CV < 36 (n = 38)	CV > 36 (n = 8)	P value
Données glycémiqes avant nutrition artificielle			
Médicaments hyperglycémiant			
Non	21 (75%)	6 (75.0%)	1
Oui	7 (25%)	2 (25.0%)	
CRP avant nutrition artificielle (mg/L)			
Moyenne (SD)	62.7 (52.6)	86.0 (82.0)	0.48
Médiane [Min, Max]	53.5 [4.0, 179]	55.0 [22.0, 239]	
Insulinothérapie			
Aucune	11 (39.3%)	1 (12.5%)	
Basal bolus	10 (35.7%)	4 (50.0%)	0.26
Insuline basale	3 (10.7)	0 (0%)	
Insuline rapide	4 (14.3)	3 (37.5%)	
Dose totale d'insuline/24h			
Moyenne (SD)	11.1 (15.4)	11.2 (8.2)	0.39
Médiane [Min, Max]	5.8 [0, 66.0]	10.0 [0, 22.3]	
Glycémie minimum			
Moyenne (SD)	1.01 (0.27)	0.1 (0.58)	0.58
Médiane [Min, Max]	1.02 [0.50, 1.55]	0.85 [0.34, 2.07]	
Glycémie maximum			
Moyenne (SD)	2.22 (0.96)	2.76 (0.96)	0.14
Médiane [Min, Max]	1.89 [1.04, 5.00]	2.82 [1.48, 3.96]	
Etendue des glycémies			
Moyenne (SD)	1.21 (0.96)	1.76 (1.28)	0.37
Médiane [Min, Max]	1.00 [0.14, 4.18]	1.29 [0.28, 3.42]	
Moyenne glycémiq			
Moyenne (SD)	1.50 (0.40)	1.71 (0.38)	0.14
Médiane [Min, Max]	1.40 [0.96, 2.53]	1.66 [1.28, 2.37]	
Hyperglycémie > 3.00g/L			
Non	23 (82.1%)	5 (62.5%)	0.34
Oui	5 (17.9%)	3 (37.5%)	
Hypoglycémie < 0.7g/L			
Non	25 (89.3%)	4 (50.0%)	0.030
Oui	3 (10.7%)	4 (50.0%)	
SD			
Moyenne (SD)	0.3 (0.2)	0.4 (0.3)	0.19
Médiane [Min, Max]	0.3 [0.01, 1.0]	0.4 [0.02, 0.7]	
CV			
Moyenne (SD)	17.5 (11.2)	23.8 (15.5)	0.25
Médiane [Min, Max]	16.4 [0.6, 41.0]	23.8 [1.3, 41.6]	

Abréviations : SD : Déviation standard, CV : coefficient de variabilité

Lors de la nutrition artificielle, plusieurs variables diffèrent de manière significative selon le CV. Logiquement, les glycémies minimum et maximum étaient respectivement plus basse et élevées dans le groupe CV > 36%. Il en est de même pour l'étendue des glycémies plus importante dans le groupe CV > 36% et les épisodes d'hypo et hyperglycémie.

Tableau 4ter : Données glycémiques et caractéristiques liées au traitement du diabète lors de l'instauration de la nutrition selon le CV (cut-off 36%).

Variables (1/2)	CV < 36 (n = 38)	CV > 36 (n = 8)	P value
Données lors de la nutrition			
Antidiabétique oraux			
Non	22 (57.9%)	7 (87.5%)	0.23
Oui	16 (42.1%)	1 (12.5%)	
Médicaments hyperglycémifiants			
Non	27 (71.1%)	6 (75.0%)	1
Oui	11 (28.9%)	2 (25.0%)	
CRP pendant la nutrition artificielle (mg/L)			
Moyenne (SD)	42.8 (39.8)	70.6 (90.3)	0.85
Médiane [Min, Max]	31.0 [4.0, 207]	27.5 [2.0, 217]	
Quantité glucose (nutrition + voie périphérique) en g/24h			
Moyenne (SD)	166 (65.3)	194 (62.4)	0.38
Médiane [Min, Max]	157 [43.0, 314]	217 [105, 263]	
Insulinothérapie			
Aucune	9 (23.7%)	0 (0%)	0.45
Basal bolus	22 (57.9%)	6 (75.0%)	
Insuline basale	3 (7.9%)	1 (12.5%)	
Insuline rapide	4 (10.5%)	1 (12.5%)	
Dose totale d'insuline/24h			
Moyenne (SD)	22.4 (20.6)	31.6 (15.6)	0.11
Médiane [Min, Max]	19.6 [0, 85.2]	32.0 [8.0, 54.5]	
Ratio glucidique			
Moyenne (SD)	7.6 (4.9)	8.1 (5.4)	0.81
Médiane [Min, Max]	6.9 [1.3, 21.3]	6.2 [3.2, 19.1]	
Débit glucidique g/h			
Moyenne (SD)	13.5 (5.5)	16.6 (5.6)	0.27
Médiane [Min, Max]	15.1 [3.1, 23.1]	16.9 [8.8, 22.9]	
Glycémie minimum			
Moyenne (SD)	1.15 (0.35)	0.62 (0.24)	<0.001
Médiane [Min, Max]	1.12 [0.60, 2.24]	0.59 [0.40, 1.12]	
Glycémie maximum			
Moyenne (SD)	2.99 (1.02)	4.01 (0.76)	0.0080
Médiane [Min, Max]	2.81 [1.36, 5.40]	3.93 [3.09, 5.00]	

Variables (2/2)	CV < 36 (n = 38)	CV > 36 (n = 8)	P value
Données lors de la nutrition			
Etendue des glycémies			
Moyenne (SD)	1.84 (0.96)	3.39 (0.78)	<0.001
Médiane [Min, Max]	1.60 [0.38, 4.21]	3.38 [2.44, 4.42]	
Moyenne glycémique			
Moyenne (SD)	2.04 (0.62)	1.95 (0.38)	0.81
Médiane [Min, Max]	1.85 [1.05, 3.68]	1.84 [1.59, 2.69]	
Hyperglycémie > 3.00g/L			
Non	24 (63.2%)	0 (0%)	0.0012
Oui	14 (36.8%)	8 (100%)	
Hypoglycémie < 0.70g/L			
Non	37 (97.4%)	3 (37.5%)	<0.001
Oui	1 (2.6%)	5 (62.5%)	
SD			
Moyenne (SD)	0.5 (0.2)	0.9 (0.2)	<0.001
Médiane [Min, Max]	0.4 [0.1, 1.2]	0.8 [0.7, 1.3]	
Variation CV			
Moyenne (SD)	251 (973)	471 (999)	0.18
Médiane [Min, Max]	49.1 [-68.3, 5190]	88.0 [-3.6, 2920]	
Variation CV			
Négative	9 (32.1%)	1 (12.5%)	0.40
Positive	19 (67.9%)	7 (87.5%)	

Abréviations : SD : Déviation standard, CV : coefficient de variabilité

Objectif principal :

La figure 17 représente l'ensemble des données quel que soit le type d'alimentation artificielle mis en place. La CV passe de 18,7% à 27,2% ($p = 0,00055$).

La figure 18 représente la variabilité glycémique calculée sur le CV avant et pendant la nutrition entérale. La CV médiane est à 18,7% avant et 23,2% pendant la nutrition avec une différence statistiquement significative ($p = 0,0091$).

La figure 19 représente la variabilité glycémique calculée sur le CV avant et pendant la nutrition parentérale. La CV médiane est à 17,5% avant et 36,5% pendant la nutrition avec une tendance à la significativité ($p = 0,055$).

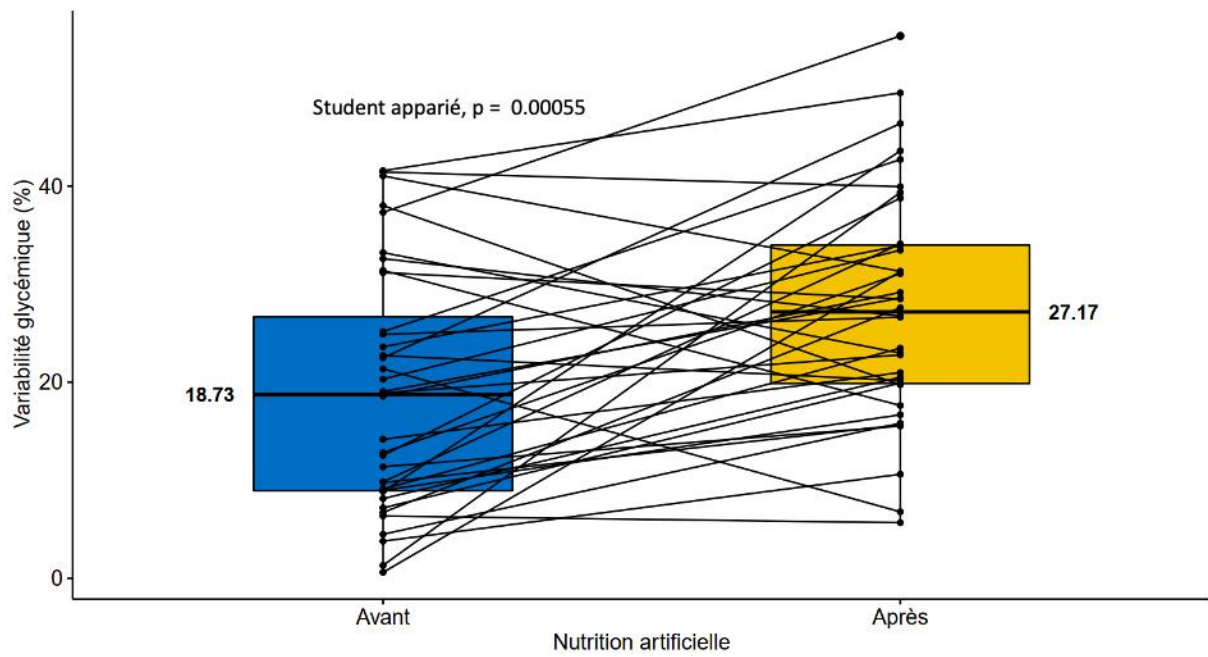


Figure 18 : Variabilité glycémique (CV%) avant et pendant la nutrition (entérale ou parentérale).

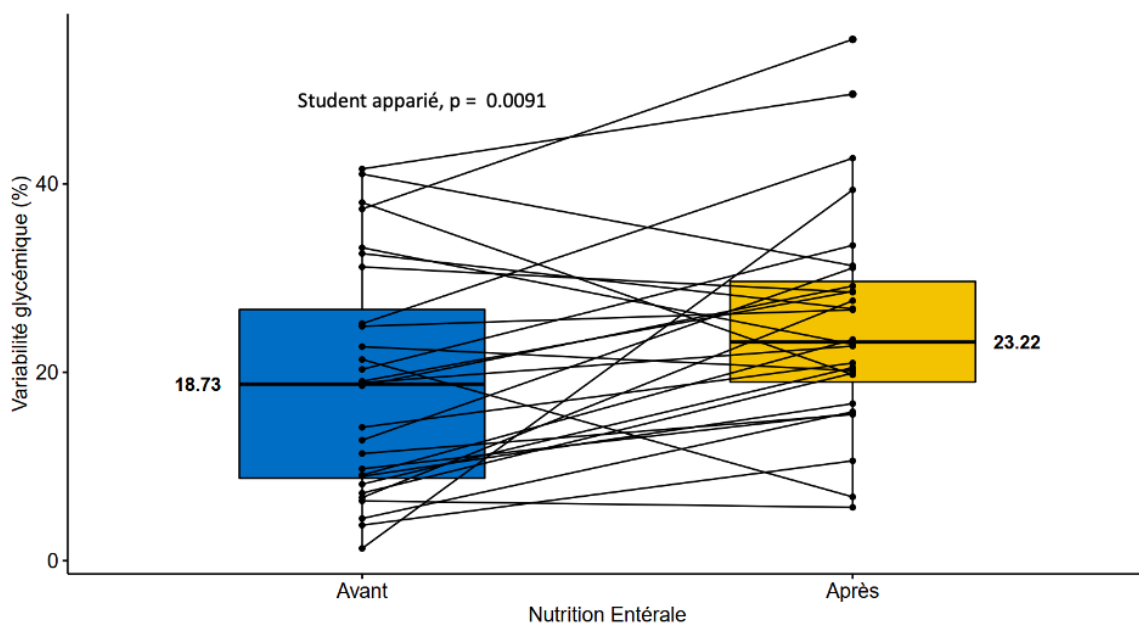


Figure 19 : Variabilité glycémique (CV%) avant et pendant la nutrition entérale.

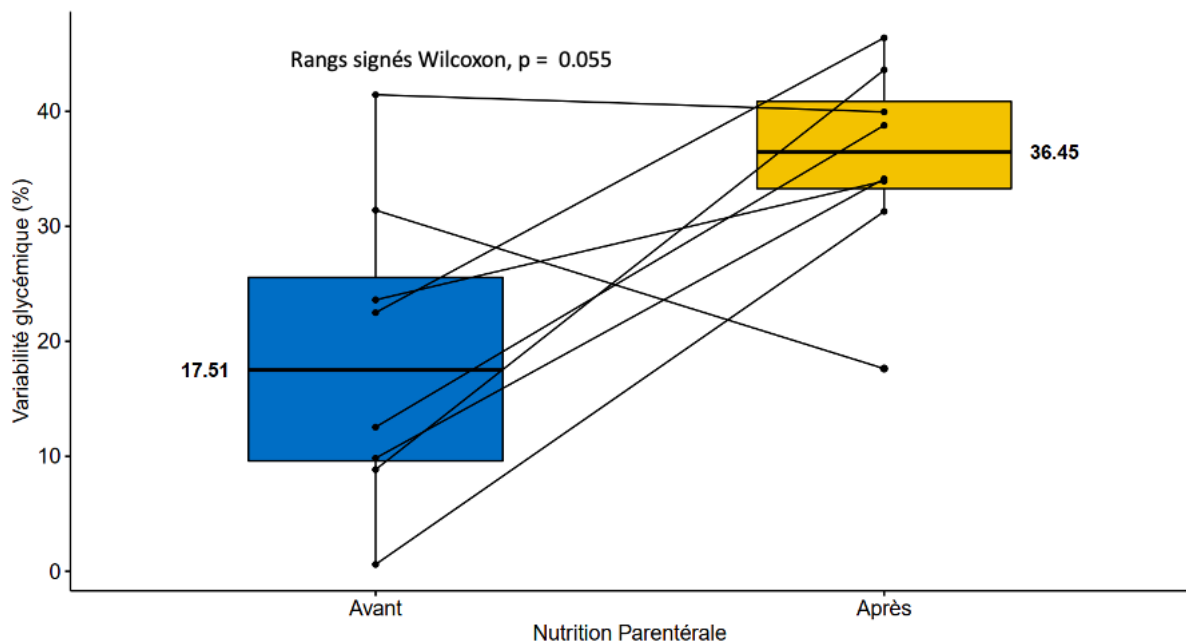


Figure 20 : Variabilité glycémique (CV%) avant et pendant la nutrition parentérale.

Objectifs secondaires :

Au moyen de régressions logistiques univariées, nous avons cherché à déterminer si certaines variables permettaient de prédire le risque de présenter une variabilité glycémique élevée (cut-off de 27) pendant la nutrition. Les résultats sont présentés dans le tableau 5. Aucun des facteurs évalués n'apparaissaient significativement corrélés.

De plus, nous avons également réalisé un modèle multivarié en intégrant l'âge, l'ancienneté du diabète, la présence d'ADO avant la renutrition, l'albuminémie avant la renutrition, et la dose d'insuline avant et pendant la mise en route de la nutrition artificielle. Dans ce modèle, il était retrouvé un OR à 0.99 (IC 95% 0.98-0.99, $p = 0.048$) concernant la variable quantitative « nombre d'unités d'insuline pendant la renutrition ».

Ce seuil (27) a été choisi car il s'agit de la médiane de CV mise en évidence dans notre étude sous nutrition artificielle (entérale et parentérale).

Tableau 5 : Résultats des régressions logistiques univariées et multivariées du risque de présenter une variabilité glycémique supérieure à 27% pendant la nutrition artificielle.

Variables	Univarié			Multivarié		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age	1.05	0.97-1.14	0.15	0.99	0.97-1.01	0.19
Homme	1.30	0.31-5.39	0.71			
Ancienneté du diabète	0.92	0.82-1.03	0.16	0.99	0.97-1.00	0.39
ADO avant renutrition	2.60	0.65-10.38	0.17	0.94	0.63-1.40	0.16
Nutrition entérale	0.52	0.10-2.60	0.42			
HbA1c avant renutrition	0.82	0.51-1.32	0.43			
IMC avec renutrition	0.98	0.85-1.13	0.85			
Albuminémie avant renutrition	1.12	0.98-1.27	0.073	1.02	0.99-1.05	0.15
CRP avant renutrition	1.00	0.99-1.01	0.68			
Insuline totale avant renutrition	0.93	0.86-1.00	0.063	0.99	0.97-1.01	0.21
Insuline totale pendant renutrition	0.96	0.92-1.00	0.058	0.99	0.98-0.99	0.048

De plus,

Concernant les coefficients de corrélation réalisés (Figure 21 et 22) :

- Plus l'IMC avant renutrition était bas, plus la variabilité glycémique pendant la nutrition était élevée (résultat non significatif, $p = 0,052$).
- Plus l'albuminémie avant renutrition était basse, plus la variabilité glycémique pendant la nutrition était élevée.
- Plus l'HbA1c avant renutrition était basse, plus la variabilité glycémique pendant la nutrition était basse.
- Il n'existe pas de corrélation entre l'albuminémie et la fréquence de survenue d'hypoglycémie au cours de la nutrition artificielle.

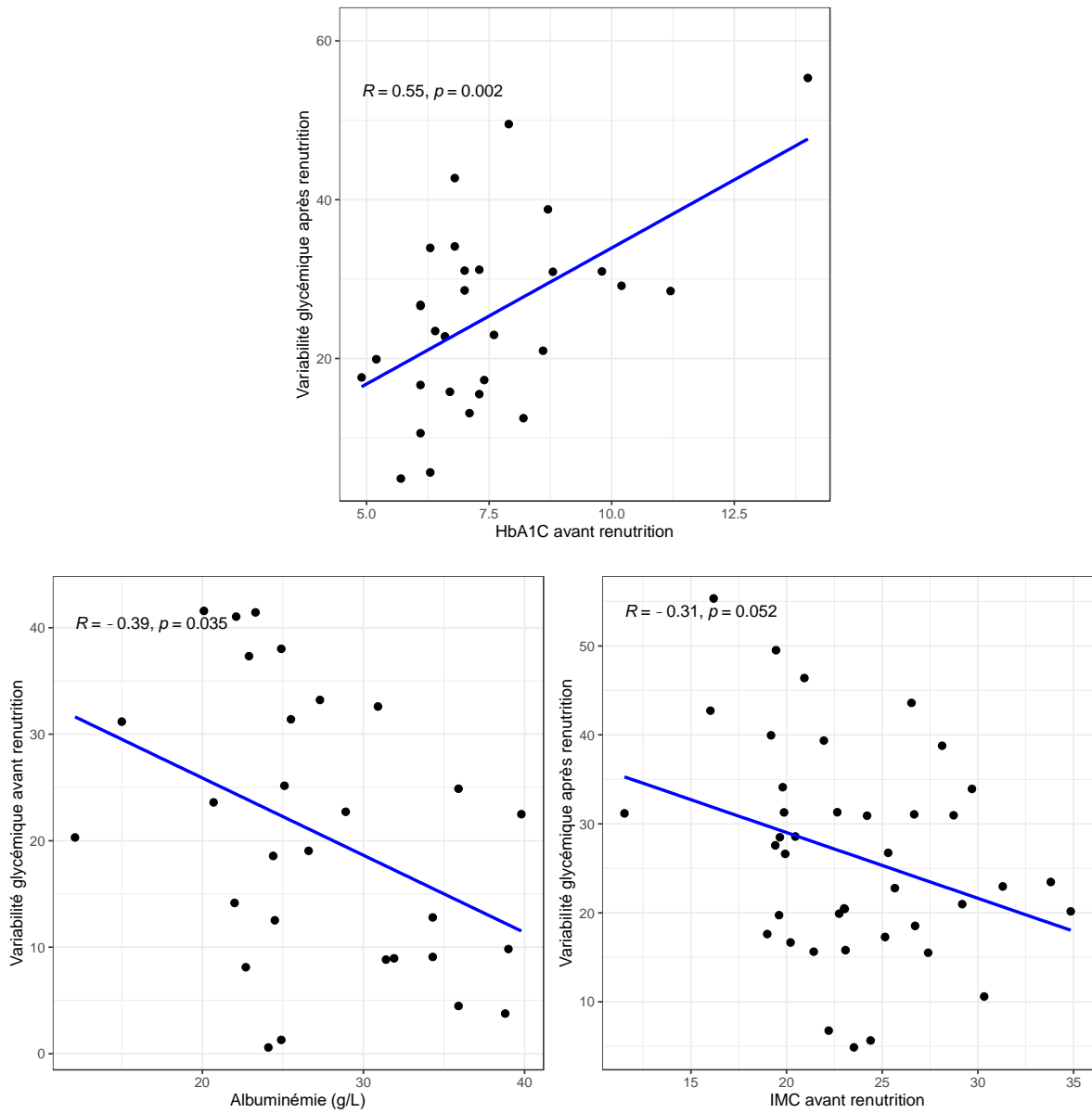


Figure 21 : Coefficient de corrélation entre différentes variables recueillies au cours de l'étude.

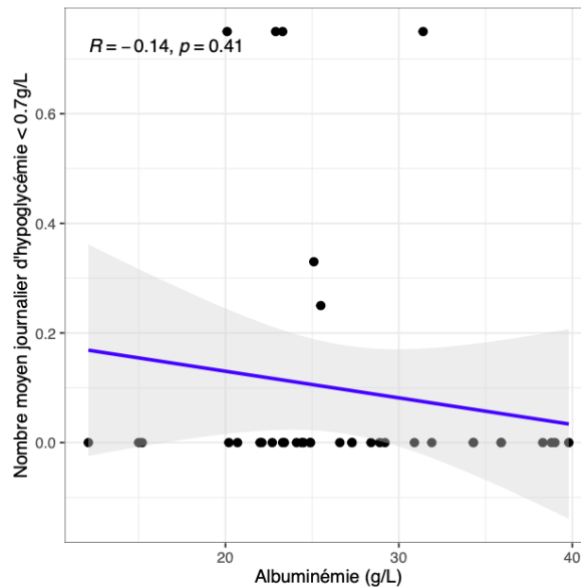


Figure 22 : corrélation entre l'albuminémie et la fréquence de survenue d'hypoglycémie au cours de la nutrition artificielle.

V.3. Discussion :

Cette étude rétrospective sur 46 patients diabétiques décrit l'évolution de la variabilité glycémique au décours de l'introduction d'une alimentation artificielle.

Il nous a été permis de démontrer une augmentation de la variabilité glycémique (basée sur le calcul du coefficient de variabilité) après introduction de la nutrition artificielle. Ceci était également le cas dans le sous-groupe des patients sous nutrition entérale. La même tendance a été constatée dans le sous-groupe des patients sous nutrition parentérale mais n'était pas statistiquement significative, probablement en raison d'un plus faible effectif et de l'utilisation d'un test non paramétrique.

Nous n'avons pas identifié dans la littérature d'étude analysant stricto sensu l'évolution de la variabilité glycémique lors de l'instauration d'une nutrition artificielle. Néanmoins, nous retrouvons des études intégrant la notion de variabilité glycémique dans l'évaluation de différents schémas insuliniques sous nutrition artificielle que nous détaillerons pour certaines ci-dessous.

La population de notre étude se composait de patients diabétiques dont une majorité de diabète de type 2, d'âge moyen de 67 ans. Sur le plan pondéral, l'IMC moyen était à 23,5 soit en zone normale, cependant 75% des patients étaient considérés dénutris selon les critères HAS. Dans la littérature, les études sur le thème « nutrition artificielle » et « diabète » ne mentionnaient pas le statut nutritionnel des patients inclus. Seuls le poids ou l'IMC étaient retracés. Dans l'étude de Li et FFI et al. (69), essai randomisé évaluant un traitement par pompe à insuline vs insuline glargine sous cutanée chez des patients diabétiques de type 2 sous nutrition parentérale, l'âge de la population était similaire ainsi que l'IMC. L'HbA1c de départ était de 7,7% à 8,2% selon le groupe de randomisation soit proche de notre étude (7,47%). Notre étude se distingue également par la proportion de patients atteints de cancer

(près de 80%). Par exemple, dans l'étude de Fatati et al(70), qui évaluait l'insuline degludec chez des patients présentant des hyperglycémies sous nutrition artificielle, la population avait une moyenne d'âge similaire, la moitié était diabétique de type 2, l'autre moitié non diabétique et seuls 30% souffraient d'un cancer.

D'après les résultats de notre étude, nous pouvons constater que l'instauration d'une nutrition artificielle (entérale et parentérale) induit une augmentation du coefficient de variabilité (18,7% avant et 23,2% pendant dans le groupe entéral et 17,5% avant et 36,5% pendant dans le groupe parentéral). Bien que non significatif, il semble donc que cette variation positive soit plus conséquente lors d'une nutrition parentérale.

Même si aucune étude similaire ne peut corroborer nos résultats, nous pouvons néanmoins mettre en évidence que les données de la littérature sont concordantes concernant les résultats glycémiques entre les 2 moyens nutritionnels. La survenue d'hyperglycémie est plus fréquente sous nutrition parentérale, de même pour la variabilité glycémique.

Dans l'étude de Pleva et al. (30), 44% des patients présentaient des hyperglycémies (seuil >2,00g/L) sous nutrition parentérale. Dans celle de Pancorbo-Hidalgo et al. (71), on retrouve 34,5% d'hyperglycémies sous nutrition entérale. Ces données correspondent à celles mentionnées dans la revue de Drincic et al. (72) qui précise que plus de 50% des patients sous nutrition parentérale présentent des hyperglycémies, et plus de 30% sous nutrition entérale.

On peut remarquer que 10 patients ont paradoxalement eu une baisse du CV après l'instauration de la nutrition artificielle. Il s'agissait de 9 patients sous nutrition entérale et 1 sous nutrition parentérale. Il faut noter que pour 7 d'entre eux, la moyenne glycémique avant la nutrition était < 1,80g/L donc des patients relativement bien équilibrés avant l'instauration du support nutritionnel. On ne retrouve pas d'autre facteur commun à ces 10 patients qui pourrait différer avec le reste de notre population d'étude et rendant compte de ce résultat.

Notre faible effectif ne permet pas de faire ressortir des facteurs pouvant participer à faire varier négativement ou positivement la variabilité glycémique. Il serait intéressant de pouvoir étudier notamment l'impact du statut nutritionnel, du type de diabète, de l'âge. Il se peut également que la variabilité glycémique soit d'origine multifactorielle pouvant également expliquer l'absence de résultat significatif dans notre étude. Notre analyse multivariée reste d'interprétation délicate au vu du faible effectif et des conditions d'application normalement nécessaires lors de la réalisation de ce type d'analyse. Pour autant, celle-ci semble mettre en évidence une tendance à ce que des doses d'insuline plus importantes au cours de la nutrition participeraient à diminuer le risque de présenter un CV élevé. Il serait bien entendu nécessaire de confirmer cet élément sur des cohortes prospectives comportant un nombre bien plus important de patients.

Concernant le statut nutritionnel, notre étude a ainsi montré l'absence de différence significative du coefficient de variabilité en fonction du statut nutritionnel ou de l'albuminémie. Toutefois un poids plus bas avant nutrition artificielle était associé à un coefficient de variabilité plus élevé. Nous ne disposons pas d'étude dans la littérature ayant analysé une potentielle association entre dénutrition, hypoalbuminémie et coefficient de variabilité. Notre étude ne

montre pas de corrélation entre la fréquence de survenue d'hypoglycémie et hypoalbuminémie au cours de la nutrition artificielle (Figure 22).

L'action de certaines insulines basales (démir, dégludec) est en lien avec leur capacité de fixation à l'albumine. Elles se combinent à celle-ci pour atteindre le tissu cible, s'en séparent puis se lient au récepteur de l'insuline pour exercer une action hypoglycémique. Qu'en est-il pour les patients hypoalbuminémiques, notamment en cas de dénutrition ? Selon l'étude de Kawaguchi et al. (73), l'utilisation de ce type d'insuline en cas d'hypoalbuminémie entraîne un risque d'hypoglycémie plus important.

Nous n'avons pas précisé dans nos données la composition des formules de nutrition notamment sur la part protidique et le type d'acide gras tandis que nous retrouvons dans la littérature de nombreuses études essayant d'établir l'impact des formulations « spécifiques » pour diabétique.

Pour exemple :

- La méta-analyse de Eckert et al. (78) avait pour objectif d'évaluer le contrôle glycémique de patients sous nutrition entérale sous formule « spécifique contrôle glycémique » comparativement à des formules standards. Dix études ont été randomisées dont 6 ont spécifiquement évalué la variabilité glycémique (4 utilisaient le coefficient de variabilité). La durée des études allait de 24 heures à 28 jours. 0 à 51,5% des patients étaient diabétiques selon les études. Au total, les résultats mettaient en évidence une diminution significative de la glycémie moyenne, du coefficient de variabilité ainsi que de la dose totale d'insuline quotidienne.

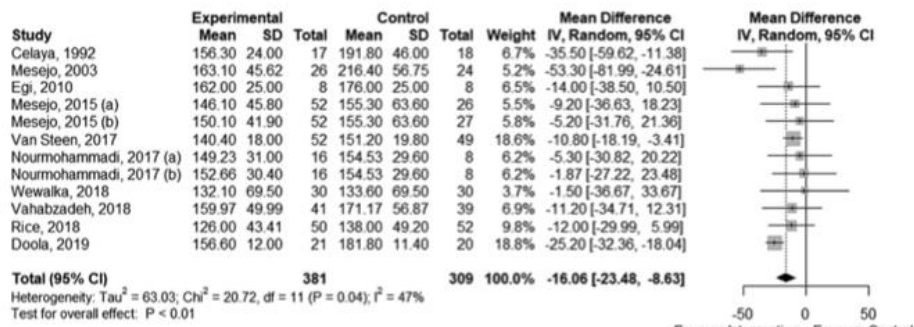
- En 2015, Mesejo et al. (74) ont conduit un essai randomisé multicentrique afin d'évaluer l'impact de différentes formules de nutrition entérale sur les besoins en insuline, le contrôle glycémique et la variabilité glycémique entre autres chez des patients en soins intensifs sous ventilation mécanique présentant des hyperglycémies sous nutrition entérale. Les patients ont été répartis dans 3 groupes : formule spécifique diabète de nouvelle génération (riches en protéines, AGMI, glucides à absorption lente et des AGPI oméga-3 et fibres) A, formule standard B et formule diabétique habituelle C. La variabilité glycémique était calculée en utilisant la déviation standard, l'index de variabilité glycémique et le coefficient de variabilité. Par rapport à la formule B, la formule A a permis de réduire les besoins en insuline, la glycémie plasmatique et la glycémie capillaire de manière significative. Par rapport à la formule C, seule la glycémie capillaire a été significativement réduite. Les deux formules spécifiques ont réduit la variabilité de la glycémie au cours de la première semaine par rapport à la formule standard.

	GROUP A (n = 52)	GROUP B (n = 53)	GROUP C (n = 52)	p value
Administered insulin (IU/day)	19.1 (13.1)	23.7 (40.1) ^a	20.3 (30.1)	<0.05*
Plasma glucose level (mg/dL)	138.6 (39.1)	146.1 (49.9) ^a	143.9 (45.9)	<0.01*
Capillary glucose level (mg/dL)	146.1 (45.8)	155.3 (63.6) ^a	150.1 (41.9) ^{abc}	<0.001 ^a <0.01 ^{abc}
Mean capillary glycemia on ICU day 1 (mg/dL)	147.5 (40.2)	160 (55.5) ^{cd}	145.6 (46.6)	<0.01*
Peak glucose level (mg/dL)	181.3 (52)	193.6 (74.6)	191.3 (65.8)	0.68
Number of capillary glycemia measurements	3605	3523	3557	0.57
Number of measurements per patient/day	5.7 (3.4)	5.81 (3.2)	5.46 (2.9)	0.56
Percentage of controls on 80–150 mg/dL	59 %	57.6 %	59.59 %	0.82
Hypoglycemia (50–80 mg/dL)	53 (1.48 %)	127 (3.63 %) ^{cd}	44 (1.25 %)	<0.05*
Hypoglycemia (<50 mg/dL)	-	4 (0.11 %)	1 (0.02 %)	0.32
Capillary glucose SD	45.83	63.67 ^{cd}	41.98	<0.01*
Glycemic lability index (ICU days 1–28)	0.58 (0.2–1.4)	0.71 (0.3–1.9) ^{cd}	0.44 (0.2–1.2)	<0.05*
Glycemic lability index (ICU days 1–7)	0.27 (0.1–0.7)	0.6 (0.2–1.2) ^{cd}	0.27 (0.2–0.8)	<0.05*
Glycemic variability SD (mg/dL) (ICU days 1–28)	33.6 (18.4)	49.1 (21.5) ^{ab}	41.1 (9.3)	<0.01*
Glycemic variability SD (mg/dL) (ICU days 1–7)	43.2 (4.9)	68.5 (13.5) ^{cd}	42.5 (2.7)	<0.01*
Glycemic CV (%) (ICU days 1–28)	27.9 (5.8)	32.4 (11.2)	27.8 (5.2)	0.13
Glycemic CV (%) (ICU days 1–7)	28.3 (1.9)	42.6 (8.2) ^{cd}	28.4 (2.1)	<0.001*

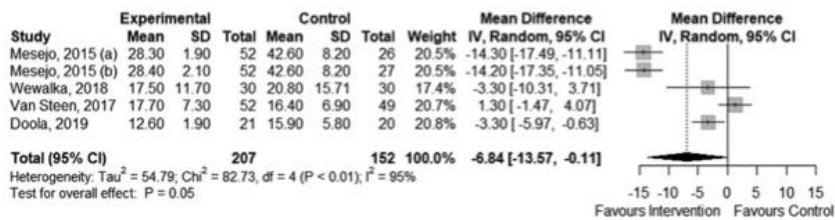
Values are provided as mean (SD) and percentages (%). Asterisks indicate statistical significance
IU, international units, ICU intensive care unit, SD, standard deviation, CV coefficient of variation
^aDifference group A vs. group B
^bDifference group B vs. group C
^cDifference group A vs. group C
^dDifference group B vs. groups A and C

Figure 23 : Résultats de l'étude de Mesejo et al. évaluant l'impact d'une nouvelle formule de nutrition entérale spéciale diabétique comparativement à une formule spécifique habituelle et une formule standard. (74)

(A) Blood Glucose (mg/dL)



(B) Coefficient of Variation (%)



(C) Daily Administered Insulin (UI)

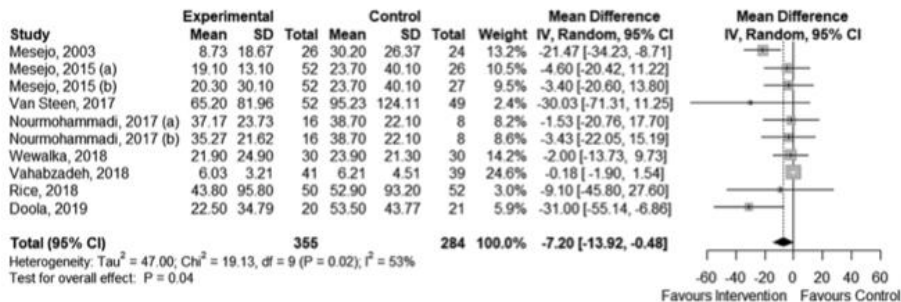


Figure 24 : Diagramme de Forest mettant en évidence la moyenne glycémique (A), le coefficient de variabilité glycémique (B) et la dose quotidienne d'insuline (C) selon le type de formule entérale utilisée. Eckert et al. (78).

Par ailleurs, bien que notre étude n'ait pas permis de mettre en évidence une augmentation significative de la mortalité dans le groupe coefficient de variabilité élevé, la littérature montre des résultats significatifs, comme en témoigne :

- Eslami et al. (59), la revue se basait sur des études analysant variabilité glycémique et mortalité. Même si les études analysées étaient hétérogènes avec probablement des limites méthodologiques et la possibilité d'un biais de déclaration les 12 études ont toutes fait état d'une association significative entre la mortalité et un ou plusieurs des 13 indicateurs de variabilité glycémique utilisés.

- Farrokhi et al. (75), cette étude rétrospective a mis en évidence un lien entre variabilité glycémique élevée et mortalité hospitalière accrue, indépendamment de la présence et de la gravité de l'hyperglycémie ou de l'hypoglycémie pendant le traitement par nutrition parentérale.

La diversité de traitements anti-diabétiques de notre étude ne permettait pas d'étudier l'efficacité de ces derniers en termes de moyenne glycémique et variabilité glycémique. Plusieurs sociétés savantes ont tenté de proposer différentes prises en charge qui sont résumées dans la revue de Drincic et al. (72).

Society	Recommendations
ADA Standard of Medical Care in Diabetes 2017 [1••]	For patients with diabetes—add regular insulin to PN bag, start with 1 unit per 10 g of carbohydrate and adjust daily. Supplement with correctional subcutaneous insulin every 4–6 h
Endocrine Society 2012 [43]	Regular insulin as part of PN and subcutaneous correctional insulin. Separate insulin infusion can be used for dose finding.
Society of Hospital Medicine 2016 glycemic control implementation guide [44]	^a Initially a separate insulin infusion for accurate dose finding. Then regular insulin can be added to subsequent PN bags, supplement with subcutaneous correctional insulin.

^a Preferred regimen

Figure 25 : recommandations de différentes sociétés savantes concernant la gestion de l'hyperglycémie lors de la nutrition parentérale, selon la revue de Drincic et al.

Society	Insulin recommendations		
	Basal	Nutritional	Correction insulin
<i>American Diabetes Association (2017)</i> [1••]	<ul style="list-style-type: none"> Continue prior basal dose If none: Calculate from TDD^a OR NPH/detemir 5 units SubQ every 12 h Glargine 10 units SubQ daily	<ul style="list-style-type: none"> Administer rapid-acting insulin OR regular insulin before each feeding (start with 1 unit for every 10–15 g of carbohydrate, adjust daily)	<ul style="list-style-type: none"> Regular insulin every 6 h for hyperglycemia OR <ul style="list-style-type: none"> Rapid-acting insulin every 4 h for hyperglycemia
<i>Endocrine Society (2012)</i> [43] <i>Society of Hospital Medicine (2016)</i> [44]	<ul style="list-style-type: none"> Accounts for 50% of TDD^a of insulin Glargine SubQ daily OR Detemir SubQ twice daily	<ul style="list-style-type: none"> Administer rapid-acting or short-acting insulin before each bolus administration of EN Accounts for 50% of TDD ^a of insulin Rapid-acting insulin for each bolus	Rapid-acting insulin for each bolus

TDD of insulin may be estimated by utilizing the following weight-based estimates: 0.2–0.3 units per kg per day = ≥ 70 years of age, very lean, very sensitive to insulin, new hyperglycemia; 0.4 units/kg per day = normal body habitus and history of diabetes; 0.5 units/kg per day = overweight and history of diabetes; 0.6–0.8 units/kg per day = obese, on corticosteroids, or known to be insulin-resistant
 SubQ subcutaneous, Rapid-acting insulin aspart, glulisine, lispro

^a TDD total daily dose

Figure 26 : Recommandations de diverses sociétés savantes pour la prise en charge de l'hyperglycémie associée à la nutrition entérale par bolus selon la revue de Drincic et al.

Society	Insulin recommendations		
	Basal	Nutritional	Correction insulin
<i>American Diabetes Association (2017)</i> [1••]	<ul style="list-style-type: none"> Continue prior basal dose If none: Calculate TDD^a of insulin OR Empiric NPH/detemir 5 units SubQ every 12 h Empiric Glargine 10 units SubQ daily	<ul style="list-style-type: none"> Rapid-acting insulin every 4 h (start with 1 unit for every 10–15 g of carbohydrate, adjust daily) OR <ul style="list-style-type: none"> Regular insulin every 6 h (start with 1 unit for every 10–15 g of carbohydrate, adjust daily) 	<ul style="list-style-type: none"> Regular insulin every 6 h OR <ul style="list-style-type: none"> Rapid-acting insulin every 4 h
<i>Endocrine Society (2012)</i> [43]	<ul style="list-style-type: none"> Administer once (glargine/detemir) twice daily (detemir/NPH) 	<ul style="list-style-type: none"> Rapid-acting insulin every 4 h OR <ul style="list-style-type: none"> Short-acting insulin every 6 h 	
<i>Society of Hospital Medicine (2016)</i> [44]	<ul style="list-style-type: none"> Accounts for 40–50% of TDD^a of insulin Glargine SubQ daily OR Detemir SubQ twice daily	<ul style="list-style-type: none"> Accounts for 50–60% of TDD^a of insulin (in divided doses) Rapid-acting insulin every 4 h Short-acting insulin every 6 h	Match with nutritional insulin choice

TDD of insulin may be estimated by utilizing the following weight-based estimates: 0.2–0.3 units per kg per day = ≥ 70 years of age, very lean, very sensitive to insulin, new hyperglycemia; 0.4 units/kg per day = normal body habitus and history of diabetes; 0.5 units/kg per day = overweight and history of diabetes; 0.6–0.8 units/kg per day = obese, on corticosteroids, or known to be insulin-resistant
 SubQ subcutaneous, Rapid-acting insulin aspart, glulisine, lispro

^a TDD total daily dose

Figure 27 : Recommandations de diverses sociétés savantes pour la prise en charge de l'hyperglycémie associée à la nutrition entérale continue selon la revue de Drincic et al.

Aucune des propositions thérapeutiques ci-dessous ne fait l'objet d'un consensus clair et on constate que chaque équipe développe ses propres protocoles sur ce sujet. En découle des études ayant pour objectif de démontrer la supériorité d'un traitement par rapport à un autre.

- Li FF et al. (69), a réalisé un essai randomisé monocentrique comparant la stratégie « perfusion d'insuline sous cutanée en continue » à la stratégie « insuline schéma basal bolus » chez des patients diabétiques sous nutrition parentérale hors soins intensifs. Le critère de jugement principal était la variabilité glycémique calculée sur le MAGE (à partir de données de CGM), la moyenne glycémique et le CV faisaient parties des critères de jugement secondaires. 102 patients ont été inclus. Les résultats ont montré une diminution significative du MAGE dans la stratégie « perfusion d'insuline sous cutanée en continue », de même pour le CV (7,0 +/- 1,9% vs 10,1 +/- 2,4%).

- Strikla et al. (76) en 2016 a réalisé une étude basée sur des modèles mathématiques afin d'évaluer la moyenne glycémique, la variabilité glycémique et les épisodes d'hypoglycémie de patients (fictifs) sous nutrition entérale continue avec degré d'insulinorésistance et insulinopénie variable. L'injection d'insuline lente comparativement à de l'insuline rapide a montré une diminution linéaire de la glycémie capillaire moyenne et du CV ainsi que moins d'épisode d'hypoglycémie, alors que l'injection d'insuline rapide augmentait la variabilité glycémique. Les résultats de l'étude de Stull et al. (77) qui se basait sur la même approche sont similaires.

- En 2018, Fatati et al. (70) publie une étude observationnelle rétrospective longitudinale évaluant l'impact de l'insuline dégludec sur la glycémie moyenne et coefficient de variabilité chez des individus diabétiques de type 2 ou indemnes de tout diabète pour lesquels une nutrition entérale ou parentérale était instaurée. 26 patients ont été inclus. Les données ont été comparées avant mise en place du support nutritionnel et jusqu'à 7 jours après l'instauration. Dans le groupe non diabétique, la glycémie moyenne passait de 151 +/- 47,3 mg/dL à 157 +/- 66mg/dL (soit relative stabilité) et le coefficient de variabilité de 14% à 11%.

Nous pouvons émettre quelques limites concernant notre étude. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, aucun de nos résultats ne peut donc être extrapolés à plus grande échelle. Le caractère rétrospectif explique des données glycémiques parfois insuffisantes avec notamment des données manquantes avant nutrition pour 10 patients. Le coefficient de variabilité a été calculé à partir de glycémies capillaires ponctuelles et non d'un dispositif de CGM. L'adaptation des traitements antidiabétiques (insuliniques ou non) était également non consensuelle et se faisait à la discrétion du service dans lequel était hospitalisé le patient.

Il serait par conséquent intéressant de :

- pouvoir inclure des patients prospectivement, établir des schémas thérapeutiques précis. Cela permettrait à l'aide de l'analyse des courbes glycémiques de déterminer la prise en charge la plus efficiente, puisqu'à l'heure actuelle, aucun schéma thérapeutique ne fait consensus sous nutrition artificielle.
- pouvoir évaluer les courbes glycémiques à l'aide d'un dispositif de mesure continu du glucose. Celui-ci permettrait d'obtenir des données glycémiques en continu, facilitant le suivi, l'adaptation du traitement et l'évaluation de la variabilité glycémique.

- d'évaluer la pertinence d'une insulinothérapie : dans le contexte de nutrition artificielle avec des patients fréquemment dénutris, serait-il plus intéressant de passer rapidement sur un traitement insulinique ? Ou dans le contexte de néoplasie serait-il préférable de favoriser des ADO du fait de l'action anabolisante de l'insuline ?

Conclusion

La prise en charge des patients diabétiques sous nutrition artificielle est complexe. Elle s'intègre généralement dans un contexte de dénutrition. La reprise d'apports caloriques et glucidiques, d'autant plus sous forme liquide, entérale ou parentérale, entraîne un déséquilibre glycémique attendu de prise en charge complexe. Comment améliorer le statut nutritionnel sans déséquilibrer le diabète ? Quelles sont les thérapeutiques à privilégier ?

Notre étude a montré qu'en plus des hyperglycémies connues et constatées sous nutrition artificielle, on notait également une majoration de la variabilité glycémique marqueur développé plus récemment dans le suivi du diabète. Les études les plus récentes montrent un lien entre variabilité glycémique élevée et complications du diabète. Cela nécessite donc de s'intéresser plus finement à ce facteur et de développer des schémas thérapeutiques permettant un équilibre glycémique en limitant la variabilité glycémique.

Références bibliographiques

1. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2017;41(Supplement_1):S13–27.
2. Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères selon Drouin P. et al, *Diabetes and metabolism*, 1999.
3. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, Fosse-Edorh S. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France : Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jul.
4. Fosse-Edorh S, Piffaretti C, Saboni L, Mandereau-Bruno L, Bénézet L, Raimond V, et al. Études Entred : un dispositif pour améliorer la connaissance de l'état de santé des personnes présentant un diabète en France – Premiers résultats de la troisième édition conduite en métropole en 2019. *Bull Epidemiol Hebd*. 2022;(22):383-92. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/22/2022_22_1.html
5. Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *BJA: Br J Anaesth*. 2000;85(1):69–79.
6. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiantes dans le diabète de type 2 – 2021
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405.
8. R. HR, K. PS, Angelyn BM, R. MD, W. NHA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53.
10. Agrawal L, Azad N, Bahn GD, Ge L, Reaven PD, Hayward RA, et al. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia*. 2018;61(2):295–9.
11. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
12. La triade diabète, insuline et cancer, selon Monnier L. et al, 2010.

13. Vicentini M, Ballotari P, Venturelli F, Ottone M, Manicardi V, Gallo M, et al. Impact of Insulin Therapies on Cancer Incidence in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study in Reggio Emilia, Italy. *Cancers*. 2022;14(11):2719.
14. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766–77.
15. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1732–44.
16. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009;52(12):2499–506.
17. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727–48.
18. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus*. 2022;14(7):e26714.
19. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(5):652–9.
20. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(Clin Med (Lond) 14 2014):174–88.
21. Bellomo R, Egi M. What Is a NICE-SUGAR for Patients in the Intensive Care Unit? *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):400–2.
22. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated Mortality Is Not Drug-associated but Linked to Comorbidities. *Am J Med*. 2011;124(11):1028–35.
23. Programme National Nutrition Santé : Dénutrition, une pathologie méconnue en société d'abondance, SFNEP.
24. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte, recommandations HAS 2019.
25. Diagnostic de la dénutrition du sujet âgé, recommandations HAS 2021.
26. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4(11):686–94.
27. Bouteloup C, Thibault R. Arbre décisionnel du soin nutritionnel. *Nutr Clin Métabolisme*. 2014;28(1):52–6.
28. Guide de bonne pratique nutrition artificielle à domicile, SFNCM 2022.

29. Quillot D et al. sous l'égide de la Société Francophone Nutrition clinique et Métabolisme. Traité de nutrition clinique. A tous les âges de la vie. Édition 2016 du Traité de Nutrition Artificielle de l'adulte.
30. Pleva M, Mirtallo JM, Steinberg SM. Hyperglycemic Events in Non-Intensive Care Unit Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pr.* 2009;24(5):626-34.
31. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Lerch M, Eriksen J, et al. Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(11):1221-32.
32. Infantino CAG, González CD, Sánchez R, Presner N. Hyperglycemia and hypoalbuminemia as prognostic mortality factors in patients with enteral feeding. *Nutrition.* 2013;29(3):497-501.
33. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia Is Associated With Adverse Outcomes in Patients Receiving Total Parenteral Nutrition. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2367-71.
34. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C, Directors AS for P and EN (A SPEN) B of, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(1):23-36.
35. Diabète et nutrition artificielle : principes de prise en charge D QUILLIOT 2016.
36. Sanz-Paris A, Hernández JÁ, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero F, León-Sanz M, Martín-Palmero Á, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutrition.* 2017;41:58-67.
37. Hsia E, Seggelke SA, Gibbs J, Rasouli N, Draznin B. Comparison of 70/30 Biphasic Insulin With Glargine/Lispro Regimen in Non-Critically Ill Diabetic Patients on Continuous Enteral Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pr.* 2011;26(6):714-7.
38. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy. *Diabetes Care.* 2009;32(4):594-6.
39. Boughton CK, Bally L, Martignoni F, Hartnell S, Herzig D, Vogt A, et al. Fully closed-loop insulin delivery in inpatients receiving nutritional support: a two-centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):368-77.
40. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Complementary Therapies for Diabetes: The Case for Chromium, Magnesium, and Antioxidants. *Arch Méd Res.* 2005;36(3):250-7.
41. Craig LD, Nicholson S, Silverstone FA, Kennedy RD, Voss AC, Allison S. Use of a reduced-carbohydrate, modified-fat enteral formula for improving metabolic control

and clinical outcomes in long-term care residents with type 2 diabetes: results of a pilot trial. *Nutrition*. 1998;14(6):529–34.

42. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2267–79.

43. Chandran SR, Tay WL, Lye WK, Lim LL, Ratnasingam J, Tan ATB, et al. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):353–62.

44. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603.

45. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–40.

46. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is it Important? How to Measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1094–100.

47. Rodbard D. New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(9):551–65.

48. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S2-5-S2-15.

49. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyzn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;40(7):832–8.

50. Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1615–21.

51. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):502–10.

52. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486–90.

53. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of Glucose Variability on the Long-Term Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1901–3.

54. Malahi AE, Elsen MV, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;107(2):e570–81.
55. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH, et al. A1C Variability Predicts Incident Cardiovascular Events, Microalbuminuria, and Overt Diabetic Nephropathy in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2009;58(11):2649–55.
56. Pan J, Yan X, Li F, Zhang Y, Jiang L, Wang C. Association of glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring with subclinical diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2022;13(2):328–35.
57. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2354–69.
58. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux MC, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care.* 2019;42(4):674–81.
59. Su G, Mi S hua, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1026–32.
60. Marchand L, Reffet S, Vouillarmet J, Cugnet-Anceau C, Disse E, Thivolet C. The 36% coefficient of variation for glucose proposed for separating stable and labile diabetes is clinically relevant: A continuous glucose monitoring-based study in a large population of type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab.* 2019;45(6):598–600.
61. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;295(14):1681–7.
62. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensiv Care Med.* 2011;37(4):583–93.
63. Vantighem MC, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann d'Endocrinol.* 2006;67(4):287–94.
64. Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(2):346–54.
65. Zhu X, Zhao L, Chen J, Lin C, Lv F, Hu S, et al. The Effect of Physical Activity on Glycemic Variability in Patients With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol.* 2021;12:767152.

66. Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, Hirsch IB, Garcia A. Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(1):6–16.
67. Juel CTB, Dejgaard TF, Hansen CP, Storkholm JH, Vilsbøll T, Lund A, et al. Glycemic Control and Variability of Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;106(1):168–73.
68. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Federici MO, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr.* 2014;105(3):273–84.
69. Li F fei, Zhang W li, Liu B li, Zhang D feng, Chen W, Yuan L, et al. Management of glycemic variation in diabetic patients receiving parenteral nutrition by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *Sci Rep.* 2018;8(1):5888.
70. Fatati G, Donato AD, Grandone I, Menicocci P, Mirri E, Prosperini G, et al. Impact of Insulin Degludec in Hospitalized Patients With and Without Type 2 Diabetes Requiring Parenteral/Enteral Nutrition: An Observational Study. *Adv Ther.* 2018;35(6):809–16.
71. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernandez FP, Ramírez-Pérez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs.* 2001;10(4):482–90.
72. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). *Curr Diabetes Rep.* 2017;17(8):59.
73. Kawaguchi Y, Sawa J, Hamai C, Kumeda Y. Differential Effect of Hypoalbuminemia on Hypoglycemia on Type 2 Diabetes Patients Treated with Insulin Glargine 300 U/ml and Insulin Degludec. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1535–41.
74. Mesejo A, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care.* 2015;19(1):390.
75. Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel FJ, Peng L, Newton CA, et al. Glucose Variability is an Independent Predictor of Mortality in Hospitalized Patients Treated with Total Parenteral Nutrition. *Endocr Pr.* 2014;20(1):41–5.
76. Strilka RJ, Stull MC, Clemens MS, McCaver SC, Armen SB. Simulation and qualitative analysis of glucose variability, mean glucose, and hypoglycemia after subcutaneous insulin therapy for stress hyperglycemia. *Theor Biol Méd Model.* 2016;13(1):3.

77. Stull MC, Strilka RJ, Clemens MS, Armen SB. Comparison of Subcutaneous Regular Insulin and Lispro Insulin in Diabetics Receiving Continuous Nutrition. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(1):137–44.

Annexes

Annexe 1

■ Critères de réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire

MÉTHODES (1 seule suffit)	Hommes	Femmes
Force de préhension en kg (dynamomètre)*	< 26	< 16
Vitesse de marche sur 4 mètres en m/s	< 0,8	< 0,8
Indice de surface musculaire en L3 (3 ^e vertèbre lombaire) en cm ² /m ² (scanner, IRM)	52,4	38,5
Indice de masse musculaire en kg/m ² (bio-impédancemétrie)**	7,0	5,7
Indice de masse non grasse en kg/m ² (bio-impédancemétrie)**	< 17	< 15
Masse musculaire appendiculaire en kg/m ² (DEXA)	7,23	5,67

*Voir fiche « Évaluation de la force musculaire (préhension) par dynamométrie » disponible sur www.sfnm.org

**Voir fiche « Évaluation de la composition corporelle par bio-impédancemétrie » disponible sur www.sfnm.org

■ Consensus européen (EWGSOP 2019) définissant la sarcopénie confirmée comme l'association d'une réduction de la force et de la masse musculaires

RÉDUCTION DE LA FORCE MUSCULAIRE (au moins 1 critère)	Hommes	Femmes
5 levers de chaise en secondes	> 15	
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 27	< 16
ET RÉDUCTION DE LA MASSE MUSCULAIRE (au moins 1 critère)***	Hommes	Femmes
Masse musculaire appendiculaire en kg	< 20	< 15
Index de masse musculaire appendiculaire en kg/m ²	< 7	< 5,5

***Les méthodes les plus couramment utilisées dans la littérature pour estimer la réduction de la masse musculaire sont la DEXA et la bio-impédancemétrie. D'autres techniques sont validées pour mesurer la masse musculaire (tels le scanner, l'IRM ou l'échographie musculaire), mais les seuils restent à définir. Concernant l'anthropométrie, un tour de mollet < 31 cm est proposé.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Influence de la nutrition artificielle sur la variabilité glycémique des patients diabétiques : étude rétrospective de 46 patients suivis en 2021 sur le CHU de Limoges

La littérature récente suggère que la mesure de la variabilité glycémique chez les patients diabétiques est un biomarqueur prédictif prometteur de morbi-mortalité cardiovasculaire. Néanmoins, son évolution au cours de la mise en route d'une nutrition artificielle n'a jamais été décrite alors que la nutrition artificielle est à l'origine d'un déséquilibre glycémique rendant l'ajustement des thérapeutiques antidiabétiques complexe.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective sur 46 patients diabétiques suivis en 2021 dans l'unité de Nutrition du CHU de Limoges. Ont été recueillis, les données glycémiques et anthropométriques avant et à l'initiation de la nutrition artificielle ainsi que le type de traitement anti-diabétique. Le calcul de la variabilité glycémique a été réalisé en utilisant le CV à partir de glycémies capillaires ponctuelles.

Résultats : Le CV augmente de 18,7% avant à 27,2% pendant la nutrition artificielle ($p = 0,00055$). Respectivement lors de la nutrition entérale et parentérale, la variation est de 18,7% à 23,2% ($p = 0,0091$) et de 17,5% à 36,5% ($p = 0,0055$). Il n'a pas été identifié de facteurs significativement associés à une variabilité glycémique élevée, cependant notre analyse multivariée laisse penser qu'une dose d'insuline plus importante pourrait contribuer à diminuer le coefficient de variabilité.

Conclusion : Notre étude met en évidence une augmentation de la variabilité glycémique lors de l'instauration d'une nutrition artificielle quel que soit le traitement de départ. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur indépendamment associé à une augmentation du coefficient de variabilité.

Mots-clés : Diabète, nutrition entérale, nutrition parentérale, variabilité glycémique, coefficient de variabilité.

Influence of artificial nutrition on glycemic variability in diabetic patients: retrospective study of 46 patients followed in 2021 at Limoges University Hospital.

Recent literature suggests that measuring glycemic variability in diabetic patients is a promising predictive biomarker of cardiovascular morbidity and mortality. However, its evolution during the introduction of artificial nutrition has never been described, despite the fact that artificial nutrition causes glycemic imbalance, making the adjustment of antidiabetic therapies complex.

Materials and methods: We conducted a retrospective study of 46 diabetic patients followed up in 2021 in the Nutrition Unit of Limoges University Hospital. Glycemic and anthropometric data before and at the start of artificial nutrition were collected, as well as the type of anti-diabetic treatment. Glycemic variability was calculated using the CV from spot capillary glucose levels.

Results: The CV increases from 18.7% before to 27.2% during artificial nutrition ($p = 0.00055$). During enteral and parenteral nutrition respectively, the variation was 18.7% before and 23.2% during initiation ($p = 0.0091$) and 17.5% to 36.5% ($p = 0.0055$). No factors were identified as being significantly associated with high glycemic variability, although our multivariate analysis suggests that a higher insulin dose may contribute to a lower CV.

Conclusion : Our study shows an increase in glycemic variability when artificial nutrition is introduced, whatever the initial treatment. No factor was found to be independently associated with an increase in the CV.

Keywords : Diabetes, enteral nutrition, parenteral nutrition, glycemic variability, coefficient of variability.

